



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 740 T2 2005.11.03**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 373 263 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 409/14**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 740.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB02/01137**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 722 547.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/085897**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.10.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.11.2005**

(30) Unionspriorität:

281380 P 05.04.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad,
Gujarat, IN**

(72) Erfinder:

Sankaranarayanan, Alangudi, Bodakdev, IN

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(54) Bezeichnung: **HETEROCYCLISCHE VERBINDUNGEN FÜR ALTERUNGS UND DIABETES BEDINGTE VASCULARE ERKRANKUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Art von Verbindungen fünfgliedriger Heteroringverbindungen und deren Verwendung in der Behandlung von Diabetes und verwandten Krankheiten. Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen dieser Serie, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, und deren Verwendung in der Behandlung von Komplikationen bei Diabetes mellitus. Die Verbindungen dieser Serie weisen eine AGE brechende und -hemmende Wirkung auf, die bei der Behandlung diabetischer und alterungsbedingter vaskulärer und neurovaskulärer Komplikationen wie z.B. Nierenerkrankung, Nervenschäden, Atherosklerose, Retinopathie, Entzündungserkrankungen, immunologischer Erkrankungen, oxidativem Stress und dermatologischen und kosmetischen Indikationen eine wichtige Rolle spielen.

[0002] Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zum Umkehren der durch nicht-enzymatische Bräunung in der Mundhöhle verursachten Verfärbung durch Verabreichung einer wirksamen Menge dieser Verbindungen, um vorgebildete, fortgeschrittene Glykosylierungs-Brückenglieder umzukehren.

[0003] Diese Verbindungen weisen Außerdem eine Wirkung als Radikalfänger auf und sind daher neben ihrer kosmetischen Anwendungen bei der Behandlung von Erkrankungen, verursacht durch freie Radikale hilfreich.

[0004] Die Dreifachfunktion dieser Verbindungen als Radikalfänger, AGE-Brecher und AGE-Hemmer kann effizient in kosmetischen Zusammensetzungen eingesetzt werden, die in der Lage sind, den Alterungsprozess der Haut infolge erhöhter Anhäufung so genannter Advanced Glycation End-products (AGE) auf die Hautproteine und Photoschäden durch die Wirkung von freien Radikalen zu stoppen und umzukehren. Die Erfindung betrifft außerdem Zusammensetzungen und Verfahren zum Fangen von freien Radikalen aus Körperzellen.

ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK

[0005] Im Jahr 1912 stellte Maillard fest, dass eine Reduzierung von Zuckern wie Glukose und Ribose mit Proteinen reagiert, um braune Pigmente zu bilden. Weitere Studien haben gezeigt, dass es sich dabei um eine nicht-enzymatische Reaktion handelt, die in mehreren natürlichen Systemen stattfindet, darunter auch gelagerte Lebensmittel. Die Maillard-Reaktion findet in zwei Phasen statt, der frühen und der fortgeschrittenen. Zunächst reagieren Proteine mit Glukose, um stabile Amadori-Produkte zu bilden, die anschließend vernetzen, um Advanced Glycation End-products (AGE) zu bilden. In den meisten Fällen begleitet die Bildung von AGE das Bräunen der Proteine und Zunahme der Fluoreszenz.

[0006] Bei Diabetes ist der Glukosespiegel im Blut merklich höher als normal, und die Reaktion von Glukose mit mehreren Proteinen wie z.B. Hämoglobin, Linsenkristallin und Kollagen führt zur Bildung von AGE, was wiederum für die bei Diabetes vorkommenden Komplikationen wie Nephropathie, Mikroangiopathie, Endothelstörungen und sonstigen organischen Störungen verantwortlich ist. Außerdem ist auch die Aktivität mehrerer Wachstumsfaktoren wie z.B. des Fibroblast-Wachstumsfaktors (Basic Fibroblast Growth Factor) ist ebenfalls beeinträchtigt. Im Gegensatz zu normalen Proteinen im Gewebe weisen AGE-Produkte eine langsamere Aktivität und Nachfüllung auf. Es wurde berichtet, dass AGE-Produkte tatsächlich eine komplexe Immunreaktion hervorrufen können, an der RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products)-Rezeptoren und die Aktivierung mehrerer unvollständig definierter Immunprozesse beteiligt sind. Es wurde dokumentiert, dass Diabetes mit Anzeichen von Mikroangiopathie und Makroangiopathie ebenfalls Anzeichen von oxidativem Stress, dessen Mechanismus noch ungeklärt ist, aufweist.

[0007] AGE-Bildung in vitro kann im Labor durch Inkubation reduzierender Zucker wie z.B. Ribose oder Glukose mit bovinem Serumalbumin untersucht werden. AGE-Bildung lässt sich durch erhöhte Fluoreszenz oder erhöhte Kreuzreaktion mit Anti-AGE-Antikörpern feststellen. Die Zunahme der Fluoreszenz geht anscheinend der Bildung AGE-spezifischer Antigen-Epitope voran. Diese Zunahme der Fluoreszenz wird verwendet, um die erhöhte AGE-Bildung in vitro zu überwachen (Brownlee M et al, Science 1986; 232:1629–1632). Zusätzlich zur erhöhten Fluoreszenz ist eines der wichtigsten Merkmale der in vitro AGE-Bildung die von Antigen-Epitopen, die spezifisch für AGE und nicht für natürliche Proteine sind. Darum ist es möglich, Antikörper gegen AGE von einem Protein hervorzurufen und diese zu verwenden, um die AGE-Bildung in anderen Proteinen festzustellen. Dies war ein wichtiges Analyseinstrument in der AGE-Forschung.

[0008] Aufgrund der klinischen Bedeutung der AGE-Bildung werden viele Ansätze verwendet, um AGE-Bil-

derung im Körper zu diagnostizieren, zu verhindern oder umzukehren. Die Bildung von AGE könnte durch Reaktion mit einem frühen Glykosylationsprodukt aus der ursprünglichen Reaktion zwischen dem Zielprotein und Glukose gehemmt werden. Es wurde angenommen, dass die Hemmung stattfindet, weil die Reaktion zwischen dem Inhibitor und dem frühen Glykosylationsprodukt anscheinend die nachfolgende Reaktion des glykosylierten Proteins mit zusätzlichem Proteinmaterial unterbricht, um das vernetzte Produkt im Spätstadium zu bilden. Verbindungen wie Aminoguanidin wirken hemmend auf die AGE-Bildung durch einen solchen Mechanismus.

[0009] Die Bildung von AGE auf langlebigen Proteinen wird auch mit der Vernetzung dieser Proteine in Zusammenhang gebracht. Die vom AGE stammenden Protein-Vernetzungen werden nachweislich durch Verbindungen wie N-Phenacylthiazoliumbromid (PTB) gespalten, das mit kovalenten, von AGE stammenden Protein-Vernetzungen reagiert und diese spaltet (Vasan et al., Nature 1996; 382:275–278; US 5,853,703, Patentdatum: 29. Dez. 1998). Der Mechanismus zur Reduzierung des AGE-Anteils im Gewebe findet erwartungsgemäß sehr schnell statt; im Gegensatz zu Aminoguanidin, das durch die Art seines Wirkungsmechanismus sehr langsam wirkt.

[0010] Die Verbindungen, die AGE-Brecher oder AGE-Hemmer sind, sind von größter Bedeutung in therapeutischen Anwendungen wie unten erwähnt:

AGE-Brecher:

[0011] Die Verbindungen, die das angesammelte AGE brechen können, können als Medikament bei der Behandlung von Diabeteskomplikationen und alterungsbedingter Erkrankungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, eingesetzt werden.

[0012] Die Verbindungen, die ein Ansammeln von AGE durch Brechen des AGE hemmen können, können als Medikament eingesetzt werden, um ein Verschlimmern von Krankheiten wie Diabetes und alterungsbedingte Komplikationen, die durch eine Anhäufung von AGE verursacht werden, zu stoppen.

AGE-Hemmer:

[0013] Die Verbindungen, die das Ansammeln von AGE hemmen können, indem sie die AGE-Bildung hemmen, können in einem Medikament zur Behandlung von Krankheiten wie Diabetes und alterungsbedingten Komplikationen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, eingesetzt werden.

[0014] Die unkontrollierte Bildung von AGE in vivo wie z.B. in diabetisch bedingten Krankheiten können zu schweren physiologischen Störungen führen. Zum Beispiel sind bei diabetischer Neuropathie und Retinopathie die funktionelle Integrität der Barriere der Kapillarwandbarriere bzw. inneren retinalen Blutgefäßbarriere gestört, was sich durch abnormales Anbinden des Endotheliums an der Basalmembran äußert. Diese Störung ist eine direkte Folge der Vernetzung struktureller Proteine durch Glykation. Bildung von AGE ist die Ursache diabetischer neurovaskulärer Erkrankungen sowie von Immunstörungen. Allgemein wird angenommen, dass sich ein Hemmen der AGE-Bildung oder Brechen von existierendem AGE günstig auf verschiedene Erkrankungen auswirken würde, darunter Nephropathie, Neuropathie, Arteriosklerose und dermatologische Störungen.

[0015] Studien haben die positive Wirkung von Wirkstoffen, die AGE brechen, nachgewiesen, darunter Studien an alterungsbedingten Herz-Kreislauf-Störungen, einem Zustand, der unter experimentellen Diabetesbedingungen beschleunigt wird (Wolffenbuttel et al., 1998).

[0016] In einem anderen pharmakologischen Ansatz zur Kontrolle des AGE-Anteils in Geweben, besonders in Geweben, in denen sich AGE bereits in einer Menge angesammelt hat, die für subklinische oder klinische Pathologie verantwortlich ist, hat sich die Verabreichung von Wirkstoffen, die AGE umkehren oder brechen, als erfolgreich erwiesen. In den U.S.-Patentschriften Nr. 5,656,261 und 5,853,703 werden Wirkstoffe und Verfahren offenbart, die AGE-Bildung in vitro und in vivo umkehren (oder spalten oder brechen).

[0017] Mehrere erfolgreiche therapeutische Ansätze wurden auch auf der Grundlage einer Blockierung der AGE-Ansammlung in vivo erzielt. Einer dieser Ansätze, der in der U.S.-Patentschrift Nr. 4,758,583 beschrieben ist, betrifft die Hemmung der Bildung des AGE von seinen Vorläufern durch die Verabreichung von Wirkstoffen wie Aminoguanidin und verwandten Verbindungen.

[0018] Wie in den oben angeführten Verweisen gezeigt, stehen Verbindungen, die AGE-Bildung blockieren,

einigermaßen in Zusammenhang mit der Behandlung AGE-bedingter Erkrankungen wie diabetische Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie und Arteriosklerose, dermatologische Störungen, nichtenzymatische Bräunung der Mundhöhle, Endothel- oder sonstige Organstörungen und Wachstumsstörung.

[0019] Der Zusammenhang zwischen dem Beginn von AGE mit verschiedenen Krankheiten ist in verschiedener Literatur, wie unten aufgeführt, beschrieben.

[0020] Der Zusammenhang zwischen der Bildung von AGE (Advanced Glycation End products) und Nephropathie ist durch mehrere Forschungspublikationen gut dokumentiert. Beisswenger (1995) hat nachgewiesen, dass die AGE-Konzentration bei menschlichen Diabetespatienten in Zusammenhang mit Frühmanifestationen von Nierenerkrankungen stehen. Makita et al (1991) hat Parallelen einer Zunahme der AGE-Peptide mit der Schwere der Nierenstörung nachgewiesen. Die obigen Nennungen zeigen deutlich, dass AGE die Hauptursache diabetischer Neuropathie ist. Yamauchi (1997) hat nachgewiesen, dass eine Verhinderung der AGE-Bildung durch Aminoguanidin die Entwicklung diabetischer Nephropathie hemmt. Die Verabreichung von Aminoguanidin verbessert auch nachweislich ein Verdicken der Glomerulumbasalmembran bei diabetischen Ratten (Ellis 1991). Im Experiment an diabetischen Ratten wurde auch nachgewiesen, dass Aminoguanidin den Anstieg der Albuminurie abschwächt (Soulis-Liparota, 1991).

[0021] Es wurde auch nachgewiesen, dass AGE die Expression des Wachstumsfaktors im Gefäßendothel in retinalen Muller-Zellen herbeiführt (Hirata, 1997, Murata, 1997) und darum möglicherweise die intraokuläre Gefäßneubildung bei diabetischer Retinopathie fördert. Aminoguanidin-Behandlung verzögert nachweislich das Fortschreiten diabetischer Retinopathie im Rattenmodell (Hammes, 1991, Hammes, 1994, Roufail, 1998).

[0022] Aminoguanidin-Behandlung verbessert auch nachweislich die Nervenleitungsgeschwindigkeit bei diabetischen Ratten (Kihara, 1991, Miyauchi, 1996 und Yagihashi, 1992).

[0023] Bucala (1996) hat eingehend die verschiedenen Aspekte der Entwicklung von Atherosklerose untersucht und festgestellt, dass die Ansammlung von AGE eine Serie zellulärer Ereignisse auslösen kann, darunter zellulären oxidativen Stress, Expression von Adhäsionsmolekülen, Endothel-Durchwanderung von Monozyten usw., und diese Ereignisse zu Atherosklerose führen können. Kirstein (1990) hat nachgewiesen, dass (i) in vitro und in vivo gebildete AGE-Proteine chemotaktisch für Monozyten im menschlichen Blut sind, (ii) Subendothel-AGE eine Wanderung von Monozyten durch intaktes Endothel herbeiführen kann, und (iii) eine Wechselwirkung von Monozyt mit AGE-haltiger Matrix in einer Induktion von Plättchen-Wachstumsfaktor resultiert.

[0024] Man kann also davon ausgehen, dass AGE bei Wechselwirkung mit Endothelzellen durch deren RA-GE-Rezeptor Nuklearfaktor Kappa B aktivieren und verschiedene Gene zur Expression von Adhäsionsmolekülen herbeiführen. AGE-Endothel-Wechselwirkungen erhöhen außerdem den oxidativen Stress, lösen Monozytwanderung aus, blockieren Stickstoffmonoxid im Endothel und stimulieren die Gefäßentwicklung. Alle diese Zustände führen zu Leiden wie Atherosklerose.

[0025] Sonstige Störungen, die eine geringere AGE-Belastung des Gewebes erfordern, sind u.a. Bluthochdruck, Restenose, Beeinträchtigung durch abnormales Gewebe in Peritonealdialyse, Erektionsstörungen und Alzheimersche Krankheit. Andererseits führt in ähnlicher Weise eine nicht-enzymatische Vernetzung struktureller Proteine wie z.B. Kollagen zu erhöhter Arterienversteifung und reduziert die Volumendehnbarkeit (Compliance) und Dehnungsfähigkeit der Arterien. Durch eine Behandlung mit dem AGE-Brecher ALT-711 kann nachweislich die durch Diabetes herbeigeführte Zunahme der Arterienversteifung umgekehrt und die Volumendehnbarkeit der Arterien verbessert werden (Wolffenbutel, 1998). Aronson et al (1996) haben die Rolle von AGE bei der Förderung entzündlicher Zellrekrutierung und die Vermehrung von glattem Muskel untersucht und festgestellt, dass dies wahrscheinlich ein Grund für erhöhte Restenose, abnormale Gewebebeeinträchtigung bei Peritonealdialyse von Diabetespatienten ist.

[0026] Seftel (1997) hat eine signifikante Erhöhung von Pentosidin im Penisgewebe diabetischer Patienten im Vergleich zu nicht-diabetischen Patienten nachgewiesen. Sie haben Vermutungen über einen Mechanismus für AGE-bewirkte Erektionsstörung über Aufwärtsregulierung von induzierbarem Stickstoffmonoxid und Abwärtsregulierung von Endothel-Stickstoffmonoxid im Penisgewebe angestellt.

[0027] Vitek et al (1994) haben berichtet, dass Beta-Amyloidpeptide (β AP) unter normalen physiologischen Bedingungen sich langsam aggregieren, während AGE-modifizierte (β AP) eine viel schnellere Aggregation aufwiesen. Die Plaque-Anzahl steigt in Verbindung mit neuronaler Degeneration und kognitivem Verfall in AD. Aggregiertes aber nicht-monomeres β AP ist aktiv neurotoxisch. Daher erschließen die Beeinträchtigung des

Prozesses, durch den AGE-Bildung die β AP-Aggregation steigert, oder Verhinderung von AGE-Bildung oder Therapie mit AGE-Brechern neue therapeutische Möglichkeiten zur Reduzierung der pathophysiologischen Veränderungen im Zusammenhang mit Alzheimerscher Krankheit.

[0028] AGE-Hemmer/-Brecher wären also nützlich zur Reduzierung der Aggregation von β AP und können zur Verhinderung/Behandlung von Alzheimerscher Krankheit führen.

[0029] Li et al (1996) haben eine Wechselwirkung zwischen zwei wichtigen Manifestationen physiologischer Alterung bei Herzgefäß- und Nierenverfall in Ratten und dem spontanen, alterungsbedingten biochemischen Prozess der so genannten Advanced Glycation, der vermutlich zu progressivem Gewebeschaden und Organversagen beiträgt, nachgewiesen. In ihrer Studie wurde festgestellt, dass Aminoguanidin (ein AGE-Hemmstoff) Gewebeschäden durch Hemmung der AGE-Bildung signifikant verhindert. An Ratten wurde festgestellt, dass eine geringere AGE-Belastung durch Verabreichung von Aminoguanidin für ein insgesamt zufrieden stellendes Niveau der Herz-Gefäß- und Nierenfunktion sorgt, nachgewiesen durch das allgemein gesündere Aussehen alter Ratten, die mit Aminoguanidin behandelt wurden, verglichen mit unbehandelten alters- und gewichtsmäßig angepassten Kontrollen. Folglich könnten AGE-Hemmer zur Verhinderung alterungsbedingter Störungen eingesetzt werden.

[0030] Die nicht-enzymatische Bräunungsreaktion, die in der Mundhöhle erfolgt, führt zur Zahnverfärbung. Es wurde berichtet, dass Anti-Plaque-Wirkstoffe wie Chlorhexidin die nicht-enzymatische Bräunungsreaktion beschleunigen und die Zahnverfärbung fördern (Nordbo, J. Dent. Res., 58, S. 1429 (1979)). Nordbo hat vorgebracht, dass Chlorhexidin auf zwei Weisen zur Zahnverfärbung führt: erstens durch eine erhöhte Bildung von Pelikel, das mehr Aminogruppen enthält, und zweitens durch Katalyse der Maillard-Reaktion, die zu Farbprodukten führt.

[0031] Die Fähigkeit der Hemmer einer nicht-enzymatischen Bräunungsreaktion, die Verfärbung von Protein auf einer Oberfläche, wie sie zum Beispiel auf der Zahnoberfläche stattfindet, zu verhindern, wurde durch In-vitro-Experimente in den US-Patentschriften 5,137,916 und 5,272,176 demonstriert.

[0032] Verbindungen, die die Fähigkeit besitzen, AGE zu hemmen oder umzukehren, sollen dazu beitragen, die Zahnverfärbung infolge nicht-enzymatischer Bräunung in der Mundhöhle zu hemmen bzw. umzukehren (US-Patentschrift 5,272,176; US-Patentschrift 5,853,703).

[0033] Alle diese Beweise weisen auf einen gemeinsamen zugrunde liegenden Mechanismus für die pathophysiologischen Zustände in Zusammenhang mit Diabetes hin, bei dem es sich um die Bildung von AGE (Advanced Glycation Endproducts) handelt. Weil die AGE-Belastung des Gewebes insgesamt zunimmt, erhöht sich auch die Schwere der pathologischen Symptome. Wird andererseits das AGE-Quantum durch Verbindungen wie Aminoguanidin kontrolliert, verzögert sich auch der Fortschritt der Krankheit. In der vorliegenden Erfindung wird das Hemmen von AGE (Advanced Glycation Endproducts) beschrieben.

[0034] Nierenerkrankung ist eine der Hauptursachen für Tod und Invalidität bei Diabetes. Chronische Dialyse und Nierentransplantation sind Routine bei Patienten mit Nierenversagen durch Diabetes. Peritonealdialyse (PD) funktioniert nach demselben Prinzip wie Hämodialyse, aber das Blut wird im Körper gereinigt und läuft nicht durch eine Maschine. Rezepturen für Peritonealdialyse unterscheiden sich von der Hämodialyse hauptsächlich durch die Menge höherer Glukosekonzentrationen, die als Osmosewirkstoffe verwendet werden (1,5, 2,5 oder 4,26 g/dL). Hohe Glukosebildung in Menschen wird mit progressiver Bildung von AGE (Advanced Glycosylation Endproducts), die Organfunktionen schädigen, in Zusammenhang gebracht. AGE tragen zur Entwicklung von abnormalem Fasergewebe bei und reduzieren die Fähigkeit des Peritoneum, Flüssigkeiten zu filtern, so dass der PD-Prozess scheitert.

[0035] Die Verbindungen, die den AGE-Gehalt im Gewebe ändern können, könnten eingesetzt werden, um diesen Prozess und sonstige medizinische Komplikationen, die auf AGE-Bildung zurückzuführen sind, zu verhindern. Die Verwendung eines AGE-Brechers bzw. -Hemmers in der Dialyseflüssigkeit würde die Bildung abnormalen Fasergewebes hemmen und so den Prozess der Peritonealdialyse erleichtern. Folglich kann die Verbindung der Erfindung zur Herstellung von Dialyseflüssigkeit für Peritonealdialyse von Diabetespatienten verwendet werden.

[0036] Eine reduzierte AGE-Belastung des Gewebes soll diese Leiden umkehren, und wenn ihre Ansammlung zu einer kritischen Masse verhindert wird, lässt sich das Auftreten des Leidens möglicherweise vermeiden. Diese Leiden sind im Folgenden aufgeführt:

- a. vaskuläre und neurovaskuläre Komplikationen,
- b. nephrologische Erkrankung,
- c. neurologische Erkrankung,
- d. Atherosklerose,
- e. Netzhauterkrankung,
- f. Hauterkrankung,
- g. nicht-enzymatische Bräunung der Mundhöhle,
- h. Endothel- oder sonstige Organstörung
- i. Wachstumsstörung
- j. Entzündungserkrankung,
- k. Immunerkrankung
- l. Oxidativer Stress
- m. alterungs- und Diabetes-bedingte Komplikation,
- n. Alzheimersche Krankheit
- o. Restenose, abnormale Gewebebeeinträchtigung bei Peritonealdialyse
- p. abnormale Gewebebeeinträchtigung bei Peritonealdialyse und
- q. Erektionsstörung.

[0037] Die Verbindungen mit einer AGE-brechenden/-hemmenden Wirkung können auch in der Kosmetik nützlich sein.

[0038] Ein gesundes, elastisches und jugendliches Aussehen der Haut hängt unter anderem von mehreren wichtigen Klassen biologischer Moleküle ab. Die wichtigen Hautmoleküle sind Kollagen und Elastin. Kollagen ist ein Protein, welches das strukturelle Netz bildet, das andere Hautstrukturen stützt. Es verleiht der Haut ihre Stärke und Strapazierfähigkeit. Wie jedes Protein setzt sich Kollagen aus Aminosäuren zusammen. Es ist jedoch ungewöhnlich reich an ein paar spezifischen Aminosäuren; Prolin, Hydroxyprolin, Lysin und Glycin. Elastin ist ebenfalls ein Protein, dehnfähiger als Kollagen, und es hilft, die Spannkraft und Elastizität der Haut zu erhalten. Es enthält zwei besondere Aminosäuren: Desmosin und Isodesmosin. Wenn Elastin und Kollagen knapp und beschädigt sind, verliert die Haut, nachdem sie gedehnt oder gefaltet wurde, ihre Form, was im Alterungsprozess zu Faltenbildung und Erschlaffung der Haut führt.

[0039] Die meisten modernen Alterungstheorien haben sich auf Meinung konzentriert, dass altersbedingter Verfall vorwiegend auf strukturelle und funktionelle Veränderungen der Zellbestandteile zurückzuführen ist. Derzeit beliebte Hypothesen sind die Radikal-, Glykations- oder Maillard-Alterungstheorien. Die erste Hypothese behauptet, dass altersbedingte Effekte durch Reaktionen von freien Radikalen verursacht werden, die die Zellbestandteile schädigen. "Freies Radikal" bezeichnet ein instabiles Molekül mit einem unpaarigen oder ungeraden Elektron in einem äußeren Bahn, das willkürlich mit anderen Molekülen reagiert und Lipid-, DNA- und Proteinschäden verursacht. Letztere Hypothese behauptet, dass die Hauptursache der Alterung eine Zellschädigung ist, herbeigeführt durch die Veränderung der Makromoleküle durch nicht-enzymatische Glykation und Maillard-Reaktionen, um AGE (Advanced Glycosation Endproducts) zu bilden. Nicht-enzymatische Glykation ist die chemische Bindung von Zuckern am Protein, was letztlich zu einer irreversiblen Vernetzung des Proteins führt. Obschon diese Hypothesen unabhängig voneinander aufgestellt wurden, kann angenommen werden, dass freie Radikale, Glykation und Maillard-Reaktionen tatsächlich teilweise interaktive Elemente eines einzigen, komplexeren biochemischen Stoffwechselwegs sind und dass altersbedingter Verfall durch die Summe der von allen drei Hypothesen herbeigeführten Schäden und deren Wechselwirkung entsteht.

