



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320643

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 207/16 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20005903	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.12.03 PCT/US98/25573
(22)	Inng.dag	2000.11.21	(85)	Videreføringsdag	2000.11.21
(24)	Løpedag	1998.12.03	(30)	Prioritet	1998.06.03, US, 87788 1998.09.18, US, 101077
(41)	Alm.tilgj	2001.02.02			
(45)	Meddelt	2006.01.09			
(73)	Innehaver	Amgen Inc, Patent Operations M/S 27-4-A, One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1789, US			
(72)	Oppfinner	GPI NIL Holdings Inc, 222 Delaware Avenue, Wilmington, DE 19801, US Mark H Norman, 130 Venus Street, CA91360 THOUSAND OAKS, US Yong-Qian Wu, Columbia, MD, US Gregory S Hamilton, 6501 Frederick Road, MD21228 CANTONSVILLE, US			
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 6963 St Olavs Plass, 0130 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Heterosykliske forbindelser			
(56)	Anførte publikasjoner	WO A 97 31898 WO A 96 40633 WO A 96 06097 WO A 92 00278			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse omhandler nye N-heterosykliske karboksylsyrer og karboksylsyreisosterer representert ved formel (1), deres fremstilling og anvendelse for å behandle nevrologiske sykdommer inkludert fysisk skadede nerver og nevrodegenerative sykdommer, og for å behandle alopeci og å fremme hårvekst. I nevnte formel er n 1-3; X er enten O eller S; R₁ er valgt fra gruppen som består av C₁-C₉ rett eller forgrenet kjedealkyl, C₂-C₉ rett eller forgrenet kjedealkenyl, aryl, heteroaryl, karbonsykel eller heterosykel; D er en binding eller en C₁-C₁₀ rett eller forgrenet kjedealkyl, C₂-C₁₀ alkenyl eller C₂-C₁₀ alkenyl; R er som definert i søknaden.

Foreliggende oppfinnelse er en nyinnlevering med prioritet til U.S. patentsøknad serienr. 60/087 788 til Hamilton et al., med tittelen "Karboksylysyrer og karboksylyreisosterer av N-heterosykliske forbindelser", innlevert 3. juni 1998, til U.S. patentsøknad serienr. 60/101 077 til Hamilton et al., med tittelen "Karboksylysyrer og karboksylyreisosterer av N-heterosykliske forbindelser", innlevert 18. september 1998.

Foreliggende oppfinnelse omhandler ny karboksylsyre og karboksylyreisosterer av N-heterosykliske forbindelser, deres fremstilling og anvendelse for å behandle nevrologiske sykdommer inkludert fysisk skadde nerver og nevrodegenerative sykdommer, og for å behandle alopeci og å fremme hårvekst.

Det har blitt funnet at picomolare konsentrasjoner av en immunundertrykker så som FK506 og rapamycin stimulerer nevruttvekst i PC12 celler og sensoriske nerver, nemlig dorsal rotganglige celler (DRG'er). Lyons et al., Proc. of Natl. Acad. Sci., 1994 vol. 91, pp. 3191-3195. I eksperimenter på hele dyr har FK506 vært vist å stimulere nerve regenerering etter ansiktsnerveskade, og resulterer i funksjonell bedring hos dyr med hoftenerveskader.

Flere nevrotrofe faktorer som påvirker spesifikke nervepopulasjoner i sentralnervesystemet har blitt identifisert. For eksempel har det vært antatt at Alzheimers sykdom resulterer fra en reduksjon eller tap av nervevekstfaktor (NGF). Det er således blitt foreslått å behandle Alzheimers pasienter med eksogene nervevekstfaktorer eller andre nevrotrofiske proteiner, så som hjerneavledet nervefaktor (BDNF), gliaavledet nervefaktor, ciliar nevrotrofisk faktor og nevtrofin-3 for å øke overlevelsen av degenererende nevronale populasjoner.

Kliniske applikasjoner av disse proteinene i ulike nevrologiske sykdomstilfeller er heftet med problemer i avleveringen og biotilgjengeligheten av store proteiner til mål i nervesystemet. I motsetning til dette er immunundertrykkende medikamenter med nevrotrofisk aktivitet relativt små, og viser utmerket biotilgjengelighet og spesifisitet. Imidlertid utviser immunundertrykkende forbindelser, når de administreres kronisk, et antall med potensielt alvorlige bieffekter inkludert nevrotokisitet, så som forringelse av glomerulær filtrering, og irreversibel interstitial fibrose (Kopp et al., 1991, J. Am. Soc. Nephrol. 1:162); nevrologiske underskudd, så som ufrivillige kramper, eller ikke-spesifikk cerebral angina så som ikke-lokaliserte hodepiner (De Groen et al., 1987, N. Engl. J. Med. 317:861); og vaskulær hypertensjon med komplikasjoner som resulterer av dette (Kahan et al., 1989 N. Engl. J. Med. 32:1725).

I samsvar med dette er det et behov for små molekylforbindelser som er nyttige for nevrotrofiske effekter og for å behandle nevrodegenerative sykdommer.

Hårtap finner sted i forskjellige situasjoner. Disse situasjonene inkluderer mannlig mønster for alopesi, alopesi senilis, alopesi areata, sykdommer som ledsages av hudskader eller tumorer, og systematiske sykdommer så som næringssykdommer og interne sekresjonssykdommer. Mekanismene som fører til hårtap er svært komplisert, men i noen grad kan de tilskrives elding, genetisk disposisjon, 5 aktiveringen av mannlige kjønnshormoner, tapet av blodtilførsel til hårfollikler og hårbunn unormalheter.

De immunundertrykkende medikamentene FK506, rapamycin og syklosporin er godt kjent som kraftige T-cellespesifikke immunundertrykkere, og er effektive mot 10 transplantasjonsavstøtning etter organtransplantasjon. Det har vært rapportert at topisk, men ikke oral, applikasjon av FK506 (Yamamoto et al., J. Invest. Dermatol. 1994, 102, 160-164; Jiang et al., J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 523-525) og syklosporin (Iwabuchi et al., J. Dermatol. Sci. 1995, 9, 64-69) stimulerer hårvekst på en doseavhengig måte. En form for hårtap, alopesi areata, er kjent for å være 15 assosiert med autoimmune aktiviteter; således er topisk administrerte immunmodulerende forbindelser antatt å være effektive i behandlingen av den type hårtap. Hårvekststimulerende effekter av FK506 har vært tema for en internasjonal patentinnlevering som dekker FK506, og strukturer relatert dertil, for hårvekststimulering (Honbo et al., EP 0 423 714 A2). Honbo et al. angir 20 anvendelsen av relativt store trisykliske forbindelser, kjent for sine immunsuppressive effekter, som hårrevitaliserende agens.

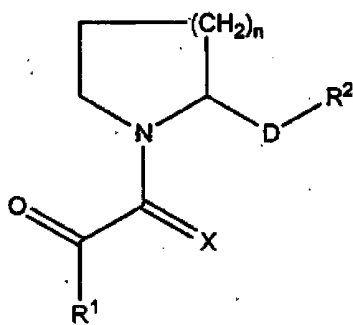
Hårveksten og revitaliserende effekter av FK506 og relaterte agens er angitt i mange U.S. patenter (Goulet et al., U.S. patent nr. 5 258 389; Luly et al., U.S. patent nr. 5 457 111; Goulet et al., U.S. patent nr. 5 532 248; Goulet et al., U.S. 25 patent nr. 5 189 042; og Ok et al., U.S. patent nr. 5 208 241; Rupprecht et al., U.S. patent nr. 5 284 840; Organ et al., U.S. patent nr. 5 284 877). Disse patentene gjør krav på FK506 relaterte forbindelser. Selv om de ikke gjør krav på fremgangsmåter for hårrevitalisering, angir de den kjente anvendelsen av FK506 for å påvirke hårvekst. Lignende til FK506 (og de krevde variantene i Honbo et al. patentet), er 30 forbindelsene som kreves i disse patentene relativt store. Videre er de nevnte patentene relatert til immunmodulerende forbindelser for anvendelse i autoimmunrelaterte sykdommer, der FK506 effektivitet er godt kjent.

Andre U.S. patenter angir anvendelsen av syklosporin og relaterte forbindelser for hårrevitalisering (Hauer et al., U.S. patent nr. 5 342 625; Eberle, U.S. patent nr. 35 5 284 826; Hewitt et al., U.S. patent nr. 4 996 193). Disse patentene omhandler også forbindelser som er nyttige for å behandle autoimmune sykdommer, og angir den kjente anvendelse av syklosporin og relaterte immunundertrykkende forbindelser for hårvekst.

Imidlertid undertrykker pr. definisjon immunundertrykkende forbindelser immunsystemet, og viser også andre toksiske bieffekter. I henhold til dette er det et behov for små molekylforbindelser som er nyttige som hårrevitaliserende forbindelser.

- 5 Foreliggende oppfinnelse omhandler den overraskende oppdagelsen at N-heterosykliske forbindelser som inneholder en karboksylsyre eller karboksylsyreisoster enhet kan være nyttige i behandlingen av neurodegenerative sykdommer, og for å behandle alopesi og relaterte hårtapsykdommer. I samsvar med dette tilveiebringes en ny klasse med forbindelser som inneholder en syreenhet og en isoster derav koblet til 2-karbonet til den N-heterosykliske ringen. Disse forbindelsene stimulerer nerve regenerering og utvekst, og er som sådan nyttige for å behandle nevrologiske sykdommer og neurodegenerative sykdommer. Disse forbindelsene fremmer også hårvekst, og er som sådan nyttige for å behandle hårtapsykdommer. Et foretrukket trekk ved forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen er at de ikke viser noen signifikant immunundertrykkende aktivitet, og/eller er ikke-immunundertrykkende.

En foretrukket utforming av den foreliggende oppfinnelsen er en forbindelse med formel (I):



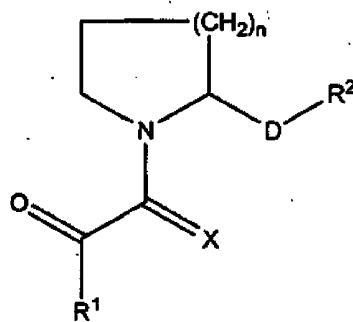
- 20 der
- n er 1-3;
- X er O;
- R_1 er C_1 - C_9 rett eller forgrenet alkylkjede, C_2 - C_9 rett eller forgrenet alkylkjede;
- D er en binding, eller en C_1 - C_{10} rett eller forgrenet alkylenkjede;
- 25 R^2 er tetrazolyl, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ eller $-\text{OH}$;
- forutsatt at når n er 1, X er O, D er en binding, og R^2 er $-\text{CONH}_2$, da er R^1 ikke metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, isopentyl, or 4-metylpentyl; og
- og ytterligere forutsatt at R^1 ikke er metyl når n er 1, X er O, D er en binding og R^2 er cyano.

Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er de hvor verdiene av x , R^1 , D , og R^2 , i formel I har en av de følgende kombinasjoner:

n	X	R^1	D	R^2
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH_2	OH
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	SO_3H
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH_2	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	$CONH_2$
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	$CONH_2$
1	O	1,1-dimetylpropyl	$(CH_2)_2$	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	$(CH_2)_3$	CN
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl

5 Det tilveiebringes også et farmasøytisk preparat omfattende

(i) en forbindelse med formel (I):



10 Eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, eller et solvat av forbindelsen, hvori:

n er 1-3;

X er enten O eller S;

R^1 er C_1 - C_9 rett eller forgrenet alkylkjede, eller C_2 - C_9 rett eller forgrenet alkenylkjede;

15 D er en binding, C_1 - C_{10} rett eller forgrenet alkylkjede, C_2 - C_{10} alkenylkjede, eller C_2 - C_{10} alkynylkjede;

R^2 er tetrazolyl, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₃H eller -OH;

nevnte alkyl, alkenyl, alkylen, alkenylen, eller alkynylen, er valgfritt substituert med en eller flere substituenten valgt fra hydroksy, halo, haloalkyl, tiokarbonyl, alkoksy, alkenoksy, alkylaryloksy, aryloksy, arylalkyloksy, cyano, nitro, imin, alkylamin, aminoalkyl, sulfhydryl, tioalkyl, alkyltio, sulfonyl, C₁-C₆ rett eller forgrenet alkylkjede, C₂-C₆ rett eller forgrenet alkenylkjede or alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, karbocyklus, heterosyklus, and CO₂R⁷ hvori R⁷ er hydrogen, eller C₁-C₉ rett eller forgrenet alkylkjede or C₂-C₉ rett eller forgrenet alkenylkjede; og

10 (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer.