[0040] Haut ist ein sehr spezielles und komplex strukturiertes Organ und besonders anfällig für Schäden durch freie Radikale bei Exposition an UV-Strahlen, die in einer erhöhten Ansammlung von AGE auf der Haut sowie einer erhöhten Produktion von Singulett-Sauerstoffradikalen und Superoxid-Radikalen führt, die wichtige Hautmoleküle wie Kollagen und Elastin schädigen. Unter solchen Umständen würde es ein antioxidativer Zustand durch Fangen freier Radikale der Haut sicherlich ermöglichen, ihre normale Spannkraft und Integrität gegen Schäden beizubehalten.

[0041] Folglich richtet sich die vorliegende Erfindung an eine kosmetische Anwendung mit einem aktiven Molekül, das in der Lage ist, die AGE-Vernetzungen umzukehren und durch ihre AGE-brechende und radikalunterdrückende Wirkung eine antioxidative Umgebung zu schaffen und so die Alterungserscheinungen signifikant zu verlangsamen.

[0042] Die Haut ist mit 15 % des Körpergewichts das größte Organ im Körper. Aus chemischer Sicht besteht die Haut zu ungefähr 70 % aus Wasser, 25 % aus Protein und 2 % aus Lipiden. Der Rest umfasst Spurenmi-

neralien, Nucleinsäuren, Glykosaminoglykane, Proteoglykane und zahlreiche weitere Chemikalien.

[0043] Die Haut besteht aus 3 Hauptschichten Epidermis, Dermis, Bindegewebe. Die Epidermis ist die erste Barriere zwischen uns und der Außenwelt. Diese Schicht besteht aus 3 Arten von Zellen; Keratinozyten, Melanozyten und Langerhanssche Inseln. Die mittlere Hautschicht Dermis ist die dickste der Hautschichten und umfasst ein enges, robustes Netz an Kollagen (Typ I und III) und Elastinfasern, welche die kritisch wichtigen Hautproteine sind. Weiterhin besteht die Dermis aus Fibroblasten, Kapillarien, Lymphknoten, Talgdrüsen, Schweißdrüsen und Haarfollikeln. Das Bindegewebe ist die innerste Hautschicht und umfasst vorwiegend Adipozyten. Sie dient als Stoßdämpfer und Wärmeisolation und schützt das darunter liegende Gewebe gegen Kälte und mechanisches Trauma.

[0044] Alterung ist ein biologisches Phänomen, das sich durch Falten und erschlaffende Haut äußert. Mit zunehmendem Alter einer Person teilen sich die Hautzellen langsamer, und die innere Haut oder Dermis wird allmählich dünner. Fettzellen unter der Dermis verkümmern, und das darunter liegende Netzwerk an Elastin- und Kollagenfasern, die das Gerüst für die Oberflächenschichten bilden, wird lose und fasert aus. Die Haut verliert ihre Elastizität; wenn sie gedrückt wird, federt sie nicht in ihre Ausgangsposition zurück sondern erschlafft und bildet Furchen. Die Fähigkeit der Haut, Feuchtigkeit zurückzuhalten, lässt nach; die Drüsen, die Schweiß und Öl abscheiden, schrumpfen und versorgen die Haut nicht mehr mit ihren schützenden wässrigen Lipidemulsionen. Die Haut wird trocken und schuppig. Außerdem lässt die Fähigkeit der Haut zur Selbstheilung im Alter nach, und Wunden heilen langsamer. Runzellinien (zwischen den Augenbrauen) und Krähenfüße (Linien, die von den Augenwinkeln aus verlaufen), entstehen scheinbar infolge permanenter kleiner Muskelkontraktionen. Der gewohnte Gesichtsausdruck bildet ebenfalls charakteristische Linien, und die Schwerkraft verschlimmert die Situation und trägt zur Bildung von Hängebacken und schlaffen Augenlidern bei. Weil die Haut das sichtbarste Organ der Alterung ist, besteht zunehmendes Interesse an der Physiologie und Umkehr von Falten, Elastosen und seniler Xerose. Hautalterung ist ein komplexes Phänomen, bestehend aus genetisch bestimmten von innen und von außen wirkenden Alterungsfaktoren (Boni R, Burg G: Schweiß Med Wochenschr. (2000) 9. Sept.; 130 (36): 1272–8).

[0045] Es gibt hauptsächlich zwei biologisch unabhängige, gleichzeitig stattfindende Alterungsprozesse, die für die größten Veränderungen der Haut im Lauf der Zeit verantwortlich sind.

1. Alterung von außen oder Photoalterung/externe Faktoren und
2. Angeborene oder von innen wirkende Alterung/interne Faktoren

[0046] Zur Alterung von außen oder Photoalterung kommt es, wenn die Haut Elementen wie ultravioletter (UV) Strahlung, chemischer Verschmutzung, Allergenen, mechanischen Schäden usw. ausgesetzt wird. Alterung von außen wird vorwiegend durch die ultraviolette Strahlung der Sonne verursacht.

[0047] Alterung von innen greift die Haut durch langsamen, irreversiblen Verfall des Gewebes an. Faktoren, die eine Alterung von innen verursachen, sind von genetischer, nervöser (Stress) oder immunologischer Art, Hormonstörungen und sonstige. Alterung von innen ist auf der gesamten Körperoberfläche zu beobachten, auch auf Haut, die gegen ultraviolette Sonnenstrahlen geschützt ist. Das oben beschriebene Phänomen der Glykation spielt eine wichtige Rolle bei der Alterung von innen. Proteine von Dermis, Elastin und Kollagen reagieren mit Zuckern im Körper, besonders Glukose, was zu einer Bindung von Kollagenfasern und Synthese freier Radikale führt. Dies verändert die Hautstruktur, so dass diese ihre Elastizität verliert und steifer wird. Die auffälligsten Veränderungen der Gesichtshaut resultieren also aus einer Kombination innerer und äußerer Alterungsprozesse.

[0048] Im Wesentlichen sind zwei Faktoren – freie Radikale und AGE-Bildung die Hauptbeschleuniger von Hautfalten. Die Maillard-Theorie der Hautalterung geht zurück auf das Jahr 1912, als Maillard herausfand, dass reduzierende Zucker wie Glukose und Ribose mit Proteinen reagieren, um braune Pigmente zu bilden. Die Maillard-Reaktion besteht aus einer Reihe komplexer Reaktionen, die zu einer Vernetzung von Protein führen; indem durch die Wechselwirkung reduzierender Zucker mit Aminogruppen von Proteinen stabile Amadori-Produkte gebildet werden, die sich anschließend zu AGE (Advanced Glycation Endproducts) vernetzen. Eine weitere Eigenschaft von kritischer biologischer Bedeutung ist die Beobachtung, dass die Amadori-Produkte sich auch bei Abwesenheit freier Glukose weiter vernetzen und polymerisieren. Proteinvernetzung ist wichtig, weil sie für die tiefen Falten in der Haut verantwortlich ist. Die Bildung von AGE-Vernetzungen ist ebenfalls ein natürlicher Teil der Alterung und aller Prozesse, in denen Proteinalterung ein schwerer Nachteil ist. Während des Alterungsprozesses bindet reduzierender Zucker sich chemisch an die stützenden Hautproteine wie Elastin und Kollagen, so dass diese allmählich steif werden und ihre Erneuerung sich verlangsamt. Diese nicht-spezifische und nicht-enzymatische Bindung des Zuckers an Kollagen und Elastin führt zur Bildung von AGE, das

sich auch in Abwesenheit freier Glukose weiter vernetzt und polymerisiert. Die Studien über die Rolle von AGE in der Kollagenalterung unter SFM (Scanning Force Microscope) zeigen, dass in Gegenwart einer erhöhten Konzentration von AGE signifikante strukturelle Veränderungen in den Kollagenfasern alter Ratten zu beobachten sind (Odetti P, Aragno I, et al. Gerontology (1998); 44 (4); 187–97). Infolge dieses Alterungsprozesses verliert Kollagen seine Elastizität, und die Haut entwickelt Falten.

[0049] Die kovalente Bindung von Glukose an die Aminogruppe von Protein allein reicht nicht aus, um die in Kollagen beobachteten strukturellen Veränderungen zu erklären. Auch Sauerstoffradikale, die während der Glukoseoxidation gebildet werden, und glykierte Proteinoxidation können ebenfalls direkt an der Bildung von AGE und der Kollagenvernetzung beteiligt sein. In-vitro-Studien zeigen, dass die Gegenwart von Sauerstoff für Advanced Glycation und Vernetzung von Kollagen unerlässlich ist. Antioxidativer Zustand und Radikalfänger hemmen oder verlangsamen nachweislich die Bildung von AGE und die Kollagen-Vernetzung. Es ist auch bekannt, dass Radikalfänger wesentlich zum Schutz der Haut gegen Schäden durch freie Radikale, die einerseits durch die Umwelt und andererseits durch endogene Faktoren erzeugt werden, beitragen (Pugliese PT, Dermatol. Nurs (1998) Dez: 10(6): 401–16; quiz 417–18).

[0050] Haut, die eine sehr differenzierte und sicherlich komplexe Organisationsstruktur hat, ist besonders anfällig für Schäden durch freie Radikale, weil sie in Kontakt mit Sauerstoff und sonstigen Umweltstimuli ist (Calabrese V, Scapagnini G et al., Drugs Exp. Clin Res. (1999); 25(6): 281–7). Studien haben bewiesen, dass UV-Strahlung die AGE-Bildung auf Kollagen, Elastin und sonstigen Hautproteinen erhöht. Es entsteht ein Teufelskreis durch erhöhte Ansammlung von AGE auf der Haut sowie erhöhte Produktion von Singulett-Sauerstoffradikalen und Superoxidradikalen, die das Hautprotein schädigen.

[0051] In den letzten Jahren wurden erhebliche Fortschritte erzielt, um den grundlegenden Mechanismus der Photoalterung zu enträtseln. Induktion von Matrix-Metalloproteinasen als Folge von Aktivatorprotein (AP) -1- und Nuklearfaktor (NF)-kB-Aktivierung sowie Mutationen mitochondrialer DNA wurden unlängst identifiziert (Berneburg M, et al. Photodermatol Photoimmunol. Photomed (2000) Dez: 16(6): 238–44). Im Frühstadium der Glykation erzeugt die Kondensation reduzierender Zucker wie Glukose mit Aminogruppen von Proteinen durch WA Photo erzeugte Singulett-Sauerstoffradikale. Es wird berichtet, dass AGE ein wichtiger Faktor in der Förderung von Photoalterung der Haut über die Erzeugung aktiver Sauerstoffspezies, an denen O_2^- , H_2O_2 und $-OH$ beteiligt sind, ist (Masaki H. et al., Biochem Biophys. Res. Commun (1997) 18. Juni: 235). Basierend auf Fibroblast-Studien in vitro wird ein möglicher Mechanismus vorgeschlagen, bei dem AGE unter WA-Bestrahlung aktive Sauerstoffspezies, an denen O_2^- , H_2O_2 und OH beteiligt sind, erzeugen, während die OH -Spezies eine harmlose Rolle in der Förderung von Zellschäden spielt (Hitoshi Masaki et al. Biochemica et Biophysica Acta 1428 (1999) 45–56). Diese Radikale stören das natürliche Gleichgewicht der Haut, indem sie die Hautzellen zur Synthese von Metalloproteinasen anregen. Die Metalloproteinase-Enzyme bauen Kollagen ab ohne Antimetalloproteinasen zu synthetisieren, die den Hautproteinverfall zügeln, was eine normale biologische Reaktion ist. Die unausgewogene Produktion von Metalloproteinasen gegenüber Antimetalloproteinasen, herbeigeführt durch Singulett-Sauerstoffradikale, führt zu einem Abbruch von Kollagen und Elastin auf der Haut. Darauf folgt schlechte Wundheilung von beschädigter Kollagenmatrix und Ansammlung elastotischen Materials, so dass die Haut schlaff und faltig wird.

[0052] Die Exposition von AGE an UV A-Strahlen fördert die Erzeugung von Superoxidanion. Dies wird durch zelluläre Elektronenübertragungskette bewerkstelligt, in der UV A-AGE-Energie den Übergang von Elektronen in Sauerstoff im Grundzustand fördert. Dies führt zu erhöhter Bildung von Superoxidanion während der Synthese von Adenosin-Triphosphat (ATP). Ein Superoxid-Dismutase-Enzym wandelt das Superoxidanion in Wasserstoffperoxid und Sauerstoff um. Schließlich wandelt die Katalysewirkung von Eisen und Kupfer das Wasserstoffperoxid in toxisches Hydroxylradikal um das zum Abbau von Hautkollagen und -elastin führt, gefolgt von schlechter Wundheilung und Entwicklung von Sonnennarben, die eine Photoalterung der Haut bewirken.

[0053] Die Regale im Kosmetikmarkt sind voll mit Produkten zur Behandlung der Alterung von außen, aber es besteht noch immer eine Lücke für ein Produkt, das Alterung von innen durch AGE-Hemmung in hautunterstützenden Proteinen anpackt.

[0054] Die Fähigkeit, die Bildung von AGE (Advanced Glycation Endproducts) (in hautunterstützenden Proteinen wie Kollagen) zu hemmen, zusammen mit AGE-brechender Wirkung und Radikalfängerwirkung, hat signifikante Implikationen in der Behandlung von Hautalterung, Falten usw.

[0055] Folglich ist es durch die Verwendung von Molekülen, die die Gegenwart von AGE verändern können, möglich, die Anzeichen der Hautalterung, Faltenbildung usw. zu verhindern, und sie können für kosmetische

Anwendungen eingesetzt werden.

[0056] Die Erfahrung zeigt, dass Hautalterung und Faltenbildung ungeachtet guter Hautpflege auftreten. Darum besteht ein Bedürfnis für die Entwicklung eines Wirkstoffs, um Hautalterung aufgrund von AGE-Bildung zu verhindern oder zu behandeln. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind nicht-peptisch und können die AGE-Bildung in Kollagen und Elastin verändern. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können zusammen mit anderen Wirkstoffen zu einem kosmetischen Präparat formuliert werden.

[0057] Um Hautfalten zu verhindern oder zu verzögern, kommt es darauf an, mittels eines Antioxidanz oder Radikalfängers die Bildung von AGE zu hemmen, bereits gebildetes AGE umzukehren und Oxidativen Stress zu verringern. Im Wesentlichen wäre ein Molekül, das AGE hemmt und die Bildung von AGE verlangsamt und Kollagenabbau verhindert, ein idealer Kandidat für so genannte Cosmeceuticals. Die Moleküle der vorliegenden Erfindung besitzen die Eigenschaften eines AGE-Hemmers und potenten AGE-Brechers und die eines Radikalfängers, wodurch sie für kosmetische Anwendungen bestens geeignet sind.

[0058] Freie Radikale sind Atome oder Moleküle, die ein oder mehrere ungepaarte Elektrone in ihrer Atomstruktur haben und hochreaktiv sind. Freie Radikale – reaktive Sauerstoffspezies (ROS – werden im Säugersystem infolge normaler Stoffwechselprozesse ständig produziert. Exogene ROS-Quellen sind u.a. körperliche Anstrengung, Verschmutzung (besonders Zigarettenrauch und Autoabgase), Alkohol, Sonnenlicht und Medikamente (z.B. Anästhetika). Obschon freie Radikale eine wichtige Rolle im normalen physiologischen Mechanismus spielen, führt die übermäßige Produktion von ROS zu oxidativem Stress, womit normalerweise das Resultat oxidativer Schäden an biologisch wichtigen Molekülen wie Protein, Lipid und Nucleinsäure bezeichnet wird. Es ist seit langem bekannt, dass Proteine anfällig für Oxidation durch ROS sind. Aromatische Aminosäuren (z.B. Cystin) und Disulfidbindungen sind besonders anfällig. Alle biologischen Substanzen enthalten verschiedene mehrfach ungesättigte Fettsäuren, vorwiegend in den Membran-Lipiden. Sie sind äußerst anfällig für Schäden durch ROS.

[0059] Die als Antioxidanzien bekannte Gruppe von Verbindungen (auch „Radikalfänger“ genannt) ist die wichtigste Verteidigung gegen oxidativen Stress. Diese Verbindungen schützen Membran- und Zytosolverbindungen gegen Schäden durch ROS. Primäre Antioxidanzien, die eine Bildung neuer Radikalspezies verhindern, umfassen Enzymsysteme wie Superoxid-Dismutase (SOD) und Glutathion-Peroxidase (GSH Px). Sekundäre Antioxidanzien, die Radikalspezies fangen und so Kettenreaktionen verhindern, umfassen Nährstoffe wie Vitamin E, Vitamin C, Taurin und β -Karoten. Die letzte Linie der Antioxidanz-Abwehr wird durch Reparatursysteme wie z.B. das Enzym Methionin-Sulfoxid-Reduktase, das die Methionin-Rückstände in oxidierten Proteinen regeneriert und deren Funktion wiederherstellt.

[0060] Endogene Oxidationsschäden an Zellbestandteilen, vorwiegend Proteinen, Lipiden und DNA, trägt vermutlich zur Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen bei. Der Zusammenhang zwischen kompromittiertem Antioxidanz-Status, Anzeichen oxidativer Schäden und klinischen Leiden wie Diabetes mellitus, Asthma, chronischem Nierenversagen, Hepatitis, Colitis, Neurodermatitis, Arthritis und verschiedenen Degenerationskrankheiten ist heute gut dokumentiert. Es liegen starke Indizien vor, die verringerten Antioxidanz-Status, einschließlich Enzymen und nicht-enzymatischen Fängern, mit oxidativen Schäden und Schwere einer Krankheit verbinden.

[0061] Moleküle sind gefragt, die in der Lage sind, die Proteinvernetzung zu brechen/hemmen und außerdem eine Antioxidanzwirkung besitzen, so dass sie abgesehen von ihrer Verwendung in mehreren Erkrankungszuständen, bei deren Pathogenese oxidativer Stress eine wichtige Rolle spielt, effizient für folgende kosmetische Anwendungen eingesetzt werden können:

- a) Umkehr und Verhinderung von Falten,
- b) Umkehr und Verhinderung feiner Linien,
- c) Förderung des Epidermis-Wachstums,
- d) Lichtschutz der Haut,
- e) Umkehr und Verhinderung von Hautverfärbung,
- f) Umkehr und Verhinderung von Altersflecken,
- g) Behandlung und Verhinderung trockener Flecken,
- h) Umkehr und Verhinderung von Dehnungstreifen,
- i) Umkehr und Verhinderung von Makeln,
- j) Hautpflege und -behandlung,
- k) Umkehr und Verhinderung seniler Xerose
- l) Behandlung und Verhinderung von Sonnenbrand,

- m) Verhinderung und Umkehr von Kollagenverlust,
- n) Verbesserung der Hauttextur,
- o) Verbesserung der Hauttönung,
- p) Verbesserung der Hautdicke,
- q) Reduzierung der Porengröße,
- r) Wiederherstellung des Hautglanzes,
- s) Linderung von Ermüdungserscheinungen,
- t) Linderung von Akne,
- u) Behandlung von Hautgefäßerweiterung und
- v) Verbesserung der Ästhetik von Haar und Nägeln.

Pharmazeutische Anwendung der Radikalfänger- (Antioxidanz)-Eigenschaft der Moleküle.

[0062] Abgesehen von der Verwendung der Verbindungen für kosmetische Anwendungen basierend auf ihrer Wirkung als AGE-Brecher/-Hemmer und Radikalfänger kann letztere Wirkung dieser Verbindungen in Strategien eingesetzt werden, die auf die Kontrolle von oxidativem Stress für effiziente Behandlung der folgenden Leiden abzielen:

Neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. Alzheimersche Krankheit (A.D.), Parkinsonsche Krankheit (P.D.), Huntingtonsche Krankheit (H.D.), Motoneuronerkrankung (M.N.D.), Prion-Krankheit.

[0063] Bei alternden Menschen verringert sich der Antioxidanzspiegel, und dieser niedrige Spiegel steht in direktem Zusammenhang mit vielen alterungsbedingten Krankheiten wie z.B. Alzheimersche und Parkinsonsche Krankheit. Eine der führenden Hypothesen besagt, dass oxidativer Stress, herbeigeführt durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), wichtige Bestandteile der Neurone schädigt, was letztlich zu deren Tod führt. Oxidativer Stress spielt eine Rolle in verschiedenen divergierenden Vorgängen, die zu Nervenschäden führen, einschließlich Zunahme der Membransteifigkeit, Brechen von DNA-Strängen und Beeinträchtigung der Glukoseaufnahme. Mehrere potenzielle Quellen von oxidativem Stress in verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen sind klar identifiziert [Munch G et al. 1998].

[0064] In A.D. sind mitochondrische Störung, Amyloid-beta-Prozesse; Ansammlung von Übergangsmetall und genetische Faktoren sind für das Redox-Ungleichgewicht verantwortlich [Smith MA, et al. 2000].

[0065] Punktmutationen in Superoxid-Dismutase-Enzymen sind ebenfalls in der Familienform MND bekannt.

[0066] Störungen des neuronalen Energiestoffwechsels sind als pathogener Mechanismus für H.D. impliziert worden [Browse SE, et al. 1999].

Diabetes und diabetische Gefäßkomplikationen (DVC)

[0067] Die Ursache von oxidativem Stress in Diabetes ist noch nicht völlig geklärt, aber vermutlich liegt es an Mitochondrienstörung, direkter Enzymhemmung durch Hyperglykämie, Auto-Oxidation von Glukose und Aktivierung von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-Oxidase. Oxidativer Stress in Diabetes erhöht sich auch durch geschwächte Verteidigungen infolge reduzierter endogener Antioxidanzen. Der oxidative Stress äußert sich als erhöhte Konzentration von Lipid-Peroxidationsprodukten, Brüchigkeit der roten Blutkörperchen und Verringerungen in den Antioxidanz-Enzymsystemen (CAT, GSH Px, SOD). Neueste Studien haben ebenfalls eine positive Wechselbeziehung zwischen Glutglukosekonzentration und Oxidanz-induzierte Schädigung der Lymphozyt-DNA gezeigt [E.J. Harper The 24th Annual WALTHAM/OSU SYMPOSIUM].

[0068] ROS entstehen bei der Glukose-Oxidation und der Bildung von AGE (Advanced Glycosylation Endproducts). Es wurden Beweise gesammelt, die darauf schließen lassen, dass die Erzeugung von ROS eine wichtige Rolle in der Entwicklung von DVC spielt. Viele biochemischen Stoffwechselwege im Zusammenhang mit Hyperglykämie wie z.B. fortgeschrittene Glykosylation und Glukose-Auto-Oxidation, und der Polyol-Stoffwechselweg können die Produktion freier Radikale erhöhen.

[0069] Hyperglykämie in Diabetespatienten führen zu übermäßiger Auto-Oxidation von Glukose, wobei sich der molekuläre Sauerstoff reduziert und oxidierende Zwischenprodukte entstehen, wie z.B. Superoxid-Ione (O_2^-), Hydroxyl-Radikale (OH) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Freie Radikale beschleunigen die Bildung von AGE (Advanced Glycosylation Endproducts), weil es während der Glykosylation zur Fragmentierung und zu konformationellen Veränderung kommt, und Glukose-Oxidation erwiesenermaßen von freien Radikalen ab-

hängig ist. AGE wiederum liefern mehr freie Radikale; dieser Vorgang wird als oxidative Glykosylation oder Glykoxidation bezeichnet. Diese freien Radikale beeinträchtigen die Gefäßentspannung durch Deaktivieren oder Auslöschen von Stickstoffmonoxid (NO), und sie wirken sich auch nachteilig auf die Endothelfunktion aus. Beweise lassen auch vermuten, dass die Maillard-Reaktion als Verstärker oxidativer Schädigung bei Alterung und Diabetes wirken [D. Guigliano et al., 1996].

Darmerkrankungen

[0070] Oxidativer Stress ist eine wichtige Ursache von Gewebeverletzung, die bei Entzündung und Ischämie vorkommt. Darmischämie, Strahlungsentteritis, entzündliche Darmerkrankung und Förderung von Magen- und Kolorektal-Karzinoma sind einige der Magen-Darm-Leiden, an deren Pathogenese oxidativer Stress beteiligt ist.

Lebererkrankungen

[0071] Alkoholische Lebererkrankung – Ethanol führt zu einer Zunahme der Lipid-Peroxidation, entweder durch Erhöhung von ROS oder Verringerung des Spiegels endogener Antioxidanzien. Ethanol induziert auch verschiedene Zytochrom-P450-Enzymen in Mikrosomen und Xanthin-Oxidasen in Zytosol. Die Rolle dieser Enzyme im Hervorrufen von oxidativem Stress wurde in verschiedenen Studien hinlänglich belegt [Ishii H, et al. 1997].

[0072] Chronische Hepatitis C – Verstärkter oxidativer Stress löst eine Fibrogenese-Kaskade in der Leber von Patienten mit chronischer Hepatitis C aus. Beweise tauchen auf, die einen oxidativen Stressweg unterstützen, der zu aktiver Fibrogenese in chronischer Hepatitis C führt. Diese Fibrogenese-Kaskade ist charakteristisch für schwere chronische Hepatitis C (z.B. oxidativer Stress, Induktion von c-Myb, Aktivierung von Sternzellen, und Kollagen-Gen-Expression) wird durch ROS stimuliert.

Karzinoma

[0073] Oxidative Schädigung der DNA entsteht durch die Wechselwirkung der DNA mit ROS, insbesondere dem Hydroxyl-Radikal. Die Hydroxyl-Radikale verursachen mehrere Veränderungen in DNA. Oxidativer Angriff durch OH-Radikal auf der Deoxyribose-Komponente führt zur Freisetzung freier Basen aus DNA, was Strangbrüche mit verschiedenen Zuckermodifizierungen und einfachen abasischen (AP) Stellen führt.

[0074] ROS beeinflussen und verändern auch Zellprotein, -Lipid und -DNA, was in einer veränderten Funktion der Zielzelle resultiert. Die Ansammlung oxidativer Schäden wurde mit akuter und chronischer Zellverletzung einschließlich möglicher Beteiligung an der Entstehung von Krebs in Verbindung gebracht. Akute oxidative Verletzung kann selektiven Zelltod und eine ausgleichende Zunahme der Zellproliferation verursachen. Dieser Stimulus führt möglicherweise zur Bildung neu in Gang gesetzter preneoplastischer Zellen. In ähnlicher Weise kann subletale akute oxidative Verletzung unreparierte DNA-Schäden verursachen und zur Bildung neuer Mutationen und potenziell neu in Gang gesetzter Zellen führen. ROS können also durch mittelbare karzinogene Aktivierung mehrfache Wirkungen in der Inangansetzungsphase der Karzinogenese haben, was DNA-Schäden verursacht und die Reparatur des DNA-Schadens beeinträchtigt.

[0075] Der Nutzen verschiedener Antioxidanzien bei der Verhinderung oder Behandlung der folgenden Karzinome sind umfassend untersucht worden.

- 1) Lungenkarzinom
- 2) Kolorektal-Karzinom
- 3) Zervikalkarzinom
- 4) Brustkarzinom
- 5) Bösartiges Melanom

Oxidativer Stress bei Herzerkrankungen

[0076] Lebenslang hohe Anteile von Antioxidanz-Nährstoffen sollen gegen die Entwicklung von Herzerkrankungen schützen. Hohe Dosen Antioxidanzien in dem Monat nach einem akuten Herzanfall haben nachweislich die Todesfälle sowie das Ausmaß der Herzschildigung in nicht-fatalen Fällen signifikant reduziert.

[0077] Derzeit wird angenommen, dass erhöhter oxidativer Stress die Pathophysiologie der Endothel-Störung beeinflusst, die zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren begleitet, darunter Cholesterinerhöhung im Blut, er-

höherer Blutdruck und Zigarettenrauchen. Er spielt auch eine Schlüsselrolle in der Entwicklung klinischer Leiden wie Atherosklerose und Herzversagen. Oxidativer Stress kann Redox-sensitive Kinase-Kaskaden und Übertragungsfaktoren wie NF- κ B und AP-1 aktivieren, mit daraus resultierender Zunahme der Expression von Faktoren in Verbindung mit einer entzündlichen Reaktion und Zellproliferation. Drei Enzymsysteme produzieren reaktive Sauerstoffspezies in der Gefäßwand: NADH/NADPH-Oxidase, Xanthin-Oxidoreduktase und endothele Stickstoffmonoxid-Synthase (Zalba G. et al, 2000, Rosenfeld ME, 1998).

[0078] Atherogenese wird als das Resultat von Wechselwirkungen zwischen mehreren Stimuli betrachtet. Endothelstörung spielt eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der Atherosklerose. Erhöhte Homozystein-Konzentrationen werden mit schnell einsetzender Endothelstörung in Verbindung gebracht, ein weiterer Mechanismus, durch den erhöhter oxidativer Stress zur Atherosklerose beiträgt. Oxidation von Low-density-Lipoprotein spielt eine wichtige Rolle bei mehreren Schritten in der Atherogenese. Oxidativer Stress aktiviert auch NF- κ B, das zur Expression von Genen führt, die die Zytokin-Expression und die Leukozyten-Bindung an der Gefäßwand kontrollieren (Maxwell, et al. 1997).

[0079] Tierstudien haben Beweise Erbracht, dass freie Radikale möglicherweise zur Thrombose beitragen, Gefäßzellen und anderes Gewebe direkt beschädigen und die vasomotorische Regulierung beeinflussen, mit den klinischen Folgeerscheinungen von Myokardinfarkt und ischämischer Schlaganfall.

[0080] In Geweben, in denen der Sauerstoffvorrat nach einer Ischämie wie z.B. Myokardischämie zu Ende geht, ändert sich das Enzym Xanthin-Oxidase in eine Form, die potenziell Sauerstoff zu Superoxiden reduziert. Bei Neuzufuhr von Sauerstoff, z.B. durch Reperfusion, kommt es zu einem Stoß in der Generierung freier Radikale. ROS werden in postischämischem Myokard beschleunigt gebildet. Der biochemische Schaden aufgrund freier Radikale trägt folglich zur ischämischen Verletzung bei.

[0081] Oxidativer Stress ist anscheinend auch einer der Mechanismen, der Membrandefekte verursachen und in intrazellulärer Kalziumüberlastung und Herzkontraktionsstörung im so genannten „stunned myocardium“ (nicht kontrahierenden Myokard nach Ischämie) resultiert.

Makulardegeneration und Katarakt

[0082] Oxidative Schädigung der Augenlinse mit fortschreitendem Alter trägt wesentlich zur Entstehung des Katarakts bei. Makulardegeneration wird ebenfalls als Folge oxidativer Schädigung anerkannt.

HIV-Erkrankung

[0083] Eine Störung des antioxidativen Abwehrsystems wurde in verschiedenen Geweben bei HIV-Patienten beobachtet. Oxidativer Stress kann zu mehreren Aspekten der HIV-Pathogenese beitragen, darunter virale Replikation, Entzündungsreaktion und geringere Immunzellenproliferation, Verlust der Immunkompetenz, Apoptose, chronischer Gewichtsverlust. Antioxidanzien können eine viel versprechende Behandlung für HIV-Patienten bereitstellen.

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)

[0084] Veränderung im Alveolen- und Lungenstoffwechsel von Glutathion wird allgemein als zentraler Faktor vieler entzündlicher Lungenerkrankungen, darunter auch COPD, betrachtet. Diese Veränderungen entstehen durch die Änderung in der Gen-Expression der Gamma-Glutamyl-Cystein-Synthase (Gamma-GCS), dem ratenbegrenzenden Enzym in der Glutathion-Synthase. Oxidativer Stress wird auch in der Pathogenese von COPD impliziert, weil er zu einer Deaktivierung der Anti-Proteinase, Epithel-Verletzung des Luftraums, vermehrter Schleimsekretion, erhöhten Zustrom von Neutrophilen in die Lungen, Übertragungsfaktor-Aktivierung und Gen-Expression von Entzündungsmediatoren führt [MacNee W, et al. 2001].

Nierenerkrankung

[0085] ROS wurden nicht nur mit der Genese verschiedener Formen von Nierenerkrankung, vorwiegend experimentell herbeigeführter Glomerulonephritis, in Verbindung gebracht sondern auch mit verschiedenen Formen akuten Nierenversagens.

Asthma

[0086] Die Pathogenese von Asthma ist zwar noch nicht vollständig definiert, aber ein typisches Merkmal ist eine Zunahme der Anzahl Entzündungszellen in der Lunge. Solche Zellen erzeugen ROS, die an der Pathophysiologie von Asthma beteiligt sind, darunter Kontraktion der glatten Luftfasern der Atemwege, erhöhte Atemweg-Reaktivität und erhöhte Gefäßpermeabilität.

Wirkung des Antioxidanz-Status auf die immunologische Funktion

[0087] Das Immunsystem ist besonders anfällig für oxidativen Stress, vor allem weil gut funktionierende Immunzellen stark von der Kommunikation zwischen den Zellen abhängig sind. Peroxidation von Zellmembranen kompromittiert die Membranintegrität und stört die intrazellulären Signale.

Katarakt

[0088] Oxidative Schädigung der Augenlinse mit zunehmendem Alter trägt wesentlich zur Entstehung des Katarakts bei.

[0089] Durch Fangen freier Radikale lassen sich also die folgenden Krankheiten behandeln.

- 1) Neurodegenerative Erkrankungen
 - (a) Alzheimersche Krankheit
 - (b) Parkinsonsche Krankheit
 - (c) Huntingtonsche Krankheit
 - (d) Motoneuronerkrankung
 - (e) Prion-Krankheit
- 2) Diabetes und diabetische Gefäßkomplikationen
- 3) Darmerkrankungen
 - (a) Darmischämie
 - (b) Strahlungsenteritis
 - (c) Entzündliche Darmerkrankung
 - (d) Magen- und Kolorektal-Karzinome
- 4) Lebererkrankungen
 - (a) Alkoholische Lebererkrankung
 - (b) Chronische Hepatitis C
- 5) Karzinome
 - (a) Lungenkarzinom
 - (b) Kolorektal-Karzinom
 - (c) Zervikalkarzinom
 - (d) Brustkarzinom
 - (e) Bösartiges Melanom
- 6) Herzerkrankungen
 - (a) Atherosklerose
 - (b) Myokardinfarkt
 - (c) Ischämischer Schlaganfall
 - (d) Endothelstörung
- 7) Augenerkrankungen
 - (a) Kataraktbildung
 - (b) Makulardegeneration
- 8) HIV-Erkrankung
- 9) Erkrankungen der Atemwege
 - (a) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
 - (b) Asthma
- 10) Nierenerkrankungen
 - (a) Glomerulonephritis
 - (b) Akutes Nierenversagen

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0090] Das erste Ziel der Erfindung besteht darin, eine neue Klasse fünfgliedriger Heteroringverbindungen bereitzustellen, die hilfreich in der Behandlung von Diabetes und alterungsbedingten Gefäßleiden und insbe-

sondere in der Behandlung von Komplikationen bei Diabetes mellitus und sonstigen alterungsbedingten Leiden wie Gefäß- und Nerven-Gefäß-Komplikationen sind, darunter Nierenerkrankung, Nervenschäden, Atherosklerose, Retinopathie, Entzündungskrankheiten, immunologische Krankheiten, oxidativer Stress und dermatologische und kosmetische Anzeigen. Die Erfindung erstreckt sich auch auf das Verfahren zur Umkehr von Zahnverfärbung aufgrund nichtenzymatischer Bräunung in der Mundhöhle, das die Verabreichung einer wirksamen Menge zur Umkehr der vorgebildeten fortgeschrittenen Glykosylationsvernetzungen umfasst.

[0091] Das zweite Ziel der vorliegenden Erfindung besteht darin, Verbindungen fünfgliedriger Heteroringverbindungen bereitzustellen, die AGE-brechende und -hemmende Wirkungen aufweisen.

[0092] Das dritte Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen fünfgliedriger Heteroringverbindungen, die AGE-brechende und -hemmende Wirkungen aufweisen.

[0093] Das vierte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen mit einer neuen Klasse von Verbindungen fünfgliedriger Heteroringverbindungen gemäß der Erfindung und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze in Kombination mit geeigneten Trägern, Lösungsmitteln, Bindemitteln, Verdünnungsmitteln und sonstigen Medien, wie sie normalerweise in der Herstellung solcher Zusammensetzungen verwendet werden.

[0094] Das fünfte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Verwendung der Verbindung der Erfindung in der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung eines Diabetespatienten durch Verabreichung der Verbindungen der Erfindung, entweder einzeln oder in Kombination mit Arzneimitteln für antidiabetische Therapie, oder akzeptabler Salze davon in erforderlicher Dosierung in Beimischung mit pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungs-, Lösungs- oder Bindemitteln, Trägern oder sonstigen zweckdienlichen Medien.

[0095] Das sechste Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer neuen Klasse von Verbindungen, die a) eine Radikalfänger-Wirkung, b) eine AGE-brechende Wirkung und c) eine AGE-hemmende Wirkung in demselben Molekül aufweisen.

[0096] Das siebte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer kosmetischen Zusammensetzung, die diese Verbindungen als aktive Bestandteile umfasst.

[0097] Das achte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung der kosmetischen Zusammensetzung.

[0098] Das neunte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Verfahrens zur kosmetischen Anwendung durch Anwenden der kosmetischen Zusammensetzung auf die Erfindung.

[0099] Das zehnte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die hilft, freie Radikale aus Körperzellen zu fangen.

[0100] Das elfte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Verwendung der Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zum Fangen freier Radikale aus den Körperzellen eines Säugers.

[0101] Das zwölfte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Verwendung der Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Erkrankungen, verursacht durch die Ansammlung freier Radikale in den Körperzellen eines Säugers.

[0102] Das dreizehnte Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Verwendung der Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zum Hemmen von AGE und ebenfalls einer Verbindung zur Hemmung von AGE in einem Säuger.

[0103] Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Dialyseflüssigkeit, die hilfreich bei der Peritonealdialyse eines Diabetespatienten ist.

[0104] Die Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung durch Anwendung der Zusammensetzung wie oben bereit. Die Erfindung stellt des Weiteren eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die hilft, freie Radikale aus den Körperzellen eines Säugers zu fangen, die die oben definierte Verbindung oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze in Beimischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen

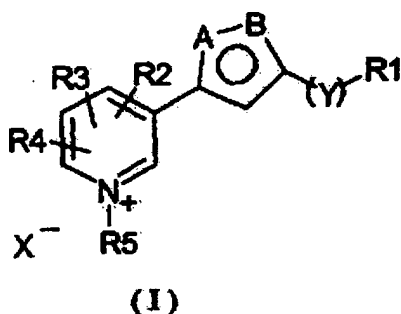
Träger, Verdünnungsmittel, Bindemittel oder Lösungsmittel umfasst.

[0105] Die Erfindung stellt außerdem eine Verwendung der Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zum Fangen freier Radikale aus den Körperzellen eines Säugers durch Verabreichung der oben genannten pharmazeutischen Zusammensetzung oder ein Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, verursacht durch Ansammlung freier Radikale durch Verabreichung derselben Zusammensetzung bereit.

[0106] Die Erfindung stellt außerdem ein Verfahren zur Hemmung von AGE und eine Zusammensetzung zur Hemmung von AGE durch die Verwendung der Verbindungen der Erfindung bereit.

AUSFÜHRLICHE DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0107] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Klasse von AGE-Brechern der Formel I



bereit,

wobei

R1 eine Alkyl- oder Arylgruppe ist;

Y aus der Gruppe, die aus Schwefel, Sauerstoff, Stickstoff oder Alkyl besteht, ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus Stickstoff, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R2, R3 und R4 unabhängig aus der Gruppe, die aus F, Cl, Br, I, OR7, NO2, Alkyl, Aryl einschließlich Heteroaryl, Formyl Acyl, C(O)NR6R7, C(O)OR6, NR6R7, N=C(R6)(R7), SR6, SO2NH2, SO2 Alkyl und SO2 Aryl besteht, ausgewählt sind; R2, R3 und R4 unabhängig verbunden sein können, um ein Ringsystem zu bilden.

[0108] Falls quaternisiert, wird R5 unabhängig für die Gruppe, die aus Alkyl oder Aryl besteht; falls nicht quaternisiert, ist R5 Null, und X ist Null;

R6 unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Aryl und Heteroaryl besteht, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass R6 in derselben Verbindung verschieden sein kann für R2, R3 und R4;

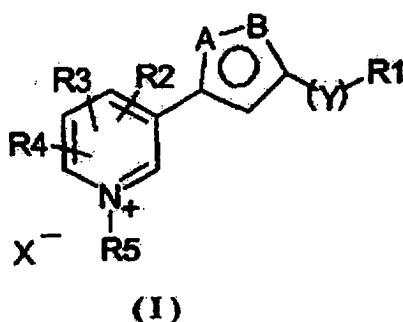
R7 unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Aryl einschließlich Heteroaryl besteht, ausgewählt ist, und in jedem Fall optional verschieden ist von substituierendem R6, vorausgesetzt R7 kann in derselben Verbindung verschieden sein für R2, R3 und R4;

[0109] Falls quaternisiert, ist X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitration, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfition, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF4' und PF6' umfasst, ausgewählt, vorausgesetzt dass, wenn zwei Alkylgruppen auf demselben Kohlenstoff oder Stickstoff gegenwärtig sind, sie optional verbunden werden, um eine Ringstruktur zu bilden.

[0110] Wie hier verwendet, bezeichnet „Alkyl“ eine optional substituierte Kohlenwasserstoffgruppe, verbunden durch einzelne Carbon-Carbon-Verbindungen, die 1 bis 8 miteinander verbundene Kohlenstoffatome aufweisen. Die Alkyl-Kohlenwasserstoffgruppe kann linear, verzweigt oder ringförmig, gesättigt oder ungesättigt sein. Die Substituenten sind ausgewählt aus F, Cl, Br, I, N, S, O und Aryl. Vorzugsweise sind nicht mehr als drei Substituenten gegenwärtig.

[0111] Wie hier verwendet, bezeichnet „Aryl“ eine optional substituierte aromatische Gruppe mit wenigstens einem Ring, der ein konjugiertes pi-Elektronensystem aufweist, das bis zu zwei konjugierte oder kondensierte Ringsysteme enthält. Aryl umfasst carbocyclische Aryl-, heterocyclische Aryl- und Biaryl-Gruppen, die alle optional substituiert sein können. Die Substituenten sind aus F, Cl, Br, I, N, S, O und geradkettigem oder verzweigtem C1-C6 Kohlenwasserstoff ausgewählt.

[0112] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung eine neue Klasse von AGE-Brecher, AGE-Hemmer und Radikalfänger der Formel (1) und deren pharmazeutisch oder kosmetisch akzeptablen Salze bereit,



wobei

R₁ aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist, und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, aus O, N oder S ausgewählt sind und optional substituiert sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind und optional und unabhängig durch -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR₈-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂), -(SO₂)NH- oder -NH(CO)- überbrückt sind; Y aus der Gruppe, die aus Null, (C₁-C₁₂) Alkyl-Z oder (C₂-C₁₂) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR₆, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂, N=C(R₈)(R₉), -NR₈R₉, -OR₈, Perhaloalkyl, -(CO)NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₈, -O(CO)R₈, -NH(CO)R₈ besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R₁₀ substituiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind;

R₅ für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl; CH₂(CO)R₇, CH₂(CO)NHR₈, CH₂(CO)NR₈R₉ und CH₂(CO)OR₈ besteht, die optional durch R₁₀, substituiert sind, ausgewählt ist;

R₆ und R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R₁₀-substituiert sind;

R₈ und R₉ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxycycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Haloheterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₁₀ aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C₁-C₆) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitraton, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfition, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF₄' und PF₆' umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

[0113] Die Verbindungen von Formel (1) wie oben definiert umfassen deren Analoge, deren tautomere Formen, deren Stereoisomere, deren Polymorphe, deren pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel und deren kosmetisch akzeptable Lösungsmittel.

[0114] Die nicht-einschränkenden Beispiele pharmazeutisch/kosmetisch akzeptabler Salze der Verbindungen dieser Erfindung umfassen aber sind nicht beschränkt auf Salze des Carbonsäureanteils, z.B. Alkalimetallsalze wie Li-, Na- und K-Salze; Erdalkalimetallsalze wie Ca- und Mg-Salze; Salze organischer Basen, zum Beispiel Lysin, Arginin, Guanidin, Diethanolamin, Cholin und dergleichen; Ammonium oder substituierte Ammoniumsalze und Aluminiumsalze; Salze können Säureadditionssalze, sein, zum Beispiel Sulfate, Nitrate, Phosphate, Perchlorate, Borate, Hydrohalogene, Acetate, Tartrate, Maleate, Zitate, Succinate, Palmoate, Methansulfonate, Benzoate, Salicylate, Hydroxynaphthoate, Benzensulfonate, Ascorbate, Glycerophosphate, Ketoglutarate und dergleichen.

[0115] Die folgenden neuen Verbindungen werden als Beispiel für die repräsentativen Verbindungen der allgemeinen Formel I wie oben definiert vorgeschlagen und schränken die Erfindung in keiner Weise ein.

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 1);
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 2);
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid (Verbindung 3);
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 4);
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (Verbindung 5);
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 6);
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 7);
- h) 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 8);
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 9);
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid (Verbindung 10);
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (Verbindung 11);
- l) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 12);
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)3-[1-phenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-1-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 13);
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (Verbindung 14);
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl) 3~[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (Verbindung 15);
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid (Verbindung 16);
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid (Verbindung 17);
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 18);
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 19);
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 20);
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 21);
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-[2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 22);
- w) 1-(2-Cyclopropylamin-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 23);
- x) 1-2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl]3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 24);
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 25);
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)}1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 26);
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 27);
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 28);
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 29);
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 30);

- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 31);
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 32);
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 33);
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchloride (Verbindung 34);
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 35);
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid. (Verbindung 36);
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 37);
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 38);
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (Verbindung 39);
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid (Verbindung 40);
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin (Verbindung 41);
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl]pyridin (Verbindung 42);
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 43);
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchloride (Verbindung 44);
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 45);
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 46);
- uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 47);
- w) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 48);
- ww) 1-(Isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 49);
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 50);
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 51);
- zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid (Verbindung 52);
- aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 53);
- bbb) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchloride (Verbindung 54);
- ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid (Verbindung 55) und
- ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin (Verbindung 56).

[0116] Die folgende Tabelle enthält pro Verbindung eine Liste der Substituenten der oben aufgeführten Verbindungen in Bezug auf die allgemeine strukturelle Formel (I) der Verbindungen wie oben definiert:

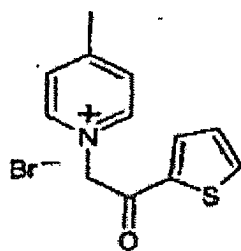
Verb. Nr.	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
1	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	-CH ₂	-Br
2	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	O	N	-CH ₂	-Br
3	Struktur (a)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	- CH ₂ - S	-Br
4	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-thienyl	NH	N	-CH ₂	-Br
5	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(2-Pyridyl)	N	-CH ₂	-Br
6	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(2-Pyridyl)	N	-CH ₂	-Br
7	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)- NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
8	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-5-Nitro-2-thienyl	NH	N	-CH ₂	-Br
9	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)- NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
10	Struktur (c)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	null	-Br
11	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(Phenyl)	N	-CH ₂	-Cl
12	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl-thien-2-yl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
13	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(Phenyl)	N	-CH ₂	-Cl

14	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-Phenyl	NH	N	-CH ₂	-Br
15	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)- NH(Cyclopropyl)	N-(Phenyl)	N	-CH ₂	-Cl
16	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-Benzyl- piperidinyl-yl)	NH	N	- CH ₂ - O	-Cl
17	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-Phenyl	NH	N	-CH ₂	-Cl
18	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl- thien-2-yl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
19	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-Phenyl	N-(Phenyl)	N	-CH ₂	-Cl
20	Cyclohexyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl- thien-2-yl)	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ -	-Cl
21	Cyclohexyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)- NH(Cyclopropyl)	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ -	-Cl
22	Cyclohexyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-Phenyl	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ -	-Cl
23	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)- NH(Cyclopropyl)	N- (Cyclohexyl)	N	-CH ₂	-Cl
24	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	- CH ₂ - O	-Cl
25	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(1- Adamantyl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
26	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-phenyl	N-phenyl	N	-CH ₂	-Br
27	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-nitro- thien-2-yl)	N- (cyclohexyl)	N	-CH ₂	-Br
28	Cyclohexyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-nitro- thien-2-yl)	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ -	-Br
29	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-thienyl	N-Phenyl	N	- CH ₂ -	-Cl

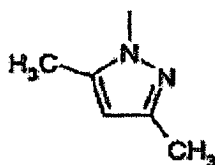
								O	
30	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-nitro-thien-2-yl)	N-Phenyl	N	-CH ₂	-Br
31	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(Cyclopropyl)	NH	N	-CH ₂ -O	-Cl
32	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-(Cyclohexyl)	N	-CH ₂	-Cl
33	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-5-Chloro-thien-2-yl)	NH	N	-CH ₂ -O	-Br
34	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-Phenyl	N-Phenyl	N	-CH ₂ -O	-Cl
35	Struktur (b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(Cyclohexyl)	N	-CH ₂	-Cl
36	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(Cyclopropyl)	N-Phenyl	N	-CH ₂ -O	-Cl
37	Cyclohexyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-Phenyl	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
38	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	N-(Cyclohexyl)	N	-CH ₂ -O	-Cl
39*	Phenyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH ₂	Null
40*	Phenyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH ₂ -O	Null
41	Structure (b)	H	H	H	Null	NH	N	-CH ₂	Null
42	Cyclohexyl	H	H	H	Null	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	Null
43	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Naphtyl	NH	N	-CH ₂	-Br

								O	
44	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -Phenyl	NH	N	-CH ₂	-Cl
45	1-Naphtyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	-CH ₂	-Cl
46	2-Thienyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Phenyl	NH	N	-CH ₂	-Cl
47	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl-thien-2yl)	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ -	-Cl
48	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl-thien-2yl)	NH	N	- CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ - O-	-Cl
49	Phenyl	H	H	H	Isopropyl	NH	N	-CH ₂	-Br
50	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-Methyl-thien-2yl)	NH	N	- CH ₂ - S	-Cl
51	1-Methyl-indol-3yl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	-CH ₂	-Cl
52	H	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-Naphtyl	NH	N	-CH ₂	-Br
53	Phenyl	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH-(3,4-Ethylenedioxyphenyl)	NH	N	-CH ₂	-Cl
54	Phenyl	H	5-Br	H	-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	Null	-Cl
55	Phenyl	H	Benzenring, kondensiert an 5,6 Positionen		-CH ₂ -C(O)-2-Thienyl	NH	N	Null	-Cl
56	Phenyl	H	Benzenring, kondensiert an 5,6 Positionen		Null	NH	N	Null	-Cl

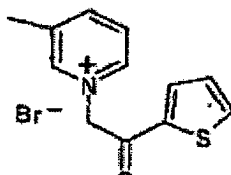
*isolirt in Form von HCl-Salz.