Spesielt foretrukket er preparater omfattende en forbindelse med formel I, hvori n er 1.

Ytterligere foretrukket er preparater hvori verdiene av n, X, R¹, D og R² i formel I tilfredsstillen en av de følgende kombinasjoner:

n	X	R ¹	D	R ²
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	OH
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	SO ₃ H
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₃	CN
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH

15

Preparatet ifølge oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis ytterligere en nevrotrof faktor, fortrinnsvis en nevrotrof faktor valgt fra nevrotrof vekstfaktor, hjerneutledet vekstfaktor, glialutledet vekstfaktor, silial nevrotrof faktor, insulinvekstfaktor og aktive trunkerte derivater derav, sur fibroblastvekstfaktor, basisk

20 fibroblastvekstfaktor, plateletutledet vekstfaktor, neurotrophin-3, og neurotrophin 4/5.

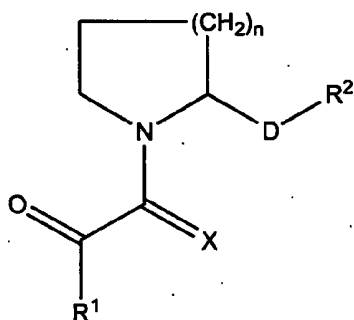
Fortrinnsvis er forbindelsen omfattet av preparatet ifølge oppfinnelsen en ikke-immunundertrykkende forbindelse.

Oppfinnelsen omfatter også en anvendelse av en forbindelse med formel (I) som angitt ovenfor for fremstillingen av et medikament for behandling av en neurologisk sykdom, for stimulering av vekst av skadede perifere nerver, for å fremme
5 nerveregenerering, og/eller for å forhindre nervedegenerering i et pattedyr.

Det er foretrukket at den neurologiske sykdommen i følge anvendelse er valgt fra perifere nevropatis forårsaket av fysisk skade eller sykdomstilstand, fysisk hjerneskade, fysisk skade av ryggmargen, slag assosiert med hjerne skade, og
10 neurologiske sykdommer relatert til nervedegenerering.

Ytterligere er det foretrukket at den neurologiske sykdommen er valgt fra Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateral sclerosis, trigeminal neuralgia, glossafynggeal, neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muskulær dystrofi, progressiv muskulær atrofi, progressive, arvelig bulbar muskulær atrofi,
15 brokkrelatert, revnet eller prolaps- invertebratplatesyndromer, cervical spondylosis, plexustilstander, lungeutstrømningsdestruksjonssyndromer, Gullain-Barré syndrom, og skiatiske nervelesjoner, mest foretrukket Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom eller amyotrof lateral sclerosis.

Endelig angår oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formel I



20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, eller et solvat av forbindelse, hvori:

n er 1-3;

X er enten O eller S;

25 R^1 er C_1-C_9 rett eller forgrenet alkylkjede, eller C_2-C_9 rett eller forgrenet alkenylkjede;

D er en binding, C_1-C_{10} rett eller forgrenet alkylenkjede, C_2-C_{10} alkenylenkjede, or C_2-C_{10} alkynylenkjede;

R^2 er tetrazolyl, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-SO_3H$ eller $-OH$;

nevnte alkyl, alkenyl, alkylene, alkenylene, eller alkynylen, valgfritt er substituert med en eller flere substituenten valgt fra from hydroksy, halo, haloalkyl, tiokarbonyl, alkoksy, alkenoksy, alkylaryloksy, aryloksy, arylalkyloksy, cyano, nitro, imin, alkylamin, aminoalkyl, sulfhydryl, tioalkyl, alkyltio, sulfonyl, C₁-C₆ rett eller forgrenet alkylkjede, C₂-C₆ rett eller forgrenet alkenylkjede or alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, karbocyklus, heterosyklus, og CO₂R⁷ hvori R⁷ er hydrogen, eller C₁-C₉ rett eller forgrenet alkylkjede or C₂-C₉ rett eller forgrenet alkenylkjede, for fremstilling av et medikament for behandling av alopecia og/eller for å fremme hårvekst på et pattedyr.

10 **Kort beskrivelse av tegningene**

Figur 1 er et fotografi av C57 sort 6 mus før de blir barbert for hårregenereringseksperimentet.

Figur 2 er et fotografi av mus behandlet med et transportmiddel etter 6 uker. Figur 2 viser at mindre enn 3 % av det barberte området er dekket med ny hårvekst når transportmiddelet (kontroll) blir administrert.

Figur 3 er et stolpediagram som illustrerer relativ hårvekst på barberte mus behandlet med N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisosterer med 1 µmol pr milliliter tre ganger i uken. Hårvekst ble evaluert etter 14 dager med behandling.

20 "Alkyl" betyr en forgrenet eller ugrenet mettet hydrokarbonkjede som omfatter et upekt antall med karbonatomer. For eksempel inneholder C₁-C₆ rette eller forgrenet alkylhydrokarbonkjede 1 til 6 karbonatomer, og inkluderer, men er ikke begrenset til, substituenten så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, n-heksyl og lignende. Det er også forutsatt som innenfor omfanget til den foreliggende oppfinnelsen at "alkyl" også kan referere til en hydrokarbonkjede hvori et hvilket som helst av karbonatomene av nevnte alkyl eventuelt er erstattet av O, NH, S, eller SH₂. For eksempel kan karbon 2 i n-pentyl bli erstattet med O for å danne propyloksymetyl.

30 "Alkenyl" betyr en forgrenet eller ugrenet umettet hydrokarbonkjede som omfatter et angitt antall med karbonatomer. For eksempel inneholder C₂-C₆ rett eller forgrenet alkenylhydrokarbonkjede, 2 til 6 karbonatomer som har minst en dobbeltbinding, og inkluderer, men er ikke begrenset til, substituenten så som etenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, tert-butenyl, n-pentenyl, n-heksenyl og lignende. Det er også forutsatt som innenfor omfanget til den foreliggende oppfinnelsen at "alkenyl" også kan referere til en umettet hydrokarbonkjede hvori et hvilket som helst av karbonatomene til nevnte alkenyl

eventuelt er erstattet av O, NH, S eller SO₂. For eksempel kan karbon 2 i 4-penten bli erstattet med O for å danne (2-propen)oksymetyl.

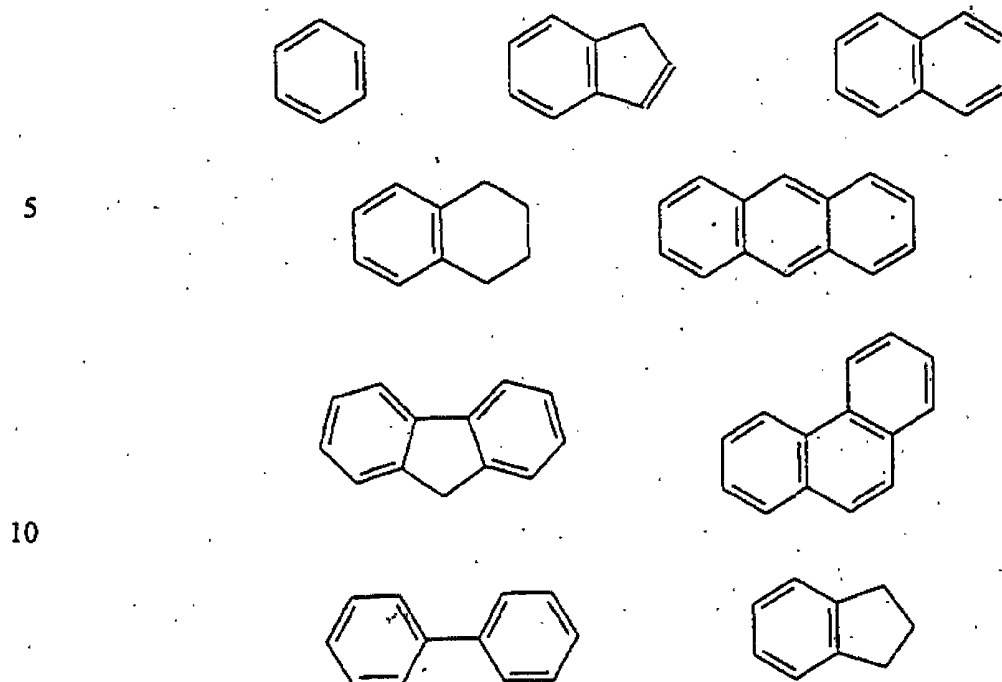
5 "Alkoksy" betyr gruppen -OR, hvori R er alkyl som heri definert. Fortrinnsvis er R en forgrenet eller ugrenet mettet hydrokarbonkjede som inneholder 1 til 6 karbonatomer.

10 Spesifikt refererer begrepet "karbosykel" seg til en organisk syklisk enhet der det sykliske skjelettet er omfattet av karbonatomer, mens begrepet "heterosykel" referer til en organisk syklisk enhet der det sykliske skjelettet inneholder et eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen eller svovel, og som kan eller ikke kan inkludere karbonatomer.

15 Således referer begrepet "karbosykel" seg til en karbosyklisk enhet som inneholder det indikerte antallet med karbonatomer. Begrepet "C₃-C₈ sykloalkyl" refererer derfor til en organisk syklisk substituent der tre til åtte karbonatomer danner en tre, fire, fem, seks, syv eller åtte ring, inkludert for eksempel en syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl eller syklooktylring. Som benyttet heri kan "karbosykel" også referer til to eller flere sykliske ringsystemer som er fusjonert for å danne for eksempel bisyklisk, trisyklisk eller andre lignende broforbundne (bridged) substituenten (for eksempel adamantyl).

20 "Aryl" referer til en aromatisk karbosyklisk gruppe som har en enkelt ring, for eksempel en fenyling; multiple ringer, for eksempel bifenyl; eller multiple kondenserte ringer der minst en ring er aromatisk for eksempel naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, antryl eller fenantryl, som kan være usubstituert eller substituert med en eller flere substituenten som definert over. Substituentene koblet til en fenyling del av en arylenhet i forbindelsene med formel (I) kan ha konfigurasjonen i orto-, meta- eller para- orienteringer.

25 Eksempler på typiske arylenheter kan inkludere, men er ikke begrenset til, det følgende:



- 15 "Aralkyl" referer til alkyl eller alkylene (alkenyl) kjede som er substituert med aryl, heteroaryl, karbocykel eller heterosykel, eller alternativt en eller flere aryl, heteroaryl, karbocykel eller heterosykel(er) som er substituert med alkyl eller alkenyl, det vil si alkyl/alkylene som er substituert med Ar' eller 'Ar som er substituert med alkyl/alkylene'.
- 20 "Heterosykel" refererer til en mettet, umettet eller aromatisk karbocyklisk gruppe som har en enkelt ring, multiple ringer eller multiple kondenserte ringer, og som har minst et heteroatom så som nitrogen, oksygen eller svovel inne i minst en av ringene. "Heteroaryl" refererer til en heterosykel der minst en ring er aromatisk. Enhver av de heterosykliske eller heteroarylgruppene kan være usubstituert, eller
- 25 eventuelt substituert med en eller flere grupper som definert over. Videre kan bi- eller tri- sykliske heteroarylenheter omfatte minst en ring som enten er fullstendig eller delvis mettet.

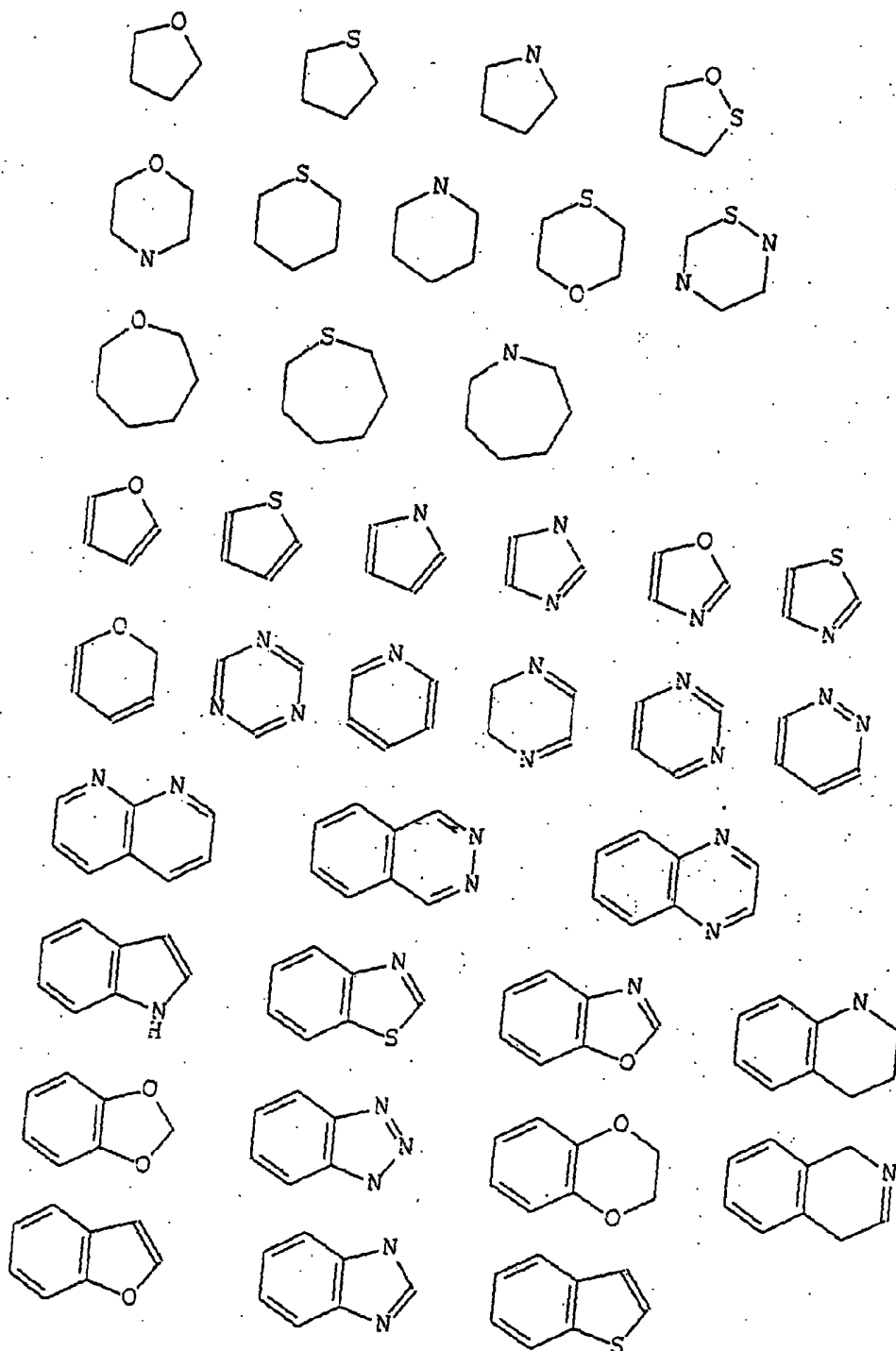
En person med kunnskaper i faget vil forstå at slike heterosykliske enheter kan eksistere i flere isomere former, der alle er omfattet av den foreliggende oppfinnelsen. For eksempel er en 1,3,4-triazinenhet isomer til en 1,2,4-triazingruppe. Slike posisjonsisomere skal vurderes å være innenfor omfanget til

30 den foreliggende oppfinnelsen. På samme måte kan heterosykliske eller

heteroarylgrupper være bundet til andre enheter i forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen. Koblingspunktet/punktene til disse andre enhetene skal ikke konstrueres slik at de er begrensende for omfanget ved oppfinnelsen. Således, ved hjelp av eksempel, kan en pyridylenhet bli bundet til andre grupper gjennom 2-, 3-, eller 4-posisjonen til pyridylgruppen. Alle slike konfigurasjoner skal konstrueres slik at de er innenfor omfanget til den foreliggende oppfinnelsen.

Eksemppler på heterosykliske eller heteroarylenheter kan inkludere, men er ikke begrenset til, det følgende:

5



"Halo" betyr minst en fluor, klor, brom eller jodenhet.

Begrepet "farmasøytisk akseptabelt salt, ester eller solvat" refererer til salt, ester eller solvater av temaforbindelsene som besitter den ønskede farmakologiske aktiviteten, og som verken biologisk eller på annen måte er uønsket. Saltet, esteren eller solvatene kan bli dannet med uorganiske eller organiske syrer så som acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, citrat, camforat, camforsulfonat, sykløpentanpropionat, diglukonat, dodecylsulfat, etansulfonat, fumarat, glukohexanoat, glukonat, glyserofosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroetansulfonat, laktat, maleat, metansulfonat, naftylat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, oksalat, sulfat, tiocyanat, tosylat og undecanoat. Basesalt, ester eller solvater inkluderer ammoniumsalter, alkalimetallsalter så som litium, natrium eller kaliumsalter, alkaliske jordmetallsalter så som kalsium og magnesiumsalter, salt med organiske baser så som disykloheksylaminsalter, N-metyl-d-glukamin, og salter med aminosyrer så som argenin, lysin osv. Videre kan de basiske nitrogeninnholdende gruppene være kvarterniserte med agens så som: 1) lavere alkylhalider, så som butyl, etyl, propyl og butylklorid, bromider og jodider; 2) dialkylsulfater som dimetyl, dietyl, dibutyl og diamylsulfater; 3) langkjedealkyler så som decyl, lauryl, myristyl og stearyl substituert med en eller flere halider så som klorid, bromid og jodid; og 4) aralkylhalider som benzyl og fenetyl bromid og andre.

Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen kan inneha minst et asymmetrisk senter, og kan således fremstilles som en blanding av stereoisomerer eller som individuelle enantiomerer eller diastereomerer. De individuelle stereoisomerene kan oppnås ved å benytte et optisk aktivt utgangsmateriale, ved å løse opp en racemisk eller ikke-racemisk blanding av et intermediat ved et passende trinn på syntesen, eller ved oppløsning av forbindelsen med formel (I). Det skal forstås at de individuelle stereoisomerene, så vel som blandinger (racemiske og ikke-racemiske) av stereoisomerer, er omfattet av omfanget til den foreliggende oppfinnelsen. S-stereoisomerer ved atom 1 med formel I er den mest foretrukne utformingen av oppfinnelsen.

"Stereoisomerer" er isomere som skiller seg fra hverandre bare ved måten atomene er arrangert i rommet på.

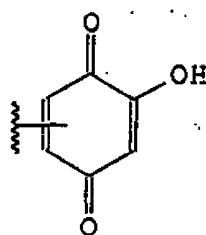
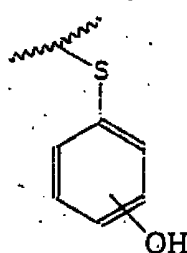
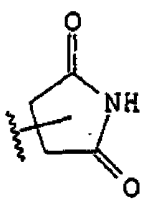
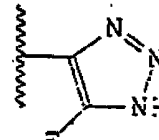
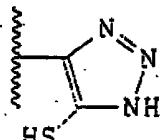
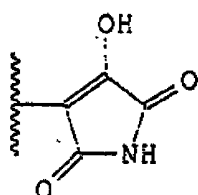
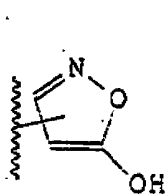
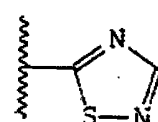
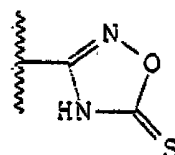
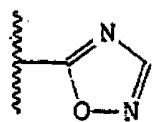
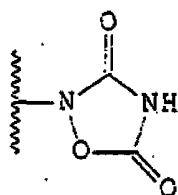
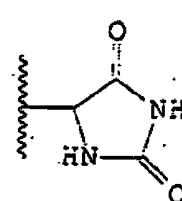
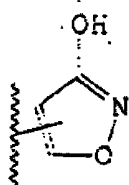
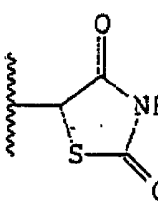
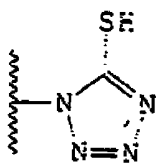
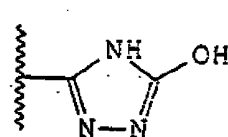
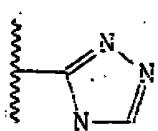
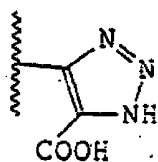
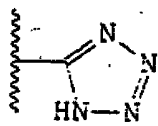
"Isomerer" er ulike forbindelser som har den samme molekylformelen, og inkluderer sykliske isomerer så som (iso) indol og andre isomere former av sykliske enheter.

"Enantiomerer" er et par med stereoisomerer som er ikke-superimposable speilbilder av hverandre.

"Diastereoisomerer" er stereoisomerer som ikke er speilbilder av hverandre.

"Racemisk blanding" betyr en blanding som inneholder like deler med individuelle enantiomerer. "Ikke-racemisk blanding" er en blanding som inneholder ulike deler med individuelle enantiomerer eller stereoisomerer.

5 "Isosterer" er ulike forbindelser som har ulik molekylformel, men som viser samme eller lignende egenskaper. For eksempel er tetrazol en isoster av karboksylsyre fordi den etterligner egenskapene til karboksylsyre, selv om de begge har svært ulike molekylformler. Tetrazol er en av mange mulige isostere erstatninger for karboksylsyre. Andre karboksylsyreisosterer som er betraktet i den foreliggende oppfinnelsen inkluderer -OH, -SO₃H, -SO₂HNR³, -PO₂(R³)₂, -CN, -PO₃(R³)₂, -OR³,
10 -SR³, -NHCOR³, -N(R³)₂, -CON(R³)₂, -CONH(O)³, -CONHNHSO₂R³, -COHNSO₂R³ og -CONR³CN. I tillegg kan karboksylsyreisosterer inkludere 5-7 medlemskarbonykler eller heterosykliske som inneholder en hvilken som helst kombinasjon av CH₂, O, S eller N, i et hvilket som helst kjemisk stabilt oksidasjonstrinn, der et hvilket som helst av atomene i nevnte ringstruktur eventuelt
15 er substituert i en eller flere posisjoner. De følgende strukturene er ikke begrensende eksempler på karbonykliske og heterosykliske isosterer.



Det skal forstås at der kjemisk substitusjon er indikert, vil den kjemiske substituenten som er valgt danne en tilstrekkelig stabil forbindelse.

Begrepet "forhindre nevrodegenerering" som benyttet heri, inkluderer evnen til å inhibere eller hindre nevrodegenerering i pasienter som nylig er diagnostisert for å ha en nevrodegenerativ sykdom, eller som har risiko for å utvikle en ny degenerativ sykdom, og for å inhibere eller hindre ytterligere nevrodegenerering i pasienter som allerede lider av, eller har symptomer på, en nevrodegenerativ sykdom når forbindelsene blir gitt samtidig.

Begrepet "behandling" som benyttet heri, dekker enhver behandling av en sykdom og/eller tilstand i et dyr, spesielt et menneske, og inkluderer:

- (i) å hindre en sykdom og/eller tilstand fra å oppstå i et subjekt som kan være predisponert for sykdommen og/eller tilstanden, men ikke har blitt diagnostisert til å ha den;
- (ii) å inhibere sykdommen og/eller tilstanden, det vil si å hindre dens utvikling; eller
- (iii) å lette sykdommen og/eller tilstanden, det vil si å forårsake regresjon av sykdommen og/eller tilstanden.