Struktur (a)



Struktur (b)



[0117] Gemäß der Ausführungsform der vorliegenden Verbindung werden die vorliegenden Formeln für die Behandlung diabetischer Komplikationen und alterungsbedingter vaskulärer und neurovaskulärer Komplikationen verwendet, darunter Nierenerkrankung, Nervenschaden, Atherosklerose, Retinopathie, Entzündungserkrankungen, immunologische Erkrankungen, oxidativer Stress, dermatologische und kosmetische Anzeigen und Zahnverfärbung aufgrund der erhöhten Anteile von vorgebildetem AGE. Die erhöhten Anteile von vorgebildetem AGE lassen sich durch Brechen/Hemmen der AGE-Produkte unter Verwendung der in der Erfindung aufgeführten Verbindungen unter Kontrolle bringen.

[0118] Die neuartigen Verbindungen der Erfindung der allgemeinen Formel I können synthetisiert werden. Eine Möglichkeit zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, α -substituierte/-unsubstituierte Acetyl-Pyridin mit Alkyl/Arylestern in Gegenwart einer geeigneten Base umzusetzen. Anschließend wird sie durch verschiedene synthetische Methoden cyclisiert. Falls erforderlich, kann mit geeignetem Reagens durch Reflux in alkoholische Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanol usw. und hochsiedende Lösungsmittel wie Toluol, Xylen oder DMF während 6–48 Stunden quaternisiert werden, um die gewünschten Verbindungen zu erhalten.

[0119] Die Beispiele der substituierten Pyridin-Derivate, die zur Herstellung spezifischer Verbindungen der Erfindung verwendet werden können, sind unten aufgeführt:

□

1. N,N'-Bis(nicotinyl)hydrazin
2. 3-[(2-Pyridyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
3. 3-[(2-Methansulfonyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
4. 3-[(2-Benzoyloxy)ethylaminocarbonyl]pyridin
5. 3-[(2-Phenylsulfonyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
6. 3-[(2-Acetoxy)ethyloxycarbonyl]pyridin
7. 3-[(2-Methoxy)ethyloxycarbonyl]pyridin
8. 3-[(2-Acetoxy)ethylaminocarbonyl]pyridin
9. 3-[(2-Penylaminocarbonyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
10. 3-[(2-Acetoxy)ethylaminocarbonyl]pyridin
11. 3-[(2-(4-Methylphenylsulfonyl)hydrazinocarbonyl)]pyridin
12. 3-[2-Benzoyl]-hydrazinocarbonyl]pyridin
13. 3-[(2-Phenylmethansulfonyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
14. 3-[(2-(3-Cyclohexylpropanoyl)hydrazinocarbonyl]pyridin
15. 3-[(2-Methoxy)ethylaminocarbonyl]pyridin
16. 3-[1-Oxo-1-(2-methoxycarbonyl)pyridyl]hydrazinopyridin

[0120] Die Beispiele der Quaternisierungsstoffe, die in der Umsetzung verwendet werden können, sind unten aufgeführt:

1. 2-Bromoacetyl-Thiophen
2. 2-Chloroacetyl-Thiophen
3. Phenacylbromid

4. Phenacylchlorid
5. 2,4-Dichloropheanacylbromid
6. N-Phenylchloroacetamid
7. N-Cyclopropylchloroacetamid
8. Ethylbromoacetat
9. Bromoacetylfuran
10. N-Isopropylchloroacetamid
11. N-Chloroacetyl-2-pyrrolidinon
12. Chloressigsäure

In-vitro-Screeniag auf AGE-brechende Aktivität

Beispiel 1A

[0121] Die AGE-Bildung in vitro, untersucht im Labor durch Inkubation reduzierender Zuckerglukose mit dem Protein Bovin Serum Albumin resultierte in einer Bräunung der Lösung und Zunahme der Fluoreszenz. Fluoreszenz wurde als Kriterium verwendet, um die erhöhte AGE-Bildung zu überwachen.

Stoffe:

[0122] Bovin Serum Albumin (Fraktion V) (BSA)
Glukose, Analysequalität
Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS)

Ausrüstung:

[0123] Mikroplatten-ELISA-Lesegerät – Spectramax Plus (Molecular Devices, USA)
Mikroplatten-Waschgerät, (Bio-Tec Instruments, USA) pH-Messer
Experimentmethoden: Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
160 mg/ml Protein, Bovin Serum Albumin, BSA und 1,6 M Glukosezucker wurden in Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung PBS aufgelöst. Natriumazid wurde mit 0,02 % Konzentration als Konservierungsstoff hinzugefügt. Die Lösung wurde aseptisch durch einen 0,22 µm-Filter gefiltert und wurde 16 Wochen bei 37°C gelagert. Nach 16 Wochen wurde die Lösung gegen PBS dialysiert, aliquotiert und bei -20°C gelagert.

[0124] Um die AGE-brechende Aktivität zu ermitteln, wurden 10 µg/ml des 16 Wochen alten AGE-BSA mit verschiedenen Konzentrationen der Versuchsverbindungen bei 37°C 24 Stunden lang inkubiert, und die AGE-brechende Aktivität der Versuchsverbindungen wurden durch ELISA ermittelt.

[0125] ELISA wurde wie folgt durchgeführt:

1. Verschiedene Konzentrationen von 16 Wochen altem AGE- BSA wurden auf eine Mikrotiterplatte als Standard gestrichen. Jede Konzentration wird dreifach gestrichen.
2. Die Versuchsproben wurden in einer Konzentration von 5 ng bis 20 ng pro Well dreifach auf Mikrotiterplatte gestrichen.
3. Die Platte wurde bei 37°C eine Stunde inkubiert.
4. Nach der Inkubation wurde die Platte mit PBST (PBS mit 0,05 % Tween 20) gewaschen.
5. Eine Stunde lang wurde mit 5 % entrahmter Milch in PBS bei 37°C blockiert.
6. Die Platte wurde mit PBST gewaschen.
7. Primärer Antikörper gegen AGE-BSA wurde hinzugefügt, und die Platte wurde bei 37°C eine Stunde inkubiert.
8. Die Platte wurde mit PBST gewaschen.
9. Sekundärer Antikörper Anti-Rabbit-HRPO (Horse-Radish Per Oxidase)-Konjugat wurde hinzugefügt, und die Platte wurde bei 37°C eine Stunde inkubiert.
10. Die Platte wurde mit PBST gewaschen.
11. Farbentwicklung mit OPD (orthopenylendiamin- Dihydrochlorid) und Wasserstoffperoxid erfolgte.
12. OD (optische Dichte) bei (450 nm-Lesung – 620 nm- Lesung) wurde nach 15-minütiger Inkubation bei 37°C mit Mikroplatten-ELISA-Lesegerät gemessen.

[0126] Die Brecher-Aktivität der Verbindungen wurde anhand folgender Formel ermittelt:

$$\% \text{ Brecher-Aktivität} = \frac{\text{OD}_{450-620} \text{ Kontrolle} - \text{OD}_{450-620} \text{ Versuch}}{\text{OD}_{450-620} \text{ Kontrolle}} \times 100$$

$\text{OD}_{450-620} \text{ Kontrolle}$ = Absorbanz von 20 ng AGE-BSA nach Inkubation bei 37°C während 24 Stunden ohne Versuchsverbindung.

$\text{OD}_{450-620} \text{ Versuch}$ = Absorbanz von 20 ng AGE-BSA nach Inkubation bei 37°C während 24 Stunden mit erforderlicher Konzentration der Versuchsverbindung.

Beispiel 1B

Auf Gelchromatographie basierende Methode

[0127] Die AGE-brechenden Aktivitäten der Verbindungen wurden mit Hilfe der Gelchromatographie-Methode ermittelt.

Prinzip:

[0128] Trennung durch Gelchromatographie (GPC) hängt von Größenunterschieden ab, genauer gesagt dem hydrodynamischen Volumen der Proteine in einer Probe. Die größeren Moleküle dringen nicht in die Poren der Säulenpartikel ein und eluieren im Leervolumen der Säule (V_0). Die Poren eines Säulenpartikels sind für kleine Partikel je nach ihrer Größe unterschiedlich zugänglich. Dieses Volumen der Säule wird als (V_i) bezeichnet. Das zugängliche Gesamtvolumen (V_t) ist die Summe des Volumens außerhalb der Partikel (V_0) und des Volumens, das innerhalb der Partikel zugänglich ist (V_i):

$$V_t = V_0 + V_i$$

[0129] In einem typischen Gelchromatographie (GPC)-Lauf eluieren also die Moleküle mit höherer relativer Molekülmasse, während Moleküle mit geringerer relativer Molekülmasse länger zurückgehalten werden. Zu Quantifizierungszwecken wird der Bereich unter der Kurve für das jeweilige Molekül aufgezeichnet. Dasselbe Prinzip wurde beim In-vitro-Screening der Moleküle der vorliegenden Erfindung. Hochvernetzte AGE (Advanced Glycosylated Endproducts (AGE) wurden in vitro durch Inkubation von Bovin Serum Albumin (BSA) mit Glukose während 16 Wochen hergestellt. Die relative Molekülmasse von BSA und AGE-BASE unterscheidet sich erheblich auf einer GPC-Säule, und folglich ist die Auflösung zwischen den beiden sehr gut. Die Reduzierung im Bereich von AGE-BSA, inkubiert in Gegenwart von AGE-Brecher, im Vergleich zu dem der AGE-BSA-Kontrolle (inkubiert ohne AGE-Brecher) liefert eine Schätzung der AGE-brechenden Aktivität des Medikaments. Um die unspezifische Aktivität des Moleküls zu überprüfen, wurde ein ähnliches Experiment auch mit BSA wiederholt.

Methodologie:

[0130] Eine bekannte Konzentration von 16 Wochen altem AGE-BSA wurde mit und ohne eine vorbestimmte Konzentration des Medikaments bei 37°C während 24 Stunden in sauberen, durchsichtigen Glasversuchsröhrchen inkubiert. Die Lösung ohne Medikament diente als Kontrolle, und die Lösung, die das Medikament enthielt, wurde als Versuchsprobe behandelt.

[0131] Gelchromatographie wurde an gleichen Volumen des AGE-BSA-Kontrollpräparats und der mit dem Medikament behandelten AGE-BSA-Lösung durchgeführt. Durchschnittsbereiche der beiden Chromatogramme wurden berechnet.

[0132] Zwei Hauptspitzen wurden im Chromatogramm der Kontroll- und behandelten AGE-BSA-Proben beobachtet:

Spitze I	= Spitze hohe relative Molekülmasse
Spitze II	= Spitze geringe relative Molekülmasse
Spitze I + Spitze II	= Gesamtes AGE-BSA

Berechnungen:

$$\begin{aligned}
 & \text{\% Brechung in Spitze I} = 100 - \frac{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze I in behandelter Probe)}}{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze I in Kontrollprobe)}} \times 100 \\
 & \text{\% Brechung in Spitze II} = 100 - \frac{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze II in behandelter Probe)}}{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze II in Kontrollprobe)}} \times 100 \\
 & \text{\% Brechung Gesamt} = 100 - \frac{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze I+Spitze II in behandelter Probe)}}{\text{(Mittlerer Bereich von Spitze I+Spitze II in Kontrollprobe)}} \times 100
 \end{aligned}$$

[0133] Unter Verwendung repräsentativer Verbindungen wurde die AGE-Brechaktivität berechnet. Die Ergebnisse wurden in der unten stehenden Tabelle 2 aufgezeichnet:

Tabelle 2

Probe (Verbindung Nr.)	Konzentration (mM)	% Brechung
Verbindung 7	1,0	51,72
Verbindung 8	5	83,31
Verbindung 11	5,0	76,84
Verbindung 12	10	89,23
Verbindung 13	10	81,05
Verbindung 14	10	58,14
Verbindung 15	10	80,03
Verbindung 16	10	95,51
Verbindung 17	10	52,27
Verbindung 18	5,0	52,97
Verbindung 19	10	91,22
Verbindung 21	10	93,43
Verbindung 22	10	100,00
Verbindung 23	10	53,29
Verbindung 24	10	97,72
Verbindung 25	5	98,59
Verbindung 26	10	42,37
Verbindung 27	10	86,98
Verbindung 31	10	45,72
Verbindung 34	10	100,00
Verbindung 35	10	66,66
Verbindung 37	10	85,45
Verbindung 40	10	66,06

[0134] Die Verbindungen 7, 8, 11–19, 21–25, 27, 34, 35, 37 und 40 weisen also eine sehr gute AGE-brechende Aktivität auf, wobei die Potenz der Verbindungen 8, 11–13, 15, 16, 19, 21, 22, 24, 25, 27, 34 und 37 signifikant höher ist.

AGE-Hemmende Aktivität der Verbindungen

[0135] Im Hinblick auf die Fähigkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, den Beginn der AGE-Bildung durch die nun festgestellte hemmende Aktivität zu verhindern, könnte die Entwicklung pathologischer Zustände, verursacht durch AGE, verhindert oder reduziert werden. Die Doppelaktivitäten der Verbindung als AGE-Brecher und auch als AGE-Hemmer machen sie noch nützlicher für alterungsbedingte Krankheiten und Diabeteskomplikationen, Nierenerkrankungen, Nervenschaden, Retinopathie, Neuropathie, Endothelstörung, Atherosklerose, Mikroangiopathie, Bräunung in der Mundhöhle wie z.B. Zahnbräunung, Alzheimer, arterielle Compliance und Dehnbarkeit, Restenose, abnormale Gewebebehinderung bei Peritonealdialyse, Erektionsstörung und sonstigen Störungen, bei denen die AGE-Belastung der Zelle entscheidend ist. Tatsächlich lässt sich die Dreifachwirkung der Verbindungen (a) AGE-Brecher, (b) AGE-Hemmer, (c) Radikalfänger effizient nutzen, um mehrere pathologische Zustände umzukehren oder zu verhindern sowie kosmetische Aspekte beim Altern umzukehren und zu verhindern.

Versuch zur Ermittlung der AGE-hemmenden Aktivität

[0136] Die folgende Methode wurde angewendet, um die hemmende Aktivität der Versuchsverbindungen zu ermitteln.

[0137] Die folgende Methode wurde angewendet, um die hemmende Aktivität der Versuchsverbindungen auf Maillard-Reaktion in vitro zu ermitteln. Diese Methode wird aus der US-Patentschrift Nr. 5,514,676 und der europäischen Patentschrift Nr. 0 339 496 A2 übernommen.

[0138] Eine Lösung aus Bovin Serum Albumin (BSA), Ribose und Versuchsverbindung wurde in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS, pH 7,4) zubereitet, um die Endkonzentration von BSA und Ribose von 10 mg/ml bzw. 500 mM zu erhalten. Das Zufügen der Verbindung erfolgte unter aseptischen Bedingungen. Natriumazid (0,02 %) wurde ebenfalls dieser Lösung zugefügt, um Mikrobewuchs zu verhindern. Eine separate Röhre, die BSA, Ribose und in derselben Konzentration und demselben Puffer wie oben enthielt aber ohne Versuchsverbindung wurde als positive Kontrolle ebenfalls inkubiert. Nach 7 Tagen Inkubation bei 37°C wurden 40 Mikroliter Probe aus jeder Röhre entnommen und mit PBS verdünnt, um eine Endkonzentration des BSA von 1 mg/ml zu erhalten. Die Fluoreszenz aller Proben wurde einem Anregungsmaximum von 355 nM und Emissionsmaximum von 460 nM mit einem f-MAX Fluorimeter (Molecular Device, USA) gemessen. Um die Aktivität der Versuchsverbindung auf die Fluoreszenz zu untersuchen, wurde frisch zubereitete Verbindungslösung mit zuvor inkubierter positiver Kontrolle (d.h., BSA + Ribose) gemischt, um bei allen Komponenten dieselbe Konzentration wie die der Versuchsproben zu erhalten.

[0139] Die Prozent-Hemmung der Versuchsverbindung wurde wie folgt gemessen:

$$\% \text{ Hemmung} = \frac{F4 - F3}{F4} \times 100$$

Wobei F3 = Fluoreszenz von BSA + Ribose + Verbindung, F4 die Fluoreszenz inkubierter (BSA + Ribose) + frisch hinzugefügter Versuchsverbindung ist.

[0140] Die repräsentativen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden auf die Aktivität als AGE-Hemmer untersucht. Die Ergebnisse wurden in der unten stehenden Tabelle aufgezeichnet:

Tabelle 3

Verbindung Nr.	Konzentration	% Hemmung (Tag 7)
Verbindung 6	10 mM	66
Verbindung 10	2,5 mM	75
Verbindung 11	1,25 mM	32,9
Verbindung 13	10 mM	57
Verbindung 17	2,5 mM	57,43
Verbindung 18	5 mM	79
Verbindung 19	5 mM	64,23
Verbindung 22	2,5 mM	51
Verbindung 24	5 mM	82,5
Verbindung 26	5 mM	61,45
Verbindung 29	5 mM	55,22
Verbindung 34	5 mM	60
Verbindung 35	10 mM	73,8

AGE-Brecher:

[0141] Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, helfen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, AGE zu brechen. Folglich können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Medikament in der Behandlung diabetischer Komplikationen und altersbedingter Erkrankungen, verursacht durch Ansammlung von AGE, eingesetzt werden. Die Verbindungen können außerdem das Ansammeln von AGE durch Brechen von AGE hemmen, sie können als Medikament zur Kontrolle und Reduzierung der Verschlimmerung von Krankheitszuständen wie Diabetes und alterungsbedingte Komplikationen, verursacht durch Ansammlung von AGE, verwendet werden.

[0142] Die erhöhte AGE-Belastung eines beliebigen Gewebes führt wahrscheinlich zu einem pathologischen Zustand, und kann danach durch verschiedene Mechanismen die verschiedenen Krankheitszustände herbeiführen. Also können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch Reduzierung der Gewebebelastung durch AGE diese Zustände umkehren, und die Verhinderung der AGE-Ansammlung zu einer kritischen Masse kann verhindern, dass der Zustand überhaupt auf tritt. Tatsächlich kommt es bei chronischer Diabetes und im fortgeschrittenen Alter zu einer allmählichen Ansammlung von AGE über mehrere Jahre (Yong Ming Li et al., 1996; Brownlee, 1995). Die Komplikationen bei Säugern treten auf, wenn die Gewebebelastung durch AGE über einen Zeitraum zunimmt. Die Zunahme der Gewebebelastung durch AGE im Lauf der Zeit könnte bei neu diagnostizierten Patienten durch ausreichend frühzeitige Verabreichung von AGE-brechenden oder -hemmenden Verbindungen verhindert werden. Diese Methode würde die Entwicklung der oben aufgeführten Komplikationen bei diesen Patienten verhindern und/oder verzögern.

AGE-Hammer:

[0143] Wie in Tabelle 3 gezeigt, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch helfen, AGE zu hemmen.

[0144] Sie können folglich als Medikament bei der Behandlung von Diabeteskomplikationen und altersbedingter Erkrankungen, verursacht durch Ansammlung von AGE, eingesetzt werden, weil diese Verbindungen die Bildung von AGE verhindern können. Außerdem können die Verbindungen das Ansammeln von AGE hemmen, indem sie die Bildung von AGE hemmen, und sie können als Medikament eingesetzt werden, um Krankheiten wie Diabetes und altersbedingte Komplikationen, verursacht durch Ansammlung von AGE, zu verhindern.

[0145] Folglich können die unten aufgeführten Zustände, die durch die Bildung von AGE entstehen, durch die

Verbindungen der allgemeinen Formel (2) aus. zwei Gründen verhindert oder behandelt werden: erstens aufgrund ihrer AGE-brechenden Aktivität und zweitens aufgrund ihrer AGE-hemmenden Aktivität. Beide biologische Aktivitäten tragen effektiv dazu bei, die folgenden Krankheitszustände zu kontrollieren:

1. vaskuläre und neurovaskuläre Komplikationen,
2. nephrologische Erkrankung,
3. neurologische Erkrankung,
4. Atherosklerose,
5. Netzhauterkrankung,
6. Hauterkrankung,
7. nicht-enzymatische Bräunung der Mundhöhle,
8. Endothel- oder sonstige Organstörung
9. Wachstumsstörung
10. Entzündungserkrankung,
11. Immunerkrankung
12. Oxidativer Stress
13. alterungs- und Diabetes-bedingte Komplikation,
14. Alzheimersche Krankheit
15. Restenose, abnormale Gewebebeeinträchtigung bei Peritonealdialyse
16. abnormale Gewebebeeinträchtigung bei Peritonealdialyse und
17. Erektionsstörung.

Beispiel 1D

Radikalfänger-Aktivität:

[0146] Diese Methode misst die relative Fähigkeit der Radikalfängersubstanzen, die ABTS*, d.h., 2,2-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonat)-Radikalkatione zu fangen, im Vergleich zu einer Standardmenge von Standard- oder Radikalfänger-Antioxidanzen. Inkubation von ABTS mit Peroxidase (Metmyoglobin) und Wasserstoffperoxid führt zur Produktion von Radikalkation ABTS*. Diese Spezies ist von blaugrüner Farbe und kann bei 730 nM festgestellt werden. Antioxidanzen oder Radikalfänger in der hinzugefügten Probe, unterdrückt die Farbe in einem Maß, das proportional zu ihrer Konzentration ist.

Protokoll:

Herstellung der Pufferlösungen:

- a. Phosphat-Citrat-Puffer (pH 5,0): 48,5 ml von 0,1 M Zitronensäure mit genügend 0,2 M Disodium-Wasserstoffphosphat, um 100 ml zu erhalten.
- b. Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung (PBS): 40,0 g NaCl, 1,0 g KCl, 1,0 g KH_2PO_4 und 3,05 g Na_2HPO_4 in 1 Liter Milli-Q-Wasser auflösen. 200 ml der obigen Lösung mit Milli-Q-Wasser (pH 7,4–7,6) zu 1 Liter verdünnen.

Herstellung der ABTS Stammlösung (2 mM):

[0147] 1 Tablette (10 mg) wurde in Phosphat-Citrat-Puffer (pH 5,0) aufgelöst, um 2 mM Lösung zu erhalten.

Herstellung von Horse Radish Peroxidase-Arbeitslösung:

[0148] 0,1 mg wurde in 10 ml Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung aufgelöst, 1 ml dieser Lösung wurde mit PBS zu 100 ml Verdünnt.

Herstellung von Wasserstoffperoxid (1,08 mM)-Lösung:

[0149] 12 µl Wasserstoffperoxid (30 % w/v) wurde mit PBS zu 100 ml verdünnt.

Herstellung der Medikamentlösungen:

[0150] 0,1 mM Stammlösung des Medikaments wurde hergestellt, die seriell in PBS verdünnt wurde, um 0,5 mM, 0,025 mM und 0,0125 mM Lösungen zu erhalten.

Herstellung von ABTS-Radikal-Stammlösung:

[0151] Zu 2 ml ABTS-Stammlösung wurde 1 ml Horseradish-Peroxidase-Arbeitslösung hinzugefügt.

[0152] Sofort nach Hinzufügen von 2 ml Wasserstoffperoxidlösung zur obigen Lösung erschien die blaugrüne Farbe der ABTS-Radikale. Diese Lösung wurde 30 Minuten bei 30°C inkubiert, um eine vollständige Umsetzung sicherzustellen. Auffüllen mit PBS auf 10 ml.

Herstellung von Kontrolllösung:

[0153] 900 µl ABTS Radikal-Stammlösung wurde in eine Eppendorf-Röhre gegeben. 100 µl PBS-Lösung wurden hinzugefügt.

Herstellung der Versuchslösung:

[0154] 900 µl ABTS Radikal-Stammlösung wurde in verschiedene Eppendorf-Röhren gegeben. 100 µl der Medikamentlösung in unterschiedlichen Konzentrationen wurden hinzugefügt.

Messen der Absorbanz (OD):

[0155] Die Absorbanz der Kontroll- und Versuchsproben wurde sofort bei 730 nm aufgezeichnet, mit PBS als Blank.

Berechnung:

[0156] Die prozentuale Antioxidanz-Aktivität wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Antioxidanz-Aktivität} = 100 - [\text{O.D. der Versuchsprobe} / \text{O.D. der Kontrolle} \times 100]$$

[0157] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4

Verbindung Nr.	Relative Radikalfänger-Aktivität (%) auf ABTS			
	12,5 μ M	25,0 μ M	50,0 μ M	100,0 μ M
Verbindung 6	21,99	40,56	61,68	81,04
Verbindung 8	22,22	38,18	67,14	99,71
Verbindung 10	41,01	72,97	85,75	87,04
Verbindung 11	26,78	45,74	70,61	86,46
Verbindung 12	22,34	40,97	71,47	84,62
Verbindung 13	23,58	41,78	64,01	82,54
Verbindung 17	28,34	54,43	83,56	94,81
Verbindung 18	28,65	53,8	84,41	95,32
Verbindung 19	8,37	19,42	37,62	55,18
Verbindung 20	6,15	9,06	34,31	57,75
Verbindung 22	22,52	29,52	30,31	31,40
Verbindung 24	43,66	74,64	83,24	90,12
Verbindung 26	21,18	34,22	41,66	75,27
Verbindung 27	16,16	27,12	39,05	51,04
Verbindung 29	31,82	46,84	58,84	55,22
Verbindung 34	13,2	19,08	26,39	29,40
Verbindung 35	28,27	39,78	58,34	74,36
Verbindung 37	21,79	37,92	41,95	39,46
Verbindung 38	27,70	44,78	61,98	66,92

[0158] Es wird also festgestellt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie oben definiert in der Lage sind, freie Radikale zu fangen, zusätzlich zu den AGE-hemmenden und AGE-brechenden Aktivitäten.

Besprechung der Versuchsergebnisse auf Radikalfänger-Aktivität:

(i) Für kosmetische Anwendungen

[0159] Abgesehen von der AGE-brechenden und Radikalfänger-Aktivität der Verbindungen der Erfindung eignen sie sich durch ihr Potenzial, AGE zu hemmen, bestens für verschiedene kosmetische Anwendungen, wie oben beschrieben.

[0160] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung besitzen also die nachgewiesene Fähigkeit, die in Proteinen gebildeten AGE-Vernetzungen zu brechen. Die Verbindungen haben auch ihre Fähigkeit bewiesen, freie Radikale zu unterdrücken, die Proteine, Nucleinsäure usw. irreversibel schädigen können. Die Fähigkeit, die AGE-Bildung (in hautunterstützendem Protein wie Kollagen und Haarprotein wie Keratin) umzukehren, in Verbindung mit der Unterdrückung freier Radikale, hat bedeutende Implikationen und macht sie nützlich in kosmetischen Anwendungen.

[0161] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung verbessern das ästhetische Erscheinungsbild der Haut, indem Komplikationen der Haut und mehr in einem kritischen Stadium gestoppt werden. Sie brechen die vorgebildeten AGE in den unterstützenden Hautproteinen und verzögern die angeborene Alterung (C. Jeanmaire et al., British Journal of Dermatology 2001:145:10–18). Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung unterdrücken auch die freien Radikale, die durch W-Exposition, Schmutzstoffe usw. in der Haut erzeugt werden, und verhindern so eine Photoalterung von außen. Die Unterdrückung freier Radikale verhindert auch irreversiblen Schaden an Proteinen und Nucleinsäure. Außerdem reduzieren diese Verbindungen aufgrund ihres Vermögens, freie Radikale zu unterdrücken, die Last der von vorgebildeten AGE erzeugten freien Radikale. Die Reduzierung von oxidativem Stress wiederum reduziert die Bildung reaktiver Zwischenstoffe, die an der Bildung von Amadori-Produkt mitwirken.

[0162] Die Glykation von Proteinen ist ein universelles Phänomen, das in Bezug auf die Haut gut bekannt ist. Dieses Phänomen kann jedoch auch in anderen verwandten Teilen wie den Nägeln oder dem Haar, besonders im Keratin, auftreten (EP 1068864 A1 und EP 1110539 A1).

[0163] Die Glykation der Hautproteine, besonders von Kollagen, hat nachteilige kosmetische Auswirkungen, die z.B. die Haut schädigen; mit denselben Folgen ist bei der Glykation von Proteinen in hautverwandten Teilen wie den Nägeln und/oder dem Haar und im ganzen Proteinsystem zu rechnen.

[0164] Die vorliegende Erfindung offenbart die Moleküle, die in der Lage sind, die Proteinvernetzung zu brechen. Außerdem weisen diese Moleküle nachweislich eine Radikalfänger-Aktivität (Antioxidanz) auf und sind also außer ihren kosmetischen Anwendungen wie oben beschrieben bei mehreren Erkrankungszuständen hilfreich, in denen oxidativer Stress eine wichtige Rolle spielt.

[0165] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind also für mindestens eine der folgenden Anwendungen wirksam:

- a) Umkehrung und Verhinderung von Falten,
- b) Umkehrung und Verhinderung von feinen Linien,
- c) Förderung des Epidermiswachstums,
- d) Photoschutz,
- e) Umkehrung und Verhinderung von Hautverfärbung,
- f) Umkehrung und Verhinderung von Altersflecken,
- g) Konditionierung und Verhinderung von Trockenheit,
- h) Umkehrung und Verhinderung von Dehnungsstreifen,
- i) Umkehrung und Verhinderung von Schönheitsfehlern,
- j) Hautpflege/Hautkonditionierung,
- k) Umkehrung und Verhinderung altersbedingter Xerodermie,
- l) Konditionierung und Verhinderung von Sonnenbrand,
- m) Verhinderung und Umkehrung von Kollagenverlust,
- n) Verbesserung der Hauttextur,
- o) Verbesserung des Hauttonus,
- p) Verbesserung der Hautdicke,
- q) Verminderung der Porengröße,
- r) Wiederherstellung des Hautglanzes,
- s) Verringerung von Ermüdungserscheinungen,

- t) Verminderung von Akne,
- u) Behandlung von Hautgefäßerweiterung und
- v) Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbilds von Haar und Nägeln.

(i) Für nicht-kosmetische Anwendung

[0166] Abgesehen von der Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für kosmetische Anwendungen basierend auf ihren AGE-brechenden/AGE-hemmenden und Radikalfänger-Aktivitäten kann letztere Aktivität verwendet werden, oxidativen Stress zu kontrollieren, um effizient Krankheiten zu behandeln.

[0167] Die in der obigen Tabelle aufgeführten Versuchsverbindungen weisen in vitro Radikalfänger-Aktivität (Antioxidant) auf. Übermäßige Produktion von ROS (Reactive Oxidative Species) führt zu oxidativem Stress. Darum würden diese Moleküle durch ihre Fähigkeit, ROS zu fangen, oxidativen Stress sehr effizient reduzieren. Antioxidanzien (Radikalfänger) sollen bei der Behandlung der folgenden verschiedenen Erkrankungen im Zusammenhang mit oxidativem Stress effizient sein:

- 1) Neurodegenerative Erkrankungen
 - (a) Alzheimersche Krankheit
 - (b) Parkinsonsche Krankheit
 - (c) Huntingtonsche Krankheit
 - (d) Motorneuronenerkrankung
 - (e) Prion-Krankheit
- 2) Diabetes und diabetische Gefäßkomplikationen
- 3) Darmerkrankungen
 - (a) Darmischämie
 - (b) Strahlungsenteritis
 - (c) Entzündliche Darmerkrankung
 - (d) Magen- und Kolorektal-Karzinome
- 4) Lebererkrankungen
 - (a) Alkoholische Lebererkrankung
 - (b) Chronische Hepatitis C
- 5) Karzinome
 - (a) Lungenkarzinom
 - (b) Kolorektal-Karzinom
 - (c) Zervikalkarzinom
 - (d) Brustkarzinom
 - (e) Bösartiges Melanom
- 6) Herzerkrankungen
 - (a) Atherosklerose
 - (b) Myokardinfarkt
 - (c) Ischämischer Schlaganfall
 - (d) Endothelstörung
- 7) Augenerkrankungen
 - (a) Kataraktbildung
 - (b) Makulardegeneration
- 8) HIV-Erkrankung
- 9) Erkrankungen der Atemwege
 - (a) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
 - (b) Asthma
- 10) Nierenerkrankungen
 - (a) Glomerulonephritis
 - (b) Akutes Nierenversagen

Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0168] Ein mögliches, nicht-einschränkendes Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist im Folgenden angegeben:

[0169] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können gemäß den folgenden Schritten hergestellt werden.

Schritt-1: Herstellung von 1,3 Diketo-Verbindung

Schritt-2: Cyclisierungsreaktion
 Schritt-3: Quaternisierungsreaktion

[0170] Die folgenden Beispiele liefern Verfahren zur Herstellung der spezifischen Verbindungen gemäß der Erfindung wie in der Tabelle 1 oben aufgeführt.

Schritt-1: Bildung von 1,3 Diketo-Verbindung

Verfahren 1

[0171] 1,3 Diketo-Verbindung kann durch Umsetzen nichtsubstituierter / substituierter Acetyl-Pyridine mit Alkyl/Arylestern in einer geeigneten Base hergestellt werden.

4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dion

[0172] Einer Suspension aus Natrium-Tertiärbutoxid (16,5 gm, 0,147 Mol) in trockenem THF (Tetrahydrofuran) (150 ml) wurde ein Gemisch aus 3-Acetylpyridine (18 gm., 0,148 Mol) und Ethyl-3,5-dimethylpyrazolylacetat, aufgelöst in THF (100 ml) bei 5–10°C unter Stickstoffatmosphäre hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde dann 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (30°C). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in eiskaltes Wasser gegossen, und der pH wurde mit Essigsäure auf –4,0 reguliert und mit Ethylacetat (4×250 ml) extrahiert. Kombinierte organische Schicht wurde mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, und schließlich wurde die organische Schicht mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ethylacetat wurde bei 50°C u/v konzentriert, um Rohprodukt zu erhalten. Weitere Tiluration mit Spatel in Diethylether ergibt ein festes Produkt. Getrennter Feststoff wurde gefiltert und getrocknet, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

Ertrag: 12,0 gm

¹H NMR (DMSO -d₆ 400 MHz) δ:

8,95(1H,s), 8,75–8,73(1H,d), 8,11–8,08(1H,m), 7,42–7,39 (1H,m), 5,95(1H,s), 5,78(1H.s), 4,89(2H.s), 2,28(3H.s), 2,19(3H.s),

MASSE (m/z): 258, 259

IR (KBr cm⁻¹): 2924, 1621, 1557, 1455

Verfahren 2

[0173] Alternativ kann 1,3 Diketo-Verbindung durch Umsetzung mit nicht-substituierten / substituierten Arylestern mit nichtsubstituiertem / substituiertem Arylmethylketon in einer geeigneten Base hergestellt werden.

Herstellung von 1-Phenyl-3-chinolin-3-yl-propan-1,3-dion

[0174] Eine Lösung aus Ethyl-3-chinolinat (0,50 m, 0,0025 Mol) und Acetophenon (0,30 gm, 0,0025 Mol) wurde einer eiskalten Suspension aus Natrium-Tertiärbutoxid in THF (5,0 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, angesäuert mit einer verdünnenden Essigsäure (10 %). Der entstandene Feststoff wurde gefiltert, luftgetrocknet und aus siedendem Ethylacetat rekristallisiert, um das gewünschte Produkt in Form eines gelben Feststoffs zu erhalten.

Ertrag: 0,20 gm.

¹H NMR (DMSO -d₆ 400 MHz) δ: 9,58(1H, s), 9,23(1H, s), 8,25–8,13(4H, m), 7,94(1H, t), 7,77–7,62(5H, m)

MASSE (m/z): 272

Schritt – 2 : Cyclisierungsumsetzung

3-[3{(3,5-Dimethylpyrazol-1-ylmethyl)-1-phenyl}pyrazol-5-yl]pyridin

[0175] Einer gerührten Kalltlösung aus 4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dion(0,8gm., 0,003 Mol) in Methanol (30 ml) phenylhydrazin(0,6 gm., 0,005 Mol) langsam hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur (30°C) gerührt, und dies wurde unter reduziertem Druck konzentriert, um das ölige Rohprodukt zu erhalten. Das Rohprodukt wurde über einer Kieselgelsäule raffiniert, mit Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluent, um das benötigte Produkt als gelben Feststoff zu erhalten.

Ertrag :0,6 gm.

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

8,52–8,50(1H,d), 8,42(1H,s), 7,59–7,56(1H,m), 7,45–7,34(4H,m), 7,28–7,26(2H,m), 6,57(1H, s), 5,83(1H, s),

5,23(2H, s), 2,31(3H, s), 2,09(3H, s).

MASSE (m/z): 330,331,332

3-[3-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin

[0176] Einer gerührten Kaltlösung aus 4-{3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl}-1-pyridin-3-yl-butan-1 wurden langsam 3-Dion (3,5 gm., 0,0097 Mol) in Methanol (70 ml)-Hydrazinhydrat (3,0 ml, 0,06 Mol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur (30°C) gerührt und unter reduziertem Druck konzentriert, um einen öligen Stoff zu erhalten. Gekühlte Wasser wurde hinzugefügt, und das mit Spatel gekratzte Reaktionsgemisch ergab einen Feststoff. Getrennter Feststoff wurde gefiltert und mit Methanol rekristallisiert, um ein gewünschtes Produkt zu erhalten.

Ertrag: 1,35 gm.

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

8,98–8,95(1H, d), 8,50–8,48(1H,d), 8,11(1H,s), 7,45–7,40(1H,d), 6,66–6,61(1H,d), 5,81(1H,s), 5,21–5,14(2H,d), 2,28(3H, s), 2,07(3H, s).

MASSE (m/z): 254,255

3- [3-[(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)methyl]-1-eyclohexyl]pyrazol-5-yl]pyridin

[0177] Einer Kaltlösung aus Trifluor-Essigsäure (22,2 gm., 0,20 Mol) wurde 1-(t-Butoxycarbonyl)cyclohexylhydrazin(5,0 gm., 0,0236 Mol) hinzugefügt und 30 Minuten bei Raumtemperatur (30°C) gerührt. Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert, um ein öliges Rohprodukt zu erhalten. Wasser (10 ml) wurde zum Rohprodukt hinzugefügt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die neutralisierte Lösung wurde mit Ethylacetat (3×75 ml) extrahiert. Kombinierte organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum konzentriert, um ein öliges Rohprodukt (2,50 gm.) zu erhalten.

[0178] Des Weiteren wurde in Methanol (10 ml) aufgelöstes öliges Produkt (2,50 gm., 0,022 Mol) langsam zu einer Lösung aus 4-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl)-1-pyridin-3-yl-butan-1,3-dion(2,0 gm., 0,0078 Mol) in methanol (20 ml) hinzugefügt. Reaktionsgemisch wurde 7 Stunden bei Raumtemperatur (30°C) gerührt, danach unter reduziertem Druck konzentriert, um ein braunes, öliges Produkt zu erhalten. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte über Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von 25 % Ethylacetat in Hexan als Eluent, um das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs zu erhalten.

Ertrag: 0,96 gm.

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

8,65–8,63(1H,m), 7,85–7,82(1H,m), 7,54–7,51(1H,m), 6,15(1H,s), 5,8(1H,s), 5,13(2H,s), 3,98(1H,m), 2,27(3H,s), 2,07(3H,s), 1,91–1,85(4H,m), 1,78–1,75 (2H,m), 1,62–1,559(1H,m), 1,27–1,16 (3H, m)

MASSE (m/z): 336,337,338

Synthese von 3-[3-(Phenylmethyl)-isoxazol-5-yl]-pyridin

[0179] Ein Gemisch aus Phenylnicotinoylacetone 0,500 g (0,0021 Mol), Isopropylalkohol (5 ml) und Hydroxylamin-freie Base (in 7 ml Methanol) wurde 3 Tage (72 Std.) bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Trockenheit konzentriert und durch Säulenchromatographie unter Verwendung eines Gemischs aus Ethylacetat und Hexanen (3:1) konzentriert. Die gereinigte Verbindung (Oxim) wurde in IPA (10 ml) aufgelöst, und diesem wurde 2 N HCl (4 Tropfen) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 Stunden refluxiert. Das Reaktionsgemisch wird schließlich zur Trockenheit konzentriert, um die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Feststoffs zu erhalten: Ertrag: 0,216 gm.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

9,01(1H, s), 8,69(1H, d), 8,20(1H, d), 7,56(m, 1H), 7,36 –7,30(m, 5H), 6,46(1H, s), 4,11(2H, s)

MASSE (m/z) : 237 (M⁺+1)

Schritt – 3: Quaternisierungsreaktion

[0180] Das substituierte Pyridin kann mit einem Quaternisierungsreagens in einem alkoholischen und/oder hochsiedenden Lösungsmittel unter Reflux 6–48 Stunden quaternisiert werden, um gegebenenfalls die gewünschte Verbindung zu erhalten.

Beispiel 2

1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridinbromid. (Verbindung 4)

[0181] Einer Suspension aus 3-[3-(3,5-Dimethyl-pyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin (0,5 gm., 0,002 Mol) in IPA (35ml) α -Bromo wurde 2-Acetylthiophen (0,46 gm., 0,0026 Mol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden refluxiert. Dann auf Raumtemperatur (30°C) gekühlt. Der getrennte Festkörper wurde gefiltert und unter Verwendung von Methanol- und Ethylacetatgemisch rekristallisiert, um die gewünschte Verbindung in Form eines weißen Festkörpers zu erhalten.

Ertrag: 0,51 gm.

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,66(1H,s), 9,49(1H,s), 9,03–9,01(1H,d), 8,89–8,88(1H,d), 8,26–8,21(3H,m), 7,437,41(1H,t), 6,77(1H,s), 6,39(2H,s), 5,84(1H, s), 5,27(2H, s) 2,27(3H, s), 2,08(3H, s)

MASSE (m/z): 378,379,380

IR (KBr, cm^{-1}): 1676, 1638, 1591

[0182] Die Verbindungen der Erfindung, wie anhand ihrer in den folgenden Beispielen 3–57 angegebenen physiochemischen Daten identifiziert, wurden gemäß dem oben beschriebenen synthetischen Verfahren hergestellt.

Beispiel 3

[0183] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 1)

Ertrag: 51 %

IR (KBr, cm^{-1}): 1656, 1637, 1572

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,44(1H,s), 9,46(1H,s), 8,98(1H,d), 8,86(1H,d), 8,24 (3H,m), 7,41(1H,t), 7,34730(5H,m), 6,69(1H,s), 6,38(2H,s), 4,06(2H,s)

MASSE (m/z): 360,361,362,363

Beispiel 4

[0184] 1-{2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl}-3-[(5-phenylmethyl)oxazol-3-yl]pyridiniumbromid

(Verbindung 2)

Ertrag: 36 %

IR (KBr, cm^{-1}): 1747, 1671, 1456

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

9,65 (1H, s), 9,12–9,08 (2H, m) 8,39 (1H, t) 8,26–8,23 (2H, m), 7,42 (1H, m) 7,38 0 7,33 (5H, m), 7,23 (1H, s) 6,40 (2H, s), 4, 15 (2H, s)

MASSE (m/z): 361,362,363

Beispiel 5

[0185] 1-{2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl}-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid. (Verbindung 3)

Ertrag: 71 %

IR (KBr, cm^{-1}) 1666, 1500, 1451

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,81(1H, s), 9,54(1H, s), 9,03–9,01(1H, d), 8,93–8,91(1H, d), 8,71–8,69(2H, d), 8,30–8,13(7H,m), 7,44–7,39(2H,m), 7,09(1H, s), 6,42(2H, s), 6,21(2H, s), 4,84(2H, s)

MASSE (m/z): 517,518,519,520

Beispiel 6

[0186] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl] pyridiniumbromid.

(Verbindung 5)

Ertrag: 22 %

IR (KBr, cm^{-1}): 1671, 1585, 1550

¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

9,24(1H,s), 8,96–8,95(1H,d), 8,24–5,21(2H,m), 8,19–8,18(1H,d), 8,15–8,14(1H,d), 8,07 8,02(1H,m), 7,97–7,95(1H,d), 7,4t–7,31(6H,m), 7,25–7,2(1H,m), 6,76(1H,s), 6,32(2H, s), 4,08(2H, s)

MASSE (m/z): 437,438,440

Beispiel 7

[0187] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-(2-pyridyl)}pyrazol-5-yl]pyridinium-bromid.

(Verbindung 6)

Ertrag: 31 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3418,3069,2929,1670,1507,1470

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

9,25(1H,s), 8,91–8,95(1H,d), 8,61–8,59(1H,d), 8,24–8,16(4H,m), 8,09–8,05(1H,m), 7,94–7,92(1H,d), 7,42–7,39(2H,m), 6,72(1H, s), 6,33(2H, s), 5,85(1H, s), 5,31(2H, s), 2,33(3H, s), 2,08(3H, s)

MASSE (m/z): 455,456,457,458

Beispiel 8

[0188] 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl] 3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methylpyrazol-5-yl]-pyridinium-bromid.

(Verbindung 7)

Ertrag: 59 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3373,3064,1667,1577

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,69(1H,s), 9,41(1H,s), 8,95(1H,d), 8,55(1H,d), 8,54(1H,d), 8,16(1H, t), 6,80(1H, s), 5,84(1H, s), 5,39(2H, s), 5,26(2H, s), 3,89–3,82(1H,m), 2,27(3H, s), 2,08(3H, s), 1,12(4H, d)

MASSE (m/z): 353,354,355

Beispiel 9

[0189] 1-{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 8)

Ertrag: 24 %

IR (KBr, cm⁻¹):

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,70 (1H, s) 9,47 (1H, s). 9,30 (1H, s)) 9,03 (1H, d) 8,87–8,85 (2H,m) 8,26 (1H, t), 6,77 (1H, s), 6,42 (2H, s), 5,84 (1H, s), 5,27 (2H, s) 2,27 (3H, s), 2,07 (3H, s),

MASSE (m/z): 423,424

Beispiel 10

[0190] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 9)

Ertrag: 36 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3653,3436,3061,1674,1567,1479

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,46(1H,s) 9,37(1H,s), 8,93(1H,d), 8,82(1H,d), 8,72–8,71 (1H,d), 8,19–8,14(1H,t) 7,36–7,23(5H,m) 6,72(1H,s), 5,38(2H, s), 4,06 (2H, s), 2,71–2,66 (1H,m), 0,70–0,66 (2H,m), 0,50–0,46(2H,m)

MASSE (m/z) : 333, 334, 335

Beispiel 11

[0191] 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]pyrazoldibromid.

(Verbindung 10)

Ertrag: 34 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3425,3088,2927,1673,1505,1407.

¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

9,66(2H, s), 9,09–9,02(4H,m), 8,41(2H,bs), 8,27–8,26(4H,m), 7,66(1H, s) 7,45–7,43(2H, t), 6,47(4H, s)

MASSE (m/z): 471,472,473,474

Beispiel 12

[0192] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid. (Verbindung 11)

Ertrag: 42 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3302,3029,1672,1503.¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

9,20(1H,s), 8,94–8,93(1H, d), 8,24–8,20(3H,m), 8,16–8,13(1 H,m), 7,50–7,31 (10H,m), 7,25–7,23(1H,m), 6,73 (1H,s), 6,32 {2H, s}, 4,06 (2H, s)

MASSE (m/z): 436,437,438,439,440

Beispiel 13

[0193] 1-(2-(5-Methyl-2-Thienyl) -2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid (Verbindung 12)

Ertrag: 44 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3745, 1654, 1518, 1455.¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,52(1H,s), 9,48(1H,s), 8,99–8,97(1H,d), 8,90–8,88(1H,d), 8,24–8,21(1H,t), 8,048,03(1H,d), 7,35–7,22(5H,m), 7,14–7,13(1H.d), 6,70(1H, s), 6,36(2H, s), 4,07(2H, s), 2,59(3H, s)

MASSE (m/z): 374,375,376,377

Beispiel 14

[0194] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl, 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid (Verbindung 13)

Ertrag: 27 %

IR (KBr, cm⁻¹)¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

9,22(1H,s), 8,95–8,93(1H,d), 8,25–8,21 (3H,m), 8,16–8,12(1H,m), 7,64–7,60(1H,m), 7,50–7,46(2H,m), 7,42–7,36(3H,m), 6,71(1H, s), 6,33(2H, s), 5,84(1H, s), 5,28(2Hs), 2,29(3H, s), 2,08(3H, s)

MASSE (m/z): 454,455,456,457,458.

Beispiel 15

[0195] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 14)

Ertrag: 14 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3746t3099t1691, 151 8.¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

13,44(1H,s), 9,45(1H,s), 9,01–8,99(1H, d), 8,85–8,84(1Htd), 8,26–8,23(1H,t), 8,07–8,06(2H,d), 7,82–7,78(1H,t), 7,69–7,65(2H, t), 7,36–7,21 (5H,m), 6,68 (1H. s), 6,45(2H, s}, 4,07(2H, s).

MASSE (m/z): 354,355

Beispiel 16

[0196] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid.