Systemet som benyttes i å navngi forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen er vist under, ved å benytte en forbindelse med formel I som et eksempel.

En forbindelse i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, spesielt formel I, hvor n er 1, X er O, D er en binding, R₁ er 1,1-dimetylpropyl- og R₂ er -CN, blir navngitt (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarbonitril.

"Alopesi" refererer til sviktende hårvekst og delvis eller fullstendig tap av hår, inkludert uten begrensning, androgen alopesi (mannlig mønster for skallethet), toksisk alopesi, alopesi senilis, alopesi areata, alopesi pelada og trichotillomani. Alopesi oppstår når pilarsyklusen blir forstyrret. Det mest vanlige fenomenet er en forkorting av hårveksten, eller anagen fase, som skyldes opphør av celleproliferasjon. Dette resulterer i en tidlig start på den katagene fasen, og konsekvent et stort antall av hår i telogen fase, der folliklene blir koblet fra hudpapilla, og hårene faller ut. Alopesi har et antall med etiologier, inkludert genetiske faktorer, elding, lokale og systemiske sykdommer, febrile tilstander, mentalt stress, hormonelle problemer og sekundæreffekter av medikamenter.

"Pilarsyklus" refererer til livssyklusen til hårfollikler, og inkluderer tre faser:

- (1) den anagene fasen, perioden med aktiv hårvekst der, i den grad hodebunnhår er omfattet, varer i omkring tre til fem år;

(2) den katagene fasen, perioden der veksten stopper og follikelatrofien, i den grad hodebunnhår er omfattet, varer omkring en til to uker; og

(3) den telogene fasen, restperioden der håret progressivt separeres og til sist faller ut, som, i den grad langt hodebunnhår er omfattet, varer omkring tre til fire måneder.

Normalt er 80 til 90 % av folliklene i den anagene fasen, mindre enn 1 % er i den katagene fasen og resten er i den telogene fasen. I den telogene fasen er håret uniformt i diameter med en lett oppsvulmet, ikke-pigmentert rot. I motsetning til dette har håret i den anagene fasen en stor farget svull ved sin rot.

10 "Fremme hårvekst" refererer til å opprettholde, indusere, stimulere, akselerere eller revitalisere spiredyktigheten til hår.

"Behandle alopeci" refererer til:

(i) å hindre alopeci i et dyr som kan være predisponert for alopeci; og/eller

(ii) å inhibere, retardere eller redusere alopeci; og/eller

15 (iii) å fremme hårvekst; og/eller

(iv) å forlenge den anagene fasen til hårsyklusen; og/eller

(v) å konvertere vellushår til vekst som terminalhår. Terminalhår er grovt, pigmentert, langt hår der knollen på hårfolliklene er plassert dypt nede i dermis. Vellushår på den annen side, er fint, tynt, ikke-pigmentert kort hår der hårknollen er lokalisert overflatisk i dermis. Etersom alopeci utvikler seg, endrer hårene seg fra terminal til vellustype.

Begrepet "nevrotrof" som benyttet heri, inkluderer uten begrensning, evnen til å stimulere nevronal regenerering eller vekst, og/eller evnen til å hindre eller behandle neurodegenerering.

25 Begrepet "ikke-immunsuppressive" refererer til den manglende evnene forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen har til å trigge en immunrespons når de sammenlignes med kontroll, så som FK506 eller syklosporin A. Assay for å bestemme immunsuppresjon er vel kjent for personer med ordinære kunnskaper i faget. Spesifikke ikke-begrensende eksempler på vel kjente assay inkluderer PMA og OKT3 assay, hvori mitogener blir benyttet for å stimulerer proliferasjon av humane perifere blodlymfocytter (PBC). Forbindelser tilsatt til slike assaysystemer blir vurdert for sin evne til å inhibere slik proliferasjon.

Foreliggende oppfinnelse omhandler den overraskende oppdagelsen at karboksylsyre eller karboksylsyreisostere forbindelser er nevrotrof, og er i stand til

å behandle alopeci. I samsvar med dette tilveiebringes en ny klasse med forbindelser. Et foretrukket trekk ved forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen er at de ikke viser noen signifikant immunundertrykkende aktivitet.

5 Foretrukne forbindelser i den foreliggende oppfinnelsen inneholder karboksylsyreenheter og andre isostere erstatninger for karboksylsyreenheter, der flere eksempler er spesifisert heri. Andre isostere erstatninger for karboksylsyreenheter, kjent for personer med kunnskaper i faget medisinsk kjemi, er innenfor omfanget av oppfinnelsen, dersom ikke annet er spesifisert.

10 Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen kan periodisk bli administrert til en pasient som gjennomgår behandling for nevrologiske sykdommer, eller andre tilstander, der det er ønskelig å stimulerer nevronal regenerering og vekst, så som ulike perifere nevrologiske og nevrologiske sykdommer relatert til nevrodegenerering. Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen kan også bli administrert i pattedyr annet enn mennesker, for å behandle ulike
15 pattedyrnevrologiske sykdommer.

De nye forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen viser en utmerket grad av nevroτροφisk aktivitet. Denne aktiviteten er nyttig i stimuleringen av skadde nevroner, promoteringen av nevronal regenerering, hindringen av nevrodegenerering og i behandlingen av flere nevrologiske sykdommer som er kjent
20 for å være assosiert med nevronal regenerering og perifere nevrologiske sykdommer. De nevrologiske sykdommene som kan bli behandlet inkluderer, men er ikke begrenset til: trigeminal neuralgi, glossofaryngeal neuralgi, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muskeldystrofi, amyotrofisk lateral sklerose, progressiv muskelatrofi, progressiv
25 bulbær arvelig muskelatrofi, brokk (herniated), sprukket eller prolapsset invertebrat disksyndromer, cervikal spondylose, pleksussykdommer, brystutpust destruksjonssyndromer, perifer nevrologi så som de forårsaket av bly, dapson, blodmidd (ticks), "prophyria", eller Gullain-Barré syndrom, Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom.

30 Den ovennevnte diskusjonen som omhandler utnyttelsen og administreringen av forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen, kan også anvendes på de farmasøytiske sammensetningene i den foreliggende oppfinnelsen.

Begrepet "farmasøytisk akseptabel bærer" som benyttet heri, refererer til en hvilken som helst bærer, fortynningsmiddel, tilsetningsstoff, suspenderende agens, smørende agens, adjuvans, transportmiddel, avleveringssystem, emulgerende
35 midler, oppløsningsmidler, absorberende midler, konserveringsmidler, overflateaktive stoffer, fargestoffer, aromastoffer eller søtstoffer.

I disse hensikter kan forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen bli administrert oralt, parenteralt, med inhalasjonsspray, topisk, rektalt, nasalt, bukalt, vaginalt eller

via et implantert reservoar i doseformuleringer som inneholder tradisjonelle ikke-toksiske farmasøytisk akseptable bærere, adjuvanser og transportmidler. Begrepet parenteral som benyttet heri, inkluderer subkutane, intravenøse, intramuskulære, intraperitoneale, intratekale, intraventrikulære, intrasternal og intrakranial injeksjon eller infusjonsteknikker.

For oral administrering kan forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen bli tilveiebrakt i en hvilken som helst passende doseringsform som er kjent i faget. For eksempel kan sammensetningene bli inkorporert i tabletter, pulvere, granuler, kuler, tyggbare pastiller, kapsler, væsker, vandige suspensjoner eller oppløsninger, eller lignende doseringsformer, ved å benytte tradisjonelt utstyr og teknikker som er kjent i faget. Tablettedoseringsformer er foretrukket. Tabletter kan inneholde bærere så som laktose og maisstivelse og/eller smørende agens så som magnesiumstearat. Kapsler kan inneholde fortynningsmidler inkludert laktose og tørket maisstivelse. Vandige suspensjoner kan inneholde emulgerende midler og suspenderende agens, kombinert med den aktive bestanddelen.

Når man fremstiller doseringsformer som inkorporerer sammensetningene i henhold til oppfinnelsen, kan forbindelsene også bli blandet med tradisjonelle tilsetningsstoffer så som bindemidler, inkludert gelatin, pregelatinert stivelse og lignende; smøremidler så som hydrogenerte vegetabiliske oljer, stearinsyre og lignende; fortynningsmidler så som laktose, mannose og sukrose; disintegranter så som karboksymetylcellulose og natriumsstivelse glykolat; suspenderende agens så som povidon, polyvinylalkohol og lignende; absorberende midler så som silikondioksid; konserveringsmidler så som metylparaben, propylparaben og natriumbenzoat; overflateaktive stoffer så som natriumlaurylsulfat, polysorbat 80 og lignende; fargestoffer så som F.D. & C. fargestoffer og laker; aromastoffer og søtningsmidler.

De farmasøytiske preperatene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan også utnytte kontrollert frigivelsesteknologi. Således kan for eksempel de oppfunne forbindelsene bli inkorporert i en hydrofob polymermatriks for kontrollert frigivelse over en periode på dager. Slike kontrollerte frigivelsesfilmer er vel kjent i faget. Spesielt foretrukket er transdermale avleveringssystemer. Andre eksempler på polymerer som vanligvis utnyttes i denne hensikt, og som kan bli benyttet i den foreliggende oppfinnelsen, inkluderer ikke degraderbar etylen-vinylacetat kopolymer og degraderbar melkesyre-glykolsyre kopolymerer, som kan bli benyttet eksternt eller internt. Visse hydrogeler så som poly(hydroksyetylmetakrylat) eller poly(vinylalkohol) kan også være nyttige, men for kortere frigivelsessykluser enn de andre polymerfrigivelsessystemer, så som de som er nevnt over.

For å være effektive terapeutisk som sentralnervesystemmålforbindelser, bør forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen raskt penetrere blod-hjernebarrieren

når de administreres perifert. Forbindelser som ikke kan penetrere blod-hjernebarrieren kan effektivt bli administrert via en intraventrikkulær vei, eller andre passende avleveringssystemer som er passende for administrering til hjernen.

5 Forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan bli administrert i form av sterile injiserbare prepareringer, for eksempel som sterile injiserbare vandige eller oljeaktige suspensjoner. Disse suspensjonene kan bli formulert i henhold til teknikker som er kjent i faget ved å benytte passende dispergerende eller fuktende agens og suspenderende agens. De sterile injiserbare prepareringene kan også være sterile injiserbare løsninger eller suspensjoner i ikke-toksiske parenteralt-akseptable forbindingsmidler eller løsningsmidler, for eksempel som løsninger i 10 1,3-butandiol. Blant akseptable transportmidler og løsningsmidler som kan bli benyttet er vann, Ringer's løsning og isoton natriumkloridløsning. I tillegg blir sterile, fikserte oljer tradisjonelt benyttet som løsningsmidler eller suspenderende medium. I denne hensikt kan enhver blandet fiksert olje bli benyttet, inkludert 15 syntetiske mono- eller di-glyserider. Fettsyrer så som oleinsyre og dens glyseridderivater, inkludert olivenolje og lakserolje, spesielt i sine polyoksyetylerter versjoner, er nyttige i fremstillingen av injiserbare løsninger. Disse oljeløsningene eller suspensjonene kan også inneholde langkjedede alkoholfortynningsmidler eller dispergerende agens.

20 Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen kan også bli administrert rektalt i form av stikkpiller. Disse sammensetningene kan fremstilles ved å blande medikamentet med et passende ikke-irriterende tilsetningsstoff, som er fast ved romtemperatur, men flytende ved rektaltemperatur og derfor vil smelte i rektum for å frigi medikamentet. Slike materialer inkluderer kakaosmør, bivoks og 25 polyetylglykoler.

Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen kan også bli administrert topisk, spesielt når tilstandene som skal behandles involverer områder eller organer som enkelt er tilgjengelig ved topisk applikering, inkludert nevrologiske sykdommer i 30 øyet, huden, eller lavere del av fordøyelsessystemet. Passende topiske formuleringer kan enkelt fremstilles for hvert av disse områdene.

For topisk applikering på øyet, eller øyeanvendelsene, kan forbindelsene bli formulert som mikroniserte suspensjoner i isoton, pH-justert steril saltløsning eller fortrinnsvis, som løsninger i isoton, pH-justert steril saltløsning, enten med eller uten konserveringsmidler som benzyalkoniumklorid. Alternativt for 35 øyeanvendelsene kan forbindelsene bli formulert som en salve så som petrolatum.

For topisk påføring på huden kan forbindelsene formuleres i en passende salve som inneholder forbindelsen suspendert eller løst opp i for eksempel en blanding med en eller flere av det følgende: mineralolje, flytende petrolatum, hvit petrolatum, propylenglykol, polyoksyetylen polyoksypropylenforbindelse, emulsifiserende voks

og vann. Alternativt kan forbindelsene blir formulert i et passende hudvann eller krem som inneholder den aktive bestanddelen suspendert eller løst opp i for eksempel en blanding av en eller flere av det følgende: mineralolje, sorbitan monostearat, polysorbat 60, cetylestervoks, cetearylalkohol, 2-octyldodekanol, benzylalkohol og vann.

Topisk påføring for nedre intestinaltrakt kan utføres i en rektal stikkpilleformulering (se over) eller i en passende klysterformulering.

Dosenivåer i størrelsesorden på omkring 0,1 mg til omkring 10000 mg av den aktive bestanddelforbindelsen er nyttige i behandlingen av ovennevnte tilstander, med foretrukne nivåer på omkring 0,1 mg til omkring 1000 mg. Mengden aktiv bestanddel som kan bli kombinert med bærermaterialene for å fremstille en enkeltdoseform vil variere avhengig av verten som behandles, og den spesielle administrasjonsveien. Vanligvis vil in vitro dose-effekt resultater tilveiebringe nyttig veiledning med hensyn til passende dose for pasientadministrering. Studier i dyremodeller er også til hjelp. Vurderingene for å bestemme passende doseringsnivåer er vel kjent i faget.

Det skal imidlertid forstås at et spesifikt dosenivå for en spesiell pasient vil avhenge av ulike faktorer, inkludert aktiviteten til den spesifikke forbindelsen som benyttes, alder, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, administreringstid, utskillelshastighet, medikamentkombinasjon og alvorlighetsgraden av den spesielle sykdommen som skal behandles, og administrasjonsvei.

For effektivt å behandle alopeci eller fremme hårvekst, må forbindelsene som benyttes i de oppfunne fremgangsmåtene og de farmasøytiske sammensetningene, raskt påvirke målområdene. I denne hensikt blir forbindelsene fortrinnsvis administrert topisk på huden.

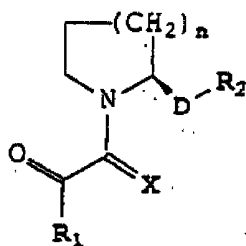
For topisk påføring på huden kan forbindelsene bli formulert i passende salver som inneholder forbindelsene suspendert eller oppløst i for eksempel blandinger med en eller flere av det følgende: mineralolje, flytende petrolatum, hvit petrolatum, propylenglykol, polyoksyetylen polyoksypropylenforbindelse, emulsifiserende voks og vann. Alternativt kan forbindelsene bli formulert i passende hudvann eller kremer som inneholder den aktive bestanddelen suspendert eller oppløst i for eksempel en blanding av en eller flere av det følgende: mineralolje, sorbitan monostearat, polysorbat 60, cetylestervoks, cetearylalkohol, 2-octyldodekanol, benzylalkohol og vann.

Forbindelsene kan bli administrert med andre hårrevitaliserende agent. Spesifikke dosenivåer for andre hårrevitaliserende agens vil avhenge av faktorene som tidligere er satt fram, og effektiviteten av medikamentkombinasjonen. Andre

administrasjonsveier som er kjent i det farmasøytiske faget er også omfattet av den foreliggende oppfinnelsen.

Det beskrives en rekke forbindelser, inkludert slike som er omfattet av den foreliggende oppfinnelse i tabell I, II og III.

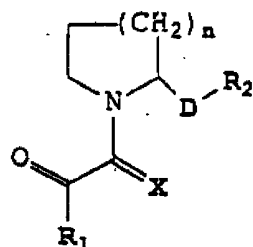
5 TABELL I



D er en binding og R₂ er COOH,

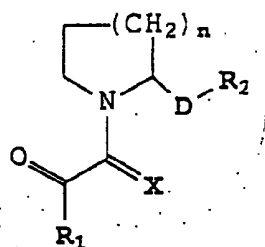
10	Nr.	X	n	R ₁
	1	O	1	3,4,5-trimetylfenyl
	2	O	2	3,4,5-trimetylfenyl
	3	O	1	tert-butyl
	4	O	3	tert-butyl
15	5	O	1	syklopentyl
	6	O	2	syklopentyl
	7	O	3	syklopentyl
	8	O	1	sykloheksyl
	9	O	2	sykloheksyl
20	10	O	3	sykloheksyl
	11	O	1	sykloheptyl
	12	O	2	sykloheptyl
	13	O	3	sykloheptyl
	14	O	1	2-tienyl
25	15	O	2	2-tienyl
	16	O	3	2-tienyl
	17	O	1	2-furyl
	18	O	2	2-furyl
	19	O	3	2-furyl
30	20	O	3	fenyl
	21	O	1	1,1-dimetylpentyl
	22	O	2	1,1-dimetylheksyl
	23	O	3	etyl

Tabell II



Nr.	X	n	R ₁	D	R ₁
24	S	1	1,1-dimetyl propyl	CH ₂	COOH
25	S	1	1,1-dimetyl propyl	binding	COOH
26	O	1	1,1-dimetyl propyl	CH ₂	OH
27	O	1	1,1-dimetyl propyl	binding	SO ₃ H
28	O	1	1,1-dimetyl propyl	CH ₂	CN
29	O	1	1,1-dimetyl propyl	binding	CN
30	O	1	1,1-dimetyl propyl	binding	tetrazolyl
31	S	1	fenyl	(CH ₂) ₂	COOH
32	S	1	fenyl	(CH ₂) ₃	COOH
33	S	2	fenyl	CH ₂	COOH
34	O	1	1,1-dimetyl propyl	binding	CONH ₂
35	O	2	1,1-dimetyl propyl	binding	CONH ₂
36	S	2	2-furyl	binding	CONH ₂
37	O	2	propyl	(CH ₂) ₂	PO ₃ H ₂
38	O	1	propyl	(CH ₂) ₃	COOH
39	O	1	tert-butyl	(CH ₂) ₄	COOH
40	O	1	metyl	(CH ₂) ₅	COOH
41	O	2	Fenyl	(CH ₂) ₆	COOH
42	O	2	3,4,5-trimetoksy-fenyl	CH ₂	COOH
43	O	2	3,4,5-trimetoksy-fenyl	CH ₂	tetrazolyl

Tabell III



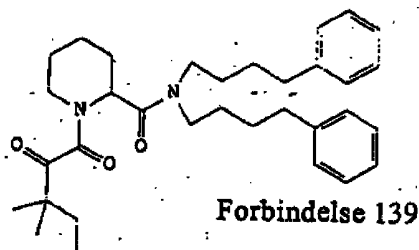
5

	Nr.	n	X	D	R ₂	R ₁
	44	1	S	binding	COOH	fenyl
	45	1	O	binding	COOH	α-metylbenzyl
10	46	2	O	binding	COOH	4-metylbenzyl
	47	1	O	binding	tetrazol	benzyl
	48	1	O	binding	SO ₃ H	α-metylbenzyl
	49	1	O	CH ₂	COOH	4-metylbenzyl
	50	1	O	binding	SO ₂ HNMe	benzyl
15	51	1	O	binding	CN	α-metylbenzyl
	52	1	O	binding	PO ₃ H ₂	4-metylbenzyl
	53	2	O	binding	COOH	benzyl
	54	2	O	binding	COOH	α-metylbenzyl
	55	2	O	binding	COOH	4-metylbenzyl
20	56	2	S	binding	COOH	3,4,5-trimetoksyfenyl
	57	2	O	binding	COOH	sykloheksyl
	58	2	O	binding	PO ₂ HEt	i-propyl
	59	2	O	binding	PO ₃ HPropyl	etyl
	60	2	O	binding	PO ₃ (Et) ₂	metyl
25	61	2	O	binding	OMe	tert-butyl
	62	1	O	binding	OEt	n-pentyl
	63	2	O	binding	OPropyl	n-heksyl
	64	1	O	binding	OButyl	sykloheksyl
	65	1	O	binding	OPentyl	syklopentyl
30	66	1	O	binding	OHeksyl	n-heptyl
	67	1	O	binding	SMe	n-oktyl
	68	1	O	binding	SEt	n-nonyl
	69	2	O	binding	SPropyl	2-indolyl
	70	2	O	binding	SButyl	2-furyl
35	71	2	O	binding	NHCOMe	2-tiazolyl
	72	2	O	binding	NHCOEt	2-tienyl
	73	1	O	CH ₂	N(Me) ₂	2-pyridyl
	74	1	O	(CH ₂) ₂	N(Me)Et	1,1-dimetylpropyl
	75	1	O	(CH ₂) ₃	CON(Me) ₂	1,1-dimetylpropyl
40	76	1	O	(CH ₂) ₄	CONHMe	1,1-dimetylpropyl
	77	1	O	(CH ₂) ₅	CONHEt	1,1-dimetylpropyl
	78	1	O	(CH ₂) ₆	CONHPropyl	1,1-dimetylpropyl
	79	1	O	binding	CONH(O)Me	benzyl
	80	1	O	binding	CONH(O)Et	α-metylfenyl
45	81	1	O	binding	CONH(O)Propyl	4-metylfenyl

	82	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	benzyl
	83	1	O	binding	COOH	α-metylfenyl
	84	1	O	binding	COOH	4-metylfenyl
	85	1	O	CH ₂	COOH	1,1-dimetylpropyl
5	86	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	1,1-dimetylbutyl
	87	1	O	(CH ₂) ₃	COOH	1,1-dimetylfenyl
	88	1	O	(CH ₂) ₄	COOH	1,1-dimetylheksyl
	89	1	O	(CH ₂) ₅	COOH	1,1-dimetyletyl
	90	1	O	(CH ₂) ₆	COOH	iso-propyl
10	91	1	O	(CH ₂) ₇	COOH	tert-butyl
	92	1	O	(CH ₂) ₈	COOH	1,1-dimetylpropyl
	93	1	O	(CH ₂) ₉	COOH	benzyl
	94	1	O	(CH ₂) ₁₀	COOH	1,1-dimetylpropyl
	95	1	O	C ₂ H ₂	COOH	sykloheksylmetyl
15	96	1	O	2-OH, Et	COOH	1,1-dimetylpropyl
	97	1	O	2-butylen	COOH	1,1-dimetylpropyl
	98	1	S	i-Pro	COOH	1,1-dimetylpropyl
	99	1	S	tert-Bu	COOH	fenyl
	100	2	O	2-nitro-heksyl	COOH	1,1-dimetylpropyl
20	101	1	O	(CH ₂) ₂	CN	1,1-dimetylpropyl
	102	1	O	(CH ₂) ₃	CN	1,1-dimetylpropyl
	103	3	O	binding	CONHNHSO ₂ Me	benzyl
	104	3	O	binding	CONHNHSO ₂ Et	α-metylfenyl
	105	3	O	binding	CONHSO ₂ Me	4-metylfenyl
25	106	1	O	binding	CONHNHSO ₂ Et	fenyl
	107	2	O	binding	CON(Me)CN	α-metylfenyl
	108	1	O	binding	CON(Et)CN	4-metylfenyl
	109	1	O	(CH ₂) ₂	COOH	metyl
	110	1	O	(CH ₂) ₃	COOH	etyl
30	111	1	O	(CH ₂) ₄	COOH	n-propyl
	112	1	O	(CH ₂) ₅	COOH	t-butyl
	113	1	O	(CH ₂) ₆	COOH	pentyl
	114	1	O	(CH ₂) ₇	COOH	heksyl
	115	1	O	(CH ₂) ₈	COOH	septyl
35	116	1	O	(CH ₂) ₉	COOH	oktyl
	117	1	O	C ₂ H ₂	COOH	sykloheksyl
	118	2	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
40	119	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	120	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	121	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl

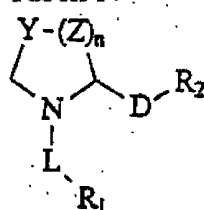
	122	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	123	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
5	124	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	125	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	126	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
10	127	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	128	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
15	129	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	130	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	131	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
20	132	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	133	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
25	134	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	135	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
	136	1	O	binding	FORMEL	1,1-dimetylpropyl
30	137	1	O	binding	COOH	1,1-dimetylpropyl
	138	2	O	binding	COOH	1,1-dimetylpropyl

Det beskrives også en forbindelse 139.



Karboksylysyrer og isoestere av N-heterosykliske forbindelser som også viser de bemerkelsesverdige nevrotrofe- og hårveksteffektene i henhold til den foreliggende oppfinnelsen, er vist under i tabell IV:

Tabell IV



Cdp.	n	D	R ₂	L	R ₁
A/137	1	binding	COOH	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
B/138	2	binding	COOH	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
C	1	binding	COOH	SO ₂	benzyl
D/26	1	CH ₃	OH	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
E/30	1	binding	tetrazol	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
F/29	1	binding	-CN	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
G/35	2	binding	CONH ₂	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl

der Y og Z begge er karbon for forbindelser A-G,

H	1	binding	COOH	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl
I	1	binding	COOH	1,2-dioksoetyl	1,1-dimetylpropyl

der Z er S for forbindelse H og

der Y er S for forbindelse I.

Forbindelsene, ifølge oppfinnelsen, kan bli administrert med andre nevrotrofe agens så som nevrotrofisk vekstfaktor, hjerneavledet vekstfaktor, glialavledet vekstfaktor, cilienevrotrofisk faktor, insulinvekstfaktor og aktive trunkerte derivater derav, surfibroblast vekstfaktor, basisk fibroblast vekstfaktor, blodplateavlede vekstfaktorer, nevrotopin-3 og nevrotopin 4/5. Dosenivået av andre nevrotrofiske medikamenter vil avhenge av faktorene som tidligere er satt fram, og den nevrotrofiske effektiviteten til medikamentsammensetningen.

Det skal forstås at et spesifikt dosenivå for en hvilken som helst pasient vil avhenge av ulike faktorer, inkludert aktiviteten til den spesifikke forbindelsene som benyttes, alderen, kroppsvekt, generell helse, kjønn, diett, tidspunktet for administrasjon, utskilleleshastighet, medikamentkombinasjon og alvorligheten av den spesielle sykdommen eller sykdommer som blir behandlet, og administrasjonsvei.

MPTP modell for Parkinsons sykdom i mus.

MPTP skade av dopaminerge nevroner i mus ble benyttet som en dyremodell for Parkinsons sykdom. Fire uker gamle hann CD1 hvite mus ble dosert i.p. med 30 mg/kg med MPTP i 5 dager. De oppfunne forbindelsene (4 mg/kg) eller transportmiddel, ble administrert s.c. sammen med MPTP i 5 dager, så vel som i ytterligere 5 dager, etterfulgt av opphør av MPTP behandling. Ved 18 dager etter MPTP behandling ble dyrene avlivet og striata ble dissekert og homogenisert. Immunfarging ble utført på saggital og koronal hjernesnitt ved å benytte anti-tyrosin hydroksylase Ig for å beregne overlevelse og gjenvinning av dopaminerge nevroner. I dyr behandlet med MPTP og transportmiddel ble det observert et vesentlig tap av funksjonelle dopaminerge terminaler sammenlignet med ikke-skadede dyr. I en annen protokoll ble testforbindelser administrert bare etter MPTP-indusert skade. Deretter, etter at dyrene var behandlet med MPTP i 5 dager, gikk det ytterligere 3 dager før starten på oral medikamentbehandling dag 8. Dyr ble behandlet med de oppfunne forbindelsene (0,4 mg/kg), administrert oralt, en gang pr. dag i 5 dager totalt. På dag 18 ble dyrene avlivet og analysert som beskrevet over.

Tabell V presenterer prosent gjenvinning av dopaminerge nevroner i de første (samtidig dosering) paradigme i dyr som mottok karboksylsyre eller karboksylsyreisoster forbindelser i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

Tabell V under viser de bemerkelsesverdige nevroregenererende effektene til karboksylsyren eller karboksylsyreisosterrelaterte forbindelsene, som illustrerer den nevrotrofiske evnen til karboksylsyreisosterer som en klasse, som viser at skadde dyr som mottar karboksylsyre eller karboksylsyreisoster forbindelser tilveiebringer en merkbar gjenvinning av TH-fargede dopaminerge nevroner.

Tabell V – MPTP nevrodegenerativ modell

	% Gjenvinning
Forbindelse A	26,7 %
Forbindelse B	ND
Forbindelse C	24,4 %
Forbindelse D	23,2 %
Forbindelse E	19,6 %
Forbindelse F	34,1 %
Forbindelse G	46,5 %
Forbindelse H	14,0 %
Forbindelse I	ND

Prosent striatal innervasjonstetthet ble kvantifisert i hjernesnitt med et anti-tyrosin hydroksylase immunglobulin, som er indikativt for funksjonelle dopaminerge nevroner. Den striatale innervasjonstettheten på 23 % for dyr forbehandlet bare med

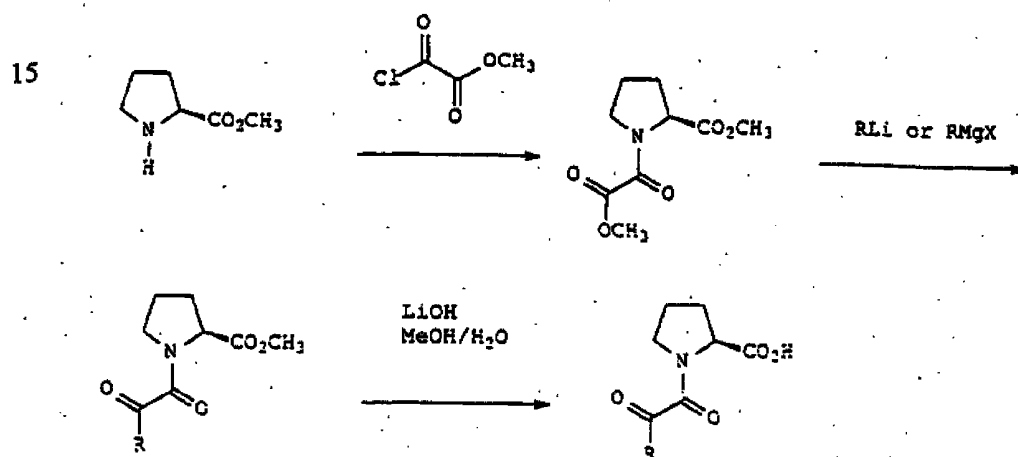
med 0,4 mg/kg med en oppfunnet forbindelse oralt under behandling, noe som indikerer betydelig nervegenerering etter induksjon av MPTP avledede skader.

Alle polymolekylvekter er gjennomsnittlige molekylvekter. Alle prosenter er basert på vektprosenten til det endelige avleveringssystemet eller formuleringen fremstilt, med mindre annet er indikert, og alle summer er lik 100 % regnet på vekt.

Eksempler

Forbindelsene, ifølge oppfinnelsen, kan bli fremstilt ved flere ulike syntetiske sekvenser som utnytter etablerte kjemiske transformasjoner. En generell vei å presentere forbindelsene på er beskrevet i skjema I. N-glykosylprolinderivater kan fremstilles ved å reagere L-prolin metylester med metyloksalyklorid som vist i skjema I. De resulterende oksamatene kan bli reagert med ulike karbonnukleofiler for å oppnå forbindelser benyttet i den foreliggende oppfinnelsen.

Skjema I



Eksempel I (forbindelse 137)

Syntese av (2S)-1-(3,3-dimetyl-1,2-dioksopentyl)-2-pyrrolidinkarboksylat.

a. Syntese av (2S)-1-(1,2-diokso-2-metoksyetyl)-2-pyrrolidinkarboksylat.

5 En løsning med L-prolin metylesterhydroklorid (3,08 g; 18,60 mmol) i tørr metylenklorid ble kjølt ned til 0°C og behandlet med trietylamin (3,92 g; 38,74 mmol; 2,1 ekv.). Etter røring ble den dannede vellingen under en nitrogenatmosfære i 15 minutter, ble en løsning med metyloksalyklorid (3,20 g; 26,12 mmol) i metylenklorid (45 ml) tilsatt dråpevis. Den resulterende blandingen ble rørt ved 0°C i 1,5 timer. Etter filtrering for å fjerne faststoff ble den organiske fasen vasket med 10 vann, tørket over MgSO₄ og konsentrert. Den rå resten ble rensset på silicagelkolonne, eluert med 50 % etylacetat i heksan for å oppnå 3,52 g (88 %) av produktet som en rødaktig olje. Blanding av cis-trans amidrotamerer; data for transrotamer gitt. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,93 (dm, 2H); 2,17 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 15 3,71 (s, 3H); 3,79, 3,84 (s, 3H total); 4,86 (dd, 1H, j = 8,4, 3,3).

b. Syntese av metyl (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarboksylat.

En løsning med metyl (2S)-1-(1,2-diokso-2-metyoksyetyl)-2-pyrrolidinkarboksylat (2,35 g; 10,90 mmol) i 30 ml med tetrahydrofuran (THF) ble kjølt ned til -78°C og behandlet med 14,2 ml med en 1,0 ml løsning med 1,1-dimetylpropyl 20 magnesiumklorid i THF. Etter røring av den resulterende homogene blandingen ved -78°C i 3 timer, ble blandingen helt over i mettet ammoniumklorid (100 ml) og ekstrahert inn i etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med vann, tørket og konsentrert, og det rå materialet som ble oppnådd ved fjerning av løsningsmiddelet 25 ble rensset på en silicagelkolonne, eluert med 25 % etylacetat i heksan for å oppnå 2,10 g (75 %) av oksamat som en fargeløs olje. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,88 (t, 3H); 1,22, 1,26 (s, 3H hver); 1,75 (dm, 2H); 1,87-2,10 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,52 (dm, 1H, J = 8,4, 3,4).

c. Syntese av (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarboksylsyre (forbindelse 137).

30 En blanding av metyl (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarboksylat (2,10 g; 8,23 mmol), 1 N LiOH (15 ml) og metanol (50 ml) ble rørt ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur over natt. Blanding ble surgjort til pH 1 med 1 N HCl, fortynnet med vann og ekstrahert i 100 ml med 35 metylenklorid. Det organiske ekstraktet ble vasket med saltløsning og konsentrert for å avlevere 1,33 g (87 %) av snøhvitt fast stoff som ikke krevde ytterligere rensing. ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H); 1,22, 1,25 (s, 3H hver); 1,77 (dm, 2H);

2,02 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3, 53 (dd, 2H, J = 10,4, 7,3); 4,55 (dd, 1H, J = 8,6, 4,1).

Skjema II

5	1) Isobutyl klorformat/trietylamin	1) Dimetylformat oksalylklorid
		(34)
10	dimetylformamid, varme	
	(29)	(30)

15

Oppfunne forbindelser som inneholder broforbundede ringer kan bli syntetisert ved å benytte de ovennevnte syntetiske skjemaene ved å substituere substratene som inneholder de N-heterosykliske ringstrukturene med sammenlignbare substrater som inneholder broforbundede ringstrukturer.