(Verbindung 15)

Ertrag: 7 %

IR (KBr,cm⁻¹): 3395,3026,1689,1503.¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

9,15(1H,s), 8,86(1H,s), 8,71(1H,s), 8,14–8,05(2H,m), 7,44–7,23 (10H,m), 6,74 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,05 (2H, s}, 2,66(1H,s), 0,68–0,67(2H,s), 0,46(2H,s),

MASSE (m/z): 409,410,411,412

Beispiel 17

[0197] 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl) 3-[(3-phenoxyethyl) pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid.
(Verbindung 16)

Ertrag:

IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 1656, 1594

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,84(1H,s), 9,45(1H,s), 8,98(1H,d), 8,83(1H,d), 8,21(1H, t), 7,35–7,27 (4H,m). 7,23–7,19 (3H,m), 7,09–7,04(3H,m), 6,98 (1H,t), 5,83–5,73 (2H,m), 5,21 (2H, s), 4,29(1H, d), 3,75 (1H, d), 3,17–3,0 (1H,m), 2,69–2,63 (1 H,m), 2,56(2H, d), 1,99–1,84 (1H~), 1,72–1,60 (2H,m), 1,36–1,28(1H,m), 1,10–1,04 (1H,m)

MASSE (m/z): 467, 468, 469

Beispiel 18

[0198] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid.
(Verbindung 17)

Ertrag: 24 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3049, 2994, 1692, 1552.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,76(1H,s), 9,50(1H,s), 9,03–9,02(1H,d), 8,90–8,88(1H,d), s,26(1H,bs), 8,08–8,06(2H,d), 7,81–7,7s(1H,m), 7,68–7,65 (2H,m), 6,75(1H, s), 6,49(2H, s), 5,83(1H, s), 5,26(2H, s), 2,26(3H, s), 2,06(3H, s).

MASSE (m/z): 372,373,374.

Beispiel 19

[0199] 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid
(Verbindung 18)

Ertrag: 34 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3322,2923,1659,1552

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) δ :

13,71 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,01–8,99 (1H, d), 8,89–8,87(1H, d), 8,23(1H, bs), 8,048,03(1H,d), 7,13(1H, s), 6,76(1H, s), 6,33(2H, s), 5,83 (1H, s), 5,26(2H, s), 2,58(3H, s), 2,26(3H, s), 2,07(3H, s)

MASSE (m/z): 392,393,394,395

Beispiel 20

[0200] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1 phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid.
(Verbindung 19)

Ertrag: 63 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3351,3235,3030,1694,1504.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

9,17(1H,s), 8,93–8,91(1H,d), 8,25–8,23(1H,d), 8,17–s,14(1H,t), 8,06–8,04(2H,d), 7,81–7,78(1H,t), 7,68–7,64(2H,t), 7,49–7,44(3H,m), 7,38–7,30(6H,m), 7,24–7,20(1H,m), 6,72 (1H, s), 6,40(2H, s), 4,05 (2H, s).

MASSE (m/z): 430, 431, 432

Beispiel 21

[0201] 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid
(Verbindung 20)

Ertrag: 30 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3072,2920,1658,1519,1450.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,33(1H,s), 9,52(1H,s), 8,99–8,97(1H,d), 8,92–8,90(1H,d), 8,26–8,22(1H,t), 8,06–8,05(1H,d), 7,14(1H,s), 6,76(1H,s), 6,40(2H, s), 2,71–2,67(2H, t), 2,59(3H, s), 1,75–1,63(5H,m), 1,57–1,52(2H, q), 1,24–1,16(4H,m), 0,9S–0,90(2H,m).

MASSE (m/z): 394, 395, 396

Beispiel 22

[0202] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid. (Verbindung 21)

Ertrag: 39 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3174, 2923, 1682, 1548.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) δ :

13,25(1H, s), 9,40(1H, s), 8,94–8,91(1H, d), 8,85–8,84(1H, d), 8,60–8,58(1H, d), 8,188,15(1H, m), 6,79(1H, s), 5,43(2H, s), 3,90–3,85(1H, m), 2,71–2,67(2H, t), 1,75–1,63(5H, m), 1,58–1,52(2H, q), 1,24–1,12(8H, m), 0,96–0,88(2H, m)

MASSE (m/z): 355, 356, 357.

Beispiel 23

[0203] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid.

(Verbindung 22)

Ertrag: 65 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3059, 2924, 1698, 1519.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) δ :

13,26(1H, s), 9,49(1H, s), 9,00–8,98(1H, d), 8,88–8,86(1H, d), 8,28–8,24(1H, m), 8,09–8,07(2H, d), 7,83–7,79(1H, t), 7,70–7,66(2H, t), 6,75(1H, s), 6,50(2H, s), 2,69(2H, t), 1,75–1,61(5H, m), 1,58–1,52(2H, q), 1,27–1,08(4H, m), 0,96–0,88 (2H, m).

MASSE (m/z): 374, 375, 376

Beispiel 24

[0204] 1-(2-Cyclopropylamin-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid.

(Verbindung 23)

Ertrag: 9 % IR (KBr, cm^{-1}) : 3165, 2994, 1662, 1500, 1452.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) δ :

9,11(1H, s), 9,01–9,00(1H, d), 8,69–8,67(1H, d), 8,60–8,58(1H, d), 8,27–8,24(1H, m), 7,33–7,29(4H, m), 7,22–7,19(1H, m), 6,38(1H, s), 5,42 (2H, s), 4,08–4,02(1H, m), 3,96(2H, s), 3,91–3,85(1H, m), 1,89(4H, bs), 1,78–1,75(2H, d), 1,64–1,61 (1H, d), 1,41 (2H, bs), 1,21–1,16 (1H, m), 1,13–1,12 (4H, d)

MASSE (m/z): 417, 418, 419

Beispiel 25

[0205] 1-(2-Then-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid.

(Verbindung 24)

Ertrag: 18 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2957, 1665, 1595, 1491.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,82(1H, s), 9,55(1H, s), 9,06–9,04(1H, d), 8,93–8,91(1H, d), 8,30–8,22 (3H, m), 7,44–43 (1H, m), 7,35–7,31 (2H, m), 7,08–7,05 (3H, m), 7,01–6,97 (1H, m), 6,43 (2H, s), 5,22 (2H, s)

MASSE (m/z) : 376, 377, 378

Beispiel 26

[0206] 1-{2-(1-Adamantylamino-2-oxoethyl)}-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid.

(Verbindung 25)

Ertrag: 27 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 908, 1679, 1554.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,45(1H, s), 9,35(1H, s), 8,91(1H, d), 8,80(1H, d), 8,20(1H, s), 8,14(1H, t), 7,35–7,31(5H, m), 6,74(1H, s), 5,36(2H, s), 4,07(2H, s), 2,02–1,95 (9H, m), 1,62(6H, s) MASSE (m/z): 427, 428, 429

Beispiel 27

[0207] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[[3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl] 1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 26)

Ertrag: 47 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3410,3035,2943,1693,1500.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

9,19(1H,s), 8,93-8,91(1H,d), 8,25-8,23(1H, d), 8,18-8,14(1H,m), 8,07-8,05(2H,m), 7,82-7,79(1H, m), 7,69-7,64(2H,m), 7,53-7,47(3H,m), 7,40-7,37(2H,m), 6,71(1H, s), 6,40(2H, s), 5,84-5,83 (1H, s), 5,28(2H, s), 2,29(3H, s), 2,08(3H,s)

MASSE (m/z): 448,449

Beispiel 28

[0208] 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 27)

Ertrag: 56 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3421,3032,2935,1688,1541.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

9,30(1H, d), 9,14(1H, s), 9,04-9,02(1H, d), 8,87-8,86(1H, d), 8,79-8,77(1H,d), 8,388,35(1H,m), 6,46 (2H,s), 6,36(1H,s), 5,82(1H, s), 5,18(2H, s), 4,15-4,10 (1H,m), 2,25(3H, s), 2,07(3H, s), 1,90-1,84(4H,m), 1,81-1,77(2H,d), 1,66-1,63(1H,d), 1,38-1,19(3H,m),

MASSE (m/z): 505,506,507

Beispiel 29

[0209] 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumbromid.

(Verbindung 28)

Ertrag: 48 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3078,3005,1695,1541,1339

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

13,24(1H,s), 9,48(1H,s), 9,30(1H,s), 9,0(1H,d), 8,87-8,84 (2H,m), 8,27(1H, t), 6,16(1H, s), 6,46(2H, s), 2,69(2H, t), 1,99-1,61 (5H,m), 1,58-1,52(2H,g), 1,26-1,12(4H,m), 0,96-0,87 (2H,m)

MASSE (m/z) : 425

Beispiel 30

[0210] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium chlorid.

(Verbindung 29)

Ertrag: 16 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3347,3022,2906,1682,1503

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz) δ :

9,3(1H, s), 9,0(1H, s), 8,29-8,24(4H,m), 7,6-7,3(8H,m), 7,0(3H, s), 6,97(1H, s), 6,38(2H, s), 5,2(2H, s)

MASSE (m/z): 452,453,454

Beispiel 31

[0211] 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumbromid

(Verbindung 30)

Ertrag: 23 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3092,3003,2932,1687,1509

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ 400MHz) δ :

9,298(1H, s), 9,16(1H, s), 8,917 (1H, d), 8,85-8,84 (1H,m), 8,54(1H, d), 8,17-8,14 (1H,m), 7,50-7,45 (3H,m), 7,39-7,31 (6H,m), 7,25-7,22(1H,m), 6,7(1H,s), 6,357(2H,s), 4,0(2H,s)

MASSE (m/z): 481,482

Beispiel 32

[0212] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchloride.

(Verbindung 31)

Ertrag: 34 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3647,3420,3227,2958,1675

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,82(1H,s), 9,46(1H,s), 8,98(1H,s), 8,87(1H,d), 8,77(1H,m) (1H, d), 8,207(1H, t), 7,33(2H, t), 7,1(1H, s), 7,059(2H, d), 6,98 (1H, t), 5,4(2H, s), 5,21(2H, s), 2,7–2,68(1H,m), 0,715–0,685 (2H, m), 0,550,50(2H,m)

MASSE (m/z) : 349, 350, 351

Beispiel 33

[0213] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 32)

Ertrag: 41 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3425,3174,2938,1658,1500

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

9,1(1H, s), 9,02(1H, d), 8,88(1H, d), 8,86(1H, d), 8,273(1H, t), 6,36–6,34 (1H, s), 5,8(1H, s), 5,4(2H, s), 5,18(2H, s), 4,13–4,079(1H,m), 2,7–2,68(1H,m), 2,26(3H, s), 2,074(3H, s), 1,99–1,75(6H,m), 1,64–1,61(1H,m), 1,34–1,31(2H,m), 1,24–1,17(1H,m), 0,70–0,69(2H,m), 0,50–0,49(2H,m)

MASSE (m/z): 433,434,435

Beispiel 34

[0214] 1-(2-(S-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumbromid.

(Verbindung 33)

Ertrag: 74 %

IR (KBr, cm⁻¹): 2853,2682,1674,1594

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

13,8(1H, s), 9,53(1H, s), 9,03(1H,d), 8,89(1H,d), 8,3–8,26(1H, m), 8,16(1H, d), 7,5(1H, d), 7,33(2H, t), 7,08(3H, t), 6,98(1H, t), 6,38(2H, s), 5,2(2H, s)

MASSE (m/z): 410,412,413

Beispiel 35

[0215] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid

(Verbindung 34)

Ertrag: 25 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3020,2905,1701,1634,1595

¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

9,23(1H,s), 8,96(1H,d), 8,33(1H,d), 8,21(1H,t), 8,07(2H,d), 7,81(1H, t), 7,68(2H, t), 7,51–7,50(3H,m), 7,41(2H,d), 7,32 (2H, t), 7,08–7,06(3H,m), 6,97(1H, t), 6,42 (2H, s), 5,21 (2H, s)

MASSE (m/z): 446,447

Beispiel 36

[0216] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid.

(Verbindung 35)

Ertrag: 26 %

IR (KBr, cm⁻¹): 3422,2937,1678,1505,1251

¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ:

9,17(1H,s), 9,05(1H,d), 8,76(1H,d), 8,35(1H,t), 8,25–8,24(2H,m), 7,42(1H, t), 6,41(2H, s), 6,36(1H, s), 5,85(1H, s), 5,18(2H, s), 4,13–4,10(1H, m), 2,25(3H, s), 2,06(3H, s), 1,99–1,86(4H,m), 1,83–1,76 (2H,m), 1,66–1,63(1H,m), 1,35–1,25(2H,m), 1,22–1,16(1H,m)

MASSE (m/z) : 460, 461, 462

Beispiel 37

[0217] 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid.

(Verbindung 36)

Ertrag: 9 %

IR (KBr, cm⁻¹) : 3200, 1682, 1595

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz) δ:

9,29(1H, s), 9,06(1H, s), 8,97(1H, d), 8,21(1H, d), 8,10(1H, t), 7,48(3H, s), 7,39–7,18(5H~), 1,14–7,07(2H, m), 6,97(1H, t), 5,43 (2H, s), 5,20(2H, s), 2,68–2,62(1H,m), 0,70–0,62(2H,m), 0,50–0,44(2H,m).
MASSE (m/z) : 425, 426, 427

Beispiel 38

[0218] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid.
(Verbindung 37)

Ertrag: 31 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3423,3324,2922,1674,1506

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

9,25(1H,s), 8,90(1H,d), 8,27–8,23(3H,m), 8,19–8,15 (1H,m), 7,49–7,41 (4H,m), 7,35(2H,d), 6,8(1H,s), 6,37(2H,s), 2,69(2H,t), 1. 77(2H,d), 1,69–1,55(5H,m), 1,32(1H,m), 1,26–1,12(3H,m), 0,97–0,89(2H,m)

MASSE (m/z): 456,457,458

Beispiel 39

[0219] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid.
(Verbindung 38)

Ertrag: 18 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3396,2934,1670,1638,1594

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

9,25(1H, s), 9,10(1H, d), 8,82(1H.d), 8,39(1H, t), 8,26–8,25(2H,m), 7,43(1H, t), 7,30(2H.t), 7,04(2H,d), 6,95(1H, t), 6,75 (1H. s), 6,46(2H, s), 5,09(2H, s), 4,20–4,15(1H,m), 1,93–1,77(6H,m), 1,67(1H,d), 1,36–1,20(3H.m).

MASSE (m/z): 458,459,460

Beispiel 40

[0220] 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid.
(Verbindung 39)

Ertrag:73 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3056, 1611, 1559

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

9,18(1H,s), 8,73(2H,d), 7,93(1H,t), 7,35–7,22(5H,m), 6,77 (1H, s), 4,04(2H, s)

MASSE (m/z): 236,237

Beispiel 41

[0221] 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid.
(Verbindung 40)

Ertrag: 65 % IR (KBr, cm^{-1}) : 3035, 1601, 1562

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

9,25(1H, s), 8,77(2H, s), 7,97(1H, t), 7,32(2H, t), 7,12 (1H, s), 7,05 (2H,d), 6,97 (1H, t), 5,17 (2H, s)

MASSE(n/z):252,253,254

Beispiel 42

[0222] 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin.
(Verbindung 41)

Ertrag: 93 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3080, 1559

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,30(1H,bs), 8,96(1H, s), 8,49(1H, s), 8,11(1H, d), 7,43(1H,bs), 6,63(1H, s), 5,81(1H, s), 5,17(2H, s), 2,28(3H, s), 2,07(3H, s)

MASSE (m/z): 254,255,256

Beispiel 43

[0223] 3-[3-(2-Cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl]pyridine
(Verbindung 42)

Ertrag: 76 %

m (KBr, cm^{-1}) :

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

12,73(1H,s), 8,98(1H,s), 8,46(1H,s), 8–11(1H,d), 7,46–7,38(1H,d), 6–57(1H,s), 2,63(2H,t), 1,75–1,60(5H,m), 1,56–1,50(2H,m), 1,25–1,08(4H,m), 0,95–0,81(2H,m).

MASSE (m/z): 256,251,258.

Beispiel 44

[0224] 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromide

(Verbindung 43)

Ertrag: 30 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3417,2340. 1638, 1536. 1144

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

13,8(1H,s), 9,58(1H,s), 9,08–9,06(1H,d), 8,95–8,93(1H,d), 8,85(1H,s), 8,32(1H,t), 8,25–8,23(1H, d), 8,18–8,16(1H, d), 8,10–8,05(2H,m), 7,79–7,70(2H,m), 7,33(2H,t), 7,10(1H,s), 7,06 –7,04(2H, d), 6,98(1H, t), 6,63(2H, s), 5,23(2H, s)

MASSE (m/z): 420, 421

Beispiel 45

[0225] 1-(Phenylmethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 44)

Ertrag: 31 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3051, 1523, 1466

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,48(1H, s), 9,63(1H, s), 9,05–9,03(1H, d), 8,91–8,90(1H, d), 8,15(1H, t), 7,55(2H,m), 7,45–7,43(3H,m), 7,34–7,25(5H,m), 6,79(1H, s), 5,88(2H, s), 4,06(2H, s)

MASSE (m/z): 326,327,328.

Beispiel 46

[0226] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 45)

Ertrag: 22 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3057, 1671, 1517

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,60 (1H,s), 9,40(1H,s), 8,97–8,95(1H,d), 8,86–8,85(1H,d), 8,23–8,18(3H,m), 8,10–8,08(1H,d), 7,87–7,86(1H,d), 7,55–7,44(4H,m), 7,40(1H, t), 6,55–6,52(1H, s), 6,40(2H, s), 4,54 (2H, s)

MASSE (m/z) : 410, 411, 412

Beispiel 47

[0227] 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3[3(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 46)

Ertrag: 22 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3068, 1691, 1519

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

13,55(1H,s), 9,50(1H,s), 9,01(1H,d), 8,87(1H,d), 8,26(1H, t), 8,07(2H,m), 7,81(1H, d), 7,68(3H, t), 7,40(2H,m), 6,78(1H, s), 6,49(2H, s), 4,30(2H, s)

MASSE (m/z) : 360. 361

Beispiel 48

[0228] 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

(Verbindung 47)

Ertrag: 24 %

IR (KBr, cm^{-1}) : 3068, 1661, 1450

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,33(1H,s), 9,47(1H,s), 8,97–8,95(1H,d), 8,87–8,86(1H,d), 8,26–8,22(1H, t), 8,05–8,04(1H,d),

7,31–7,14(6H,m), 6,78(1H, s), 6,34(2H, s), 2,98(4H, s), 2,59(3H, s)
MASSE (m/z): 388, 389, 390

Beispiel 49

[0229] 1-(2-(5-Methyl 2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid
(Verbindung 48)

Ertrag: 30 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3057, 1665, 1452

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

13,34(1H,s), 9,48(1H,s), 8,99–8,97(1H,d), 8,23(1H,t), 8,05–8,04(1H, d), 7,28(1H, t), 7,15–7,14(1H, d),
6,94–6,92(3H, d), 6,83(1H, s), 6,35(2H, s), 4,02(2H, t), 2,86(2H, t), 2,27(2H, t)

MASSE (m/z): 418, 419, 420

Beispiel 50

[0230] 1-(Isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid
(Verbindung 49)

Ertrag: 15 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 2364, 1648

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

9,43(1H,s), 9,09–9,07(1H,d), 8,88–8,86(1H,d), 8,16–8,13(1H,m), 7,36–7,14(5H,m), 6,84(1H, s), 4,06(2H, s),
1,65–1,63(6H,d).

MASSE (m/z): 278, 279, 280

Beispiel 51

[0231] 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylthiomethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid
(Verbindung 50)

Ertrag: 31 %.

IR (KBr, cm^{-1}): 3365, 1650, 1452

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

13,58(1H, s), 9,46(1H, s), 8,98–8,96(1H, d), 8,87–8,85(1H, d), 8,25–8,21(1H,m), 8,04–8,03(1H, d),
7,37–7,30(5H,m), 7,15–7,14(1H, d), 6,88(1H, s), 6,32(2H, s), 4,36(2H, s), 2,59(3H, s)

MASSE (m/z): 406, 407, 408, 409.

Beispiel 52

[0232] 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methyl-indole-3-yl methyl) pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid
(Verbindung 51)

Ertrag: 20 %

IR (KBr, cm^{-1}): 3070, 1669, 1410

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

9,32–9,30(1H,m), 9,00–8,92(2H,m), 8,77–8,76(1H,d), 8,19–8,15(2H,m), 8,10–8,07(1H, m), 7,47–7,45(1H,d),
7,39–7,35(3H,m), 7,19–7,10(2H,m), 7,03–7,00(1H, t), 6,34(2H, s), 4,22(1H,s), 3,79(3H,s)

MASSE (m/z): 413

Beispiel 53

[0233] 1-(2-Naphthyl-2-oxo-ethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid
(Verbindung 52)

Ertrag: 38 %

IR. (KBr, cm^{-1}): 3066, 1675, 1518

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

13,25(1H,s), 9,53(1H,s), 9,02–9,0(1H,d), 8,92–8,91(1H,d), 8,84(1H,s), 8,32–8,04(2H,m), 7,79–7,70(2H,m),
6,75(1H,s), 6,63(2H,s), 2,33(3H,s)

MASSE (m/z): 328, 329, 330

Beispiel 54

[0234] 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl])pyridiniumchlorid
(Verbindung 53)

Ertrag 32 %

IR. (KBr, cm^{-1}) : 3445, 3068, 1678

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

13,45(1H,s), 10,61(1H,s), 9,47(1H,s), 8,97–8,95(1H,d), 8,91–8,89(1H,d), 8,2(1H,t), 7,34–7,19(6H,m), 6,99–6,97(1H,d), 6,84–6,82(1H,d), 6,72(1H, s), 5,61(2H, s), 4,21(4H, s), 4,06(2H, s).

MASSE (m/z): 427, 428, 429.

Beispiel 55

[0235] 1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid
(Verbindung 54)

Ertrag: 31 %

IR (KBr, cm^{-1})

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

9,63(1H, s), 9,36(1H, s), 9,33(1H, s), 8,27–8,24(2H,m), 7,81–7,79(2H, d), 7,57–7,52(3H,m), 7,46–7,42(2H,m), 6,40(2H, s)

MASSE (m/z): 426,427, 428

Beispiel 56

[0236] 1-{2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid
(Verbindung 5S)

Ertrag: 26 %

IR (KBr, cm^{-1})

^1H NMR (DMSO- d_6 400 MHz) δ :

10,18(1H,s), 9,81(1H,s), 8,45–8,40(3H,m), 8,29–8,28(1H,d), 8,21(1H, t), 8,08(1H, t), 7,87–7,85(2H,d), 7,57–7,55(3H,m), 7,507,45(2H, m), 6,96(2H, s)

MASSE (m/z) : 396, 397, 398

Beispiel 57

[0237] 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin
(Verbindung 56)

Ertrag: 70 %

^1H NMR (DMSO- d_6 400MHz) δ :

9,45(1H,bs), 8,75(1H, s), 8,05(2H,d), 7,87(2H,bs), 7,77(1H, t), 7,65(1H, t), 7,55–7,45(3H,m), 7,39(1H,bs)

MASS (m/z) : 272 ($\text{M}^+ + 1$)

Kosmetisches Präparat

[0238] Das Präparat zur Verwendung in kosmetischen Anwendungen darf nur eine oder mehrere Konzentrationen der Verbindung in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten. Die Menge der Verbindung der Erfindung liegt vorzugsweise zwischen 0,005 und 50 Gew.-% (sofern nicht anders angegeben, sind alle Bruchbeträge in m Gew.-Prozent ausgedrückt), noch bevorzugter zwischen 0,20 % und 5,0 % w/w. Die Zusammensetzung muss je nach Erfordernis auf einen betroffenen Bereich aufgetragen werden.

[0239] Geeignete Mittel oder Träger für Lagerung und/oder Auslieferung der neuartigen Verbindung der Erfindung können als Lotion, Flüssigkeit, Salbe, Gel, Creme, Spray, Brei oder sonstige Formen bereitgestellt werden und haben vorzugsweise einen lipophilen, hydrophilen oder amphiphilen Character. Geeignete Träger sind u.a. Petrolatum, Triglyceride, verschiedene Ester, Fettalkohole, Fettsäure, Alkylenglykole und Ethanol, unter denen Polyethylenglykol und Polypropylenglykol am meisten bevorzugt werden. Falls gewünscht, sind auch kompatible Kombinationen dieser Träger geeignet.

[0240] Außerdem sind die Mittel nach Bedarf für das gewünschte Liefersystem gegenwärtig. Die Mittel oder Träger können je nach konventioneller Praxis auch Zusatzstoffe aufweisen. Zum Beispiel kann die Endzusammensetzung verschiedene Erweichungsmittel, Emulgiermittel, Alkohole, Farbstoffe, Geruchsstoffe, Di-

ckungsmittel (z.B. Xanthan), Konservierungsstoffe, Feuchthaltemittel, Tenside (anionisch, kationisch, nicht-ionisch, amphoterisch allein oder in Kombinationen), Stoffe zum Ändern der Differenzierung und/oder Proliferation und/oder Pigmentation der Haut, antiparasitische Wirkstoffe, Dispersionsmittel, Trübungsmittel, Geliermittel, Hydriermittel, zusätzliche Antioxidanzien, typische botanische Extrakte wie jene, die von Aloe, Zitrusfrüchten, Hamamelis, Kamille und dergleichen stammen, wie z.B. jene mit adstringierender, antiseptischer, sonnen-schützender oder sonnenbräunender Wirkung, Hauttoner, Silikone, Peeling-Mittel, keratolytische Stoffe, Retinoide, Kapillarschützer, Hormone, Bakterizide, Viruzide, entzündungshemmende Steroide, Anaesthetika, Antiseborrhömittel, Antischuppenmittel, Antiaknemittel, Mittel gegen freie Radikale, Analgesika, lipophile Verbindungen, Antihistamine, Insektizide, hautkühlende Verbindungen, Schmiermittel, Fungizide oder Gemische von diesen. Die Verbindung kann ebenfalls einen Penetrationsverbesserer enthalten, wie z.B. aber nicht begrenzt auf Oleinsäure, DMSO (Dimethylsulfoxid), Alkohole, N-Methylpyrrolidon, Dimethylisosorbid. Sie kann auch eine oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, wie z.B. entzündungshemmende Stoffe, Antibiotika, adstringierende Stoffe, Wachstumsfaktoren, Tocopherole, Retinole, Radikalfänger.