20 **Eksempel 2**

Syntese av (2S)-1-(1,2-diookso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarboksamid (forbindelse 34).

Isobutyl klorformat (20 mmol, 2,7 ml) ble tilsatt til en løsning som inneholder (2S)-1-(1,2-diookso-3,3-dimetylpentyl)-2-
25 pyrrolidinkarboksylsyre (4,89 g, 20 mmol) (fra eksempel 1) i 50 ml metylenklorid ved -10°C med røring. Etter 5 minutter ble ammoniakk tilsatt dråpevis (20 mmol, 10 ml med 2 M etylalkoholløsning).

Reaksjonen ble varmet opp til romtemperatur etter røring ved -10°C i 30 minutter. Blandingen ble fortynnet med vann, og ekstrahert i 200 ml metylenklorid. Det organiske ekstraktet ble konsentrert og videre
30 renses ved silicagel for å gi 4,0 g med produktet som et hvitt fast stoff (81,8 % utbytte). ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,91 (t, 3H, J = 7,5); 1,28 (s, 6H hver); 1,63-1,84 (m, 2H); 1,95-2,22 (m, 3H); 2,46 (m, 1H); 3,55-3,67 (m, 2H); 4,67 (t, 1H, J = 7,8); 5,51-5,53 (br, 1H, NH); 6,80 (br, 1H,
35 NH).

Eksempel 3**Syntese av (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarbonitril (forbindelse 29).**

5 Til en løsning med 0,465 ml DMF (6 mmol) i 10 ml acetonitril ved 0°C ble det tilsatt 0,48 ml (5,5 mmol) med oksalyklorid. Et hvitt presipitat ble umiddelbart dannet, og ble etterfulgt av gassutvikling. Når denne var fullstendig ble en løsning med 1,2 g (5 mmol) med (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarboksamid (fra eksempel 2) i 2,5 ml acetonitril tilsatt. Når blandingen ble homogen ble 0,9 ml (11 mmol) pyridin tilsatt. Etter 5 minutter ble blandingen 10 fortennet i vann og ekstrahert med 200 ml etylacetat. Det organiske laget ble konsentrert og videre rensert på silicagel for å gi 0,8 g produkt som et hvitt fast stoff (72 % utbytte). ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H, J = 7,5); 1,22 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,80 (m, 2H); 2,03-2,23 (m, 4H); 3,55 (m, 2H); 4,73 (m, 1H).

Eksempel 4

15 **Syntese av (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidintetrazol (forbindelse 30).**

En blanding med (2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetylpentyl)-2-pyrrolidinkarbonitril (222 mg, 1 mmol) (fra eksempel 3), NaN₃ (81 mg, 1,3 mmol) og NH₄Cl (70 mg, 1,3 mmol) i 3 ml DMF ble rørt ved 130°C i 16 timer. Blandingene ble konsentrert og 20 rensert ved silicagel for å oppnå 200 mg produkt som et hvitt fast stoff (75,5 % utbytte). ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,88 (t, 3H, J = 7,5); 1,22 (s, 6H); 1,68 (m, 2H); 2,05-2,36 (m, 3H); 2,85 (m, 1H); 3,54 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 5,40 (m, 1H).

Eksempel 5**In vivo hårgenereringstest med C57 sorte 6 mus.**

25 C57 sorte 6 mus ble benyttet for å demonstrere de hårrevitaliserende egenskapene til de N-heterosykliske karboksylsyrene eller karboksylsyreisosterene. Det refereres nå til figurene 1 og 2 i tegningene, C57 sorte 6 mus, omkring 7 uker gamle, fikk et areal på omkring (50 x 10⁻³m) x (50 x 10⁻³m) (2 inches by 2 inches) på deres "hindquarters" barbert for å fjerne alt eksisterende hår. Man var forsiktig for ikke å 30 kutte eller forårsake skader på de underliggende dermale lagene. Dyrene var i anagen vekstfase, som indikert ved den rosaaktige fargen på huden. Vi refererer nå til fig. 2, der fire dyr pr. gruppe ble behandlet med topisk administrering med 20 % propylenglykol transportmiddel (fig. 2), eller neuroimmunofilin FKBP ligander oppløst i transportmiddelet. Dyrene ble behandlet med transportmiddelet eller 35 neuroimmunofilinligander hver 48. time (3 påføringer totalt i løpet av 5 dager), og hårveksten ble tillatt å fortsette i 6 uker. Hårvekst ble kvantitert ved prosent barbert areal som ble dekket av ny hårvekst i løpet av denne tidsperioden.

Fig. 2 viser at dyr behandlet med transportmiddel bare viste små mengder med hårvekst i lapper eller små tufter, med mindre enn 3 % av det barberte området dekket med ny hårvekst.

I motsetning til dette viser fig. 3 at dyr behandlet i 2 uker med de N-heterosykliske karboksylsyreforbindelsene, det vil si forbindelse A (137), forbindelse B (138), og forbindelse G (35), viste dramatisk hårvekst som dekket mer enn 25 % av det barberte arealet i alle dyrene for to av forbindelsene.

Fig. 3 viser den relative hårveksten på barberte C57 sorte 6 mus 14 dager etter at de var behandlet med en av tre N-heterosykliske karboksylsyrer eller karboksylsyreisosterer. Musene hadde en $(50 \times 10^{-3} \text{ m}) \times (50 \times 10^{-3} \text{ m})$ (2 x 2 inches) region på sin bakpart som var barbert for å fjerne alt hår. Forsiktighet ble utvist for ikke å kutte eller forårsake skader i de underliggende dermale lagene. Forbindelser med en konsentrasjon på 1 μmol pr. milliliter ble forsiktig påført det barberte området på musene (5 mus pr. gruppe) 3 ganger pr. uke. Hårvekst ble evaluert 14 dager etter initiering av medikamentbehandling. Den relative skalaen for å vurdere hårvekst er som følger:

- 0 = ingen vekst;
- 1 = begynnende vekst i små tufter;
- 2 = hårvekst som dekker < 25 % av det barberte området;
- 3 = hårvekst som dekker > 25 % av det barberte arealet, men mindre enn 50 % av det barberte arealet;
- 4 = hårvekst som dekker mer enn > 50 % av barbert areal, men mindre enn 75 % av barbert areal;
- 5 = fullstendig hårvekst på barbert areal.

Eksempel 6

Et hudvann (lotion) som omfatter den følgende sammensetningen kan fremstilles.

	(%)
95 % etanol	80,0
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	10,0
α -tokoferolacetat	0,01
Etylenoksid (40 mol) addukter av hardnet lakserolje	0,5
Renset vann	9,0
Parfyme og fargestoff	q.s

- 5 I 95 % etanol blir det tilsatt en N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, α -tokoferolacetat, etylenoksid (40 mol) addukter av hardnet lakserolje, parfyme og fargestoff. Den resulterende blandingen blir rørt og oppløst, og renset vann bli tilsatt til blandingen for å oppnå et gjennomsiktig flytende hudvann.
- 10 5 ml av hudvannet kan påføres en eller to ganger pr. dag på et sted der det er markert skallethet eller alopeci.

Eksempel 7

Et hudvann som omfatter den følgende sammensetningen som vises kan fremstilles.

	(%)
95 % etanol	80,0
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	0,005
Hinokitol	0,01
Etylenoksid (40 mol) addukter av hardnet lakserolje	0,5
Renset vann	19,0
Parfyme og fargestoff	q.s

- 15 I 95 % etanol blir det tilsatt en N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, hinokitol, etylenoksid (40 mol) addukter av hardnet lakserolje, parfyme og fargestoff. Den resulterende blandingen blir rørt og renset vann blir tilsatt i blandingen for å danne et gjennomsiktig flytende hudvann.

Hudvannet kan påføres ved spraying en til fire ganger pr. dag på et sted som viser markert skallethet eller alopeci.

Eksempel 8

- 5 En emulsjon kan fremstilles fra A fase og B fase som har de følgende sammensetningene.

(A fase)	(%)
Hvalvoks	0,5
Ketanol	2,0
Petrolatum	5,0
Squalan	10,0
Polyoksyetylen (10 mol) monostearat	2,0
Sorbitan monooleat	1,0
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	0,01
(B fase)	(%)
Glyserin	10,0
Renset vann	69,0
Parfyme, fargestoff og konserveringsmidler	q.s

A fasen og B fasen er henholdsvis varmet og smeltet, og opprettholdt ved 80°C. Begge fasene blir deretter blandet og kjølt ned under røring til normal temperatur for å oppnå en emulsjon.

- 10 Emulsjonen kan bli påført ved spraying en til fire ganger pr. dag på et sted som har markert skallethet eller alopeci.

Eksempel 9

En krem kan fremstilles fra A fase og B fase som har de følgende sammensetningene.

(A fase)	(%)
Flytende parafin	5,0
Cetostearylalkohol	5,5
Petrolatum	5,5
Glyserin monostearat	33,0
Polyoksyetylen (20 mol) 2-oktyldodecyleter	3,0
Propylparaben	0,3
(B fase)	(%)
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	0,8
Glyserin	7,0
Dipropylenglykol	20,0
Polyetylenglykol 4000	5,0
Natriumheksametafosfat	0,005
Renset vann	44,895

- 5 A fasen blir varmet og smeltet, og opprettholdt ved 70°C. B fasen blir tilsatt i A fasen og blandingen blir rørt for å oppnå en emulsjon. Emulsjonen blir deretter kjølt ned for å oppnå en krem.

Kremen kan påføres en til fire ganger pr. dag på et sted som har markert skallethet eller alopesi.

Eksempel 10

En væske som omfatter den følgende sammensetningen kan fremstilles.

	(%)
Polyoksyetylenbutyleter	20,0
Etanol	50,0
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	0,001
Propylenglykol	5,0
Polyoksyetylen hardnet lakseroljederivat (etylenoksid 80 mol addukter)	0,4
Parfyme	q.s
Renset vann	q.s

- 5 Til etanol blir det tilsatt polyoksypropylenbutyleter, propylenglykol, polyoksyetylen hardnet lakserolje, en N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster og parfyme. Den resulterende blandingen ble rørt, og renset vann ble tilsatt i blandingen for å oppnå en væske.

Væsken kan påføres en til fire ganger pr. dag på et sted som har markert skallethet eller alopesi.

10 **Eksempel 11**

En sjampo som omfatter den følgende sammensetningen kan fremstilles

	(%)
Natriumlaurylsulfat	5,0
Trietanolamin laurylsulfat	5,0
Betaine lauryldimetylaminoacetat	6,0
Etylenglykoldistearat	2,0
Polyetylenglykol	5,0
En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster	5,0
Etanol	2,0
Parfyme	0,3
Renset vann	69,7

I 69,7 med rensset vann blir det tilsatt 5,0 g med natriumlaurylsulfat, 5,0 g med trietanolamin laurylsulfat, 6,0 g med betain lauryldimetyl-aminoacetat. Deretter oppnås en blanding ved å tilsette 5,0 g med en N-heterosyklisk karboksylsyre eller
5 karboksylsyreisoster, 5,0 g med polyetylenglykol, og 2,0 g med etylenglykol distearat til 2,0 g med etanol etterfulgt av røring, og 0,3 g med parfyme bli suksessivt tilsatt. Den resulterende blandingen blir varmet og deretter kjølt ned for å oppnå en sjampo.

Sjampoen kan bli benyttet på hodebunnen en eller to ganger pr. dag.

10 **Eksempel 12**

En pasient lider av alopeci senilis. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter behandling.

15 **Eksempel 13**

En pasient lider av mannlig mønster alopeci. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter behandlingen.

20 **Eksempel 14**

En pasient lider av alopeci areata. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter behandlingen.

25 Eksempel 15

En pasient lider av hårtap forårsaket av hudskader. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter behandlingen.

30 Eksempel 16

En pasient lider av hårtap forårsaket av tumorer. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter behandlingen.

35 Eksempel 17

En pasient lider av hårtap forårsaket av en systematisk sykdom, så som spiseforstyrrelser eller en indre sekresjonsskade. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter
5 behandlingen.

Eksempel 18

En pasient lider av hårtap forårsaket av kjemoterapi. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne
10 sted etter behandlingen.

Eksempel 19

En pasient lider av hårtap forårsaket av stråling. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster, eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme, kan bli administrert til pasienten. Økt hårvekst antas å finne sted etter
15 behandlingen.

Eksempel 20

En pasient lider av en nevrodegenerativ sykdom. En N-heterosyklisk karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller en farmasøytisk sammensetning som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten vil
20 bedre sin tilstand eller bli frisk.

Eksempel 21

En pasient lider av en nevrologisk sykdom. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som inneholder det samme blir administrert. Det antas at
25 pasienten oppnår bedring i tilstanden eller blir frisk.

Eksempel 22

En pasient lider av slag. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.
30

Eksempel 23

En pasient lider av Parkinsons sykdom. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.
35

Eksempel 24

En pasient lider av Alzheimers sykdom. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.

Eksempel 25

- 5 En pasient lider av perifer nevropati. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.

Eksempel 26

- 10 En pasient lider av amyotrofisk lateral sklerose. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.

Eksempel 27

- 15 En pasient lider av en spinalskade. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir administrert. Det antas at pasienten bedrer sin tilstand eller blir frisk.

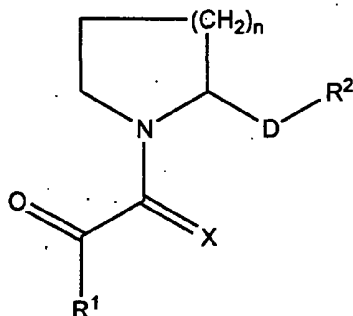
Eksempel 28

- 20 En pasient har en risiko for å lide av nevrodegenerativ sykdom eller nevrologisk sykdom. En karboksylsyre eller karboksylsyreisoster av en N-heterosyklisk ring eller farmasøytiske sammensetninger som omfatter det samme blir profylaktisk administrert. Det antas at pasienten blir forhindret fra noen eller alle effektene av sykdommen eller skaden, eller signifikant bedrer sin tilstand eller blir frisk i forhold til pasienter som ikke ble forbehandlet.

- 25 Oppfinnelsen har således blitt beskrevet, det vil være åpenbart at det samme kan bli variert på mange måter. Slike variasjoner skal ikke anses å avvike fra ånden og omfanget til oppfinnelsen, og alle slike modifikasjoner er ment å være inkludert innenfor området til de følgende kravene.

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel (I):



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, eller et solvat av forbindelsen, hvori:

n er 1-3;

X er O;

R¹ er C₁-C₉ rett eller forgrenet alkylkjede;

D er en binding eller en C₁-C₁₀ rett eller forgrenet alkylenkjede;

10 R² er tetrazolyl, -CONH₂, -CN, -SO₃H eller -OH;

forutsatt at når n er 1, X er O, D er en binding, og R² er -CONH₂, da er R¹

ikke metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, isopentyl, or 4-metylpentyl; og

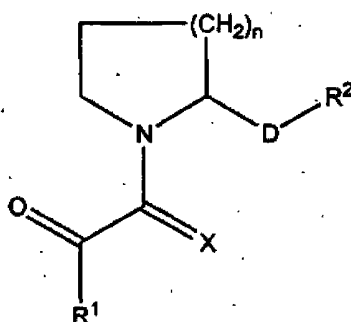
og ytterligere forutsatt at R¹ ikke er metyl når n er 1, X er O, D er en binding og R² er cyano.

15 2. Forbindelse i følge krav 1, hvori verdiene av n, X, R¹, D og R² i formel I tilfredsstillter en av de følgende kombinasjoner:

n	X	R ¹	D	R ²
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	OH
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	SO ₃ H
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₃	CN
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl

3. Farmasøytisk preparat omfattende:

(i) en forbindelse med formel (I):



5

Eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, eller et solvat av forbindelsen, hvori:

n er 1-3;

X er enten O eller S;

10

R¹ er C₁-C₉ rett eller forgrenet alkylkjede, eller C₂-C₉ rett eller forgrenet alkenylkjede;

D er en binding, C₁-C₁₀ rett eller forgrenet alkylkjede, C₂-C₁₀ alkenylkjede, eller C₂-C₁₀ alkynylkjede;

R² er tetrazolyl, -COOH, -CONH₂, -CN, -SO₃H eller -OH;

15

nevnte alkyl, alkenyl, alkylen, alkenylen, eller alkynylen, er valgfritt substituert med en eller flere substituenten valgt fra hydroksey, halo, haloalkyl, tiokarbonyl, alkoksy, alkenoksy, alkylaryloksy, aryloksy, arylalkyloksy, cyano, nitro, imin, alkylamin, aminoalkyl, sulfhydryl, tioalkyl, alkyltio, sulfonyl, C₁-C₆ rett eller forgrenet alkylkjede, C₂-C₆ rett eller forgrenet alkenylkjede or alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, karbocyklus, heterosyklus, and CO₂R⁷ hvori R⁷ er hydrogen, eller C₁-C₉ rett eller forgrenet alkylkjede or C₂-C₉ rett eller forgrenet alkenylkjede; and

20

(ii) en farmasøytisk akseptabel bærer.

25

4. Preparat ifølge krav 3, hvori n er 1.

5. Preparat ifølge krav 3, hvori verdiene av n, X, R¹, D og R² i formel I tilfredsstillende en av de følgende kombinasjoner:

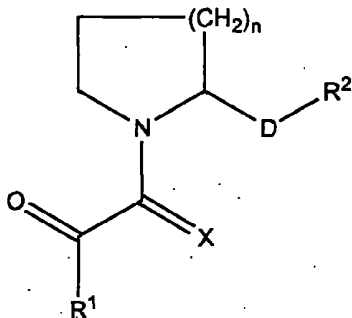
n	X	R ¹	D	R ²
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	OH
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	SO ₃ H
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₃	CN
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH

5 6. Preparat ifølge hvilket som helst av kravene 3-5, hvori preparatet ytterligere omfatter en nevrotrof faktor..

10 7. Preparat ifølge krav 6, hvori nevnte ytterligere nevrotrofe faktor er valgt fra nevrotrof vekstfaktor, hjerneutledet vekstfaktor, glialutledet vekstfaktor, silial nevrotrof faktor, insulinvekstfaktor og aktive trunkerte derivater derav, sur fibroblastvekstfaktor, basisk fibroblastvekstfaktor, plateletutledet vekstfaktor, neurotropin-3, og neurotropin 4/5.

8. Preparat ifølge hvilket som helst av kravene 3-7, hvori forbindelsen er ikke-immunundertrykkende.

9. Anvendelse av en forbindelse med formel (I)



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, or et solvat av forbindelsen, hvori:

5 n er 1-3;

X er enten O eller-S;

R^1 er C_1-C_9 , rett eller forgrenet alkylkjede, or C_2-C_9 , rett eller forgrenet alkenylkjede;

10 D er en binding, C_1-C_{10} rett eller forgrenet alkylenkjede, C_2-C_{10} alkenylenkjede, or C_2-C_{10} alkynylenkjede;

R^2 er tetrazolyl, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CN$, $-SO_3H$ eller $-OH$;

nevnte alkyl, alkenyl, alkylen, alkenylen, or alkynylen, er valgfritt substituert med en eller flere substituenten valgt fra hydrokxy, halo, haloalkyl, thiokarbonyl, alkoksy, alkenoksy, alkylaryloksy, aryloksy, arylalkyloksy, cyano, 15 nitro, imin, alkylamin, aminoalkyl, sulfhydryl, tioalkyl, alkyltio, sulfonyl, C_1-C_6 rett eller forgrenet alkylkjede, C_2-C_6 rett eller forgrenet alkenylkjede or alkynyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, karbocyklus, heterosyklus, og CO_2R^7 hvori R^7 er hydrogen, eller C_1-C_9 , rett eller forgrenet alkylkjede or C_2-C_9 , rett eller forgrenet alkenylkjede, for fremstillingen av et medikament for behandling av en nevrologisk sykdom, for 20 stimulering av vekst av skadede perifere nerver, for å fremme nerveregenerering, og/eller for å forhindre nervedegenerering i et pattedyr.

10. Anvendelse i følge 9, hvori n er 1.

11. Anvendelse i følge 9, hvori verdiene av n, X, R¹, D og R² in formel I tilfredsstillter en av de følgende kombinasjoner:

N	X	R ¹	D	R ²
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	OH
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	SO ₃ H
1	O	1,1-dimetylpropyl	CH ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	CONH ₂
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₂	CN
1	O	1,1-dimetylpropyl	(CH ₂) ₃	CN
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	tetrazolyl
1	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH
2	O	1,1-dimetylpropyl	binding	COOH

5 12. Anvendelse i følge hvilket som helst av kravene 9-11, hvori den nevrologiske sykdommen er valgt fra perifere nevropaties forårsaket av fysisk skade eller sykdomstilstand, fysisk hjerneskade, fysisk skade av ryggmargen, slag assosiert med hjerne skade, og nevrologiske sykdommer relatert til nervedegenerering.

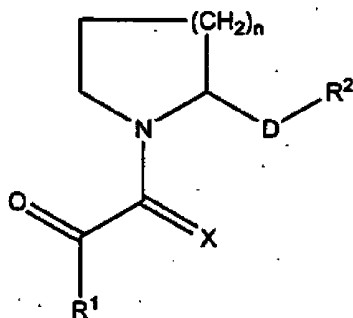
10 13. Anvendelse i følge hvilket som helst av kravene 9-11, hvori den nevrologiske sykdommen er valgt fra Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, amyotrof lateral sclerosis, trigeminal neuralgia, glossafyngel, neuralgia, Bell's Palsy, myasthenia gravis, muskulær dystrofi, progressiv muskulær atrofi, progressive, arvelig bulbar muskulær atrofi, brokkrelatert, revnet eller prolaps-invertebratplatesyndromer, cervical spondylosis, plexustilstander, 15 lungeutstrømningsdestruksjonssyndromer, Gullain-Barré syndrom, og skiatiske nervelesjoner.

20 14. Anvendelse i følge krav 13, hvori den nevrologiske sykdommen er Alzheimers sykdom.

15. Anvendelse i følge krav 13, hvori den neurologiske sygdommen er Parkinsons sygdom.

5 16 Anvendelse i følge krav 13, hvori den neurologiske sygdommen er amyotrof lateral sclerosis.

17. Anvendelse av en forbindelse med formel (I)



10

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, en ester, eller et solvat av forbindelse, hvori:

n er 1-3;

X er enten O eller S ;

15 R^1 er C_1 - C_9 rett eller forgrenet alkylkjede, eller C_2 - C_9 rett eller forgrenet alkenylkjede;

D er en binding, C_1 - C_{10} rett eller forgrenet alkylkjede, C_2 - C_{10} alkenylkjede, or C_2 - C_{10} alkynylkjede;

R^2 er tetrazolyl, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$ eller $-\text{OH}$;

20 nevnte alkyl, alkenyl, alkylen, alkenylene, eller alkynylene, valgfritt er substituert med en eller flere substituenten valgt fra from hydrokxy, halo, haloalkyl, tiokarbonyl, alkoksy, alkenoksy, alkylaryloksy, aryloksy, arylalkyloksy, cyano, nitro, imin, alkylamin, aminoalkyl, sulfhydryl, tioalkyl, alkyltio, sulfonyl, C_1 - C_6 rett eller forgrenet alkylkjede, C_2 - C_6 rett eller forgrenet alkenylkjede or alkynyl, aryl,

25 aralkyl, heteroaryl, karbocyklus, heterosyklus, og CO_2R^7 hvori R^7 er hydrogen, eller C_1 - C_9 rett eller forgrenet alkylkjede or C_2 - C_9 rett eller forgrenet alkenylkjede, for fremstilling av et medikament for behandling av alopecia og/eller for å fremme hårvekst på et pattedyr.