[0241] Die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele sind für kosmetische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 58

Verbindung der Erfindung	0,3 % w/w
Oleinsäure	10 % w/w
Propylenglykol	70,0 % w/w
Tween 80	0,1 % w/w
Ethanol absolut.qs	100,0 % w/w

Beispiel 59

Verbindung der Erfindung	0,3 % w/w
Oleinsäure	10,0 % w/w
Kolloidalsilikon-Dioxid	6,0 % w/w
Tween 80	0,1 % w/w
Octan-Decan-Triclycerid qs	100,0 % w/w

[0242] Eine kosmetisch akzeptable organische Fettsäure kann optional unabhängig in einer Menge, vorzugsweise einer bioaktiv wirksamen Menge, von 0,1 % bis 10,0 % in der Zusammensetzung gegenwärtig sein; Fettsäure wird bevorzugt als Ingrediens hinzugefügt.

[0243] Die Wirkung der Verbindung der Erfindung verbessert sich synergistisch, wenn sie mit einem Feuchthaltemittel, einem Erweichungsmittel, zusätzlichen Antioxidanzien oder einem entzündungshemmenden Mittel kombiniert wird.

Beispiel 60

Verbindung der Erfindung	0,4 % w/w
Fettsäure	4,0 % w/w
Mineralöl	5,0 % w/w
Isocetylstearat	1,0 % w/w
Antioxidanz	0,05 % w/w
Xanthan	0,2 % w/w
Glycerol	50,0 % w/w
Diazolidinyl-Harnstoff	0,2 % w/w
Zitronenschalenextrakt	0,02 % w/w
Alkohol	2,0 % w/w
Reines Wasser	100,0 % w/w

[0244] Das Hinzufügen von Feuchthaltemitteln und Erweichungsmittel zur Antioxidanz-Zusammensetzung soll die Rehydratierung und Erhaltung der Hautfeuchtigkeit der betroffenen Haut unterstützen. Man nimmt an, dass bessere Hydratierung der Haut die Absorbanz des Radikalfängers durch die Haut verbessert und den

Transport des Radikalfängers zur aktiven Stelle unterstützt.

[0245] Beispiele für verwendbare Erweichungsmittel sind: Mineralöl, Petroleum, Paraffin, Ceresin, Ozokerit, mikrokristallines Wachs, Perhydrosqualendimethyl-Polysiloxane, Methylphenyl-Polysiloxane, Silikon, Silikonglykol-Copolymere, Triglyceridester, acetylierte Monoglyceride, ethoxylierte Glyceride, Alkylester von Fettsäuren, Fettsäuren und Alkohole, Lanolin und Lanolinderivate, polyhydriche Alkoholester, Sterole, Bienenwachsderivate, polyhydriche Alkohole und Polyether und Amide von Fettsäuren. Zwar wären verschiedene im Stand der Technik bekannte Erweichungsmittel in der vorliegenden Erfindung geeignet, doch wird Silikon als Erweichungsmittel bevorzugt.

[0246] Im Stand der Technik bekannte Feuchthaltemittel, die bei topischer Anwendung die Hauthydratierung verbessern, wie z.B. polyhydriche Alkohole, sind geeignet. Beispiele für geeignete Feuchthaltemittel sind: Glycerin, Propylenglykol, Butylenglycol, Diglycerol oder Esterderivate davon. Das bevorzugte Feuchthaltemittel ist jedoch Glycerin.

[0247] Das topische Präparat der vorliegenden Erfindung kann außer der Verbindung der Erfindung oder einer Verbindung von Antioxidanzien ein einzelnes Antioxidanz enthalten, also ein Antioxidanzgemisch. Der Begriff "Antioxidanz", wie hier verwendet, soll ein einzelnes Antioxidanz wie auch ein Antioxidanzgemisch umfassen. Das Antioxidanz kann auch in verschiedene Bindemittel zur leichteren topischen Anwendung eingebracht werden.

[0248] Um elegante topische Zusammensetzungen in Form von Creme, Emulsion, Lotion oder Gel zu erhalten, können solche Zusammensetzungen ungefähr zwischen 0,001 Gew.-% und 50 Gew.-% Antioxidanz enthalten.

[0249] Die topischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in Lotion- oder Cremeform sein.

[0250] Der Radikalfänger kann mit den meisten Erweichungsmitteln, die zur Herstellung von Lotionen, Cremes und sonstigen geeigneten topischen Bindemitteln verwendet werden, kombiniert werden. Die Emulgiermittel können kationisch, anionisch, nicht-ionisch, amphoterisch oder eine Kombination von diesen sein. Nicht-ionische Emulgiermittel werden bevorzugt. Beispielhafte nicht-ionische Emulgiermittel sind handelsübliche Sorbitanzen, alkoxylierte Fettalkohole und Alkylpolyglykoside. Anionische Emulgiermittel sind u.a. Seifen, Alkylsulfate, Monoalkyl- und Dialkyl-Phosphate, Alkylsulfonate und Acyl-Isothionate. Ein geeignetes amphoterisches Emulgiermittel ist Lactamidopropyl-Trimoniumchlorid.

[0251] Geeignete Bindemittel für Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindungen können auch Dickungsmittel enthalten. Beispiele für geeignete Dickungsmittel sind Zellulosederivate wie z.B. Hydroxyethylzellulose und Hydroxypropyl-Zellulose sowie Polyacrylsäure-Polymere.

[0252] Beispiele für geeignete Konservierungsmittel in den Zusammensetzungen umfassen Alkanole, insbesondere Ethanol- und Benzylalkohole; PHB-Ester; Sorbate; Harnstoffderivate; und Isothiazolinone.

[0253] Lotionen oder Cremes gemäß der vorliegenden Erfindung können unter Verwendung konventioneller Homogenisierverfahren, die dem Fachmann bekannt sind, hergestellt werden. Es ist auch möglich, ein Mikrofluidisierungsverfahren zu verwenden, das ein Zusammenmischen der wässrigen Phase und der Ölphase solcher Cremes und Lotionen in einem Hochdruck-Homogenisiergerät erfordert, wobei die Partikelgröße der Emulsion drastisch auf ungefähr mehrere Mikron jener, die in Cremes und Lotionen, die ohne Hochdruckanwendung hergestellt werden, reduziert wird. Mikrofluidisierung ermöglicht es, elegante, stabile Cremes und Lotionen herzustellen, die wirksame Mengen der Verbindung ohne Verwendung traditioneller Erweichungsmittel und Tenside enthalten.

[0254] Die topischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch als Mikroemulsion, welche eine Unterkategorie von Emulsionen ist, formuliert werden; geeignete Öle sind Mineralöl und Silikonöl. Beispiele für geeignete Alkohole sind Cetylalkohol, Isostearylalkohol, Dodecanol und Dodecenol. Nicht-ionische Tenside können Fettester, Ester von Fettalkoholen oder ethoxylierte Alkohole sein.

[0255] Beispiele für nicht-ionische Tenside sind Polyethylenglykol, Isopropylmyristat, Cetyl-Isooctadecanoat, Polypropylenglykol, Sorbitanzen und Isopropyleat.

Beispiel 61

Verbindung der Erfindung	0,2 % w/w
Fettsäure	1,5 % w/w
Tensid	3,0 % w/w
Cosolvenz	70,0 % w/w
Reines Wasser (qs)	100,0 % w/w

[0256] Die topischen Zusammensetzungen der Erfindung können als Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen formuliert werden. Die Zusammensetzungen können auch in Form einer mehrphasigen Emulsion wie Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsion sein.

[0257] Die Zusammensetzungen der Erfindung können auch als liposomale Formulierung hergestellt werden. In solchen Zusammensetzungen kann die Verbindungslösung in den Liposomalvesikel eingeschlossen werden, wobei die Hülle des Liposoms ein Phospholipid oder ein anderes geeignetes Lipid (z.B. Hautlipid) ist. Um eine topische Zusammensetzung zu bilden, können die Liposome gemäß den Präparationsverfahren, Verwendungen und Zusammensetzungen topischer Liposome zu jedem der oben beschriebenen Trägersysteme hinzugefügt werden.

Beispiel 62

Verbindung der Erfindung	0,4 % w/w
Phospholipid	6,0 % w/w
Antioxidanzien	0,5 % w/w
Ethanol	15,0 % w/w
Hydrophiles Medium (qs)	100,0 % w/w

[0258] Lösungen der Verbindung und Antioxidanzien können auch in polymeren Bin eingeschlossen werden, mit einer Hülle, die eine geeignete Polymersubstanz umfassen, wie z.B.

[0259] Gelatine, vernetzte Gelatine, Polyamid, Polyacrylate und dergleichen, um ein Vesikel zu bilden, das anschließend in die topische Zusammensetzung eingebracht wird.

[0260] Die Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann für eine oder mehrere der folgenden kosmetischen Anwendungen verwendet werden, nämlich (a) Umkehrung und Verhinderung von Falten b) Umkehrung und Verhinderung feiner Linien (c) Förderung des Epidermiswachstums (d) Photoschutz (e) Umkehrung und Verhinderung von Hautverfärbung (f) Umkehrung und Verhinderung von Altersflecken (g) Konditionierung und Verhinderung von Trockenheit (h) Umkehrung und Verhinderung von Dehnungsstreifen (i) Umkehrung und Verhinderung von Makeln (j) Hauptpflege/Hautkonditionierung (k) Umkehrung und Verhinderung seniler Xerose (l) Konditionierung und Verhinderung von Sonnenbrand (m) Verhinderung und Umkehrung von Kollagenverlust (n) Verbesserung der Hauttextur (o) Verbesserung des Hauttonus (p) Verbesserung der Hautdicke (q) Verringerung der Porengröße (r) Wiederherstellung des Hautglanzes (s) Verringerung von Ermüdungserscheinungen (t) Reduzierung von Akne (u) Behandlung von Hautgefäßerweiterung und (v) Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbildes von Haar und Nägeln.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0261] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die wirksam als Radikalfänger sind und/oder AGE hemmen, können mit einer pharmazeutisch wirksamen Menge der Verbindungen der allgemeinen Formel I einzeln oder in Kombination hergestellt werden. Die Menge der Verbindung der Erfindung liegt vorzugsweise zwischen 0,00001 bis 90 Gew.-%. Die folgenden pharmazeutischen Formulierungen, werden nur als Beispiele angeführt und schränken den Bereich der Erfindung in keiner Weise ein.

Orale Formulierungen

[0262] Orale Formulierungen können als feste Dosierungsformen verabreicht werden, zum Beispiel Kügelchen, Pulver, Tüten oder einzelnen Einheiten wie Tabletten, Kapseln und dergleichen. Sonstige oral verabreichte pharmazeutische Präparate umfassen einphasige und zweiphasige flüssige Dosierungsformen, entweder gebrauchsfertig oder geeignet zur Wiederherstellung als Mixtur, Sirup, Suspension oder Emulsion. Die Präparate können außerdem Verdünnungsmittel, Puffer, Stabilisierungsmittel, Auflösungsmittel, Tenside, Konser-

vierungsmittel, Chelatiermittel und/oder sonstige verwendete pharmazeutische Additive enthalten. Wässrige oder nicht-wässrige Bindemittel oder deren Kombination können verwendet werden und gegebenenfalls geeignete Süßstoffe, Geschmacksstoffe oder ähnliche Substanzen enthalten. Im Fall einer Suspension oder Emulsion kann außerdem ein geeignetes Dichtungsmittel oder Suspendiermittel oder Emulgiermittel enthalten sein. Alternativ können die Zusammensetzungen als solche in ihrer reinen Form ohne zusätzliche Additive verabreicht werden, zum Beispiel als Kapseln oder Tüten. Sie können auch mit einem Bindemittel verabreicht werden. Pharmazeutische Präparate können eine langsame, verzögerte oder kontrollierte Freisetzung der Wirkstoffe haben, bereitgestellt durch eine Matrix oder ein kontrolliertes Abgabesystem.

[0263] Wenn die vorliegende Erfindung oder ihre Salze oder geeignete Komplexe in Einzeldosierungsform wie z.B. als Tablette präsentiert wird, kann sie zusätzlich medizinisch inerte Bindemittel wie sie im Stand der Technik verwendet werden enthalten. Verdünnungsmittel wie Stärke, Lactose, Dikalziumphosphat, Talk, Magnesiumstearat, polymere Substanzen wie z.B. Methylzellulose, Fettsäuren und Derivate, Natriumstärkeglykolat usw. können ebenfalls verwendet werden.

Beispiel 63

Herstellung einer oralen Dosierungsform:

[0264] Eine typische Tablette kann folgende Zusammensetzungen aufweisen:

Aktives Ingrediens der allgemeinen Formel	eine wirksame Menge
Lactose	100 mg
Mikrokristalline Zellulose	51 mg
Stärke	60 mg
Polyvinyl-Pyrolidon (K-30)	2 mg
Talk	1,5 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

ODER

Aktives Ingrediens der allgemeinen Formel	eine wirksame Menge
Lactose	130 mg
Stärke	75 mg
Polyvinyl-Pyrolidon (K-30)	2 mg
Talk	1,5 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

Parenterale Formulierungen

[0265] Für parenterale Verabreichung können die Verbindungen oder deren Salze oder geeignete Komplexe in einem sterilen Bindemittel gegenwärtig sein, das ein wässriges oder nichtwässriges Bindemittel oder eine Kombination davon sein kann. Die Beispiele für Bindemittel sind Wasser, Ethyloleat, Öle und deren Derivate, Polyole, Glykole und deren Derivate. Sie können Additive enthalten, wie sie in injizierbaren Präparaten üblich sind, z.B. Stabilisierungsmittel, Auflösungsmittel, pH-Modifizierer, Puffer, Antioxidanzien, Cosolvenzen, Komplexierungsmittel, Tonizitätsmodifizierer usw.

[0266] Einige geeignete Additive sind zum Beispiel Tartrat, Citrat oder ähnliche Puffer, Alkohol, Natriumchlorid, Dextrose und Polymere von hoher relativer Molekülmasse. Eine weitere Alternative ist die Wiederherstel-

lung von sterilem Pulver, Die Verbindung kann in Form einer Injektion für mehr als einmal tägliche Verabreichung oder als intravenöse Infusion/Tropf oder ein geeignetes Depotpräparat verabreicht werden.

Beispiel 64

Präparat für parenterale Verabreichung:

Wirkstoff der allgemeinen Formel	eine wirksame Menge
Polyethylenglykol (400)	20 % w/v
Natrium-Metabisulfit	0,01 % w/v
Isotonische Kochsalzlösung/WFI	q.s. zu 100%

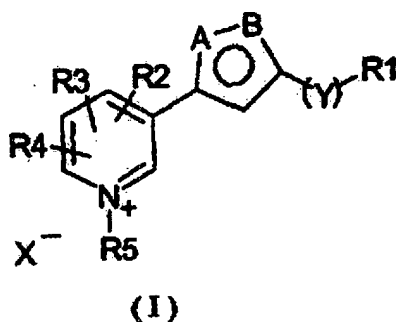
Sonstige Formulierungen.

[0267] Für dermatologische Anwendung und für Zahnverfärbung werden Lotionen, Mundspülung und Zahnpaste mit einer geeigneten Menge der Verbindungen der allgemeinen Formel I als Formulierung empfohlen.

[0268] Die obigen Beispiele werden nur zur Veranschaulichung angeführt und schränken den Bereich der Erfindung in keiner Weise ein.

Patentansprüche

1. Verbindung, dargestellt durch Formel (I), und deren pharmazeutisch oder kosmetisch akzeptablen Salze



wobei

R₁ aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist, und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, aus O, N oder S ausgewählt sind und optional substituiert sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind und optional und unabhängig durch -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR₈-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂), -(SO₂)NH- oder -NH(CO)- überbrückt sind;

Y aus der Gruppe, die aus Null, (C₁-C₁₂) Alkyl-Z oder (C₂-C₁₂) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR₈, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂, N=C(R₈)(R₉), -NR₈R₉, -OR₈, Perhaloalkyl, -(CO)NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₉, O(CO)R₈, -NH(CO)R₈ besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R₁₀ substituiert sind;

tuiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind;

R₅ für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl; CH₂(CO)R₇, CH₂(CO)NHR₈, CH₂(CO)NR₈R₉ und CH₂(CO)OR-, besteht, die optional durch R₁₀ substituiert sind, ausgewählt ist;

R₆ und R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₈ und R₉ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxycycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₁₀ aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C₁-C₆) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitration, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfition, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF₄' und PF₆' umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die pharmazeutisch/kosmetisch akzeptablen Salze Salze der Carbonsäure sind, ausgewählt aus Alkalimetallsalzen und Erdalkalimetallsalzen; Salzen organischer Basen, ausgewählt aus Lysin, Arginin, Guanidin, Diethanolamin und Cholin; Ammonium oder substituierten Ammoniumsalzen, Aluminiumsalzen; oder Säureadditionssalzen, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sulfaten, Nitraten, Phosphaten, Perchloraten, Boraten, Hydrohalogenen, Acetaten, Tartraten, Maleaten, Zitraten, Succinaten, Palmoaten, Methansulfonaten, Benzoaten, Salicylaten, Hydroxynaphthoaten, Benzensulfonaten, Ascorbaten, Glycerophosphaten und Ketoglutaraten besteht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₁ für eine substituierte oder nichtsubstituierte Gruppe steht, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl ausgewählt ist, wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N oder S ausgewählt sind.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y aus der Gruppe, die aus Null (C₁-C₈) Alkyl-Z und (C₁-C₈) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei A und B unabhängig aus NH und NR₆ ausgewählt sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂ und Perhaloalkyl besteht, ausgewählt sind

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₅ entweder für Null steht oder aus der Gruppe CH₂(CO)R₇ und CH₂(CO)NHR₈, optional substituiert durch R₁₀, ausgewählt ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X für Halogen steht.

9. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, die aus der folgenden Verbindung oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon besteht:

- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl] 3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;

- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-1-yl]pyridiniumchlorid;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- w) 1-(2-Cyclopropylamin-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- y) 1-(2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)]1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumbromid;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumbromid;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin;
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexyl-ethyl)-pyrazol-5-yl)]pyridin;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- xx) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl)]pyridiniumchlorid;
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-[N-methylindol-3-ylmethyl)pyrazol-5-yl]]pyridiniumchlorid;
- zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid;
- aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]]pyridiniumchlorid;
- bbb) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid;
- ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid und
- ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, das folgende Schritte umfasst:

- (a) Herstellen der entsprechenden 1,3-Diketoverbindung durch Umsetzung von nichtsubstituierten/substituierten Acetylpyridinen mit Alkylarylestern in einer geeigneten Base oder durch Umsetzung nichtsubstituierter/substituierter Arylester mit nichtsubstituiertem/substituiertem Arylmethylketon in einer geeigneten Base;
- (b) Zyklieren des in Schritt (a) erhaltenen Produkts und optional
- (c) Quaternisieren des in Schritt (b) erhaltenen Pyridins mit einem Quaternisierungsmittel in einem alkoholischen und/oder hochsiedenden Lösungsmittel unter Reflux während 6 – 48 Stunden, um die gewünschte Ver-

bindung zu erhalten.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine pharmazeutisch wirksame Menge von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert oder pharmazeutisch akzeptable (s) Salz (e) davon in Beimischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Bindemittel umfasst.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 in Form einer oralen Formulierung.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei der akzeptable Träger, das akzeptable Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Bindemittel aus der Gruppe, die Stärke, Laktose, Polyvinylpyrrolidon (K-30), Talk und Magnesiumstearat umfasst, ausgewählt ist.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 in Form einer parenteralen Formulierung.

15. Verfahren zur Herstellung einer parenteralen Formulierung nach Anspruch 14, die das Lösen von einer oder mehreren Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert in Polyethylenglykol 400 und Verdünnen der so erhaltenen Lösung mit einer isotonischen Lösung oder Wasser auf eine gewünschte Konzentration umfasst.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11 in Form einer Lotion, oralen Spülung und Zahnpasta.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-{3-[1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl}pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-[2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)3-[1-phenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid

oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

y) 1-[2-(1-(2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

pp) 3-[(3-(2-Cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl)pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

qq) 1-(2-Aphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

w) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

Salz davon;

xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methylindol-3-yl-methyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem

aaa) Pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

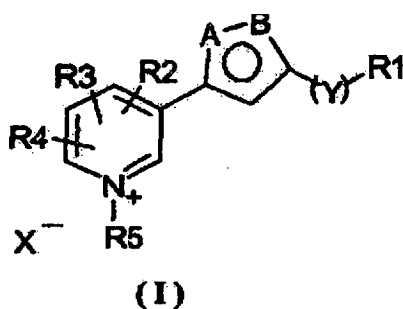
bbb) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3((3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ccc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ddd) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und

eee) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

18. Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch Formel (I), oder ihres pharmazeutisch akzeptablen Salzes entweder einzeln oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Antidiabetestherapie,



zur Herstellung eines Arzneimittels, das nützlich ist, um angesammelte AGE bei der Behandlung von Diabetesserkrankungen und altersbedingter Erkrankungen, verursacht durch eine Ansammlung von AGE, zu brechen, wobei

R₁ für Wasserstoff steht oder aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist, und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls vorhanden, unabhängig aus O, N oder S ausgewählt und optional substituiert ist bzw. sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheterocycloalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht; ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind und optional und unabhängig durch -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR₆-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂), -(SO₂)NH- oder -NH(CO)- überbrückt sind; Y aus der Gruppe, die aus Null, (C₁-C₁₂) Alkyl-Z oder (C₂-C₁₂) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR₆, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂, N=C(R₈)(R₉), -NR₈R₉, -OR₈, perhaloalkyl, -(CO)NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₈, -O(CO)R₈, -NH(CO)R₈ besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R₁₀ substituiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind;

R₅ für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₃-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, CH₂(CO)R₇, CH₂(CO)NHR₇, CH₂(CO)NR₈R₉ und CH₂(CO)OR₇, besteht, die optional substituiert sind durch R₁₀, ausgewählt ist;

R₆ und R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₈ und R₉ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxycycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Haloheterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Alkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₁₀ aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C₁-C₆) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitation, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfition, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF₄' und PF₆' umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung vaskulärer und neurovaskulärer Erkrankungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

20. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung von Nierenerkrankungen, Nervenschäden, Retinopathie, Immunerkrankungen, oxidativem Stress, Atherosklerose, Mikroangiopathie und Endothelstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

21. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung von Alzheimerscher Krankheit, Restenose, abnormaler Gewebebehinderung bei peritonealer Dialyse und Erektionsstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

22. Verwendung nach Anspruch 18, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung von Entzündungserkrankungen und Zahnverfärbung und sonstigen Organstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

23. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die Verbindung, die zur Herstellung des Arzneimittels verwendet wird, aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazo1-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-{3-[1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl}pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(1-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)3-[1-phenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenylpyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-(phenyl)-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- oo) 3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- pp) 3-[3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mazeutisch akzeptablen Salz davon;

vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ww) 1-(Isopropyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

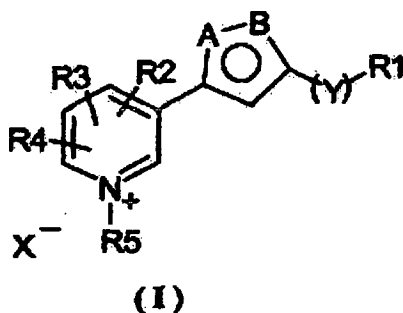
aaa) 1-(2-(1,4 Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

bbb) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromopyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und

ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

24. Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch Formel (1), oder ihres pharmazeutisch akzeptablen Salzes, entweder einzeln oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Antidiabetestherapie,



zur Herstellung eines Arzneimittels, verwendet zur Hemmung der AGE-Bildung in einem Säuger, wobei R_1 für Wasserstoff steht oder aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_{12}) Alkyl, (C_2 - C_{12}) Alkenyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, (C_5 - C_7) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist, und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N oder S ausgewählt und optional substituiert ist bzw. sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_8) Alkyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxylalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R_{10} substituiert sind und optional und unabhängig durch $-(CO)O-$, $-(CO)NH-$, $-NH-$, $-NR_8-$, $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-(SO_2)NH-$ oder $-NH(CO)-$ überbrückt sind;

Y aus der Gruppe, die aus Null, (C_1 - C_{12}) Alkyl-Z oder (C_2 - C_{12}) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR_8 , Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R_2 , R_3 und R_4 unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO_2 , $N=C(R_8)$ (R_9), $-NR_8R_9$, $-OR_8$, Perhaloalkyl, $-(CO)NR_8R_9$, $-(CO)R_8$, $-(CO)OR_8$, $O(CO)R_8$, $-NH(CO)R_8$ besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_{12}) Alkyl, (C_2 - C_{12}) Alkenyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, (C_5 - C_7) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R_{10} substituiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind;

R_5 für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_{12}) Alkyl, (C_2 - C_{12}) Alkenyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, (C_5 - C_7) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, $CH_2(CO)R_7$, $CH_2(CO)NHR_8$, $CH_2(CO)NR_8R_9$ und $CH_2(CO)OR_7$ besteht, die optional durch R_{10} substituiert sind, ausgewählt ist;

R_6 und R_7 unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_8) Alkyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxylalkyl, Perha-

loaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R_{10} substituiert sind;

R_7 und R_9 unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_{12})Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxycycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C_2 - C_{12})Alkenyl, (C_3 - C_7)Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Haloheterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C_5 - C_7)Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R_{10} substituiert sind;

R_{10} aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C_1 - C_6) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitation, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfitation, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF_4 und PF_6 umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung und/oder zur Vorbeugung von Diabeteserkrankungen und oder altersbedingten Erkrankungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

26. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung und/oder zur Vorbeugung vaskulärer und neurovaskulärer Erkrankungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

27. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung und/oder Vorbeugung von Nierenerkrankungen, Nervenschäden, Retinopathie, Immunerkrankungen, oxidativem Stress, Atherosklerose, Mikroangiopathie und Endothelstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

28. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung und/oder zur Vorbeugung von Alzheimerscher Krankheit, Restenose, abnormaler Gewebebehinderung bei peritonealer Dialyse und Erektionsstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

29. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das Arzneimittel bei der Behandlung und/oder zur Vorbeugung von Entzündungserkrankungen und Zahnverfärbung und sonstigen Organstörungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

30. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Verbindung, die zur Herstellung des Arzneimittels verwendet wird, das zur Hemmung der AGE-Bildung in einem Säuger nützlich ist, aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-(2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem phar-

mazeutisch akzeptablen Salz davon;

l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

r) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)]1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-Phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

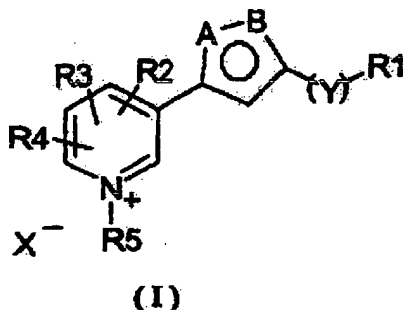
nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

pp) 3-[(3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

31. Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch Formel (I), oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salzes, entweder einzeln oder in Kombination mit anderen Antioxidanzien,



zur Herstellung eines Arzneimittels, das nützlich ist, um Radikale aus den Körperzellen eines Säugers zu fangen, wobei

R1 für Wasserstoff steht oder aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, aus O, N oder S ausgewählt sind und optional substituiert sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind und optional und unabhängig durch -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR₈-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -(SO₂)NH- oder -NH(CO)- überbrückt sind;

Y aus der Gruppe, die aus Null, (C₁ - C₁₂) Alkyl-Z oder (C₂-C₁₂) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR₈, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂, N=C(R₈)(R₉), -NR₈R₉, OR₈, Perhaloalkyl, -(CO)NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₈, -O(CO)R₈, -NH(CO)R₈ besteht, oder aus einer zweiten

Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂)Alkyl, (C₂-C₁₂)Alkenyl, (C₃-C₇)Cycloalkyl, (C₅-C₇)Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R₁₀ substituiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls vorhanden, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind; R₅ für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂)Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, CH₂(CO)R₇, CH₂(CO)NHR₈, CH₂(CO)NR₈R₉ und CH₂(CO)OR₇, besteht, die optional durch R₁₀ substituiert sind, ausgewählt ist;

R₆ und R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₈ und R₉ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂)Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxy cycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C₂-C₁₂)Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Haloheterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C₅-C₇)Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind;

R₁₀ aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C₁-C₆) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitraton, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfiton, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF_4^- und PF_6^- umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei das Arzneimittel zur Behandlung einer Erkrankung nützlich ist, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

- a) Neurodegenerative Erkrankungen,
- b) Diabetes und diabetische Gefäßerkrankungen,
- c) Intestinalerkrankungen,
- d) Lebererkrankungen,
- e) Krebserkrankungen,
- f) Herzerkrankungen,
- g) Augenerkrankungen,
- h) HIV-Erkrankung,
- i) Atemwegerkrankungen und
- j) Nierenerkrankungen.

33. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazo1-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[[3-phenylmethyl]-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethyl pyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon,
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoledibromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mazeutisch akzeptablen Salz davon;

l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl,3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-(phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-(phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-Cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3{3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

cc)1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

dd)1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ee)1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ff)1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl] pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

gg)1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

hh)1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-Phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ii)1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

jj)1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

kk)1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ll)1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mm)3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

nn)3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

oo)3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

pp) 3-[3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5-bromopyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

34. Verwendung nach Anspruch 32, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methylpyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{(3,5-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)-ethyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid und pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)}1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- nn) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- pp) 3-[(3-(2-cyclohexylethyl)-pyrazol-5-yl]pyridin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- tt) 1-(3-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
- uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

mazeutisch akzeptablen Salz davon;

vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinium bromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

yy) 1-(2-Thienyl-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

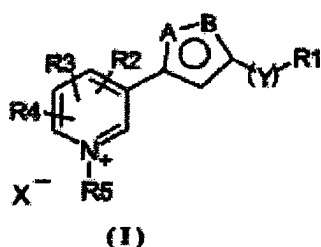
zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

aaa) 1-(2-(1,4 Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]-5 bromopyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;

ccc) 1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon; ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon.

35. Kosmetische Zusammensetzung, die eine Verbindung, dargestellt durch Formel (I):



oder deren kosmetisch akzeptables Salz in Beimischung mit einem kosmetisch akzeptablen Verdünnungsmittel, Träger oder Bindemittel umfasst,

wobei

R₁ aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅, -C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl ausgewählt ist, und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N oder S ausgewählt und optional substituiert ist bzw. sind, wobei die Substituenten aus einer ersten Gruppe, die aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo und Oxim besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁ - C₈) Alkyl, (C₃ - C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkylaryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei die Substituenten aus der zweiten Gruppe optional durch R₁₀ substituiert sind und optional und unabhängig durch -(CO)O-, -(CO)NH-, -NH-, -NR₈-, -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂), -(SO₂)NH- oder -NH(CO)- überbrückt sind;

Y aus der Gruppe, die aus Null, (C₁-C₁₂) Alkyl-Z oder (C₂-C₁₂) Alkyl besteht, ausgewählt ist, wobei Z aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus NH, NR₆, Schwefel, Sauerstoff oder Kohlenstoff ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus einer ersten Gruppe, die aus Wasserstoff, Halogen, NO₂, N=C(R₈) (R₉), -NR₈R₉, -OR₈, Perhaloalkyl, -(CO)NR₈R₉, -(CO)R₈, -(CO)OR₈, -O(CO)R₈, -NH(CO)R₈ besteht, oder aus einer zweiten Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl besteht, ausgewählt sind, wobei eine oder mehrere Glieder der zweiten Gruppe, falls gegenwärtig, optional durch R₁₀ substituiert sind und wobei ein oder mehrere Heteroatome, falls gegenwärtig, unabhängig aus O, N, oder S ausgewählt sind;

R₅ für Null steht oder aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₁₂) Alkyl, (C₂-C₁₂) Alkenyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, (C₅-C₇) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, CH₂(CO)R₇, CH₂(CO)NHR₈, CH₂(CO)NR₈R₉ und CH₂(CO)OR₈ besteht, die optional durch R₁₀ substituiert sind, ausgewählt ist;

R₆ und R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C₁-C₈) Alkyl, (C₃-C₇) Cycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Perhaloalkyl, Perhalocycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylaryl, Alkylheteroaryl, Aralkoxyalkyl, Perhaloaryl, Alkylheterocycloalkyl, Heterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Alkyl-

ryl, Perhaloheteroaryl, Acyl, Benzoyl, Alkoxyalkyl, Thioalkyl und Thioaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Glieder der Gruppe optional durch R_{10} substituiert sind;

R_8 und R_9 unabhängig aus der Gruppe, die aus linearem oder verzweigtem (C_1 - C_{12}) Alkyl, Alkoxyaryl, Alkoxyalkyl, Alkoxycycloalkyl, Alkoxyaryl, Perhaloalkyl, (C_2 - C_{12}) Alkenyl, (C_3 - C_7) Cycloalkyl, Perhalocycloalkyl, Haloheterocycloalkyl, Cyanoheterocycloalkyl, Perhaloheterocycloalkyl, (C_5 - C_7) Cycloalkenyl, Bicycloalkyl, Bicycloalkenyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Alkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl, Perhaloaryl, Perhaloheteroaryl besteht, ausgewählt sind, wobei Substituenten der Gruppe optional durch R_{10} substituiert sind;

R_{10} aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Amino, Oxo, Perhaloalkyl (C_1 - C_6) oder Oxim ausgewählt ist;

X aus der Gruppe, die ein Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitation, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfition, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF_4 und PF_6 umfasst, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass, wenn die Gruppen/Substituenten auf denselben oder benachbarten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomen gegenwärtig sind, sie zusammen optional einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden können, der optional eine oder mehrere Doppelbindungen und optional ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus O, N oder S, aufweist.

36. Verbindung nach Anspruch 35, die geeignet ist für

- a) Umkehrung und Vorbeugung von Falten,
- b) Umkehrung und Vorbeugung von feinen Linien,
- c) Förderung des Epidermiswachstums,
- d) Lichtschutz,
- e) Umkehrung und Vorbeugung von Hautverfärbung,
- f) Umkehrung und Vorbeugung von Altersflecken,
- g) Konditionierung und Vorbeugung von Trockenheit,
- h) Umkehrung und Vorbeugung von Dehnungsstreifen,
- i) Umkehrung und Vorbeugung von Schönheitsfehlern,
- j) Hautpflege/Hautkonditionierung,
- k) Umkehrung und Vorbeugung von altersbedingter Xerodermie,
- l) Konditionierung und Vorbeugung von Sonnenbrand,
- m) Vorbeugung und Umkehrung von Kollagenverlust,
- n) Verbesserung der Hauttextur,
- o) Verbesserung des Hauttonus,
- p) Verbesserung der Hautdicke,
- q) Verminderung der Porengröße,
- r) Wiederherstellung des Hautglanzes,
- s) Verringerung von Ermüdungserscheinungen,
- t) Verminderung von Akne,
- u) Behandlung von Telangiektasie oder
- v) Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbilds von Haar und Nägeln.

37. Zusammensetzung, nützlich für kosmetische Anwendung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung mit radikalfangender, AGE brechender und AGE hemmender Aktivität wie in Anspruch 1 definiert oder deren kosmetisch akzeptable Salze, die in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten sind, wobei die Zusammensetzung für wenigstens eine der folgenden Anwendungen wirksam ist:

- a) Umkehrung und Vorbeugung von Falten,
- b) Umkehrung und Vorbeugung von feinen Linien,
- c) Förderung des Epidermiswachstums,
- d) Lichtschutz der Haut,
- e) Umkehrung und Vorbeugung von Hautverfärbung,
- f) Umkehrung und Vorbeugung von Altersflecken,
- g) Konditionierung und Vorbeugung von trockenen Stellen,
- i) Umkehrung und Vorbeugung von Dehnungsstreifen,
- j) Umkehrung und Vorbeugung von Schönheitsfehlern,
- k) Hautpflege und -konditionierung,
- l) Umkehrung und Vorbeugung altersbedingter Xerodermie,
- m) Konditionierung und Vorbeugung von Sonnenbrand,
- n) Vorbeugung und Umkehrung von Kollagenverlust,
- o) Verbesserung der Hauttextur,
- p) Verbesserung des Hauttonus,
- q) Verbesserung der Hautdicke,
- r) Verminderung der Porengröße,

- s) Wiederherstellung des Hautglanzes,
- t) Verringerung von Ermüdungserscheinungen,
- u) Verminderung von Akne,
- v) Behandlung von Telangiektasie und
- w) Verbesserung des ästhetischen Erscheinungsbilds von Haar und Nägeln.

38. Zusammensetzung nach Anspruch 35 oder 37 in Form einer Lösung, eines Gels, einer Salbe, einer Lotion, einer Creme, eines Mikroemulsionsaerosols, einer Dispersion oder einer Milch.

39. Verfahren der kosmetischen Anwendung mit umkehrenden und vorbeugenden Wirkungen auf Alterung und Faltenbildung der Haut durch Fangen von Radikalen, umfassend die Anwendung einer wirksamen Menge einer kosmetischen Zusammensetzung, die eine Verbindung mit der Formel (I) wie in Anspruch 35 definiert oder deren kosmetisch akzeptable Salze, die in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten sind, umfasst.

40. Verfahren der kosmetischen Anwendung mit umkehrenden und vorbeugenden Wirkungen auf Alterung und Faltenbildung der Haut
(a) durch Fangen von Radikalen, (b) Hemmen der Bildung von AGE und (c) Brechen bereits gebildeter AGE, umfassend die Anwendung einer wirksamen Menge einer kosmetischen Zusammensetzung, die eine Verbindung mit radikalfangender, AGE brechender und AGE hemmender Aktivität der Formel (I) wie in Anspruch 35 definiert oder deren kosmetisch akzeptable Salze, die in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten sind, umfasst.

41. Verfahren nach Anspruch 39 oder 40, wobei die wirksame Menge wirksam ist, um Alterung umzukehren und vorzubeugen.

42. Verfahren nach Anspruch 41, wobei es sich bei Alterung um Alterung von außen und/oder Alterung von innen handelt.

43. Verfahren nach Anspruch 42, wobei es sich bei Alterung um Alterung von außen handelt.

44. Verfahren der kosmetischen Anwendung nach Anspruch 40, wobei die Zusammensetzung umkehrende und vorbeugende Wirkungen an wenigstens einem der Folgenden hat:

- i) feine Linien,
- ii) Hautverfärbung,
- iii) Altersflecken,
- iv) Dehnungsstreifen,
- v) Schönheitsfehler,
- vi) Altersbedingte Xerodermie und
- vii) Verhinderung und Umkehrung von Kollagenverlust.

45. Verfahren der kosmetischen Anwendung mit konditionierenden und vorbeugenden Wirkungen auf Hauttrockenheit und Sonnenbrand, umfassend die Anwendung einer wirksamen Menge einer kosmetischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 35 definiert oder deren kosmetisch akzeptable Salze, die in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten sind, umfasst.

46. Verfahren der kosmetischen Anwendung mit Wirkungen zur Förderung von Hautwachstum und/oder Lichtschutz, Verbesserung der Hauttextur, Verbesserung des Hauttonus, Behandlung von Telangiektasie, umfassend die Anwendung einer kosmetischen Zusammensetzung, die eine Verbindung mit radikalfangender, AGE brechender und AGE hemmender Aktivität der Formel (I) wie in Anspruch 35 definiert oder deren kosmetisch akzeptable Salze, die in einem kosmetisch akzeptablen Träger enthalten sind, umfasst.

47. Verwendung nach Anspruch 39, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus
a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-(5-phenylmethyl)oxazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-1-pyridyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)]1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-[2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 pp) 3-[(3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(thienyl-2-ylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon.

48. Verfahren nach Anspruch 40, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Verbindungen besteht:

- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenylmethyl)oxazol-3-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-(2-pyridyl)-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[(3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl]]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid und einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidiny)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-(2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3-dimethylpyrazol-1-yl)-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexylethyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 pp) 3-[3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-penoxymethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3-[3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon.

49. Verfahren nach Anspruch 45, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die folgende Verbindungen umfasst

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenylmethyl)oxazol-3-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-[2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl]-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-(1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl)-pyrazoldibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid und einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- p) 1-(2-(4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-(2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-(2-(5-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexylethyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- nn) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- rr) 3-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon.
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-aphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[3-(thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl) methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4 Benzodioxan-6-yl-amino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2'-yl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon.

50. Verfahren nach Anspruch 46, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Verbindungen besteht:

- a) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- b) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(5-phenylmethyl)oxazol-3-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- c) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(2-thien-2'-yl)-2-oxoethylpyridinium-4-thio}methyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumdibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- d) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-{1-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- e) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)-1-{2-pyridyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- f) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl-1-pyridyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- g) 1-[2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl]3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- h) 1-{2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl}-3-[3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- i) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- j) 3,5-Bis-[1-(2-thien-2'-yl-2-oxoethyl)-pyridinium-3-yl]-pyrazoldibromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- k) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- l) 1-(2-(5'-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- m) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[1-phenyl,3-{(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl}]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- n) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid und einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- o) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- p) 1-(2-4-Benzyl-1-piperidinyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]-pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- q) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- r) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- s) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

- t) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- u) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- v) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- w) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- x) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- y) 1-[2-(1-Adamantylamino)-2-oxoethyl]-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- z) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)-1-phenyl-pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- aa) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- bb) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- cc) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- dd) 1-(2-(4-Nitro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ee) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ff) 1-(2-(Cyclopropylamino)-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol)methyl)pyrazol-1-yl)methyl]pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- gg) 1-(2-(4-Chloro-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- hh) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ii) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- jj) 1-(2-Cyclopropylamino-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- kk) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-phenyl-3-(2-cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ll) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(1-cyclohexylethyl-3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- mm) 3-[(3-Phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- nn) 3-[(3-Phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridinhydrochlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- oo) 3-[(3,5-Dimethylpyrazol-1-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- pp) 3-[(3-(2-Cyclohexylethyl)pyrazol-5-yl)pyridin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- qq) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3-[(3-phenoxyethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- rr) 1-(Phenylmethyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ss) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(1-naphthyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- tt) 1-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-3-[(3-thienyl-2-yl-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- uu) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3(2-phenylethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- vv) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[3-(3-phenoxypropyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- ww) 1-(Isopropyl)-3-[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- xx) 1-(2-(5-Methyl-2-thienyl)-2-oxoethyl)-3-[(3-thiophenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
- yy) 1-(2-Thien-2'-yl-2-oxoethyl)-3-[(3-(N-methylindol-3-yl methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;

zz) 1-(2-Naphthyl-2-oxoethyl)-3[(3-methyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumbromid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 aaa) 1-(2-(1,4-Benzodioxan-6-ylamino-2-oxoethyl)-3[(3-phenylmethyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 bbb) 1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]pyridiniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon;
 ccc) 1-(2-Thien-2-yl)-2-oxoethyl)-3[(3-phenyl)pyrazol-5-yl]chinoliniumchlorid oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon und
 ddd) 3-[(3-Phenyl)pyrazol-5-yl]chinolin oder einem kosmetisch akzeptablen Salz davon.

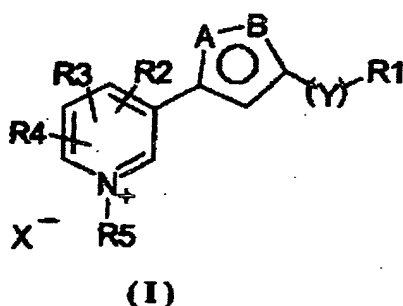
51. Kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 35, wobei die Konzentration der Verbindung zwischen 0,005 und 50 Gew.-% liegt.

52. Kosmetische Zusammensetzung nach Anspruch 51, wobei die bevorzugte Konzentration der Verbindung zwischen 0,25 und 5,0 Gew.-% liegt.

53. Kosmetische Zusammensetzung, umfassend die Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 35 definiert oder andere kosmetisch akzeptable Salze davon und einen oder mehrere Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus: Erweichungsmitteln, Emulgiermitteln, Mitteln zum Ändern der Differenzierung und/oder Proliferation und/oder Pigmentierung der Haut, Antiparasitenmitteln, Konservierungsmitteln, Alkoholen, Duftstoffen, Verdickungsmitteln, Befeuchtungsmitteln, Farbstoffen, Silikonen, Peelingmitteln, keratolytischen Mitteln, Retinoiden, Sonnenschutzmitteln, Mitteln zur Verbesserung der Hautpenetration, entzündungshemmenden Mitteln, Vitaminen, thrombolytischen Mitteln, gerinnungshemmenden Mitteln, Kapillarschutzmitteln, zusätzlichen Antioxidanzien, Hormonen, antibakteriellen Mitteln, Antivirusmitteln, steroidischen entzündungshemmenden Mitteln, Anästhetika, Antiseborrhömitteln, Antschuppenmitteln, Antiaknemitteln, Antiradikalmitteln, Analgesika, Lipophilverbindungen, Antihistaminmitteln, Insektenabwehrmitteln, Hautkühlungsverbindungen, Schmiermitteln und Antipilzmitteln oder einem Gemisch davon.

54. Verfahren kosmetischer Anwendung, umfassend die Anwendung einer wirksamen Menge einer Zusammensetzung nach Anspruch 53.

55. Zusammensetzung, dargestellt durch Formel (I),



wobei

R₁ für eine Alkyl- oder Arylgruppe steht;

Y aus der Gruppe, die aus Schwefel, Sauerstoff, Stickstoff und Alkyl besteht, ausgewählt ist;

A und B unabhängig aus der Gruppe, die aus Stickstoff, Schwefel, Sauerstoff und Kohlenstoff besteht, ausgewählt sind, um ein heteroaromatisches Ringsystem zu bilden;

R₂, R₃ und R₄ unabhängig aus der Gruppe, die aus F, Cl, Br, I, OR, NO₂, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Formyl Acyl, C(O)NR₆R₇, C(O)OR₆, NR₆R₇, N=C(R₆)(R₇), SR₆, SO₂NH₂, SO₂ Alkyl und SO₂ Aryl besteht, ausgewählt sind; wobei R₂, R₃ und R₄ optional verbunden sind, um ein Ringsystem zu bilden;

X aus der Gruppe die aus einem Halogenion, Acetation, Perchloration, Sulfonation, Oxalation, Zitation, Tosylation, Maleation, Mesylation, Carbonation, Sulfiton, Phosphorwasserstoffion, Phosphonation, Phosphation, BF₄' und PF₆' besteht, ausgewählt ist;

R₅ unabhängig für die Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkyl und Aryl besteht, falls quaternisiert, andernfalls stehen R₅ und X für Null; R₆ unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Aryl und Heteroaryl besteht, ausgewählt ist, vorausgesetzt dass R₆ in derselben Verbindung verschieden sein kann für R₂, R₃ und R₄;

R₇ unabhängig aus der Gruppe, die aus H, Alkyl, Aryl und Heteroaryl besteht, ausgewählt ist, und in jedem Fall optional verschieden ist von substituierendem R₆, vorausgesetzt R₇ kann in derselben Verbindung verschieden sein für R₂, R₃ und R₄;

wobei "Alkyl" eine optional substituierte Kohlenwasserstoffgruppe darstellt, die durch einzelne Carbon-Carbon-Verbindungen miteinander verbunden sind und die 1 bis 8 miteinander verbundene Kohlenstoffatome aufweisen, die linear, verzweigt oder zyklisch, gesättigt oder ungesättigt sein können, und die Substituenten, falls vorhanden, aus der Gruppe, die aus F, Cl, Br, I, N, S, O und Aryl, mit niemals mehr als drei gleichzeitig gegenwärtigen Substituenten, besteht, ausgewählt sind, und wobei "Aryl" eine optional substituierte aromatische Gruppe mit wenigstens einem Ring, der ein konjugiertes pi-Elektronensystem aufweist, das bis zu zwei konjugierte oder kondensierte Ringsysteme enthält, darstellt; unter der Voraussetzung, dass, wenn zwei Alkylgruppen auf demselben Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gegenwärtig sind, sie optional verbunden werden, um eine zyklische Struktur zu bilden.

56. Verbindung nach Anspruch 55, wobei die Arylsubstituenten, falls gegenwärtig, aus der Gruppe, die aus carbozyklischen Aryl-, heterozyklischen Aryl- und Biarylgruppen ausgewählt sind, die alle optional substituiert sind und wobei die Substituenten, falls gegenwärtig, aus den Gruppen, die aus F, Cl, Br, I, N, S, O und geradkettigem oder verzweigtem C₁-C₆ Kohlenwasserstoff bestehen, ausgewählt sind.

57. Pharmazeutische Zusammensetzung, die die Verbindung wie in Anspruch 55 definiert oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze in Beimischung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel, Träger, Lösungsmittel oder Bindemittel umfasst.

58. Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch die Formel (I), wie in Anspruch 55 definiert, oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze, entweder einzeln oder mit anderen Arzneimitteln zur Antidiabetestherapie, zur Herstellung eines Arzneimittels, das für die Behandlung von Diabeteserkrankungen und altersbedingten Erkrankungen, die durch Ansammlung von AGE verursacht werden, nützlich ist.

59. Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen wie in Anspruch 1 oder 55 definiert zur Herstellung von Dialyseflüssigkeit, die zur peritonealen Dialyse eines Diabetespatienten nützlich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen