



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 16 067 T2 2006.08.31

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 265 859 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 16 067.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/09431

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 920 718.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2001/072702

(86) PCT-Anmeldetag: 23.03.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.10.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.12.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 21.12.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 31.08.2006

(51) Int Cl.⁸: C07C 323/58 (2006.01)

C07C 317/48 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07D 233/76 (2006.01)

C07C 323/59 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

191923 P 24.03.2000 US

(73) Patentinhaber:

Pharmacia Corp., Chicago, Ill., US

(74) Vertreter:

Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

WEBBER, Ronald Keith, St. Charles, US;
AWASTHI, Alok K., Skokie, US; BERGMANIS, Arija
A., Des Plaines, US; DURLEY, Richard C.,

Chesterfield, US; FOK, Kam F., St. Louis, US;
GANSER, Scott S., Chicago, US; HAGEN, Timothy
J., Gurnee, US; HALLINAN, Ann E., Evanston, US;
HANSEN, Donald W., Skokie, US; HICKORY, Brian
S., Wildwood, US; MANNING, Pamela T., Labadie,
US; MAO, Michael, Chesterfield, US; MOORMANN,
Alan E., Weldon Springs, US; PITZELE, Barnett S.,
Skokie, US; PROMO, Michelle A., Maryland
Heights, US; SCHARTMAN, Richard R., Evanston,
US; SCHOLTEN, Jeffrey A., Chesterfield, US;
SNYDER, Jeffrey S., Manchester, US; TOTH,
Mihaly V., St. Louis, US; TRIVEDI, Mahima, Skokie,
US; TSYMABLOV, Sofya, Skokie, US; TJOENG,
Foe Siong, Ballwin, US; PHILLIPS, Gary,, W.,
Wildwood, US; VONDER EMBSE, Richard, St.
Louis, US; YALAMANCHILI, Gopichand, St. Louis,
US

(54) Bezeichnung: AMIDINO-VERBINDUNGEN ALS HEMMSTOFFE DER STICKSTOFFMONOXID-SYNTHASE

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 eingelebt, 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 Amidinoverbindungen und ihre Verwendung, und insbesondere ihre Verwendung als Hemmstoffe der Stickstoffmonoxid-Synthase.

Einschlägiger Stand der Technik

[0002] Seit den frühen 1980er Jahren ist es bekannt, dass eine durch Acetylcholin bewirkte Gefäßrelaxation von dem Gefäßendothelium abhängig ist. Der von dem Endothelium abgeleitete relaxierende Faktor (EDRF), der nunmehr als Stickstoffmonoxid (NO) bekannt ist, wird in dem Gefäßendothelium durch die Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) erzeugt. Die Aktivität des NO als Vasodilator ist seit mehr als 100 Jahren gut bekannt. Weiterhin ist das NO der Wirkstoff, der sich von Amylnitrit, Glyceryltrinitrat und anderen Nitrovasodilatatoren ableitet. Die Identifizierung von EDRF als NO ist mit der Entdeckung eines biochemischen Pfades zusammengefallen, durch den das NO aus der Aminosäure L-Arginin durch das Enzym NO-Synthase synthetisiert wird.

[0003] Das Stickstoffmonoxid ist ein endogener Stimulator der löslichen Guanylatcyclase. Zusätzlich zu der vom Endothelium abhängigen Relaxation ist das NO an einer Anzahl von biologischen Aktionen, mit Einschluss einer Cytotoxizität von phagozytischen Zellen und der Zelle-zu-Zelle-Kommunikation im Zentralnervensystem, beteiligt.

[0004] Es gibt mindestens drei Typen der NO-Synthase wie folgt:

- (i) ein konstitutives, von Ca^{++} /Calmodulin abhängiges Enzym, das in dem Endothelium lokalisiert ist und das NO in Beantwortung einer Rezeptor- oder physikalischen Stimulierung freisetzt;
- (ii) ein konstitutives, von Ca^{++} /Calmodulin abhängiges Enzym, das in dem Gehirn lokalisiert ist und das NO in Beantwortung einer Rezeptor- oder physikalischen Stimulierung freisetzt;
- (iii) ein von Ca^{++} unabhängiges Enzym, das nach der Aktivierung der glatten Gefäßmuskulatur, der Makrophagen, der Endothelialzellen und einer Anzahl von anderen Zellen durch Endotoxine und Cytokine induziert wird. Wenn diese induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (nachstehend als "iNOS" bezeichnet) einmal exprimiert ist, dann erzeugt sie kontinuierlich NO über lange Zeiträume.

[0005] Das NO, das durch jedes der zwei konstitutiven Enzyme freigesetzt wird, wirkt als Transduktionsmechanismus, der mehreren physiologischen Reaktionen zugrunde liegt. Das NO, das durch das induzierbare Enzym erzeugt wird, ist ein cytotoxisches Molekül für Tumorzellen und eindringende Mikroorganismen. Es sieht auch so aus, dass Nebenwirkungen einer überschüssigen NO-Produktion, insbesondere eine pathologische Vasodilatation und Gewebeschäden, zum großen Teil von dem durch die iNOS synthetisierten NO herführen.

[0006] Es gibt steigende Beweise dafür, dass das NO bei der Degeneration von Knorpel beteiligt sein kann, die als Ergebnis von bestimmten Krankheitszuständen, wie Arthritis, auftritt. Es ist auch bekannt, dass die NO-Synthese bei rheumatoider Arthritis und bei Osteoarthritis erhöht ist.

[0007] Einige der Hemmstoffe für die NO-Synthase, die für therapeutische Zwecke vorgeschlagen worden sind, sind nicht selektiv. Sie hemmen sowohl die konstitutive als auch die induzierbare NO-Synthase. Die Verwendung von solchen nicht-selektiven Hemmstoffen für die NO-Synthase erfordert, dass große Sorgfalt darauf gerichtet werden muss, potentiell schwerwiegende Konsequenzen einer Überhemmung der konstitutiven NO-Synthase, mit Einschluss von Bluthochdruck und möglicher Thrombose und möglichen Gewebeschädigungen, zu vermeiden. Insbesondere im Falle der therapeutischen Verwendung von L-NMMA für die Behandlung von toxischen Schockzuständen ist es empfohlen worden, dass der Patient durch die Behandlung hindurch einer kontinuierlichen Überwachung des Blutdrucks unterworfen wird. Während nicht-selektive Hemmstoffe für die NO-Synthase unter der Voraussetzung, dass die richtigen Vorsichtsmaßregeln getroffen werden, eine therapeutische Verwendbarkeit haben, werden Hemmstoffe für die NO-Synthase, die in dem Sinne selektiv sind, dass sie die induzierbare NO-Synthase in einem erheblichen höheren Ausmaß als die konstitutiven Isoformen der NO-Synthase hemmen, noch von größerem therapeutischen Wert, und sie wären auch leichter anzuwenden (S. Moncada und E. Higgs, FASEB J., 9, 1319–1330, 1995).

[0008] Die folgenden einzelnen Publikationen beschreiben Verbindungen, die die Stickstoffmonoxid-Synthese hemmen und die bevorzugt die induzierbare Isoform der Stickstoffmonoxid-Synthase hemmen:
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 96/35677.

PCT-Patentanmeldung Nr. WO 96/33175.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 96/15120.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 95111014.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 95/11231.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 99/46240.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 95/24382.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 94/12165.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 94/14780.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 93/13055.
PCT-Patentanmeldung Nr. WO 99/62875.
EP-PS Nr. EP0446699A1.
US-PS Nr. 5 132 453.
US-PS Nr. 5 684 008.
US-PS Nr. 5 830 917.
US-PS Nr. 5 854 251.
US-PS Nr. 5 863 931.
US-PS Nr. 5 919 787.
US-PS Nr. 5 945 408.
US-PS Nr. 5 981 511.

[0009] Die PCT-Patentanmeldung Nr. WO 95/25717 beschreibt bestimmte Amidino-Derivate, die zur Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase geeignet sind.

[0010] Die PCT-Patentanmeldung Nr. WO 99/62875 beschreibt weitere Amidinoverbindungen, die zur Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase verwendbar sind.

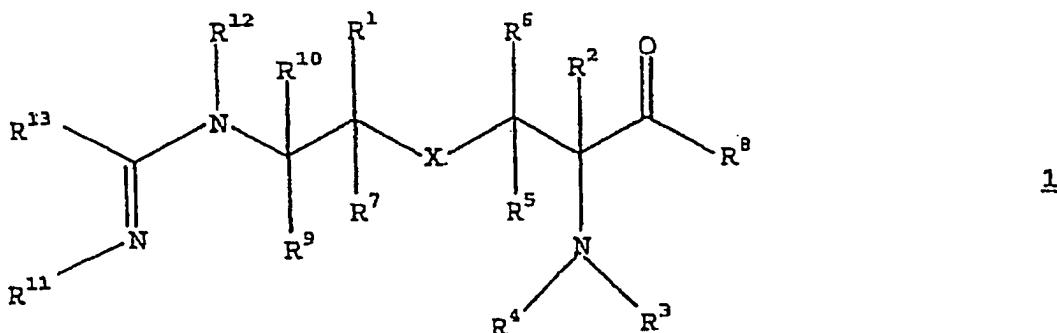
[0011] R. J. Young et al. (Bioorg. Med. Chem. Lett., Bd. 10, März 2000, Seiten 597–600) beschreiben die Synthese und die *in vitro*-Bewertung der Acetamidin-Derivate von Hetero-substituierten Lysin- und Homolysin-Analogen, die als potente Hemmstoffe der humanen Stickstoffmonoxid-Synthaseenzyme identifiziert wurden, mit Einschluss von Beispielen mit ausgeprägter Selektivität für die induzierbare Isoform.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Es wurden nun Verbindungen gefunden, die den Vorteil haben, dass sie beim humanen Knorpel-explantat-Assay, das ein Modell für die Osteoarthritis ist, als iNOS-Hemmstoffe sehr wirksam sind. Zur gleichen Zeit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in überraschender Weise nicht dazu imstande, bestimmte Nicht-Zielorgane in Testsystemen, und insbesondere im Vergleich zu den Verbindungen der WO 95/25717 zu durchdringen. Diese überraschende Differenzierung beim erwarteten Zugang zwischen dem Zielorgan (Knorpel) und anderen Organen ist ein unerwarteter Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0013] In einem breiten Sinne betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren der Verwendung der genannten Verbindungen und Zusammensetzungen zur Hemmung oder Modulierung der Stickstoffmonoxid-Synthese bei einem Patienten, der eine derartige Hemmung oder Modulierung benötigt, indem eine Verbindung verabreicht wird, die bevorzugt die induzierbare Isoform der Stickstoffmonoxid-Synthase gegenüber den konstitutiven Isoformen der Stickstoffmonoxid-Synthase hemmt oder moduliert. Es ist auch eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Stickstoffmonoxid-Spiegel eines Patienten, der eine derartige Absenkung benötigt, zu erniedrigen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine verwendbare Hammaktivität für die Stickstoffmonoxid-Synthase, und es wird erwartet, dass sie für die Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Zuständen geeignet sind, bei denen die Synthese oder die Übersynthese von Stickstoffmonoxid einen Beitrag bildet.

[0014] Gemäß einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung oder ein Salz davon zur Verfügung, wobei die Verbindung eine Struktur, entsprechend der Formel 1:

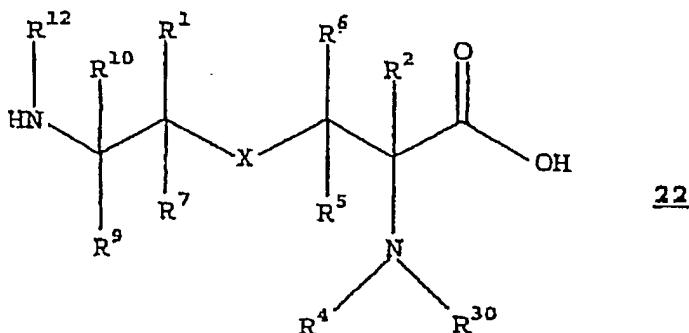


hat, worin:

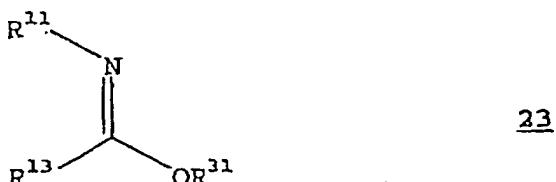
X aus der Gruppe, bestehend aus -S-, -S(O)- und -S(O)₂-, ausgewählt ist;
 R² aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt ist:
 R⁸ für -OR¹⁴ steht; und R³ für -H steht;
 R⁴ für -H steht;
 R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ für -H stehen;
 R⁹ und R¹⁰ für -H stehen;
 R¹¹ für -H steht und R¹² für -H steht;
 R¹³ für C₁-Alkyl steht; und
 R¹⁴ für -H steht.

[0015] Eine weitere Ausführungsform stellt ein (als solches nicht beanspruchtes) Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von mit Entzündungen in Verbindung stehenden Krankheitszuständen zur Verfügung, wobei das Verfahren die Behandlung eines Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, mit einer mit Entzündungen einhergehende Störung behandelnde oder verhindernde Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0016] Gemäß einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1 zur Verfügung, wobei das Verfahren die Behandlung einer Diaminverbindung mit einer Struktur, entsprechend der Formel 22:

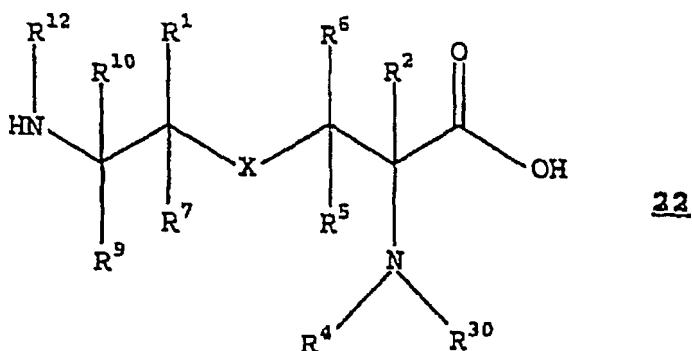


oder eines Salzes davon mit einem Alkylacetimidat mit einer Struktur, entsprechend der Formel 23:

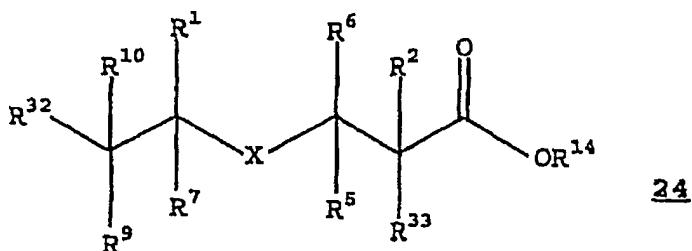


worin R³¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, umfasst. Die Behandlung kann gewünschtenfalls in Gegenwart einer Säure oder einer Base, und vorzugsweise in Gegenwart einer Base, durchgeführt werden.

[0017] Gemäß einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Diaminverbindung mit einer Struktur, entsprechend der Formel 22:



oder eines Salzes davon, worin R³⁰ aus der Gruppe, bestehend aus -H, -OH, -C(O)-R¹⁷, -C(O)-O-R¹⁸ und -C(O)-S-R¹⁹, ausgewählt wird und die anderen Substituenten wie oben definiert sind, zur Verfügung, wobei das Verfahren die Behandlung einer geschützten Diaminverbindung mit einer Struktur, entsprechend der Formel 24:



oder eines Salzes davon, worin R³³ aus der Gruppe, bestehend aus -H und einer geschützten Aminogruppe, ausgewählt wird, und R³² für eine geschützte Aminogruppe steht und R¹⁴ aus der Gruppe, bestehend aus -H und C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt wird, und wobei, wenn R¹⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, R¹⁴ gegebenenfalls durch ein oder mehrere Gruppierungen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl, Heterocyclen, Aryl und Heteroaryl, substituiert ist, und wobei die Behandlung mit einem Reagens zur Abspaltung der Schutzgruppe durchgeführt wird, wodurch die Diaminverbindung hergestellt wird.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0018] Die Verbindungen der Formel 1 sind für die Behandlung von unter anderem Entzündungen eines Patienten oder zur Behandlung von anderen durch Stickstoffmonoxid-Synthase vermittelten Störungen geeignet, wie beispielsweise als Analgetika zur Behandlung von Schmerzen und Kopfschmerzen oder als Antipyretika für die Behandlung von Fieber. So sind z.B. die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Arthritis, mit Einschluss, jedoch ohne Einschränkung darauf, von rheumatoider Arthritis, Spondyloarthropathien, Gicht-artiger Arthritis, Osteoarthritis, systemischem Lupus erythematosus, juveniler Arthritis, akuter rheumatischer Arthritis, enteropathischer Arthritis, neuropathischer Arthritis, psoriatischer Arthritis und pyogener Arthritis, geeignet. Zuständen, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Vorteil hinsichtlich der Hemmung der NO-Produktion aus L-Arginin ergeben, schließen arthritische Zustände ein.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiterhin für die Behandlung von Asthma, Bronchitis, Menstruationskrämpfen (z.B. Dysmenorrhoe), frühzeitiger Geburt, Tendinitis, Bursitis, Hautkrankheiten, wie Psoriasis, Ekzemen, Verbrennungen, Sonnenbränden, Dermatitis, Pankreatitis, Hepatitis und von postoperativen Entzündungen, mit Einschluss von solchen der Augenchirurgie, wie der Chirurgie des grauen Stars und der Chirurgie der Linse, geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Behandlung von gastrointestinalen Zuständen, wie entzündlicher Darmkrankheit, Morbus Crohn, Gastritis, Darmreizkrankheit und Colitis ulcerosa, geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für die Prophylaxe oder Behandlung von Krebs, wie Colorektalkrebs und Krebserkrankungen der Brust, der Lunge, der Prostata, der Blase, der Cervix und der Haut, geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Behandlung von Entzündungen und von Gewebeschäden bei solchen Erkrankungen, wie Gefäßerkrankungen, Migränekopfschmerzen, Periarthritis nodosa, Thyreoiditis, aplastischer Anämie, Morbus Hodgkin, Sceriodoma, rheumatischem Fieber, Diabetes vom Typ I, neuromuskulären Verbindungserkrankungen, mit Einschluss von Myasthenia gravis, Erkrankungen der weißen Hirn- und Rückenmarksubstanz, mit Einschluss von Multipler Sklerose, Sarkoidose, dem nephrotischen Syndrom, dem Behcet-Syndrom, Polymyositis, Gingivitis, Nephritis, Hyperempfindlichkeit, Schwellungszuständen nach Traumen, myokardialer Ischämie und dergleichen, geeignet. Die Verbindungen sind auch zur Behandlung von Augenerkrankungen, wie Glaukom, Retinitis, Retinopathien,

Uveitis, okularer Photophobie, und von Entzündungen und Schmerzen geeignet, die mit akuter Beschädigung des Augengewebes einhergehen. Von besonderem Interesse unter den Verwendungsmöglichkeiten für die erfindungsgemäßen Verbindungen ist die Behandlung von Glaukom, und insbesondere dann, wenn die Symptome des Glaukoms durch die Produktion von Stickstoffmonoxid bewirkt werden, wie von durch Stickstoffmonoxid vermittelten Beschädigungen der Nerven. Die Verbindungen sind auch für die Behandlung von Lungenentzündungen, wie sie mit viralen Infektionen und mit cystischer Fibrose einhergehen, geeignet. Die Verbindungen sind auch für die Behandlung von bestimmten Störungen des Zentralnervensystems, wie kortikaler Demenz, der Alzheimer'schen Krankheit und Beschädigungen des Zentralnervensystems, die von Schlaganfall, Ischämie und Trauma herrühren, geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch als entzündungshemmende Mittel, beispielsweise für die Behandlung von Arthritis, mit dem zusätzlichen Vorteil geeignet, dass sie signifikant weniger gefährliche Nebenwirkungen haben. Diese Verbindungen sind auch für die Behandlung von allergischer Rhinitis, des Atemnot-Syndroms des Atemsystems, des Endotoxin-Schocksyndroms und der Arteriosklerose geeignet. Die Verbindungen sind auch für die Behandlung von Schmerzen, wie, jedoch ohne Einschränkung darauf, von postoperativen Schmerzen, Zahnschmerzen, Muskelschmerzen und Schmerzen, die von Krebserkrankungen herrühren, geeignet. Die Verbindungen sind auch für die Prophylaxe von Demenz, wie der Alzheimer'schen Krankheit, geeignet.

[0020] Neben ihrer Eignung für die Behandlung von Menschen, sind diese Verbindungen auch für die Veterinärbehandlung von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren, mit Einschluss von Säugetieren, Nagetieren und dergleichen, geeignet. Mehr bevorzugt Tiere schließen Pferde, Hunde und Katzen ein.

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch bei Co-Therapien teilweise oder vollständig anstelle von anderen entzündungshemmenden Therapien eingesetzt werden, wie beispielsweise zusammen mit Steroiden, NSAIDs, COX-2-selektiven Hemmstoffen, 5-Lipoxygenase-Inhibitoren, LTB₄-Antagonisten und LTA₄-Hydrolase-Hemmstoffen.

[0022] Weitere Zustände, bei denen die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Vorteil bei der Hemmung der NO-Erzeugung ergeben, schließen kardiovaskuläre Ischämie, Diabetes (Typ I oder Typ II), kongestive Herzinsuffizienz, Myokarditis, Arteriosklerose, Migräne, Glaukom, aortisches Aneurysma, Refluxösophagitis, Diarrhoe, Reizdarm-Syndrom, cystische Fibrose, Emphysem, Asthma, Bronchietasie, Hyperalgesie (Allodynie), zerebrale Ischämie (sowohl fokale Ischämie als auch thrombotischer Schlaganfall und globale Ischämie (z.B. sekundär zum Herzstillstand)), multiple Sklerose und andere durch NO vermittelte Störungen des Zentralnervensystems, z.B. Parkinson'sche Krankheit, ein. Weitere neurodegenerative Störungen, bei denen eine Hemmung des NO zweckmäßig sein kann, schließen Nervendegenerationen oder Nervennekrosen bei Hypoxie, Hypoglykämie, Epilepsie, und in Fällen des Zentralnervensystems (ZNS) Traumen (wie Wirbelsäule- und Schädelbeschädigungen), durch Sauerstoffüberdruck hervorgerufene Konvulsionen und Toxizitäten, Demenzkrankheiten, z.B. präsenile Demenz und mit AIDS einhergehende Demenz, Cachexie, Sydenham-Chorea, Huntington'sche Krankheit, amyotrophe laterale Sklerose, Korsakoff'sche Krankheit, mit zerebralen Gefäßstörungen einhergehender Schwachsinn, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depressionen, Depressionen oder andere Symptome, die mit dem prämenstruellen Syndrom (PMS) einhergehen, Angstzustände und septischen Schock ein.

[0023] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für die Behandlung von Schmerzen, mit Einschluss von somatogenen (entweder nocizeptiven oder neuropathischen), und zwar sowohl akuten als auch chronischen Schmerzen, geeignet. Hemmstoffe für Stickstoffmonoxid könnten auch in jeder beliebigen Situation, mit Einschluss von neuropathischen Schmerzen, verwendet werden, bei der ein übliches NSAID- oder opioides Analgetikum traditionell verwendet werden würde.

[0024] Weitere Störungen oder Zustände, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Vorteil behandelt werden können, schließen die Behandlung oder Prophylaxe der Opiattoleranz bei Patienten, die eine protraktierte analgetische Behandlung mit Opianen benötigen, und der Benzodiazepin-Toleranz bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, und anderen Suchtverhalten, z.B. Nikotinsucht, Alkoholismus und Esstörungen, ein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für die Behandlung oder Prophylaxe von Symptomen bei Drogenentzug geeignet, z.B. bei der Behandlung oder Prophylaxe von Symptomen bei dem Entzug von Opianen, Alkohol oder von Tabak. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch dazu geeignet, um Gewebebeschädigungen bei einer kombinierten Therapie mit antibakteriellen oder antiviralen Mitteln zu verhindern.

[0025] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dazu geeignet, die NO-Produktion aus L-Arginin zu hemmen, mit Einschluss eines systemischen Bluthochdrucks, der mit einem septischen und/oder toxischen hämorragischen Schock einhergeht, der durch eine weite Vielzahl von Mitteln hervorgerufen wird. Sie sind auch bei

einer Therapie mit Cytokinen, wie TNF, IL-1 und IL-2, und als Adjuvans bei der Kurzzeit-Immunosuppression in der Transplantationstherapie geeignet.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und Prophylaxe von Neoplasien. Die Neoplasien, die durch die Verbindungen und Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung behandelbar oder verhinderbar sind, schließen Gehirnkrebs, Knochenkrebs, Leukämie, Lymphoma, von Epithelzellen herrührende Neoplasie (epitheliales Karzinom), wie Basalzellkarzinom, Adenokarzinom, gastrointestinalen Krebs, wie Lippenkrebs, Mundkrebs, Ösophaguskrebs, Dünndarmkrebs und Magenkrebs, Colonkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Pankreaskrebs, Ovarialkrebs, Cervikalkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs und Hautkrebs, sowie Karzinom der Schuppenzellen und Basalzellenkrebs, Prostatakrebs, Nierenzellenkrebs und andere Krebsarten, die die Epithelialzellen durch den Körper hindurch beeinflussen, ein. Vorzugsweise wird die Neoplasie aus Gastrointestinalkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Pankreaskrebs, Ovarialkrebs, Prostatakrebs, Cervikalkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs und Hautkrebs sowie Krebs der Schuppenzellen und Basalzellenkrebs ausgewählt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren können auch dazu verwendet werden, Fibrosen zu behandeln, die bei einer Bestrahlungstherapie auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren können auch dazu verwendet werden, Patienten zu behandeln, die adenomatöse Polypen, mit Einschluss von solchen mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP), haben. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren dazu verwendet werden, die Bildung von Polypen bei Patienten, die ein FAP-Risiko haben, zu verhindern.

[0027] Eine verbindende Behandlung mit einer erfindungsgemäßen Verbindung zusammen mit einem anderen antineoplastischen Mittel wird einen synergistischen Effekt ergeben oder alternativ die toxischen Nebenwirkungen, von denen eine Chemotherapie begleitet wird, zu verringern, indem die therapeutische Dosis des für die therapeutische Wirkung benötigten Mittels mit Nebenwirkungen verringert wird oder indem direkt die Symptome der toxischen Nebenwirkungen verringert werden, welche durch das Nebenwirkungen ergebende Mittel bewirkt werden. Eine erfindungsgemäße Verbindung ist weiterhin als Hilfsmittel bei der Bestrahlungstherapie verwendbar, um Nebenwirkungen zu verringern oder um die Wirksamkeit zu steigern. Erfindungsgemäß schließt ein weiteres Mittel, das therapeutisch mit einer erfindungsgemäßen Verbindung kombiniert werden kann, jedes beliebige therapeutische Mittel ein, das dazu imstande ist, das Enzym Cyclooxygenase-2 ("COX-2") zu hemmen. Vorzugsweise hemmen derartige Hemmstoffe für COX-2 die COX-2 selektiv gegenüber dem Enzym Cyclooxygenase-1 ("COX-1"). Ein solcher Hemmstoff für die COX-2 ist als "selektiver COX-2-Hemmstoff" bekannt. Es wird mehr bevorzugt, dass eine erfindungsgemäße Verbindung therapeutisch mit einem selektiven Hemmstoff für die COX-2 kombiniert werden kann, wobei der selektive Hemmstoff für die COX-2 selektiv die COX-2 mit einem Verhältnis von mindestens 10:1 gegenüber der Hemmung von COX-1, mehr bevorzugt mindestens 30:1, und noch mehr bevorzugt mindestens 50:1, bei einem in vitro durchgeföhrten Test hemmt. Selektive Hemmstoffe für die COX-2, die für die therapeutische Kombination mit den erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, schließen Celecoxib, Valdecoxb, Deracoxib, Etoricoxb, Rofecoxib, ABT-963 (2-(3,4-Difluorphenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-1-butoxy)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinon, beschrieben in der PCT-Patentanmeldung Nr. WO 00/24719), oder Meloxicam ein. Eine erfindungsgemäße Verbindung kann auch mit Vorteil in therapeutischer Kombination mit einem Prodrug eines selektiven Hemmstoffs für die COX-2, z.B. Parecoxib, eingesetzt werden.

[0028] Ein weiteres chemotherapeutisches Mittel, das in Kombination mit einer erfindungsgemäßen Verbindung verwendbar ist, kann z.B. aus der folgenden nicht-vollständigen und nichteinschränkenden Liste ausgewählt werden:

alpha-Difluormethylornithin (DFMO), 5-FU-Fibrinogen, Acanthisäure, Aminothiadiazol, Brequinarnatrium, Carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, Cyclopentylcytosin, Cytarabinphosphatstearat, Cytarabin-Konjugate, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, Dezaguanin, Didesoxycytidin, Didesoxyguanosin, Didox, Yoshitomi DMDC, Doxifluridin, Wellcome EHNA, Merck & Co EX-015, Fazarabin, Flouxuridin, Fludarabinphosphat, 5-Fluoruracil, N-(2-Furanidyl)-5-fluoruracil, Daiichi Seiyaku FO-152, Isopropylpyrrolizin, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, Methobenzaprim, Methotrexat, Wellcome MZPES, Norspermidin, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, Pentostatin, Pirinexim, Plicamycin, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, Thioguanin, Tiazofurin, Erbamont TIF, Trimetrexat, Tyrosinkinase-Hemmer, Tyrosinproteinkinase-Hemmer, Taiho UFT, Uricytin, Shionogi 254-S, Aldo-Phosphamid-Analoge, Altretamin, Anaxiron, Boehringer Mannheim BBR-2207, Bestrabucil, Budotitan, Wakunaga CA-102, Carboplatin, Carmustin, Chinoxin-139, Chinoxin-153, Chlorambucil, Cisplatin, Cyclophosphamid, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, Cyplatat, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(Myr)2, Diphenylspiromustin, Diplatincytostatic, Erba Distamycin-Derivate, Chugai DWA-2114R, ITI E09, Elmustin, Erbamont FCE-24517, Estramustinphosphatnatrium, Fotemustin, Unimed G-6-M, Chinoxin GYKI-17230, Hepsul-fam, Ifosfamid, Iproplatin, Lomustin, Mafosfamid, Mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, Oxaliplatin, Upjohn PCNU,

Prednimustin, Proter PTT-119, Ranimustin, Semustin, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, Spiromus-tine, Tanabe Seiyaku TA-077, Tauromustin, Temozolomid, Teroxiron, Tetraplatin, Trimelamol, Taiho 4181-A, Aclarubicin, Actinomycin D, Actinoplanon, Erbamont ADR-456, Aeroplysinin-Derivate, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, Nippon Soda Anisomycine, Anthracyclin, Azino-mycin-A, Bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, Bleomycinsulfat, Bryostatin-1, Taiho C-1027, Calichemycin, Chromoximycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, Ditisarubicin B, Shionogi DOB-41, Doxorubicin, Doxorubicin-Fibrinogen, Elsamicin-A, Epirubicin, Erbstatin, Esorubicin, Esperamicin-A1, Esperamicin-A1b, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, Fostriecin, Fujisawa FR-900482, Glidobactin, Gregatin-A, Grincamycin, Herbimycin, Idarubicin, Illudine, Kazusamycin, Kesarirhodine, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, Menogaril, Mitomycin, Mitoxantron, SmithKline M-TAG, Neoenactin, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, Oxalysin, Oxaunomycin, Peplomycin, Pilatin, Pirarubicin, Porothramycin, Pyrindamycin A, Tobishi RA-I, Rapamycin, Rhizoxin, Rodorubicin, Sibanomicin, Siwenmycin, Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, Sorangicin-A, Sparsomycin, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, Steffimycin B, Taiho 4181-2, Talisomycin, Takeda TAN-868A, Terpentecin, Thrazin, Tricrozarin A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 Zorubicin, alpha-Caroten, alpha-Difluormethyl-Arginin, Acitretin, Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, Alstonin, Amonafid, Amphethinil, Amsacrin, Angiostat, Ankinomycin, Antineoplaston A10, Antineoplaston A2, Antineoplaston A3, Antineoplaston A5, Antineoplaston AS2-1, Henkel APD, Aphidicolinglycinat, Asparaginase, Avarol, Baccharin, Batracylin, Benfluron, Benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, Bisantren, Bristo-Myers BMY-40481, Vestarboron-10, Bromfosfamid, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, Caracemid, Carmethizolhydrochlorid, Ajinomoto CDAF, Chlorsulfachuinoxalon, Chemex CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Wamer-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, Clanfenur, Claviridenon, ICN-Verbindung 1259, ICN-Verbindung 4711, Contracan, Yakult Honsha CPT-11, Crisnatol, Curaderm, Cytochalasin B, Cytarabin, Cytocytin, Merz D-609, DABIS-Maleat, Dacarbazine, Datelliptinium, Didemnin-B, Dihaematoporphyrinether, Dihydrolenperon, Dinalin, Distamycin, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, Elliprabin, Elliptiniumacetat, Tsumura EPMTC, Ergotamin, Etoposid, Etretinat, Fenretinid, Fujisawa FR-57704, Galliumnitrat, Genkwadaphnin, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, Grifolan NMF-5N, Hexadecylphosphocholin, Green Cross HO-221, Homoharringtonin, Hydroxyharnstoff, BTG ICRF-187, Ilmofosin, Isoglutamin, Isotretinoin, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, Leukoregulin, Lonidamin, Lundbeck LU-23-112, Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, Marycin, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, Merbaron, Merocyanin-Derivate, Methylanilinoacridin, Molecular Genetics MGI-136, Minactivin, Mitonafid, Mitoquidon, Mopidamol, Motretinid, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(Retinoyl)aminosäuren, Nisshin Flour Milling N-021, N-acylierte Dehydroalanine, Nafazatrom, Taisho NCU-190, Nocodazol-Derivat, Momm-sang, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, Octreotid, Ono ONO-112, Oquizanocin, Akzo Org-10172, Pancratistatin, Pazelliptin, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT Peptid D, Piroxantron, Polyhaemato-porphyrin, Polypreinsäure, Efamolporphyrin, Probiman, Procarbazin, Proglumid, Invitron Proteasenexin I, Tobishi RA-700, Razoxan, Sapporo Breweries RBS, Restrictin-P, Retelliptin, Retinoinsäure, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm-SP-10094, Spatol, Spirocyclopropan-Derivate, Spirogermanium, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, Strypoldinon, Stypoldion, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, Superoxiddismutase, Toyama T-506, Toyama T-680, Taxol, Teijin TEI-0303, Teniposid, Thaliblastin, Eastman Kodak TJB-29, Tocotrienol, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, Ukrainian, Eastman Kodak USB-006, Vinblastinsulfat, Vincristin, Vindesin, Vinestramid, Vinorelbine, Vintriptol, Vinzolidin, Withanolide, Yamanouchi YM-534, Uroguanylin, Combretastatin, Dolastatin, Idarubicin, Epirubicin, Estramustin, Cyclophosphamid, 9-Amino-2-(S)camptothecin, Topotecan, Irinotecan (Camptosar), Exemestan, Decapeptyl (Tryptorelin) oder eine Omega-3-Fettsäure.

[0029] Beispiele für schützende Mittel bei Bestrahlungen, die in einer Kombinationstherapie mit den Verbindungen dieser Erfindung eingesetzt werden können, schließen AD-5, Adchnon, Amifostin-Analoge, Detox, Dimesna, 1-102, MM-159, N-acetylierte Dehydroalanine, TGF-Genentech, Tiprotimod, Amifostin, WR-151327, FUT-187, Ketoprofen transdermal, Nabumeton, Superoxiddismutase (Chiron) und Superoxiddismutase Enzon ein.

[0030] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für die Behandlung oder Prophylaxe von mit Angiogenesis in Verbindung stehenden Störungen oder Zuständen, z.B. Tumorwachstum, Metastasen, makulärer

Degeneration und Arteriosklerose, geeignet.

[0031] Gemäß einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung therapeutische Kombinationen bereit zur Behandlung oder Prophylaxe von Augenleiden oder -zuständen, wie Glaukom. So werden z.B. die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Vorteil in therapeutischer Kombination mit einem Arzneimittel verwendet, das den intraokularen Druck von Patienten, die an Glaukom leiden, verringert. Derartige, den intraokularen Druck verringern Arzneimittel schließen, ohne Begrenzung darauf, die Substanzen Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost oder Unoproston ein. Eine therapeutische Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung und eines den intraokularen Druck verringernden Arzneimittels dürfte deswegen verwendbar sein, weil man annehmen kann, dass jede Komponente ihre Effekte auf dem Wege über einen unterschiedlichen Mechanismus ergibt.

[0032] Gemäß einer weiteren Kombination der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in therapeutischer Kombination mit einem antihyperlipidämischen oder Cholesterin-senkenden Arzneimittel, wie einem Lipid-senkenden Benzothiepin oder Benzothiazepin-Arzneimittel, verwendet werden. Beispiele für Lipid-senkende Benzothiepin-Arzneimittel, die in der erfindungsgemäßen Kombination geeignet sind, können in der US-PS Nr. 5 994 391 gefunden werden, auf die hierin Bezug genommen wird. Einige Lipid-senkende Benzothiazepin-Arzneimittel werden in der WO 93/16055 beschrieben. Alternativ kann das Lipidsenkende oder Cholesterin-senkende Arzneimittel, das in Kombination mit einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung geeignet ist, ein HMG Co-A-Reduktase-Hemmstoff sein. Beispiele für HMG Co-A-Reduktase-Hemmstoffe, die in der erfindungsgemäßen therapeutischen Kombination geeignet sind, schließen individuell die Substanzen Benfluorex, Fluvastatin, Lovastatin, Provastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Bervastatin, ZD-9720 (beschrieben in der PCT-Anmeldung Nr. WO 97/06802), ZD-4522 (CAS Nr. 147098-20-2 für das Calciumsalz; CAS Nr. 147098-18-8 für das Natriumsalz; beschrieben in der EP-PS Nr. EP 521471), BMS 180431 (CAS Nr. 129829-03-4) oder NK-104 (CAS Nr. 141750-63-2), ein. Eine herapeutische Kombination aus einer erfindungsgemäßen Verbindung plus einem Lipid-senkenden oder Cholesterin-senkenden Arzneimittel dürfte z.B. dazu verwendbar sein, um das Risiko einer Bildung von arteriosklerotischen Läsionen in Blutgefäßen zu verringern. Beispielsweise entstehen oftmals arteriosklerotische Läsionen an entzündeten Stellen in den Blutgefäßen. Es wird allgemein anerkannt, dass Lipid-senkende oder Cholesterin-senkende Arzneimittel das Risiko einer Bildung von arteriosklerotischen Läsionen durch Erniedrigung der Lipid-Spiegel im Blut verringern. Ohne, dass die vorliegende Erfindung auf einen einzigen Mechanismus der Wirkung einschränkt werden soll, kann doch angenommen werden, dass auf einem Weg die erfindungsgemäßen Verbindungen dahingehend wirken, dass eine verbesserte Kontrolle von arteriosklerotischen Läsionen erhalten wird, indem beispielsweise eine Entzündung der Blutgefäße zusammen mit einer Erniedrigung der Blutlipid-Spiegel erzielt wird.

[0033] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Verbindungen oder Therapien zur Behandlung von Erkrankungen oder Zuständen des Zentralnervensystems, wie Migräne, verwendet werden. So können z.B. die erfindungsgemäßen Verbindungen in therapeutischer Kombination mit Coffein, 5-HT-1B/1D-Agonisten (z.B. einem Triptan, wie Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan oder Frovatriptan), mit Dopamin-D4-Antagonisten (z.B. Sonepiprazol), Aspirin, Acetaminophen, Ibuprofen, Indometacin, Naproxennatrium, Isomethepten, Dichloralphenazon, Butalbital, einem Ergotalkaloiden (z.B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Bromcriptin, Ergonovin oder Methylergonovin), einem tricyclischen Antidepressivum (z.B. Amitriptylin oder Nortriptylin), einem Serotonin-Antagonisten (z.B. Methysergid oder Cyproheptadin), einem beta-andrenergischen Antagonisten (z.B. Propranolol, Timolol, Atenolol, Nadolol oder Metropolol) oder einem Monoaminoxidase-Hemmstoff (z.B. Phenelzin oder Isocarboxazid), verwendet werden.

[0034] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung stellt eine therapeutische Kombination einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einer Opioidverbindung zur Verfügung. Für diese Kombination geeignete Opioidverbindungen schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, die Substanzen Morphin, Methadon, Hydromorphone, Oxymorphon, Levorphanol, Levallophan, Codein, Dihydrocodein, Dihydrohydroxycodeinon, Pentazocin, Hydrocodon, Oxycodon, Nalmefen, Etorphin, Levorphanol, Fentanyl, Sufentanil, DAMGO, Butorphanol, Buprenorphin, Naloxon, Naltrexon, CTOP, Diprenorphin, beta-Funaltrexamin, Naloxonazin, Nalorphin, Pentazocin, Nalbuphin, Naloxonbenzoylhydrazon, Bremazocin, Ethylketocyclazocin, U50, 488, U69, 593, Spiradol, Nor-Binaltorphimin, Naltrindol, DPDPE, [D-La², Glu⁴]deltorphin, DSLET, Met-Enkephalin, Leu-Enkephalin, beta-Endorphin, Dynorphin A, Dynorphin B und alpha-Neoendorphin ein. Ein Vorteil einer Kombination gemäß der vorliegenden Erfindung mit einer Opioidverbindung besteht darin, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verringerung der Dosis der Opioidverbindung gestatten, wodurch das Risiko oder der Schweregrad von Opioid-Nebenwirkungen, wie Opioid-Sucht, verringert wird.

[0035] Die hierin allein oder in Kombination verwendete Bezeichnung "Alkyl" bedeutet einen acyclischen Alkylrest, der linear oder verzweigt sein kann, und der vorzugsweise 1 bis etwa 10 Kohlenstoffatome, und mehr bevorzugt 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, enthält. Die Bezeichnung "Alkyl" umfasst auch cyclische Alkylreste, enthaltend 3 bis etwa 7 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 5 Kohlenstoffatome. Die genannten Alkylreste können gegebenenfalls mit Gruppen, wie untenstehend definiert, substituiert sein. Beispiele für solche Reste schließen Methyl, Ethyl, Chlorethyl, Hydroxyethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Cyanobutyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Aminopentyl, Isoamyl, Hexyl, Octyl und dergleichen ein.

[0036] Die Bezeichnung "Alkenyl" bedeutet einen ungesättigten acyclischen Kohlenwasserstoffrest, der linear oder verzweigt sein kann, insoweit, als er mindestens eine Doppelbindung enthält. Diese Reste enthalten 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt 2 bis etwa 3 Kohlenstoffatome. Die genannten Alkenylreste können gegebenenfalls mit Gruppen, wie untenstehend definiert, substituiert sein. Beispiele für geeignete Alkenylreste schließen Propenyl, 2-Chlorpropenyl, Buten-1-yl, Isobutenyl, Penten-1-yl, 2-Methylbuten-1-yl, 3-Methylbuten-1-yl, Hexen-1-yl, 3-Hydroxyhexen-1-yl, Hepten-1-yl und Octen-1-yl und dergleichen ein.

[0037] Die Bezeichnung "Alkinyl" bedeutet einen ungesättigten acyclischen Kohlenwasserstoffrest, der linear oder verzweigt sein kann, insoweit, als er eine oder mehrere Dreifachbindungen enthält. Diese Reste enthalten 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis etwa 4 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt 2 bis etwa 3 Kohlenstoffatome. Die genannten Alkinylreste können gegebenenfalls mit Gruppen, wie untenstehend definiert, substituiert sein. Beispiele für geeignete Alkinylreste schließen Ethinyl-, Propinyl-, Hydroxypropinyl-, Butin-1-yl-, Butin-2-yl-, Pentin-1-yl-, Pentin-2-yl-, 4-Methoxypentin-2-yl, 3-Methylbutin-1-yl, Hexin-1-yl, Hexin-2-yl, Hexin-3-yl, 3,3-Dimethylbutin-1-yl-Reste und dergleichen ein.

[0038] Die Bezeichnung "Alkoxy" umfasst lineare oder verzweigte Oxy-enthaltende Reste, deren Alkyl-Teil jeweils 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis etwa 3 Kohlenstoffatome, aufweist, wie beispielsweise einen Methoxyrest. Die Bezeichnung "Alkoxyalkyl" umfasst auch Alkylreste, bei denen ein oder mehrere Alkoxyreste an den Alkylrest angeheftet sind, so dass Monoalkoxyalkyl- und Dialkoxyalkylreste gebildet werden. Beispiele für solche Reste schließen Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Butoxy- und tert.-Butoxyalkyle ein. Die "Alkoxy"-Reste können weiterhin mit einem oder mehreren Halogenatomen, wie Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein, um "Halogenalkoxy"-Reste zu ergeben. Beispiele für solche Reste schließen Fluormethoxy, Chlormethoxy, Trifluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluorethoxy, Fluorethoxy, Tetrafluorethoxy, Pentafluorethoxy und Fluorpropoxy ein.

[0039] Die Bezeichnung "Alkylthio" umfasst Reste, enthaltend einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, der an ein zweiwertiges Schwefelatom angeheftet ist. Ein Beispiel für "Niedrigalkylthio" ist Methylthio ($\text{CH}_3\text{-S-}$).

[0040] Die Bezeichnung "Alkylthioalkyl" umfasst Alkylthioreste, die an eine Alkylgruppe angeheftet sind. Ein Beispiel für einen solchen Rest ist Methylthiomethyl.

[0041] Die Bezeichnung "Halogen" bedeutet Halogenatome, wie Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.

[0042] Die Bezeichnung "Heterocyclyl" bedeutet einen gesättigten oder ungesättigten einringigen oder mehrringigen Carbocyclylrest, bei dem ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch N, S, P oder O ersetzt worden sind. Diese Bezeichnung schließt z.B. die folgenden Strukturen:



ein, worin Z, Z¹, Z² oder Z³ für C, S, P, O oder N stehen, mit der Maßgabe, dass einer von Z, Z¹, Z² oder Z³ ein anderer ist als Kohlenstoff, jedoch nicht O oder S ist, wenn er an ein anderes Z-Atom durch eine Doppelbindung angeheftet ist oder wenn er an ein anderes O- oder S-Atom angeheftet ist. Weiterhin sollen die optionalen Substituenten an Z, Z¹, Z² oder Z³ nur dann angeheftet sein, wenn jeder dieser Reste C ist. Die Bezeichnung "Heterocyclyl" schließt auch vollständig gesättigte Ringstrukturen, wie Piperazinyl, Dioxanyl, Tetrahydrofuranyl, Oxiranyl, Aziridinyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Thiazolidinyl, und andere ein. Die Bezeichnung "Heterocyclyl" schließt auch teilweise ungesättigte Ringstrukturen, wie Dihydrofuranyl, Pyrazolinyl, Imidazoli-

nyl, Pyrrolinyl, Chromanyl, Dihydrothiophenyl, und andere ein.

[0043] Die Bezeichnung "Heteroaryl" bedeutet einen vollständig ungesättigten Heterocyclus.

[0044] Sowohl im Falle von "Heterocycl" als auch von "Heteroaryl" kann sich der Anheftungspunkt an das Moleköl von Interesse am Heteroatom oder sonst innerhalb des Rings befinden.

[0045] Die Bezeichnung "Cycloalkyl" bedeutet einen einringigen oder mehrringigen carbocyclischen Rest, bei dem jeder Ring drei bis etwa sieben Kohlenstoffatome, vorzugsweise drei bis etwa fünf Kohlenstoffatome, enthält. Beispiele hierfür schließen Reste, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloalkenyl und Cycloheptyl, ein. Die Bezeichnung "Cycloalkyl" umfasst zusätzlich auch Spiro-Systeme, bei denen der Cycloalkyrling gemeinsam mit dem siebengliedrigen heterocyclischen Ring des Benzothiepins ein Kohlenstoffringatom hat.

[0046] Die Bezeichnung "Oxo" bedeutet doppelt gebundenen Sauerstoff.

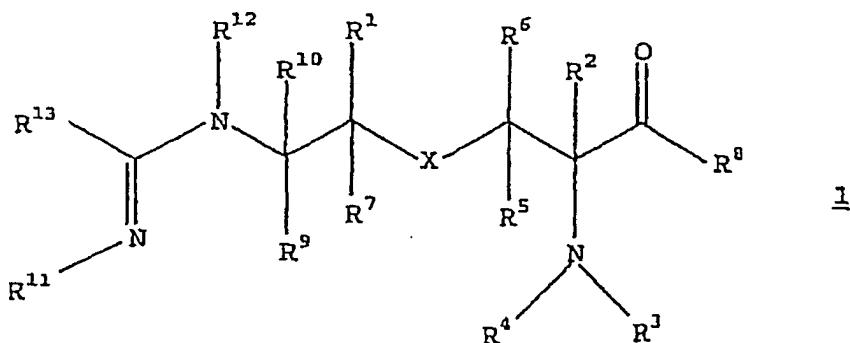
[0047] Die Bezeichnung "Alkoxy" bedeutet einen Rest, umfassend einen Alkylrest, der an ein Sauerstoffatom gebunden ist, z.B. einen Methoxyrest. Mehr bevorzugte Alkoxyreste sind "Niedrigalkoxy"-Reste mit einem bis etwa zehn Kohlenstoffatomen. Noch mehr bevorzugte Alkoxyreste haben ein bis etwa sechs Kohlenstoffatome. Beispiele für solche Reste schließen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert.-Butoxy ein.

[0048] Die Bezeichnung "Aryl" bedeutet einen vollständig ungesättigten einringigen oder mehrringigen carbocyclischen Rest, mit Einschluss, jedoch ohne Einschränkung darauf, von substituiertem oder unsubstituiertem Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl.

[0049] Die Bezeichnung "Kombinationstherapie" bedeutet die Verabreichung von zwei oder mehreren therapeutischen Mitteln zur Behandlung eines therapeutischen Zustands oder einer Störung, wie hierin beschrieben, z.B. von Arteriosklerose, Schmerzen, Entzündungen, Migräne, Neoplasie, von Zuständen oder Störungen, die die Angiogenese betreffen, oder von anderen. Eine derartige Verabreichung umfasst die Co-Verabreichung dieser therapeutischen Mittel in im Wesentlichen gleichzeitiger Weise, wie beispielsweise in einer einzigen Kapsel mit einem fixierten Verhältnis der Wirkstoffe oder in mehrfachen getrennten Kapseln für jeden Wirkstoff. Weiterhin umfasst eine derartige Verabreichung auch die Verwendung jedes Typs des therapeutischen Mittels in aufeinanderfolgender Weise. In jedem Fall ergibt das Dosisschema günstige Effekte der Arzneimittelkombination bei der Behandlung der hierin beschriebenen Zustände oder Störungen.

[0050] Die Phrase "therapeutisch wirksam" soll die kombinierte Menge der Wirkstoffe bei der Kombinationstherapie qualifizieren. Diese kombinierte Menge erreicht das Ziel der Verringerung oder Eliminierung des hyperlipidämischen Zustands.

[0051] Gemäß einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung oder ein Salz davon zur Verfügung, wobei die Verbindung eine Struktur entsprechend der Formel 1 hat:



[0052] Bei der Struktur der Formel 1 ist X aus der Gruppe, bestehend aus -S-, -S(O)- und -S(O)₂-⁻, ausgewählt worden. Vorzugweise steht X für -S-. R² ist aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt. Vorzugsweise steht R² für C₁-C₆-Alkyl.

[0053] Beispielsweise kann R² Methyl sein. In einem weiteren Beispiel kann R² Methoxymethyl sein.

[0054] Gemäß einer weiteren Ausführungsform steht R¹³ für Methyl.

[0055] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formel 1 zur Verfügung. So kann z.B. ein derartiges pharmazeutisch annehmbares Salz ein solches sein, in dem die erfindungsgemäße Verbindung in kationischer Form mit mindestens einem anionischen Gegenion vorliegt. Beispiele für anionische Gegenionen, die für die erfindungsgemäßen, pharmazeutisch annehmbaren Salze geeignet sind, schließen ein Halogenid, ein Carboxylat, ein Sulfonat, ein Sulfat, ein Phosphat, ein Phosphonat, ein Harz-gebundenes Anion oder ein Nitrat ein. Wenn das anionische Gegenion ein Halogenid ist, kann es z.B. ein Fluorid, Chlorid, Bromid oder Iodid sein. Vorzugsweise ist das Halogenid-Gegenion ein Chlorid. Wenn das anionische Gegenion ein Carboxylat (d.h., die anionische Form einer Verbindung, enthaltend eine funktionelle Carbonsäuregruppe) ist, darin kann das Carboxylat-Gegenion im weiten Umfang variieren. Das Carboxylat-Gegenion kann z.B. Formiat, Acetat, Propionat, Trifluoracetat, Succinat, Salicylat, DL-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat, DL-Glutamat, D-Glutamat, L-Glutamat, Glycerat, Succinat, Stearat, DL-Tartrat, D-Tartrat, L-Tartrat, (\pm)-Mandelat, (R)-(-)-Mandelat, (S)-(+)Mandelat, Citrat, Mucat, Maleat, Malonat, Benzoat, DL-Malat, D-Malat, L-Malat, Hemi-Malat, 1-Adamantanacetat, 1-Adamantancarboxylat, Flavianat, Sulfonacetat, (\pm)-Lactat, L-(+)-Lactat, D-(+)-Lactat, Pamoat, D-alpha-Galacturonat, Glycerat, DL-Ascorbat, D-Ascorbat, L-Ascorbat, DL-Cystat, D-Cystat, L-Cystat, DL-Homocystat, D-Homocystat, L-Homocystat, DL-Cysteate, D-Cysteate, L-Cysteate, (4S)-Hydroxy-L-prolin, Cyclopropan-1,1-dicarboxylat, 2,2-Dimethylmalonat, Squarat, ein Tyrosinanion, ein Prolinanion, ein Fumarat, 1-Hydroxy-2-naphthoat, Phosphonacetat, Carbonat, Bicarbonat, 3-Phosphon-propionat, DL-Pyroglutamat, D-Pyroglutamat oder L-Pyroglutamat sein. Alternativ kann das anionische Gegenion ein Sulfonat sein. Z.B. kann das Sulfonat-Gegenion Methansulfonat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Ethansulfonat, (\pm)-Camphersulfonat, Naphthalinsulfonat, 1R-(+)-Camphersulfonat, 1S-(+)-Camphersulfonat, 2-Mesitylensulfonat, 1,5-Naphthalindisulfonat, 1,2-Ethandisulfonat, 1,3-Propandisulfonat, 3-(N-Morpholino)propansulfonat, Biphenylsulfonat, Isethionat oder 1-Hydroxy-2-naphthalinsulfonat sein. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das anionische Gegenion ein Sulfat sein. Beispiele für die in der vorliegenden Erfindung verwendbaren Sulfate schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, Sulfate, Monokaliumsulfate, Mononatriumsulfate und Hydrogensulfate ein. Das anionische Gegenion kann auch ein Sulfamat sein. Wenn das anionische Gegenion ein Phosphat ist, dann kann es z.B. Phosphat, Dihydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Dikaliumphosphat, Kaliumphosphat, Natriumhydrogenphosphat, Dinatriumphosphat, Natriumphosphat, Calciumdihydrogenphosphat, Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, dreibasisches Calciumphosphat und Hexafluorophosphat sein. Das anionische Gegenion kann auch ein Phosphonat sein. So kann z.B. das Phosphonat-Gegenion Vinylphosphonat, 2-Carboxyethylphosphonat oder Phenylphosphonat sein. Alternativ kann das anionische Gegenion auch ein Nitrat sein. Das Salz kann auch von der Addition der Verbindung mit einem Oxid, wie Zinkoxid, resultieren.

[0056] Das anionische Gegenion kann gewünschtenfalls an ein Polymerharz gebunden sein. Mit anderen Worten, das anionische Gegenion kann ein Harz-gebundenes Anion sein. Beispielsweise kann das Harz-gebundene Anion ein Polyacrylatharz sein, wobei das Harz anionische Carboxylatgruppen enthält. Ein Beispiel eines Polyacrylatharzes, das für die erfindungsgemäßen Salze geeignet ist, ist das Produkt Bio-Rex 70 (hergestellt von der Firma Bio-Rad). Gemäß einem alternativen Beispiel kann das Harz-gebundene Anion ein sulfonierte Poly(styroldivinylbenzol)-Copolymerharz sein. Nicht-einschränkende Beispiele für sulfonierte Poly(styroldivinylbenzol)-Copolymerharze, die erfindungsgemäß als anionische Gegenionen geeignet sind, schließen die Produkte Amberlite IPR-69 (Rohm & Haas) oder Dowex 50WX4-400 (Dow) ein. Das Polyacrylatharz oder das sulfonierte Poly(styroldivinylbenzol)harz kann gewünschtenfalls mit einem Vernetzungsmittel, wie Divinylbenzol, vernetzt sein.

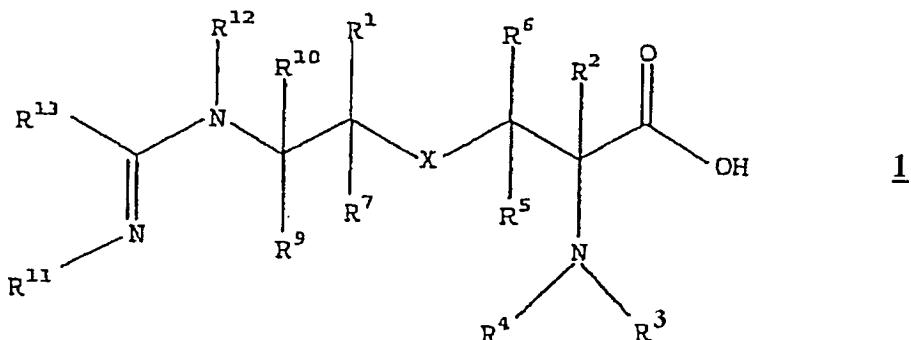
[0057] Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann das pharmazeutisch annehmbare Salz einer Verbindung der Formel 1 ein solches sein, bei dem die erfindungsgemäße Verbindung in anionischer Form mit mindestens einem kationischen Gegenion vorliegt. Das kationische Gegenion kann z.B. ein Ammoniumkation, ein Alkalimetallkation, ein Erdalkalimetallkation, ein Kation eines Übergangsmetalls oder ein Harz-gebundenes Kation sein. Wenn das kationische Gegenion ein Ammoniumkation ist, dann kann es substituiert oder unsubstituiert sein. Z.B. kann das Ammoniumkation ein Alkylammoniumkation oder ein Di-, Tri- oder Tetra-Alkylammoniumkation sein. Alternativ kann das Ammoniumkation ein Di-, Tri- oder ein Tetra-Arylammoniumkation sein. Das Ammoniumkation kann sowohl Alkyl- als auch Arylgruppen enthalten. Das Ammoniumkation kann ein aromatisches Kation sein, z.B. ein Pyridiniumkation. Weitere funktionelle Gruppen können gleichfalls in dem Ammoniumkation vorhanden sein. Das Ammoniumkation kann z.B. ein Ammonium-, Methylammonium-, Dimethylammonium-, Trimethylammonium-, Tetramethylammonium-, Ethanolammonium-, Dicyclohexylammonium-, Guanidinium- oder Ethylendiammoniumkation sein. Alternativ kann das kationische Gegenion ein Alkalimetallkation sein, wie ein Lithiumkation, Natriumkation, Kaliumkation oder Caesiumkation. Gemäß einer weiteren Alternative kann das kationische Gegenion ein Erdalkalimetallkation, wie ein Berylliumkation, Magnesiumkation oder Calciumkation, sein. Das Kation kann, wenn es bevorzugt wird, ein Kation eines Übergangsmetalls, wie ein Zinkkation, sein.

[0058] Das kationische Gegenion kann gewünschtenfalls an ein Polymerharz gebunden sein. Mit anderen Worten, das anionische Gegenion kann ein Harz-gebundenes Kation sein. So kann z.B. das Harz-gebundene Kation ein kationisch funktionalisiertes Poly(styroldivinylbenzol)harz sein. Ein Beispiel für ein kationisch funktionalisiertes Poly(styroldivinylbenzol)harz, das für die Zwecke der vorliegenden Erfindung verwendbar ist, ist das Produkt Bio-Rex-5 (Bio-Rad), ein Ammonium-funktionalisiertes Harz. Gemäß einer weiteren Alternative kann das Harz-gebundene Kation ein kationisch funktionalisiertes Polyacrylharz, wie ein aminiertes Polyacrylharz, sein. Ein Beispiel für ein aminiertes Polyacrylharz, das als katioinisches Gegenion für die Zwecke der vorliegenden Erfindung geeignet ist, ist das Produkt AG-4-XR (Bio-Rad).

[0059] Die Verbindung der Formel 1 kann in einer Zwitterionen-Form vorhanden sein. Mit anderen Worten, die Verbindung kann innerhalb des Moleküls sowohl kationische als auch anionische Stellen enthalten. Eine derartige Zwitterionen-Form kann ohne ein separates Gegenion vorliegen, oder sie kann sowohl mit einem kationischen Gegenion als auch mit einem anionischen Gegenion vorliegen.

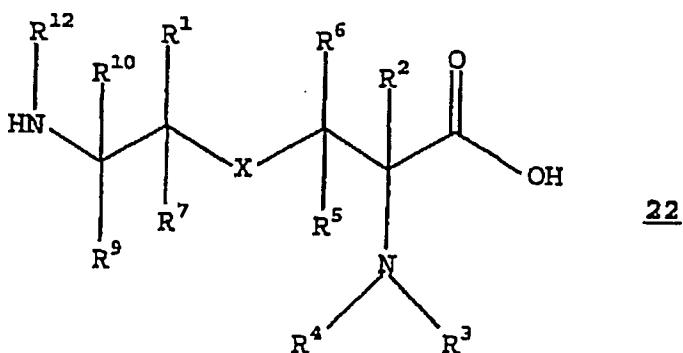
[0060] Ein weiteres Ausführungsverfahren stellt ein (als solches nicht beanspruchtes) Verfahren zur Behandlung oder Prophylaxe von mit Entzündungen in Verbindung stehenden Störungen zur Verfügung, wobei das Verfahren die Behandlung eines Patienten, der eine derartige Behandlung benötigt, mit einer die mit der Entzündung in Verbindung stehenden Störung behandelnden oder verhindernden Menge einer Verbindung oder eines Salzes gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0061] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1 oder eines Salzes davon:

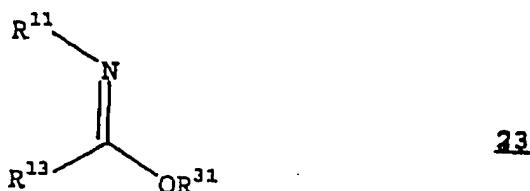


zur Verfügung, wobei X aus der Gruppe, bestehend aus -S-, -S(O)- und -S(O)₂, ausgewählt ist; R² aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt ist; R³ für H steht; R⁴ für H steht; R¹, R⁵ und R⁷ für -H stehen; R⁹ und R¹⁰ für -H stehen; R¹¹ für -H steht; R¹² für -H steht; und R¹³ für C₁-Alkyl steht.

[0062] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindung 1 umfasst die Behandlung einer Diaminverbindung mit einer Struktur entsprechend der Formel 22:

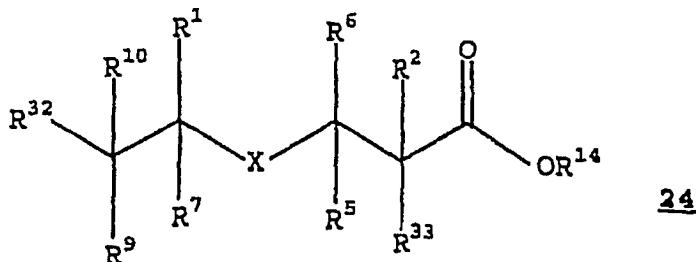


(oder eines Salzes davon) mit einem Alkylacetimidat mit einer Struktur entsprechend der Formel 23:



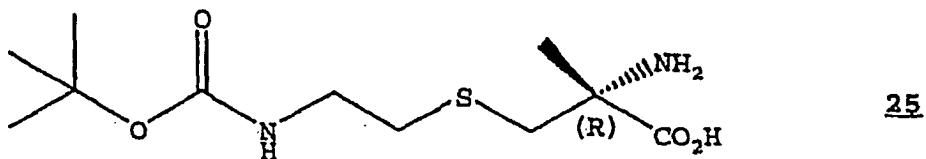
(oder eines Salzes davon), wobei R³¹ für C₁-C₆-Alkyl steht. R¹¹ steht für -H. R¹³ steht für Methyl. Weiterhin, wenn R¹¹ für -H steht, dann steht R³¹ vorzugsweise für C₁-C₃-Alkyl, und mehr bevorzugt Ethyl. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die Behandlung der Diaminverbindung mit dem Alkylacetimidat in Gegenwart einer Base durchgeführt. Z.B. kann die Base ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid, ein Metallalkoxid, ein Amin, ein Hydroxylamin, ein Metallhydrid, ein Metallamid-Komplex oder ein basisches Harz sein. Wenn die Base ein basisches Harz ist, dann kann sie z.B. ein Polymer-gebundenes Diazabicyclo[4.4.0]dec-2-en-Harz sein. Beispielsweise kann das basische Harz ein Poly(styroldivinylbenzol)-Copolymerskelett mit an das Copolymer gebundenem Diazabicyclo[4.4.0]dec-2-en haben. Wenn die Base ein Amin ist, dann kann sie im Wesentlichen jedes beliebige substituierte oder unsubstituierte Amin sein. Z.B. kann das Amin 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en sein. Wenn die Base ein Alkalimetallhydroxid ist, dann kann sie z.B. Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid sein. Wenn die Base ein Metallhydrid ist, dann kann sie z.B. ein Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid sein.

[0063] Ein Verfahren zur Herstellung einer Diaminverbindung mit einer Struktur entsprechend der Formel 22 (oder eines Salzes davon) umfasst die Behandlung einer geschützten Diaminverbindung mit einer Struktur entsprechend der Formel 24:



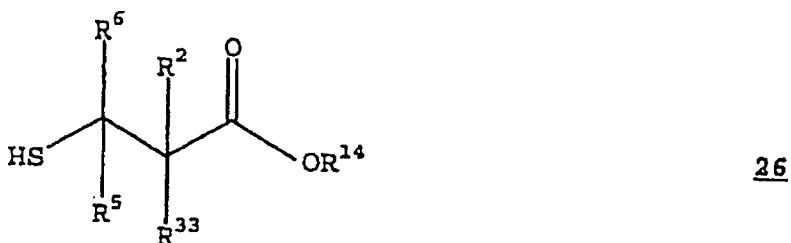
(oder eines Salzes davon), wobei R³³ aus der Gruppe, bestehend aus -NH₂ und einer geschützten Aminogruppe, ausgewählt ist, und R³² für eine geschützte Aminogruppe steht und R¹⁴ aus der Gruppe, bestehend aus -H und C₁-C₆-Alkyl, ausgewählt ist, und wobei, wenn R¹⁴ für C₁-C₆-Alkyl steht, R¹⁴ gegebenenfalls durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cycloalkyl, Heterocycl, Aryl und Heteroaryl, substituiert ist; wobei die Behandlung mit einem Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe(n) durchgeführt wird, wodurch die Diaminverbindung erhalten wird. Geschützte Aminogruppen, die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung geeignet sind, können ihrer Natur nach im weiten Umfang variieren. Zahlreiche geschützte Aminogruppen, die für die Zwecke der vorliegenden Erfindung für entweder R³² oder R³³ geeignet sind, werden von Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts (Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Aufl., John Wiley & Sons, New York, 1999, S. 494–653) beschrieben. So kann z.B. jede Gruppe R³² und R³³ eine 4-Chlorbenzyliminogruppe sein oder beide dieser Gruppen können eine solche 4-Chlorbenzyliminogruppe sein. Wenn R³³ eine 4-Chlorbenzyliminogruppe ist, dann steht vorzugsweise R³² für -NH₂. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann eine der Gruppen R³² und R³³ oder beide Gruppen eine t-Butoxycarbonylaminogruppe sein. Wenn R³³ eine t-Butoxycarbonylaminogruppe ist, dann steht vorzugsweise R³² für -NH₂. Bei einer weiteren Ausführungsform kann eine der Gruppen R³² und R³³ oder beide dieser Gruppen eine N-Phthalimidogruppe sein. Wenn R³³ eine N-Phthalimidogruppe ist, dann steht vorzugsweise R³² für -NH₂. Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann eine der Gruppen R³² und R³³ oder beide dieser Gruppen eine Benzyloxycarbonylaminogruppe sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die geschützte Aminogruppe eine beliebige derartige Gruppe, die von der Umsetzung eines Aldehyds mit einer entsprechenden Aminogruppe zur Bildung einer Schiff'schen Base resultiert. Es kann eine weite Vielzahl von Mitteln zur Abspaltung der Schutzgruppe(n) vorteilhafterweise gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, um die Umwandlung von 24 zu 22 zu bewirken. Viele solche Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe sind in der oben zitierten Literaturstelle von Greene und Wuts, supra, beschrieben. Wenn beispielsweise die geschützte Aminogruppe eine 4-Chlorbenzyliminogruppe oder eine t-Butoxycarbonylaminogruppe ist, dann ist vorzugsweise das Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe eine Säure. Einige geeignete Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure, phosphorige Säure und Essigsäure ein. Gemäß einem weiteren Beispiel kann, wenn R³² oder R³³ eine N-Phthalimidogruppe ist, das Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe entweder eine Säure oder eine Base sein. Wenn das Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe für die N-Phthalimidogruppe eine Base ist, dann kann die Base z.B. ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid, ein Metallalkoxid, ein Amin, ein Hydroxylamin und ein Metallamid-Komplex sein. Wenn das Mittel zur Abspaltung der N-Phthalimid-Schutzgruppe eine Säure ist, dann kann die Säure z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Metallsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure, phosphorige Säure oder Essigsäure sein. Vorzugsweise wird die Behandlung der Verbindung 24 mit dem Mittel zur Abspaltung der Schutzgruppe(n) in Gegenwart von Wasser durchgeführt.

[0064] Bei der erfindungsgemäßen Umsetzung steht R¹⁴ vorzugsweise für -H. R³³ steht vorzugsweise für -NH₂ oder ein Salz davon. R² steht vorzugsweise für Methyl. Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Gruppe R¹, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ jeweils -H. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist eine solche, bei der R³³ für eine t-Butoxycarbonylaminogruppe steht. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform kann die Verbindung 24 eine Struktur entsprechend der Formel 25 haben:



(oder eines Salzes davon), wobei der in Klammern stehende Rest R bedeutet, dass das Kohlenstoffatom, das in alpha-Stellung zu der Carbonsäure-Funktion steht, die absolute Konfiguration von R hat. In anderen Worten, die Verbindung 25 ist das R-Enantiomere oder ein Salz davon.

[0065] Ein Verfahren zur Herstellung der geschützten Diaminverbindung 24 (oder eines Salzes davon) umfasst die Behandlung einer Sulfhydrylverbindung mit der Struktur der Formel 26:

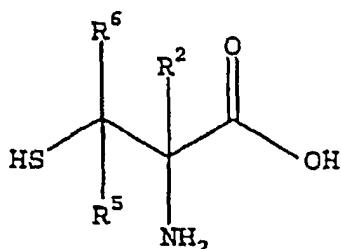


mit einer geschützten Aminoethyl-alkylierenden Verbindung mit der Struktur der Formel 27:

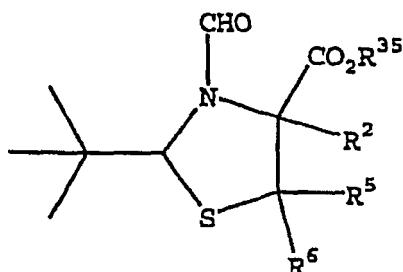


worin R³⁴ eine nucleophile Substitutions-Austrittsgruppe ist, wodurch die geschützte Diaminverbindung gebildet wird. Vorzugsweise wird diese Reaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt. Die Base kann z.B. ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid, ein Metallalkoxid, ein Amin, ein Hydroxylamin und ein Metallamid-Komplex sein. Vorzugsweise ist die Base ein Alkalimetallhydroxid, und mehr bevorzugt ist die Base Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid. Der Rest R³⁴ in der Struktur der Formel 27 kann im weiten Umfang variieren, und er kann im Wesentlichen jede beliebige nucleophile Austrittsgruppe bezeichnen, die entweder ein pharmazeutisch annehmbares Anion oder ein Anion liefert, das für ein pharmazeutisch annehmbares Anion ausgetauscht werden kann. Mit anderen Worten, (R³⁴)⁻ ist ein pharmazeutisch annehmbares Anion oder ein Anion, das für ein pharmazeutisch annehmbares Anion ausgetauscht werden kann. Z.B. kann R³⁴ Chlor, Brom, Iod, Methansulfonat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat oder Trifluormethansulfonat sein. Vorzugsweise ist R³⁴ Chlor, Brom oder Iod, und mehr bevorzugt ist R³⁴ Brom. Bei der erfindungsgemäßen Reaktion wird es für den Rest R³³ bevorzugt, dass er -NH₂ ist. Bei der erfindungsgemäßen Reaktion kann der Rest R² C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OH, Alkoxy und Halogen, substituiert sein. Vorzugsweise steht R² für C₁-C₃-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OH, Alkoxy und Halogen, substituiert ist, und mehr bevorzugt steht R² für C₁-C₃-Alkyl. Z.B. kann R² vorteilhafterweise für Methyl stehen. Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die Reste R⁵ und R⁶ jeweils -H sein. Gemäß einer weiteren Ausführungsform können R¹ und R⁷ jeweils für -H. Bei der erfindungsgemäßen Reaktion kann R³² vorzugsweise aus der Gruppe, bestehend aus einer 4-Chlorbenzyliminogruppe, einer t-Butoxycarbonylaminogruppe und einer N-Phthalimidogruppe, ausgewählt sein. Mehr bevorzugt steht R³² für eine t-Butoxycarbonylaminogruppe.

[0066] Ein Verfahren zur Herstellung einer Sulfhydrylverbindung mit der Struktur der Formel 28:

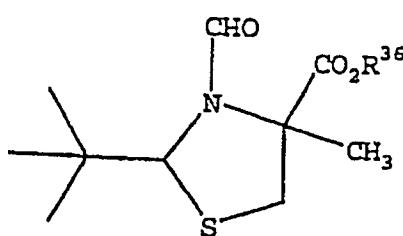
28

worin R², R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, umfasst die Behandlung unter Hydrolysebedingungen einer Thiazolidinverbindung mit der Struktur der Formel 29:

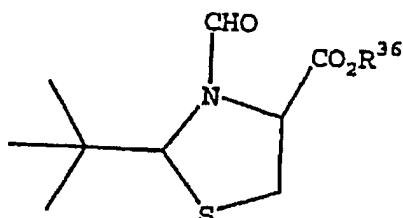
29

oder eines Salzes davon, wobei R³⁵ eine Gruppierung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -H und C₁-C₆-Alkyl, ist, wodurch die Sulfhydrylverbindung gebildet wird. Die Hydrolysebedingungen umfassen vorzugsweise die Kontaktierung der Thiazolidinverbindung mit einer Säure in Gegenwart von Wasser. Vorzugsweise wird die Säure aus der Gruppe, bestehend aus Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trifluoressigsäure, Phosphorsäure, phosphoriger Säure und Essigsäure, ausgewählt. Gemäß einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Reaktion stehen R⁵ und R⁶ jeweils für -H. Gemäß einer weiteren Ausführungsform ist der Rest R² der Verbindung 29 C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy und Halogen, substituiert ist. Vorzugsweise ist R² C₁-C₃-Alkyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkoxy und Halogen, substituiert ist, und mehr bevorzugt steht R² für C₁-C₃-Alkyl. Z.B. kann R² für Methyl stehen. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der Rest R³⁵ der Verbindung 29 Methyl.

[0067] Ein Verfahren zur Herstellung einer Methylthiazolidinverbindung mit der Struktur der Formel 30:

30

(oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon), worin R³⁶ für C₁-C₆-Alkyl steht, umfasst die Behandlung unter Methylierungsbedingungen einer deprotonisierbaren Thiazolidinverbindung mit der Struktur der Formel 31:

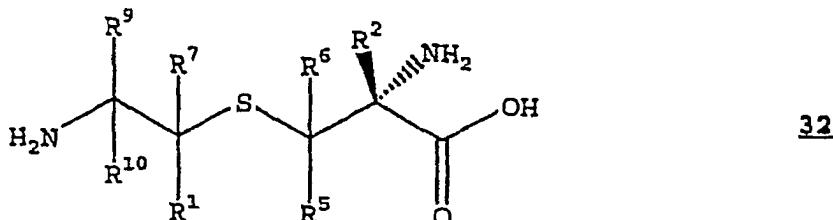
31

wodurch die Methylthiazolidinverbindung gebildet wird. Vorzugsweise umfassen die Methylierungsbedingungen die Behandlung der deprotonisierbaren Thiazolidinverbindung mit einer Base und einem Methylierungsmittel. Die Natur der Base kann im weiten Umfang variieren. Die Base kann z.B. ein Metallhydroxid, ein Me-

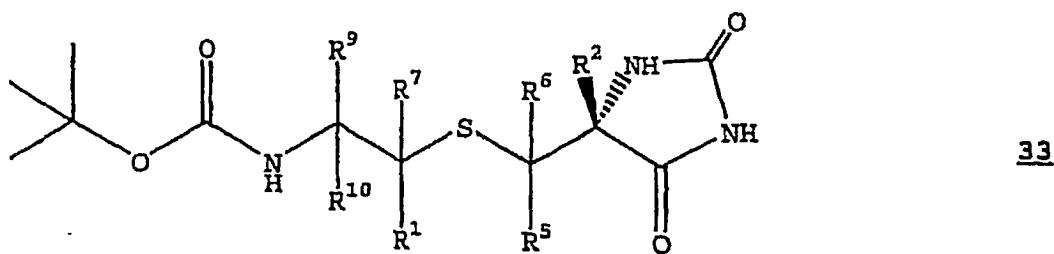
tallalkoxid, ein Metallhydrid, ein Metallalkyl und ein Metallamid-Komplex ein. Vorzugsweise ist die Base ein Metallamid-Komplex. Einige Metallamid-Komplexe, die erfindungsgemäß als Base geeignet sind, schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, Lithiumhexamethyldisilazid, Natriumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, Natriumdiisopropylamid, Kaliumdiisopropylamid, Natriumamid, Lithiumamid, Kaliumamid, Natriumdiethylamid, Lithiumdiethylamid, Kaliumdiethylamid, Methylolithium, t-Butyllithium, sek.-Butyllithium, Methylnatrium, t-Butylnatrium, sek.-Butylnatrium und Methylmagnesiumbromid ein. Bei der erfindungsgemäßen Methylierungsreaktion kann R³⁶ C₁-C₃-Alkyl sein. Z.B. kann R³⁶ Methyl sein.

[0068] Ein Verfahren zur Herstellung der deprotonisierbaren Thiazolidinverbindung 31 umfasst die Kontaktierung unter Kondensationsbedingungen eines Cystein-C₁-C₆-alkylesters mit Pivalaldehyd, wodurch die deprotonisierbare Thiazolidinverbindung gebildet wird. Vorzugsweise umfassen die Kondensationsbedingungen die Durchführung der Kontaktierung in Gegenwart einer Base. Die Base kann im weiten Umfang variieren. So kann z.B. die Base, jedoch ohne Einschränkung darauf, ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid, eine Metallalkyl-Base, ein Metallalkoxid, ein Amin, ein Hydroxylamin und ein Metallamid-Komplex sein. Wenn die Base ein Metallamid-Komplex ist, dann kann sie z.B. Lithiumbis(trimethylsilyl)amid sein. Bei der erfindungsgemäßen Kondensationsreaktion wird es bevorzugt, dass R³⁶ für C₁-C₃-Alkyl steht, und mehr bevorzugt, dass R³⁶ für Methyl steht.

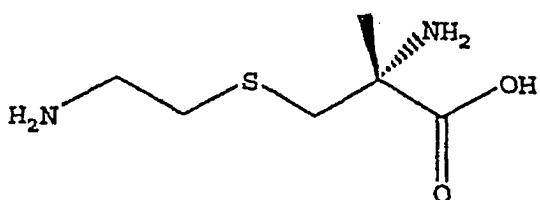
[0069] Ein Verfahren zur Herstellung einer alpha-Aminosäureverbindung mit der Struktur der Formel 32:



(oder eines Salzes, eines Enantiomeren oder eines Racemats davon), worin: R² aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₅-Alkoxy-C₁-alkyl und C₁-C₅-Alkylthio-C₁-alkyl, ausgewählt ist; R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus -H, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl und C₁-C₅-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt sind; R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus -H, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl und C₁-C₅-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt sind; und wobei ein beliebiger Rest von R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ unabhängig eine Gruppierung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkenyl und Alkinyl, ist, wobei dann diese Gruppierung gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus -OH, Alkoxy und Halogen, substituiert ist, umfasst die Behandlung unter hydrolysierenden Bedingungen einer Hydantoinverbindung mit der Struktur der Formel 33:

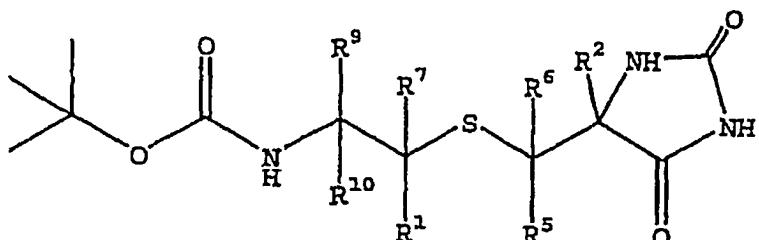
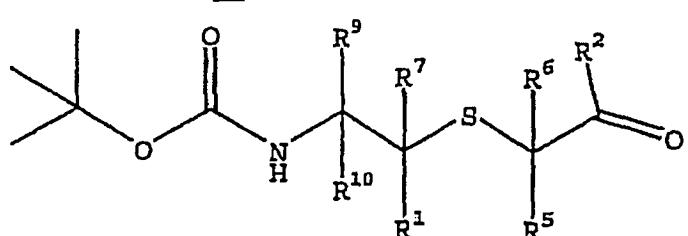


(oder eines Salzes, eines Enantiomeren oder eines Racemats davon), wodurch die alpha-Aminosäureverbindung gebildet wird. Die hydrolysierenden Bedingungen können z.B. die Kontaktierung der Hydantoinverbindung mit einer Säure zur Herstellung eines Säurehydrolysats umfassen. Säuren, die für die erfindungsgemäße Hydrolysereaktion geeignet sind, schließen z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure oder Phosphorsäure ein. Das Verfahren zur Herstellung der alpha-Aminosäureverbindung 32 kann weiterhin die Behandlung des Säurehydrolysats mit einem Ionenaustauscherharz umfassen. Alternativ können die hydrolysierenden Bedingungen die Kontaktierung der Hydantoinverbindung mit einer Base zur Erzeugung eines Basenhydrolysats umfassen. Die für die erfindungsgemäße Basenhydrolyse geeigneten Basen schließen, jedoch ohne Einschränkung darauf, ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid oder ein Metallalkoxid ein. Ungeachtet, ob die Hydrolyse Basen-vermittelt oder Säure-vermittelt wird, wird es bei der Struktur der Verbindung 33 bevorzugt, dass R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils für -H stehen. Es wird auch bevorzugt, dass R⁹ und R¹⁰ jeweils für -H stehen. Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform hat eine alpha-Aminosäureverbindung die Struktur der Formel 34:

34

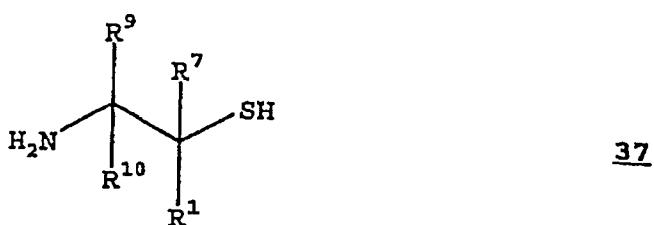
(oder ein Salz, ein Enantiomeres oder ein Racemat davon).

[0070] Ein Verfahren zur Herstellung einer Hydantoinverbindung mit der Struktur der Formel 35:

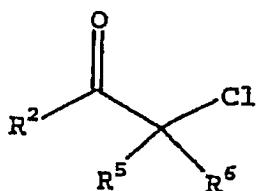
35(oder eines Salzes, eines Enantiomeren oder eines Racemats davon), wobei R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 und R^{10} wie oben definiert sind, umfasst die Kontaktierung einer alpha-Sulfoketonverbindung mit der Struktur der Formel 36:36

mit einer Quelle für Cyanid in Gegenwart einer Quelle für Ammoniumcarbonat und von Wasser, wodurch die Hydantoinverbindung erzeugt wird. Die Quelle für Cyanid kann z.B. Cyanwasserstoff oder ein Metallcyanidsalz sein. Wenn die Quelle für Cyanid ein Metallcyanidsalz ist, dann ist das Salz vorzugsweise Natriumcyanid, Kaliumcyanid oder Lithiumcyanid. Es wird mehr bevorzugt, dass das Metallcyanidsalz Natriumcyanid ist. Für die Verbindung 36 bei der erfahrungsgemäßen Hydantoin-bildenden Reaktion stehen R^1 , R^5 , R^6 und R^7 jeweils vorzugsweise für -H. Es wird weiter bevorzugt, dass R^9 und R^{10} jeweils für -H stehen. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindung 35 kann weiterhin eine chirale Trennstufe umfassen. Wenn das Verfahren zur Herstellung der Verbindung 35 weiterhin eine chirale Trennstufe umfasst, dann hat das Hydantoinverbindungs-Produkt vorzugsweise die Struktur der Verbindung 33 (oder es handelt sich um ein Salz oder ein Enantiomeres davon).

[0071] Ein Verfahren zur Herstellung einer alpha-Sulfoketonverbindung 36 umfasst die Kontaktierung einer Aminothiolverbindung mit der Struktur der Formel 37:

37

mit einem Di-t-butylcarbonat in Gegenwart einer Base zur Herstellung eines Zwischenproduktgemisches und die Kontaktierung des Zwischenproduktgemisches mit einer alpha-Chlorketonverbindung mit der Struktur der Formel 38:

38

wodurch die alpha-Schwefelketonverbindung hergestellt wird. Bei der erfindungsgemäßen Reaktion kann die Base in weitem Umfang variieren. So kann z.B. die Base, jedoch ohne Einschränkung darauf, ein Hydrazin, ein Metallsulfid, ein Metallhydroxid, ein Metallalkoxid, ein Amin, ein Hydroxylamin und ein Metallamid-Komplex sein. Vorzugsweise ist die Base ein Metallhydroxid, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid. Bei der erfindungsgemäßen Reaktion wird es bevorzugt, dass R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ jeweils für -H stehen. Es wird weiterhin bevorzugt, dass R⁹ und R¹⁰ jeweils für -H stehen.

[0072] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" umfasst Salze, die üblicherweise verwendet werden, um Alkalimetallsalze zu bilden und um Additionssalze von freien Säuren oder freien Basen zu bilden. Die Natur des Salzes ist nicht kritisch, vorausgesetzt, dass es pharmazeutisch annehmbar ist. Pharmazeutisch annehmbare Salze sind wegen ihrer größeren Löslichkeit in Wasser im Vergleich zu der entsprechenden Stammverbindung oder neutralen Verbindung besonders gut als Produkte der erfindungsgemäßen Verfahren verwendbar. Solche Salze müssen ein pharmazeutisch annehmbares Anion oder Kation Solche pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können aus anorganischen Säuren oder organischen Säuren hergestellt werden. Beispiele für solche anorganischen Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Kohlensäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren schließen aliphatische, cycloaliphatische, aromatische, araliphatische, heterocyclische, carbocyclische und sulfonische Klassen von organischen Säuren ein. Beispiele hierfür sind Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Glucoronsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Brenztraubensäure, Asparginsäure, Glutaminsäure, Benzoesäure, Anthranilinsäure, Mesylinsäure, Salicylsäure, p-Hydroxybenzoësäure, Phenylessigsäure, Mandelsäure, Embonsäure (Pamoasäure), Methansulfonsäure, Ethylsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Sulfanilsäure, Stearinsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, Alginsäure und Galacturonsäure. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Metallsalze, abgeleitet von Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink, oder organische Salze, abgeleitet von N,N'-Dibenzylethylendiamin, Cholin, Chlorprocain, Diethanolamin, Etylenediamin, Meglumin (N-Methylglucamin) und Procain, ein. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen, wenn möglich, solche ein, die sich von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Borsäure, Fluorborsäure, Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Salpetersäure, Kohlensäure (mit Einschluss von Carbonat- und Hydrogencarbonatanionen), Sulfonsäure und Schwefelsäuren, und von organischen Säuren, wie Essigsäure, Benzolsulfonsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Ethansulfonsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glykolsäure, Isothionsäure, Milchsäure, Lactobionsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Bernsteinsäure, Toluolsulfonsäure, Weinsäure und Trifluoressigsäure, ableiten. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Basensalze schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie die Natrium- und Kaliumsalze, und Erdalkalisalze, wie Magnesium- und Calciumsalze, ein. Alle diese Salze können durch herkömmliche Maßnahmen aus den entsprechenden konjugierten Basen oder konjugierten Säuren der erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt werden, indem die entsprechende Säure oder Base jeweils mit der konjugierten Base oder der konjugierten Säure der Verbindung umgesetzt wird. Ein weiteres pharmazeutisch annehmbares Salz ist ein Harz-gebundenes Salz.

[0073] Während es möglich ist, die erfindungsgemäßen Verbindungen als rohe chemische Substanz zu verabreichen, wird es doch bevorzugt, sie als eine pharmazeutische Zusammensetzung zu präsentieren. Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Träger hierfür, und gegebenenfalls einem oder mehreren weiteren therapeutischen Mitteln, umfasst. Der bzw. die Träger muss bzw. müssen in dem Sinne annehmbar sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen der Zubereitungen verträglich sind und für den Empfänger nicht schädlich sind.

[0074] Die Zubereitungen schließen solche ein, die für die orale, parenterale (mit Einschluss der subkutanen, intradermalen, intramuskulären, intravenösen und intraartikulären), der rektalen und topischen (mit Einschluss der dermalen, bukkalen, sublingualen und intraokularen) Verabreichung geeignet sind, obgleich der beste Verabreichungsweg beispielsweise vom Zustand und der Erkrankung des Patienten abhängig sein kann. Die Zu-

bereitungen können geeigneterweise in Einheitsdosisform präsentiert werden, und sie können durch beliebige Verfahren, die in der Pharmazie gut bekannt sind, hergestellt werden. Alle Verfahren schließen die Stufe der Zusammenbringung der erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Solvats davon mit dem Träger, der einen oder mehrere zusätzliche Bestandteile darstellt, ein. Im Allgemeinen werden die Zubereitungen dadurch hergestellt, dass der Wirkstoff mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden in innige Verbindung gebracht wird, und dass dann erforderlichenfalls das Produkt zu der gewünschten Zubereitung verformt wird.

[0075] Erfindungsgemäße Zubereitungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können als diskrete Einheiten, wie Kapseln, Pastillen oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthalten, als Pulver oder Granulate, als Lösungen oder als Suspensionen in einer wässrigen Flüssigkeit oder in einer nicht-wässrigen Flüssigkeit oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder als flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion präsentiert werden. Der Wirkstoff kann auch als Bolus, Elektuarium oder Paste präsentiert werden.

[0076] Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass gegebenenfalls mit einem oder mehreren Hilfsbestandteilen eine Verpressung oder Verformung durchgeführt wird. Gepresste Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass in einer geeigneten Maschine der Wirkstoff in frei fließender Form, z.B. als Pulver oder als Granulat, gegebenenfalls vermischt mit einem Bindemittel, einem Schmiermittel, einem inerten Verdünnungsmittel, einem Tensid oder einem Dispergierungsmittel, verpresst wird. Geformte Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass in einer geeigneten Maschine ein Gemisch der gepulverten Verbindung, die mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet ist, verformt wird. Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder eingekerbt werden, und sie können auch so formuliert werden, dass eine langsame oder eine kontrollierte Freisetzung des darin enthaltenden Wirkstoffs erhalten wird.

[0077] Zubereitungen für die parenterale Verabreichung schließen wässrige und nicht-wässrige sterile Lösungen zur Injektion, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe, die die Zubereitung gegenüber dem Blut des vorgesehenen Patienten isotonisch machen, enthalten können, sowie wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspendierungsmittel und Verdickungsmittel enthalten können, ein. Die Zubereitungen können in Einzeldosis- oder Mehrdosis-Behältern, z.B. in verschlossenen Ampullen und Gläschen, präsentiert werden, und sie können in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, der lediglich die Zugabe des sterilen flüssigen Trägers, z.B. von Kochsalzlösung, Wasser zur Injektion, unmittelbar vor dem Gebrauch erforderlich macht. Extemporäre Lösungen zur Injektion und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der vorstehend beschriebenen Arten hergestellt werden.

[0078] Zubereitungen für die rektale Verabreichung können als Suppositorien mit den üblichen Trägern, wie Kakaobutter oder Polyethylenglykol, präsentiert werden.

[0079] Zubereitungen für die topische Verabreichung in den Mund, z.B. bukkale oder sublinguale Zubereitungen, schließen Kautabletten, umfassend den Wirkstoff in einer aromatisierten Basis, wie Saccharose und Gummi akazia oder Gummi tragant, und Pastillen, umfassend den Wirkstoff in einer Grundlage, wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi akazia, ein.

[0080] Bevorzugte Einheitsdosis-Zubereitungen sind solche, die eine wirksame Dosis, wie untenstehend angegeben, oder einen geeigneten Bruchteil davon des Wirkstoffs enthalten.

[0081] Es sollte beachtet werden, dass zusätzlich zu den oben besonders erwähnten Bestandteilen die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch andere herkömmliche Mittel unter Berücksichtigung des Typs der fraglichen Zubereitung enthalten können. Z.B. können Zubereitungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, Aromatisierungsmittel enthalten.

[0082] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder auf dem Wege über eine Injektion mit einer Dosis von 0,001 bis 2500 mg/kg pro Tag verabreicht werden. Der Dosisbereich für Erwachsene beträgt im Allgemeinen 0,005 mg bis 10 g/Tag. Tabletten oder andere Formen der in diskreten Einheiten vorgesehenen Darreichungsformen können geeigneterweise eine Menge der erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, die bei einer solchen Dosis oder als Vielfaches davon wirksam ist. Beispielsweise kann es sich um Einheiten handeln, die 5 mg bis 500 mg, gewöhnlich ca. 10 mg bis 200 mg, enthalten.

[0083] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 werden vorzugsweise oral oder durch Injektion (intravenös oder subkutan) verabreicht. Die präzise, dem Patienten verabreichte Menge der Verbindung liegt in der Verantwortlichkeit des behandelnden Arztes. Jedoch wird die verwendete Dosis von einer Anzahl von

Faktoren, mit Einschluss des Alters und des Geschlechts des Patienten, der genauen Erkrankung, die behandelt werden soll, und dem Schweregrad abhängen.

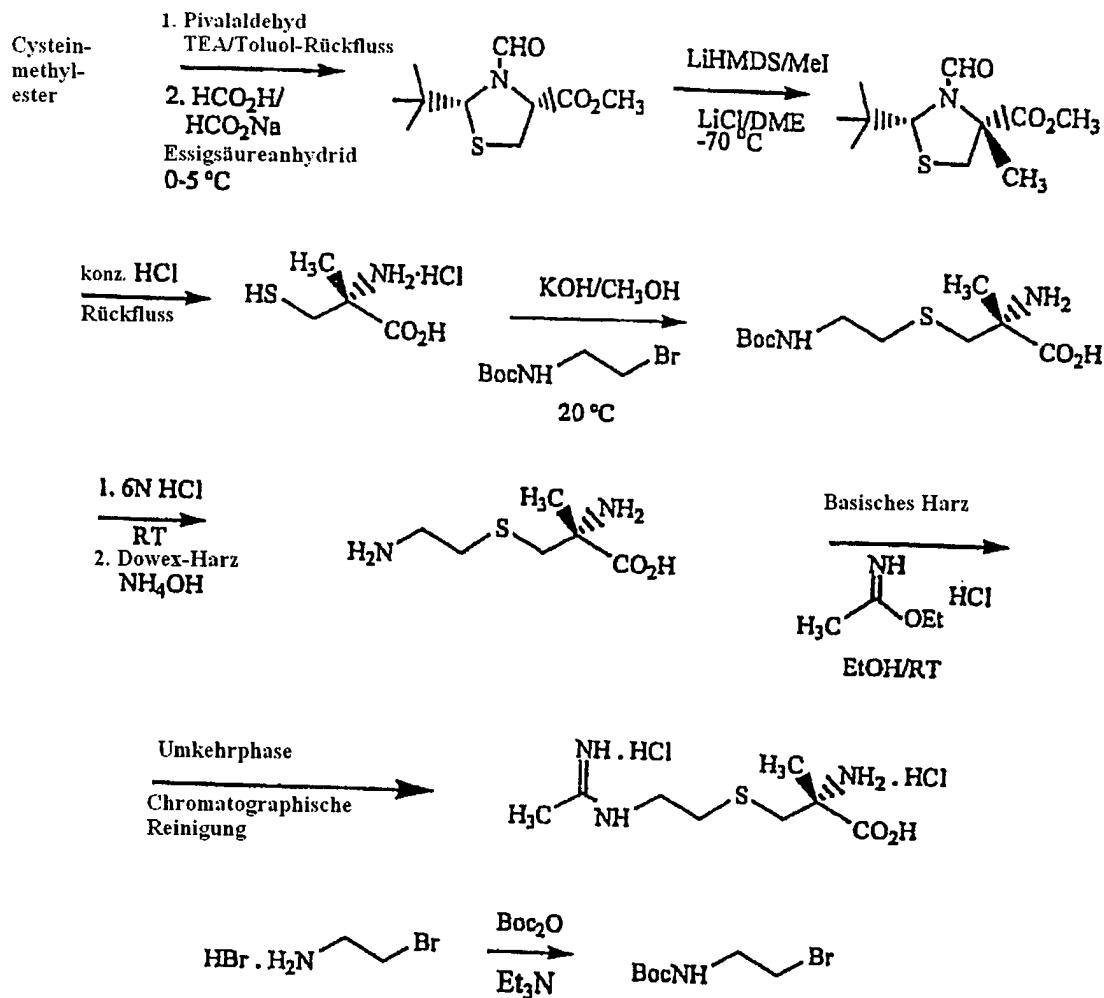
[0084] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in tautomeren, geometrischen oder stereoisomeren Formen vorliegen. Die vorliegende Erfindung zieht daher alle solche Verbindungen, mit Einschluss der geometrischen cis- und trans-Isomeren, der geometrischen E- und Z-Isomeren, der R- und S-Enantiomeren, der Diastereomeren, der d-Isomeren, der l-Isomeren, der racemischen Gemische davon und der anderen Gemische davon, dahingehend in Betracht, dass alle diese Verbindungen in den Rahmen der Erfindung fallen. Auch pharmazeutisch annehmbare Salze von solchen tautomeren, geometrischen oder stereoisomeren Formen sind in der Erfindung eingeschlossen.

[0085] Die Bezeichnungen "cis" und "trans" bezeichnen die Form einer geometrischen Isomerie, bei der zwei durch eine Doppelbindung verbundene Kohlenstoffatome jeweils zwei Gruppen mit höchstem Rang auf der gleichen Seite der Doppelbindung ("cis") oder auf entgegengesetzten Seiten der Doppelbindung ("trans") haben. Einige der beschriebenen Verbindungen enthalten Alkenylgruppen, und sowohl die cis- und trans-Formen als auch die geometrischen "E"- und "Z"-Formen sollen hierin eingeschlossen sein.

[0086] Einige der beschriebenen Verbindungen enthalten ein oder mehrere sterische Zentren, und die R-, S-Formen und die Gemische der R- und S-Formen für jedes vorhandene sterische Zentrum sollen hierin eingeschlossen sein.

[0087] Die folgenden allgemeinen Synthesesequenzen sind für die Ausführung der vorliegenden Erfindung verwendbar.

Schema 1a



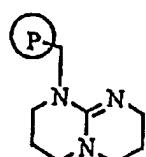
Boc = t-Butoxycarbonyl

RT = Raumtemperatur

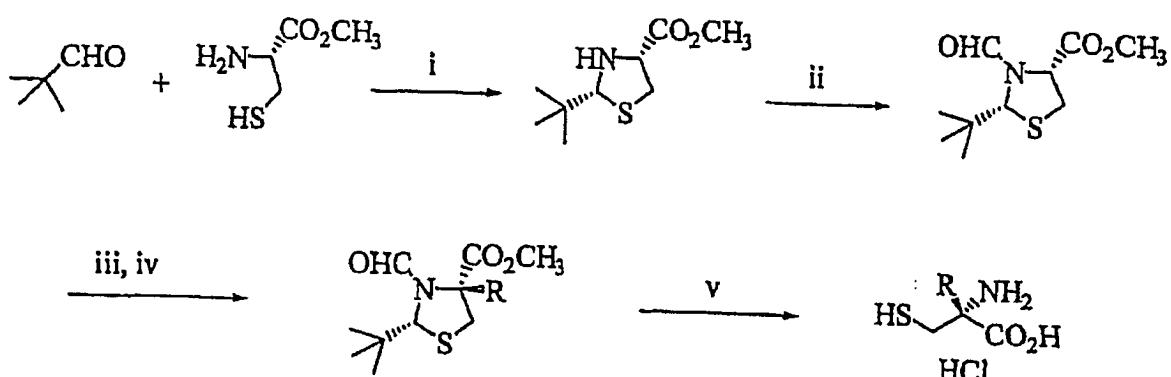
Et = Ethyl

Me = Methyl

Basisches Harz =
Polymergebundenes Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en



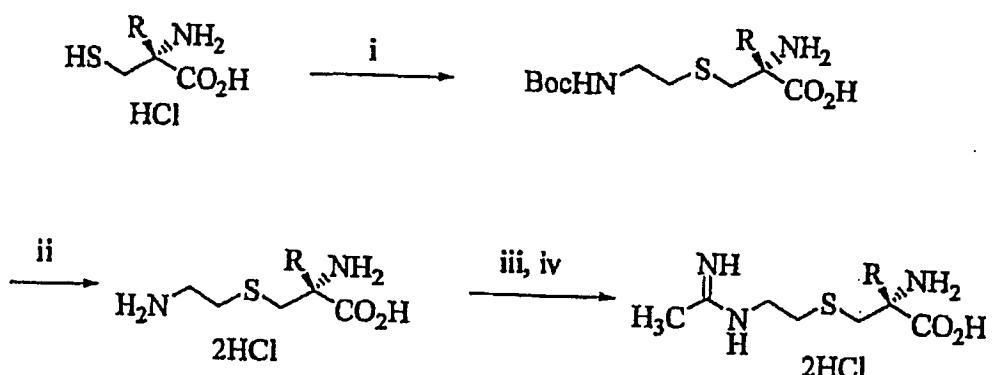
Schema 1b



R = Alkyl oder Alkoxyalkyl

(i) Pentan mit einer Dean-Stark-Falle; (ii) HCO_2Na , Ac_2O , HCO_2H ; (iii) $\text{LiN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$, DMPU, THF, -78°C ; (iv) RI oder $\text{R-SO}_3\text{CF}_3$; (v) 6 N HCl, Rückfluss 2 Tage.

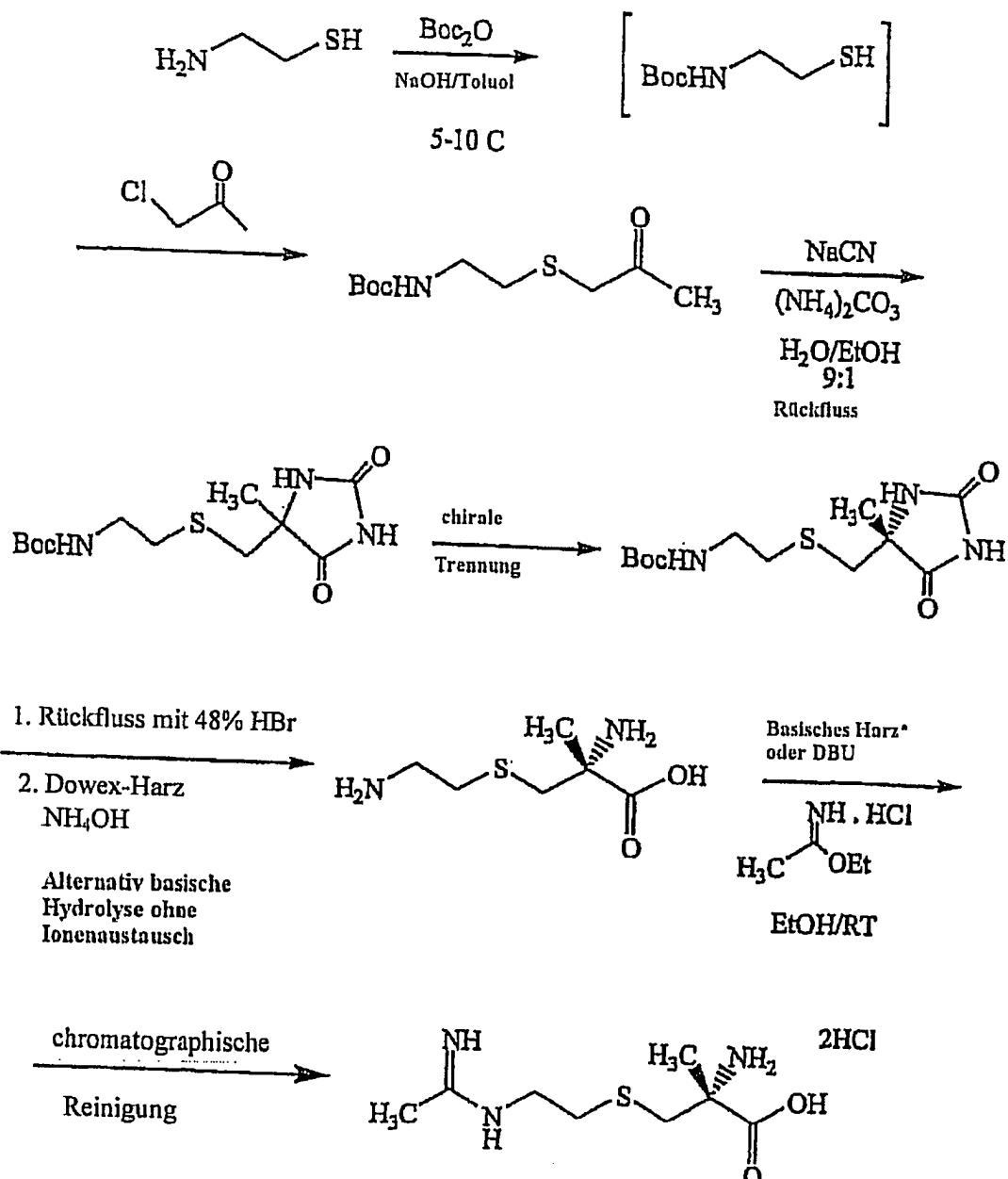
Schema 1c



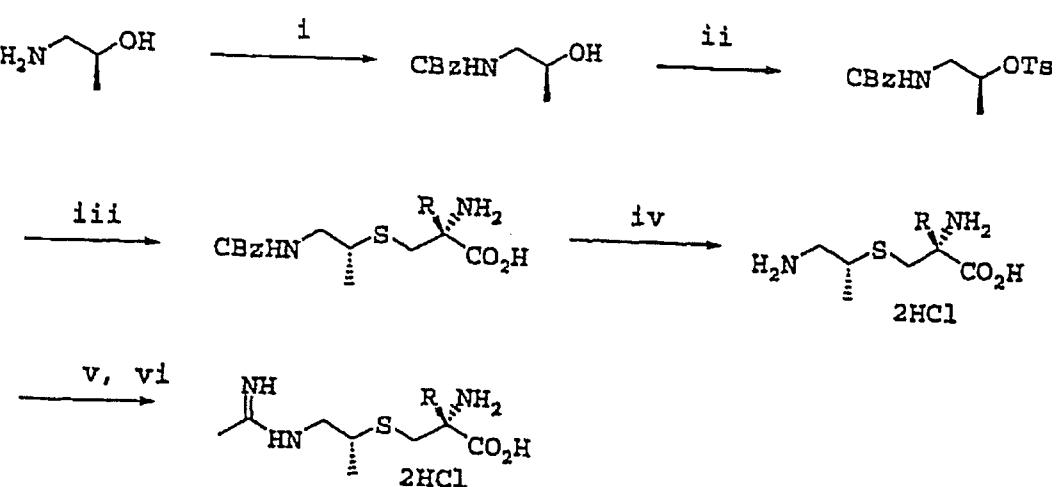
R = Alkyl oder Alkoxyalkyl

(i) NaH , NMP, $\text{Boc-NHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$; (ii) 1N HCl; (iii) Ethylacetimidat, NaOH; (iv) Ionenaustausch

Schema 2



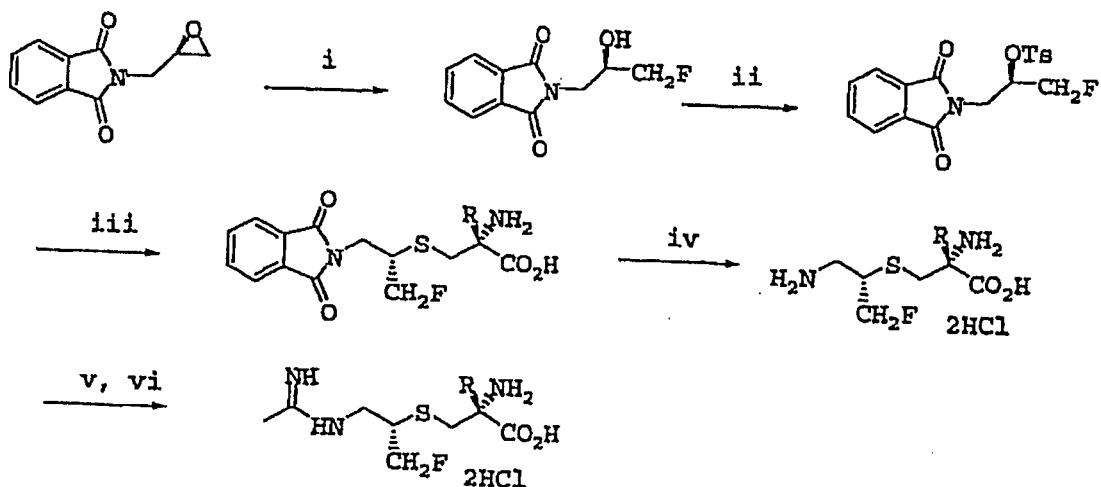
Schema 3



R = Alkyl

(i) Benzylchlorformiat, Benzol; (ii) Toluolsulfonylchlorid, Triethylamin; (iii) 2-Methyl-L-cystein-HCl, NaH, NMP;
(iv) 6NHCl, Rückfluss; (v) Ethylacetimidat, NaOH; (vi) Ionenaustausch

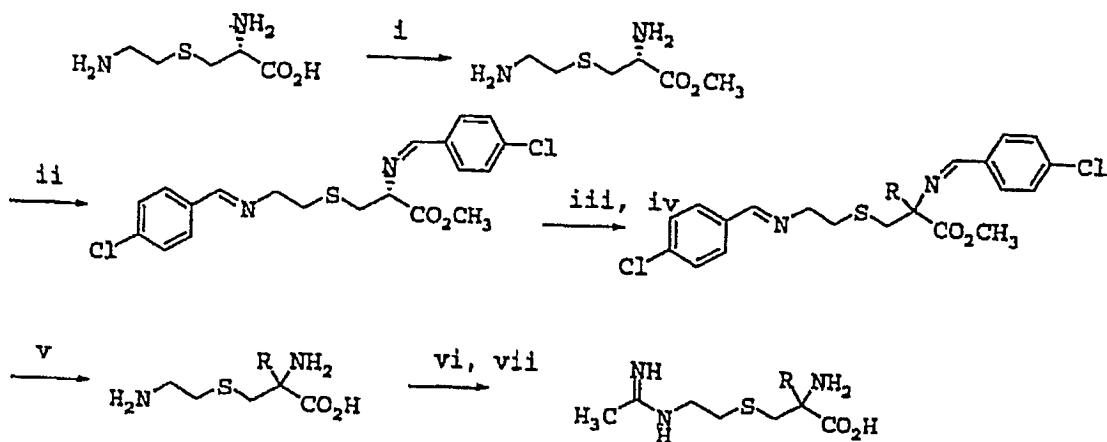
Schema 4



R = Alkyl

(i) KHF₂, nBu₄NH₂F₃; (ii) Toluolsulfonylchlorid, Triethylamin; (iii) 2-Methyl-L-cystein-HCl, NaH, NMP; (iv) 6NHCl, Rückfluss; (v) Ethylacetimidat, NaOH; (vi) Ionenaustausch.

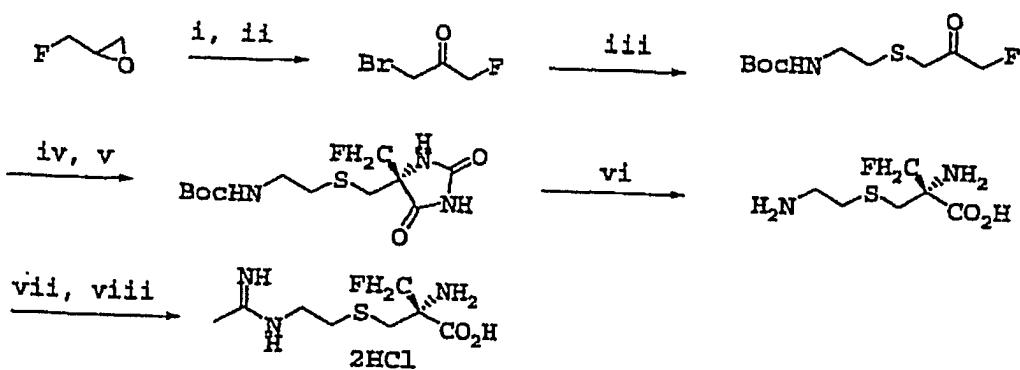
Schema 5



R = Alkyl oder Alkoxyalkyl

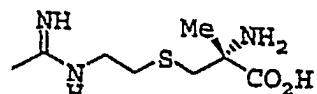
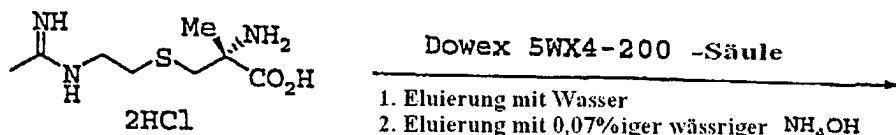
(i) CH₃OH, HCl; (ii) 4-Chlorobenzaldehyd, (CH₃CH₂)₃N, CH₃CN, MgSO₄; (iii) NaN[(CH₃)₃Si]₂, -78°C; (iv) RI; (v) HCl; (vi) Ethylacetimidat, Base; (vii) Ionenaustausch.

Schema 6

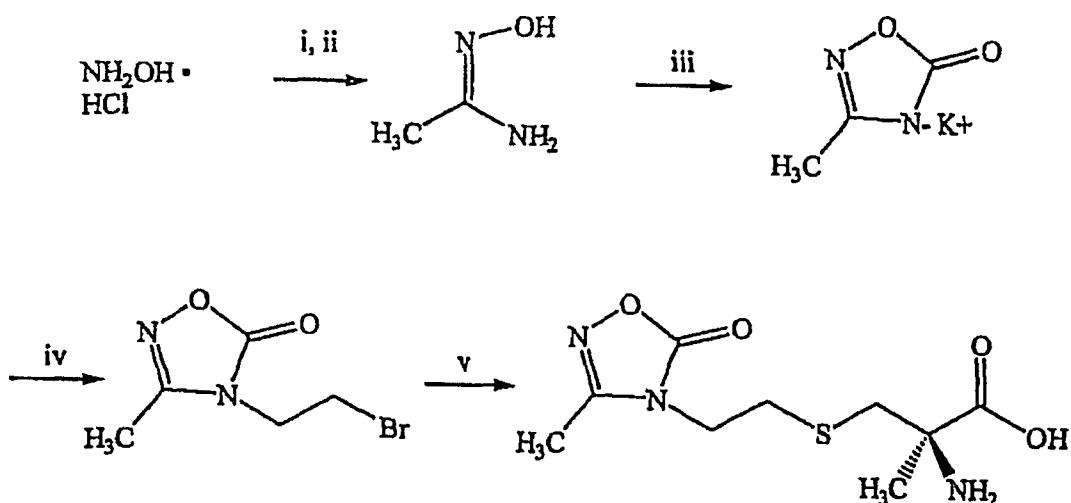


(i) HBr (Synthesis 1971, 646–7, J. Chem. Soc. 1961, 3448–52); (ii) $K_2Cr_2O_7$; (iii) Boc-NH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ SH, NaOH, Toluol; (iv) NaCN, $(NH_4)_2CO_3$, EtOH; (v) Chirale Trennung; (vi) 48% HBr; (vii) Ethylacetimidat, Base; (viii) HCl.

Schema 7

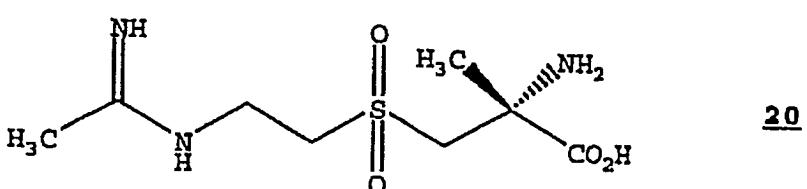
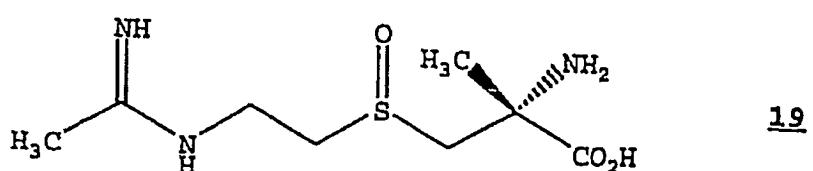
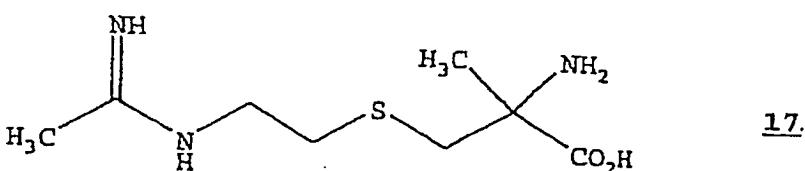
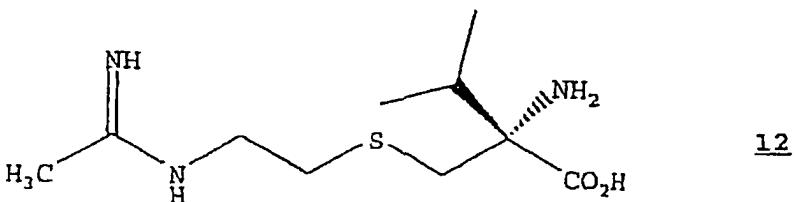
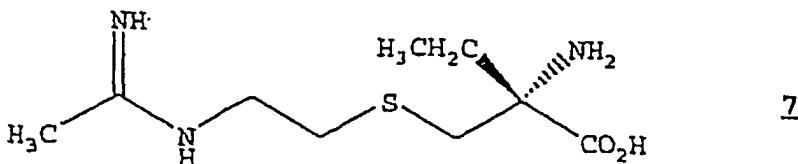
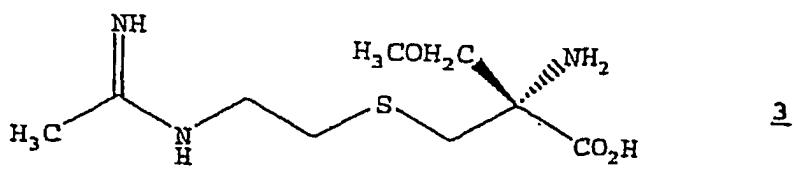
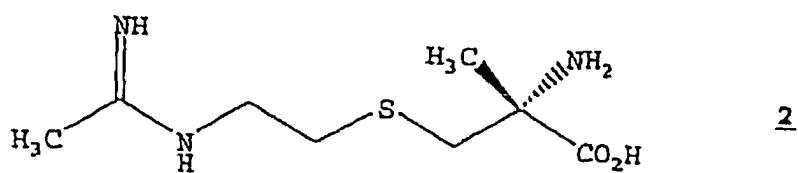


Schema 8



(i) NaOH; (ii) Acetonitril, über Nacht am Rückfluss erfolgendes Kochen; (iii) Diethylcarbonat, Kalium-t-butoxid; (iv) 1,2-Dibromethan, DMF; (v) NaOH, α -Methylcystein

[0088] Die folgenden Strukturen sind für die durch die Erfindung zur Verfügung gestellten Verbindungen illustrativ.



[0089] Die folgenden Verbindungen sind Beispiele für Verbindungen, die von der vorliegenden Erfindung umfasst werden oder die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendbar sind.

(2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-carboxylat.

(2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat.

S-[2-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein trifluoracetat.

(S)-1-[(Benzoyloxycarbonyl)amino]-2-propanol.

(S)-1-[(Benzoyloxycarbonyl)amino]-2-propanoltosylat.

S-[(1R)-2-(Benzoyloxycarbonylamino)-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein trifluoracetat.

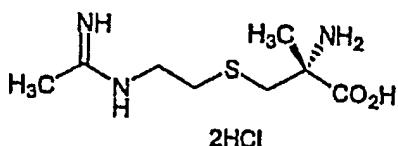
S-[(1R)-2-Amino-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid.

S-(2-Aminoethyl)-L-cysteinmethylester.

N-[4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-L-cysteinmethylester.

N-[4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-2-methyl-D/L-cysteinmethylester.

Beispiel 1



S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

Beispiel-1A) (2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-carboxylat

[0090] Vergleiche Jeanguenat und Seebach, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2291 (1991), und Pattenden et al., Tetrahedron, 49, 2131 (1993): (R)-Cysteinmethylesterhydrochlorid (8,58 g, 50 mmol), Pivalaldehyd (8,61 g, 100 mmol) und Triethylamin (5,57 g, 55 mmol) wurden bei kontinuierlicher Entfernung des Wassers unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle in Pentan (800 ml) am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde filtriert und eingedampft. Das resultierende Thiazolidin (9,15 g, 45 mmol) und Natriumformiat (3,37 g, 49,5 mmol) wurden in Ameisensäure (68 ml) verrührt und tropfenweise im Verlauf von 1 Stunde bei 0–5°C mit Essigsäureanhydrid (13 ml, 138 mmol) behandelt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft, und der Rückstand wurde mit wässriger 5%iger NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit Ether (3×) extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet (wasserfreies MgSO₄), filtriert und eingedampft, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde, die aus Hexanether in Form von weißen Kristallen (8,65 g) kristallisiert wurde (insgesamt 80%, 8:1-Gemisch der Konformeren). ¹H-NMR (CDCl₃) δ Hauptkonformer: 1,04 (s, 9H), 3,29 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,90 (t, 1H), 8,36 (s, 1H). MS m/z (Elektrospray) 232 (M + H)⁺ (100%), 204 (10) 164 (24).

Beispiel-1B) (2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat

[0091] Zu einer Lösung des Produkts des Beispiels-1A, (2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-carboxylat (8,65 g, 37,4 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (130 ml) unter N₂ bei –78°C wurde DMPU (25 ml) gegeben, und das Gemisch wurde 5 min lang gerührt. Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, 1 M in Tetrahydrofuran (37,5 ml) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde 30 min lang gerührt. Nach der Zugabe von Methyliodid (5,84 g, 41,1 mmol) wurde das Gemisch 4 h lang bei –78°C gehalten und dann unter kontinuierlichem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum eingedampft, und es wurde Kochsalzlösung und Ethylacetat zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit 3 × EtOAc extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit 10%iger KHSO₄-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Sie wurden dann getrocknet (wasserfreies MgSO₄), filtriert, und das gesamte Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgestreift. Die Chromatographie des zurückgebliebenen Öls auf Siliciumdioxid mit 1–10% EtOAc/Hexan lieferte die Titelverbindung (5,78 g, 63%, 2,4:1-Gemisch der Konformeren). ¹H-NMR (CDCl₃) δ Hauptkonformer: 1,08 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 2,72 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H); Nebenkonformer: 0,97 (s, 9H), 1,79 (s, 3H), 2,84 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H); MS m/z (Elektrospray) 246 (M + H)⁺ (100%), 188 (55) 160 (95). Retentionszeit auf einer Chiracel OAS-Säule der Firma Daicel Chemical Industries 16,5 min, 10–40% IPA/Hexan 0–25 min, > 95% ee.

Beispiel-1C) (2R)-2-Methyl-L-cystein-Hydrochlorid

[0092] Das Produkt des Beispiels-1B, (2R,4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat (5,7 g, 23,2 mmol) wurde mit 6 N HCl (100 ml) unter N₂ gerührt und 2 Tage lang heftig am Rückfluss gehalten. Die Lösung wurde abgekühlt, mit EtOAc gewaschen und eingedampft, wodurch das Produkt (2R)-2-Methyl-L-cystein-Hydrochlorid (3,79 g, 95%) als hellgelbes Pulver erhalten wurde. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1,48 (s, 3H), 2,82 (t, 1H), 2,96 (bs, 2H), 8,48 (s, 3H). MS m/z (Elektrospray) 136 [M + H⁺].

Beispiel-1D) S-[2-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein trifluoracetat

[0093] Natriumhydrid (2,6 g, 60% in Mineralöl, 65 mmol) wurde in einen im Ofen getrockneten und im Vakuum abgekühlten RB-Kolben eingegeben, der Sauerstoff-freies 1-Methyl-2-pyrrolidon (5 ml) enthielt. Das Gemisch wurde auf –10°C abgekühlt und unter N₂ gerührt. Das Produkt des Beispiels-1C, 2-Methyl-L-cystein-Hy-

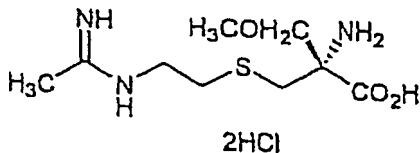
drochlorid (3,6 g, 21,0 mmol), gelöst in Sauerstoff-freiem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (25 ml), wurde portionsweise zugesetzt. Nach Beendigung der gesamten H₂-Freisetzung wurde 2-[(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)amino]ethylbromid (4,94 g, 21 mmol) in Sauerstoff-freiem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (15 ml) bei -10°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 4 h lang gerührt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wurde mit 1 N HCl neutralisiert, und das 1-Methyl-2-pyrrolidinon wurde durch Eindampfen im Vakuum entfernt. Die Umkehrphasenchromatographie mit 1–20% Acetonitril in wässriger 0,05%iger Trifluoressigsäurelösung lieferte die Titelverbindung (5,9 g), gewonnen durch Gefriertrocknung der entsprechenden Fraktionen. ¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1,31 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,78 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,06 (t, 2H). HRMS ber. für C₁₁H₂₂N₂O₄S: 279,1375 (M + H⁺), gefunden 279,1379.

Beispiel-1) S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid

[0094] Das Produkt des Beispiels-1D, S-[2-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-trifluoracetat, (5,5 g, 14,0 mmol) wurde in 1 N HCl (100 ml) aufgelöst, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Gefriertrocknen entfernt, wodurch die Titelverbindung S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid erhalten wurde. ¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1,43 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (d, 1H), 2,95 (t, 2H), 3,07 (d, 1H). m/z [M + H⁺] 179.

[0095] Das Produkt des Beispiels-1E wurde in H₂O aufgelöst, und der pH der Lösung wurde mit 1 N NaOH auf 10 eingestellt. Es wurde Ethylacetimidathydrochlorid (1,73 g, 14,0 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15–30 min lang gerührt, und der pH wurde auf 10 erhöht. Dieser Prozess wurde dreimal wiederholt. Der pH-Wert wurde mit HCl auf 3 eingestellt, und die Lösung wurde auf eine gewaschene Säule mit DO-WEX 50WX4-200 aufgegeben. Die Säule wurde mit H₂O und 0,25 M NH₄OH, gefolgt von 0,5 M NH₄OH, gewaschen. Die Fraktionen von dem Waschen mit 0,5 M NH₄OH wurden sofort eingefroren, kombiniert und gefriergetrocknet, wodurch ein Öl erhalten wurde, das in 1 N HCl aufgelöst wurde. Die Lösung wurde eingedampft, wodurch die Titelverbindung als weißer Feststoff (2,7 g) erhalten wurde. ¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1,17 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,52 (d, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 3,23 (t, 2H). HRMS ber. für C₈H₁₈N₃O₂S: 220,1120 [M + H⁺], gefunden 220,1133.

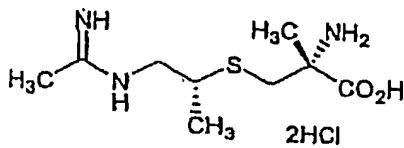
Beispiel 2



2-[[[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]thio]methyl]-O-methyl-D-serin-Dihydrochlorid

[0096] Die Verfahrensweisen und die Verfahren, die in diesem Beispiel verwendet wurden, sind identisch mit denjenigen des Beispiels-1, mit der Ausnahme, dass in Stufe Beispiel-1B Methoxymethyliodid anstelle von Methyliodid eingesetzt wurde. Die Verfahrensweisen lieferten das Titelprodukt als weißen Feststoff (2,7 g). ¹H-NMR (D₂O) δ 2,06 (s, 3H), 2,70 (m, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,62 (d, 1H). HRMS ber. für C₉H₂₀N₃O₃S: 250,1225 [M + H⁺], gefunden 250,1228.

Beispiel 3 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1R)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

Beispiel-3A) (S)-1-[(Benzylloxycarbonyl)amino]-2-propanol

[0097] Zu einer Lösung von (S)-1-Amino-2-propanol (9,76 g, 130 mmol) in wasserfreiem Benzol (60 ml) mit 0°C wurde Benzylchlorformiat (10,23 g, 60 mmol) in wasserfreiem Benzol (120 ml) portionsweise, langsam und über einen Zeitraum von 20 min gegeben, während das Gemisch unter einer Atmosphäre von Stickstoff heftig gerührt wurde. Das Gemisch wurde 1 h lang bei 0°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelas-

sen und weitere 2 h lang gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser (2×) und Kochsalzlösung (2×) gewaschen, bevor die organische Schicht über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet wurde. Das Abdampfen des gesamten Lösungsmittels lieferte das Titelprodukt als Öl. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,22 (d, 3H), 2,40 (bs, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 7,38 (m, 5H). MS m/z (Elektrospray) 232 [M + 23]⁺ (100%), 166 (96).

Beispiel-3B) (S)-1-[(Benzylloxycarbonyl)amino]-2-propanoltosylat

[0098] Zu einer Lösung des Produkts des Beispiels-3A, (S)-1-[(Benzylloxycarbonyl)amino]-2-propanol, (9,74 g, 46,7 mmol) und Triethylamin (7,27 g, 72 mmol) in Methylenchlorid (60 ml) mit 0°C wurde Toluolsulfonylchlorid (9,15 g, 48 mmol) in Methylenchlorid (18 ml) langsam portionsweise über einen Zeitraum von 20 min gegeben, während das Gemisch heftig unter Stickstoff gerührt wurde. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und weitere 36 h lang unter Stickstoff gerührt. Die organische Schicht wurde mit 1 N HCl, Wasser, 5%iger NaHCO₃-Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, bevor sie über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet wurde. Das Abdampfen des gesamten Lösungsmittels lieferte einen weißen Feststoff, der durch einen Siliciumdioxidstöpsel mit Ethylacetat/Hexan (1:4) geleitet wurde, um überschüssiges Toluolsulfonylchlorid zu entfernen und dann durch einen solchen mit Ethylacetat/Hexan (1:3) geleitet, um das Produkt als weiße Kristalle zu erhalten. Dieses Material wurde aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert, wodurch weiße Nadeln (10,8 g) erhalten wurden. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1,22 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 5,04 (ABq, 2H), 7,34 (m, 7H), 7,77 (d, 2H). MS m/z (Elektrospray) 386 [M + 23]⁺ (100%), 320 (66). Das Produkt wurde auf einer HPLC-Säule mit der Bezeichnung Perkle Covalent (R,R) β-GEM1 der Firma Regis Technologies Inc. untersucht, wobei eine mobile Phase von Isopropanol/Hexan und ein Gradient von 10% Isopropanol 5 min lang und dann 10 bis 40% Isopropanol über einen Zeitraum von 25 min verwendet wurden. Es wurden sowohl UV- als auch Laser-Polarimetrie-Detektoren verwendet. Hauptpeak der Retentionszeit: 22,2 min, > 98% ee.

Beispiel-3C) S-[(1R)-2-(Benzylloxycarbonylamino)-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein trifluoracetat

[0099] Das Produkt des Beispiels-1C, 2-Methyl-L-cystein-Hydrochlorid, (1 g, 6,5 mmol) wurde in einen Ofen-getrockneten und mit N₂ gespülten RB-Kolben eingegeben und in Sauerstoff-freiem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (5 ml) aufgelöst. Das System wurde auf 0°C abgekühlt. Natriumhydrid (0,86 g, 60% in Mineralöl, 20,1 mmol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 15 min lang bei 0°C gerührt. Eine Lösung des Produkts des Beispiels-3B, (2S)-1-[(N-Benzylloxycarbonyl)amino]-2-propanoltosylat (2,5 g, 7 mmol), gelöst in Sauerstoff-freiem 1-Methyl-2-pyrrolidinon (10 ml) wurde im Verlauf von 10 min zugegeben. Nach 15 min bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch 4,5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann mit 1 N HCl auf einen pH-Wert von 4 angesäuert, und das 1-Methyl-2-pyrrolidinon wurde durch Eindampfen im Vakuum entfernt. Die Umkehrphasenchromatographie mit 20–40% Acetonitril in wässriger 0,05%iger Trifluoressigsäurelösung lieferte die Titelverbindung (0,57 g), die durch Gefrieretrocknung gewonnen wurde. ¹H-NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1,0 (d, 3H), 1,4 (s, 3H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (s, 1H), 5,0 (ABq, 2H), 7,3 (m, 5H). MS m/z (Elektrospray): 327 [M + H⁺] (100%), 238 (20), 224 (10) und 100 (25).

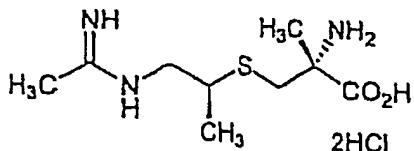
Beispiel-3D) S-[(1R)-2-Amino-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid

[0100] Das Produkt des Beispiels-3C, S-[(1R)-2-(Benzylloxycarbonylamino)-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein trifluoracetat (0,5 g, 1,14 mmol) wurde in 6 N HCl aufgelöst, und das Gemisch wurde 1,5 h lang am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EtOAc extrahiert. Die wässrige Schicht wurde im Vakuum konzentriert, wodurch das Titelprodukt, (2R,5R)-S-(1-Amino-2-propyl)-2-methylcystein-Hydrochlorid (0,29 g) erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde. ¹H-NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1,2 (m, 3H), 1,4 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,8–3,2 (m, 2H), 3,4 (m, 1H). (Etwa Verdopplung der Peaks aufgrund von rotameren Formen). MS m/z (Elektrospray): 193 [M + H⁺] (61%), 176 (53), 142 (34), 134 (100) und 102 (10).

[0101] Das Produkt des Beispiels-3D, S-[(1R)-2-Amino-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid, (0,2 g, 0,76 mmol) wurde in 2 ml H₂O aufgelöst, und der pH-Wert wurde mit 1 N NaOH auf 10,0 eingestellt. Ethylacetimidathydrochlorid (0,38 g, 3 mmol) wurde in vier Portionen im Verlauf von 10 Minuten zugegeben, wobei, wie erforderlich, der pH-Wert mit 1 N NaOH auf 10,0 eingestellt wurde. Nach 1 h wurde der pH-Wert mit 1 N HCl auf 3 eingestellt. Die Lösung wurde auf eine mit Wasser gewaschene Säule mit DOWEX 50WX4-200 aufgegeben. Die Säule wurde mit H₂O und 0,5 N NH₄OH gewaschen. Die basischen Fraktionen wurden gepoolt und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde mit 1 N HCl angesäuert und zu dem Titelprodukt des Beispiels 3 konzentriert (49 mg). ¹H-NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1,3–1,0 (m, 3H), 1,5 (m, 3H), 2,1–1,8 (m,

3H), 3,4–2,6 (m, 5H), 3,6 (m, 1H) (Rotamere beobachtet). MS m/z (Elektrospray): 234 [M + H⁺] (100%), 176 (10) und 134 (10).

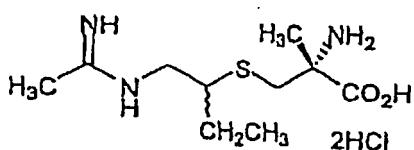
Beispiel 4 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

[0102] Die verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren identisch mit denjenigen des Beispiels 3, mit der Ausnahme, dass in Stufe Beispiel-3A (R)-1-Amino-2-propanol anstelle von (S)-1-Amino-2-propanol verwendet wurde, um das Titelmaterial, S-[(1S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-methylethyl]-2-methyl-L-cystein-Hydrochlorid, zu erhalten. ¹H-NMR (H_2O , 400 MHz) δ 3,6 (m, 1H), 3,4–2,6 (m, 5H), 2,1–1,8 (m, 3H), 1,5 (m, 3H) und 1,3–1,0 (m, 3H). HRMS ber. für $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M + H⁺]: 234,1276. Gefunden: 234,1286.

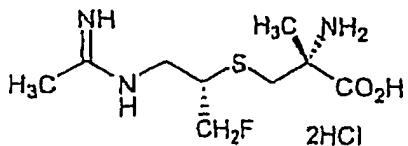
Beispiel 5 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1R/S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-ethylethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

[0103] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden sind identisch mit denjenigen des Beispiels 3, mit der Ausnahme, dass in Stufe Beispiel-3A (R/S)-1-Amino-2-butanol anstelle von (S)-1-Amino-2-propanol verwendet wurde.

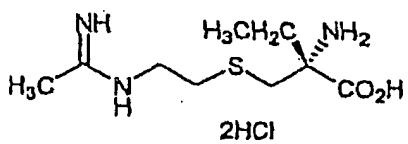
Beispiel 6 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-(fluormethyl)ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

[0104] Eine Probe von 2-[(2R)-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3-dion (G. Alexander et al., Tetrahedron Asymmetry, 7, 1641–8, 1996) wurde mit Kaliumhydrogendifluorid in Gegenwart des Katalysators nBu₄NH₂F₃ behandelt, um 2-[(2R)-3-Fluor-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3-dion zu erhalten. Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden sind identisch mit denjenigen des Beispiels 3, mit der Ausnahme, dass in Stufe Beispiel-3B 2-[(2R)-3-Fluor-2-hydroxypropyl]-1H-isoindol-1,3-dion anstelle von (S)-1-[(Benzyloxycarbonyl)amino]-2-propanol verwendet wurde, um das Titelprodukt herzustellen.

Beispiel 7

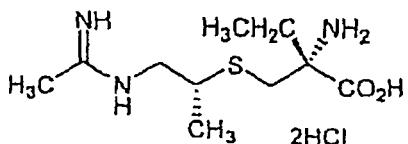


S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-ethyl-L-cystein-Dihydrochlorid

[0105] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 1 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass Ethyltriflat im Beispiel-1B anstelle von

Methyliodid eingesetzt wurde. Die Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung eines Gradienten von 10–40% Acetonitril in Wasser wurde dazu verwendet, um das Titelprodukt zu reinigen (Ausbeute 20%).
 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 0,83 (t, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,36 (t, 2H). HRMS ber. für $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 234,1276 [$\text{M} + \text{H}^+$], gefunden 234,1284.

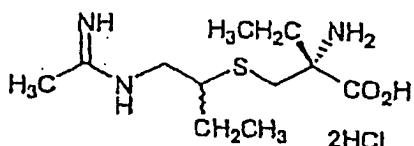
Beispiel 8 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1R)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-methylethyl]-2-ethyl-L-cystein-Dihydrochloride

[0106] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 1 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass Ethyltriflat im Beispiel-1B anstelle von Methyliodid eingesetzt wurde. Das auf diese Weise hergestellte 2-Ethyl-L-cystein-Hydrochlorid wurde in der Weise behandelt, wie es bei den Verfahrensweisen und Methoden der Beispiele 3C–3E beschrieben wurde, um die Titelverbindung zu erhalten.

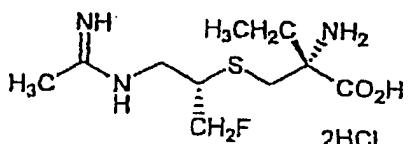
Beispiel 9 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1R/S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-ethylethyl]-2-ethyl-L-cystein-Dihydrochloride

[0107] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 5 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass 2-Ethyl-L-cystein-Hydrochlorid (hergestellt in Beispiel 7) anstelle von 2-Methyl-L-cystein-Hydrochlorid eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

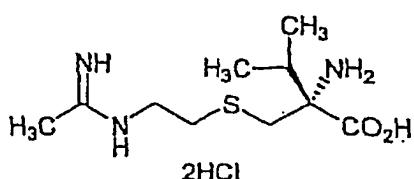
Beispiel 10 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(1S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-fluormethylethyl]-2-ethyl-L-cystein-Dihydrochloride

[0108] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 6 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass (2R)-2-Ethylcystein-Hydrochlorid (hergestellt in Beispiel 7) anstelle von (2R)-2-Methylcystein-Hydrochlorid eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 11



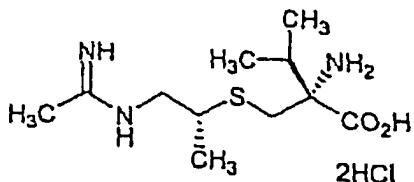
2-[[[2-(1-Iminoethyl)amino]ethyl]thio]methyl-D-valin-Dihydrochloride

Beispiel-11A) Isopropyltriflat

[0109] Silbertriflat (25,25 g, 98,3 mmol), gerührt in Diethylether (300 ml) unter Stickstoff, wurde mit Isopropyliodid (16,54 g, 98,5 mmol) in Ether (200 ml) 15 Minuten lang behandelt. Das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wurde bei verminderterem Druck destilliert. Das Destillat wurde bei atmosphärischem Druck wieder destilliert, um den Hauptteil des Diethylethers zu entfernen, wodurch ein Gemisch der Titelverbindung Isopropyltriflat-Diethylether (Gewichtsverhältnis 84:16) (15,64 g, 70% korrigiert) als farblose Flüssigkeit zurückblieb. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,52 (d, 6H), 5,21 (Septett, 1H).

[0110] Die hierbei verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 1 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass Isopropyltriflat das Methyliodid in Beispiel-1B ersetzte. Das rohe Titelprodukt wurde durch Umkehrphasenchromatographie unter Verwendung eines Elutionsgradienten von 10–40% Acetonitril in Wasser gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (H_2O , 400 MHz) δ 0,94 (dd, 6H), 2,04 (Septett, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,65, 2,80 (d m, 2H), 2,85, 3,10 (dd, 2H), 3,37 (t, 2H). HRMS ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 248,1433 [M + H $^+$], gefunden 248,1450.

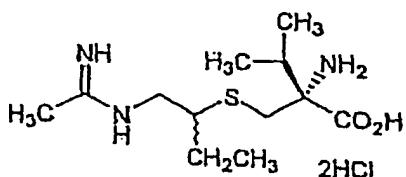
Beispiel 12 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



2-[[[(1R)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-methylethyl]thio]methyl]-D-valin-Dihydrochlorid

[0111] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 3 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass Isopropyltriflat (hergestellt in Beispiel-11A) anstelle von Methyliodid eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

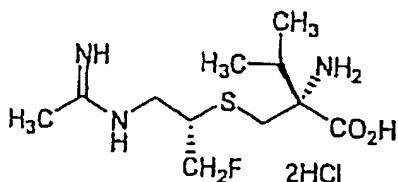
Beispiel 13 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



2-[[[(1R/S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-ethylethyl]thio]methyl]-D-valin-Dihydrochlorid

[0112] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 5 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass (2R)-2-Isopropyltriflat (hergestellt in Beispiel-11A) anstelle von Methyliodid eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

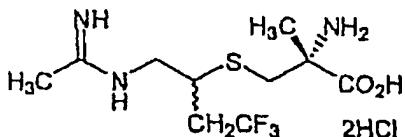
Beispiel 14 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



2-[[[(1S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-fluormethylethyl]thio]methyl]-D-valin-Dihydrochlorid

[0113] Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 6 angewendet wurden, mit der Ausnahme, dass (2R)-2-Isopropyltriflat (hergestellt in Beispiel-11A) anstelle von Methyliodid eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

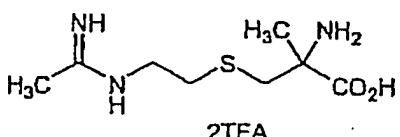
Beispiel 15 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[(R/S)-2-[(1-Iminoethyl)amino]-1-(trifluormethyl)ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

[0114] t-Butyl-N-(2-oxoethyl)carbamat wurde mit 1,1,1-Trifluorethylmagnesiumbromid behandelt, um (R/S)-1-[(1,1-Dimethylethoxy carbonyl)]amino-4,4,4-trifluor-2-butanol zu ergeben. Die bei dieser Synthese verwendeten Verfahrensweisen und Methoden waren die gleichen wie diejenigen, die in Beispiel 3 angegeben wurden, mit der Ausnahme, dass (R/S)-1-[(1,1-Dimethylethoxy carbonyl)]amino-4,4,4-trifluor-2-butanol anstelle von (S)-1-[(Benzylloxycarbonyl)amino]-2-propanol eingesetzt wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 16



S-[2-(1-Iminoethylamino)ethyl]-2-methyl-(D/L)-cysteinbistrifluoracetat

Beispiel-16A) S-(2-Aminoethyl)-L-cysteinmethylester

[0115] Eine 10 g (50 mmol)-Probe von S-(2-Aminoethyl)-L-cystein wurde in 400 ml Methanol aufgelöst. In die gekühlte Lösung wurde 30 Minuten lang wasserfreie HCl einperlen gelassen. Nach über Nacht erfolgendem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung konzentriert, wodurch 12,7 g der Titelverbindung erhalten wurden.

Beispiel-16B) N-{4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-L-cysteinmethylester

[0116] Eine 12,7 g (50 mmol)-Probe des Produkts des Beispiels-16A, S-(2-Aminoethyl)-L-cysteinmethylester, wurde in Acetonitril aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 12,2 g (100 mmol) wasserfreies $MgSO_4$, 14 g (100 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd und 100 mmol Triethylamin gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 12 Stunden lang gerührt, zu einem kleinen Volumen konzentriert und mit 500 ml Ethylacetat verdünnt. Die organische Lösung wurde nacheinander mit (0,1%) $NaHCO_3$ -Lösung, (2 N) NaOH und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (wasserfr. $MgSO_4$), filtriert und konzentriert, wodurch 7,5 g der Titelverbindung erhalten wurden. $[M + H^+] = 179$.

Beispiel-16C) N-{4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-2-methyl-D/L-cysteinmethylester

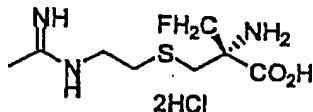
[0117] Eine Probe des Produkts des Beispiels-16B, N-{4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-L-cysteinmethylester (7,5 g, 17 mmol), in wasserfreiem THF wurde mit 17 mmol Natriumbis(trimethylsilyl)amid bei $-78^\circ C$ unter Stickstoff, gefolgt von 2,4 g (17 mmol) Methyliodid, behandelt. Die Lösung wurde 4 h lang bei $-78^\circ C$ gehalten und dann unter kontinuierlichem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, und es wurden eine Kochsalzlösung und Methylacetat zugesetzt. Die wässrige Phase wurde mit 3 × EtOAc extrahiert, und die kombinierten organischen Schichten wurden mit 10%iger $KHSO_4$ -Lösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, bevor sie getrocknet (wasserfreies $MgSO_4$), filtriert und eingedampft wurden, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel-16D) S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-D/L-cystein-Hydrochlorid

[0118] Eine Probe des Produkts des Beispiels-16C, N-{4-Chlorphenyl)methylen]-S-[2-[(4-chlorphenyl)methylen]amino]ethyl]-2-methyl-D/L-cysteinmethylester (4,37 g, 10 mmol), wurde gerührt und über Nacht mit 2 N HCl erhitzt ($60^\circ C$). Die Lösung wurde (3×) mit Ethylacetat gewaschen. Die wässrige Lösung wurde gefriergetrocknet, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde.

[0119] Eine Probe des Produkts des Beispiels-16D, S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-D/L-cystein-Dihydrochlorid (2,5 g, 10 mmol), wurde in H₂O aufgelöst, und der pH wurde mit 1 N NaOH-Lösung auf 10 eingestellt. Ethylacetimidathydrochlorid (1,24 g, 10,0 mmol) wurde dann zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15–30 min lang gerührt, und der pH-Wert wurde auf 10 eingestellt. Dieser Prozess wurde dreimal wiederholt. Der pH wurde mit einer HCl-Lösung auf 4 erniedrigt, und die Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde auf Umkehrphasen-HPLC mit H₂O, enthaltend 0,05% Trifluoressigsäure als mobile Phase, gereinigt, wodurch das Titelprodukt des Beispiels 16 erhalten wurde. M + H = 220.

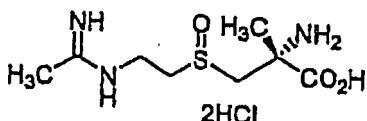
Beispiel 17 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-fluormethyl-L-cysteine-Dihydrochlorid

[0120] Epibromhydrin wurde mit HF-Pyridin behandelt, um den dehalogenierten Alkohol zu ergeben. Dieser wurde mit K₂Cr₂O₇ oxidiert, wodurch 1-Brom-3-fluoraceton erhalten wurde. Dieses Produkt wurde mit (1,1-Dimethylethoxy)-N-(2-sulfonylethyl)carboxamid in Gegenwart von NaOH behandelt, um (1,1-Dimethylethoxy)-N-[2-(3-fluor-2-oxopropylthio)ethyl]carboxamid zu ergeben. Diese Verbindung wurde zu dem racemischen Hydantoin durch NaCN und (NH₄)₂CO₃ in am Rückfluss kochendem Ethanol cyclisiert. Die Enantiomeren wurden durch chirale Chromatographie getrennt. Das S-Enantiomere wurde mit heißer, 48%iger HBr-Lösung behandelt, um S-(2-Aminoethyl)-2-fluormethyl-L-cystein-Dihydrochlorid, zu ergeben, das durch Behandlung mit Ethylacetimidat in Gegenwart einer Base in die Titelverbindung umgewandelt wurde.

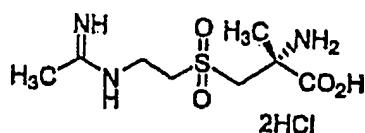
Beispiel 18



(2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfinyl]-2-methylpropansäure-Dihydrochlorid

[0121] Eine Lösung von S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid (Beispiel 1, 0,2 g, 0,73 mmol) in 3 ml Wasser wurde gerührt und auf 0°C abgekühlt. Es wurde eine Lösung von 3% H₂O₂ (0,8 ml, 0,73 mmol) in Ameisensäure (0,4 ml, 0,73 mmol) in Portionen von 0,3 ml zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde 48 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, mit Wasser (10 ml) verdünnt und erneut konzentriert, um das rohe Sulfon zu erhalten. Dieser Rückstand wurde chromatographiert (C-18-Umkehrphase, mit H₂O, enthaltend 0,05% Trifluoressigsäure als mobile Phase), um das reine Sulfon zu erhalten. Das Sulfon wurde mit 1 M HCl (10 ml) behandelt und im Vakuum konzentriert, wodurch 140 mg eines Gemisches von 2 Diastereomeren der Titelverbindung als farbloses Öl der HCl-Salze erhalten wurden. ¹H-NMR (300 MHz, D₂O) δ 1,5 (s, 2H), 1,6 (s, 1H), 2,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H). HRMS ber. für C₈H₁₈N₃O₃S: 236,1069 [M + H⁺], gefunden: 236,1024.

Beispiel 19

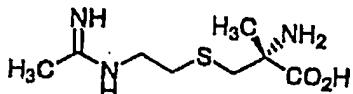


(2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfonyl]-2-methylpropansäure-Dihydrochlorid

[0122] Eine Lösung von S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid, dem Produkt des Beispiels 1 (0,15 g, 0,54 mmol), in 2 ml Wasser wurde auf 0°C abgekühlt, und es wurde eine Lösung von 3% H₂O₂ (1,6 ml, 1,46 mmol) in Ameisensäure (0,8 ml, 14,6 mmol) zugesetzt. Das Kältebad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, mit 10 ml Wasser verdünnt und erneut konzentriert, um das rohe Sulfoxid zu ergeben. Der Rückstand wurde mit 4 ml Wasser verdünnt und mit 2,5 N NaOH auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Aceton (5 ml) wurde

zugegeben, gefolgt von Boc_2O (0,2 g), und das Reaktionsgemisch wurde 48 h lang bei Raumtemperatur geführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M HCl auf einen pH-Wert von 6 eingestellt und im Vakuum konzentriert. Dieser Rückstand wurde chromatographiert (C-18-Umkehrphase; 40–50% ACN: H_2O , 0,05% TFA), um das reine Boc-geschützte Material zu ergeben. Die Fraktionen wurden im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wurde mit 1 N HCl (3 ml) 1 h lang behandelt. Die Lösung wurde konzentriert, wodurch 30 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 4,0 (d, 1H), 3,7 (d, 1H), 3,6 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 2,1 (s, 3H) und 1,5 (s, 3H) ppm. HRMS ber. für $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 252,1018 [$\text{M} + \text{H}^+$], gefunden: 252,0992.

Beispiel 20

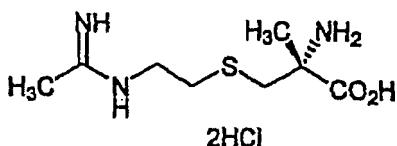


S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteine

[0123] DOWEX 50WX4-200 (250 g) in einer Chromatographiesäule aus Glas (38 × 560 mm) wurde mit Wasser gewaschen, bis das Elutionsmittel einen pH-Wert von 6 hatte. Eine Lösung des Produkts des Beispiels 1, S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid (6 g), gelöst in Wasser, wurde auf die Säule aufgegeben, und diese wurde mit Wasser gewaschen, bis der pH-Wert auf einen Wert von 6 zurückgekehrt war. Die Säule wurde dann mit 0,07 M NH_4OH (Fließgeschwindigkeit ~15 ml/min) gewaschen, und die basischen Fraktionen wurden sofort in ein Trockeneis/Aceton-Bad eingegeben. Die Fraktionen wurden gepoolt und durch Lyophilisierung zur Trockene konzentriert, wodurch die Titelverbindung erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,4 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (d, 1H), 2,1 (s, 3H) und 1,1 (s, 3H).

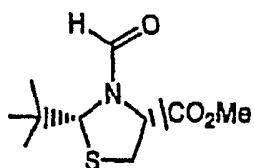
Analyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + 0,6\text{H}_2\text{O}$: C 41,76, H 7,97, N 18,26; gefunden C 41,43, H 7,47, N 17,96, Cl-Spuren.

Beispiel 21



S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

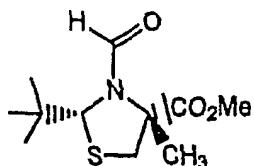
Beispiel-21A) (2R4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-carboxylat



[0124] Das Titelmaterial wurde entsprechend der Literaturstelle J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1991, S. 2291, und Tetrahedron 1993, S. 2131, hergestellt. In einem 21-RB-Kolben, der mit einem Rückflusskondensator, einer Dean-Stark-Falle, einem Kopfrührer und einem Thermopaar ausgerüstet war, wurde Pivalaldehyd (23,7 g, 0,275 mol), gelöst in 700 ml Toluol, eingegeben. Es wurde mit dem Rühren begonnen, und L-Cysteinhydrochloridmethylester (45 g, 0,262 mol) wurde zu der gerührten Lösung gegeben. Triethylamin (29,2 g, 0,288 mol) wurde dann zu dem Ansatz in einem Strom im Verlauf von wenigen Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zum Rückfluss erhitzt, und Wasser wurde entfernt. Der Ansatz wurde insgesamt 3 h lang erhitzt, abgekühlt und filtriert. Der Salzkuchen wurde mit 250 ml frischem Toluol gewaschen, und die Waschflüssigkeiten wurden kombiniert. Ameisensäure (24,1 g, 0,524 mol) und festes Natriumformiat (19,6 g, 0,288 mol) wurden sodann zugesetzt, und die resultierende Suspension wurde auf -5°C abgekühlt. Essigsäureanhydrid (53,5 g, 0,524 mol) wurde sorgfältig zu dem Gemisch gegeben, wobei die Temperatur des Ansatzes unterhalb 5°C gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, und es wurde 18 h lang weitergerührt. Während dieses Zeitraums fiel das Produkt aus. Das rohe Produkt wurde filtriert und in 400 ml EtOAc wieder aufgelöst, und die Lösung wurde filtriert, um unlösliche Natriumsalze zu

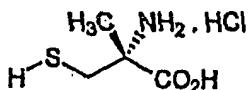
entfernen. Die organische Lösung wurde dann mit 200 ml einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die am Ende erhaltene wässrige Schicht hatte einen pH-Wert von nahe 7. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert und konzentriert, wodurch das rohe Produkt (60,2 g) als viskoses Öl erhalten wurde, das langsam zu einem weißen Feststoff kristallisierte. Der Feststoff wurde mit Cyclohexan, enthaltend 4% 2-Propanol, gewaschen, um 41,01 g der Titelverbindung mit einer Reinheit von > 99,5% und einer Ausbeute von 67,8%, bestimmt durch GC, zu erhalten. Das angestrebte cis-Isomere des Titelprodukts war in einer Menge von über 98% vorhanden.

Beispiel-21B) (2R4R)-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat



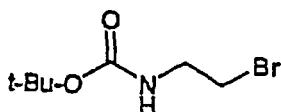
[0125] Wasserfreies Lithiumchlorid (43,0 g, 0,102 mol) wurde mit 300 ml Dimethoxyethan und 500 ml THF vermischt, bis eine klare Lösung erhalten worden war. Eine THF-Lösung des Produkts des Beispiels-21A (50,0 g, 0,216 mol) wurde hinzugegeben, und das Gemisch wurde auf -65°C unter einer Stickstoffatmosphäre abgekühlt. Iodmethan (45,0 g, 0,316 mol), verdünnt mit 45 ml THF, wurde zugegeben, gefolgt von 230 ml einer 1,0 M THF-Lösung von Lithiumbistrimethylsilylamid. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h lang bei -65°C gerührt. Der Ansatz wurde mit 30 g Essigsäure in 600 ml Wasser abgeschreckt und mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und konzentriert, wodurch 51,22 g (96%) des Titelprodukts als hellbrauner Feststoff erhalten wurden.

Beispiel-21C) (2R)-2-Methyl-L-cystein-Hydrochlorid



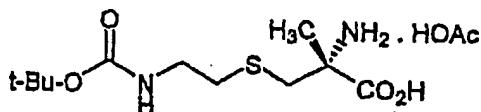
[0126] Eine Probe des Produkts des Beispiels-21B (20 g, 83 mmol) wurde in einen Rundkolben, der mit einem Kopfrührer und einem Rückflusskondensator ausgerüstet war, eingegeben. Zu diesem Feststoff wurden 100 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf 95°C im Verlauf von 7 Tagen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 250 ml Toluol behandelt, um nicht-polare organische Verunreinigungen zu entfernen. Hierauf wurde die wässrige Lösung konzentriert. Das rohe Titelprodukt wurde als orangefarbenes Harz mit einem Gewicht von 14 g erhalten. Das Harz wurde unter Ethylether/Methylenchlorid zerpulvert und filtriert, wodurch 13 g des Titelmaterials als hellbraunes hygroskopisches Pulver erhalten wurden. ¹H-NMR (D₂O) δ 4,70 (s, HDO-Austausch), 3,08 (d, 1H), 2,80 (d, 1H), 1,48 (s, 3H).

Beispiel-21D) 2-[(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)amino]ethylbromid



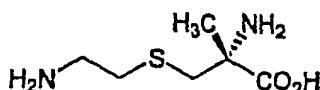
[0127] Ein 5 l-RB-Kolben, der mit einem Kopfrührer, einem Thermopaar und einem Stickstoffeinlass ausgerüstet war, wurde mit 3 Liter Ethylacetat beschickt, und es wurde mit dem Rühren begonnen. Hierzu wurden Di-tert.-butyldicarbonat (545 g, 2,50 mol) und 2-Bromethylaminhydrobromid (553,7 g, 2,70 mol) unter einer Stickstoffdecke gegeben. Der Ansatz wurde in einem Eisbad auf 5°C abgekühlt, und N-Methylmorpholin (273 g, 2,70 mol) wurde tropfenweise im Verlauf von ca. 0,5 h zugesetzt. Nach beendigter Zugabe wurde der Ansatz über Nacht gerührt und auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 16 h wurde der Ansatz durch Zugabe von 1,5 l DI-Wasser abgeschreckt. Die organische Schicht wurde mit verdünnter HCl, mit Natriumbicarbonatlösung, gefolgt von Kochsalzlösung, gewaschen. Aus der getrockneten organischen Lösung waren die Lösungsmittel entfernt worden, wodurch ein Öl erhalten wurde, das zu einem hellgelben Feststoff gefror. Insgesamt wurden 496 g (Ausbeute 88%) des Titelprodukts mit einer Reinheit von ungefähr 96% erhalten.

Beispiel-21E) S-[2-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteinacetat



[0128] Ein 3 l-Kolben, der mit 435 g Methanol beschickt worden war, wurde mit einem Kopfrührer, einem Thermopaar ausgerüstet und unter einer N_2 -Spülung gehalten. Zu dem Reaktionskolben wurden 150,0 g (0,804 mol) des Produkts des Beispiels-21C sorgfältig unter Rühren gegeben, um dieses Produkt aufzulösen. Eine Lösung von KOH, hergestellt durch Auflösen von 157,7 g festem KOH in 840 ml entgastem Methanol, wurde zu der Reaktionslösung tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur zwischen 20–30°C gehalten wurde. Das Produkt des Beispiels-21C (180,2 g, 0,804 mol) wurde in 375 ml Methanol aufgelöst, und diese Lösung wurde tropfenweise zu dem kalten Reaktionsgemisch im Verlauf von 1 Stunde bei 10–12°C gegeben. Nach beendigter Umsetzung wurde der pH-Wert des Ansatzes auf einen Wert von 5 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch ein Celite-Kissen filtriert, und das Filtrat wurde konzentriert, wodurch 454 g eines lohfarbenen festen Produkts erhalten wurden. Dieses Titelprodukt wurde mit Ethylacetat aufgeschlämmt, wodurch ein grau-weißer Feststoff mit einem Gewicht von 299 g erhalten wurde. Der rohe Titelproduktfeststoff wurde in die nächste Stufe ohne weitere Reinigung übertragen. $^1\text{H-NMR}$ als Acetat (D_2O) δ 4,68 (s, D_2O -Austausch), 3,12 (m, 3H), 2,68 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 9H).

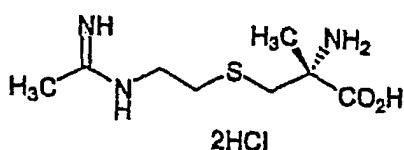
Beispiel-21F) S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-L-cystein



[0129] In einen Rundkolben, der mit einem Kopfrührer und einer Stickstoff-Spüleinrichtung ausgerüstet war, wurden 150 ml 37%ige Salzsäure gegeben. Der Rührer wurde gestartet, und es wurden 150 ml Wasser zu dem Gefäß zugegeben, gefolgt von 173 g des rohen Produkts des Beispiels-21E. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h lang gerührt, und der Ansatz der klaren braunen Lösung wurde konzentriert, wodurch das rohe Di-HCl-Salz der Titelverbindung als brauner Sirup (ca. 157 g) erhalten wurde. Dieses Produkt wurde in 200 ml Wasser wieder aufgelöst und mit Holzkohle entfärbt. Die Lösung wurde durch eine Säule mit Dowes-Harz geleitet, und das neutrale Titelprodukt wurde mit wässriger Ammoniumhydroxidlösung eluiert, wodurch 64 g dieses Materials mit einer Reinheit von ungefähr 94% erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 4,68 (s, D_2O -Austausch), 2,9 (m, 3H), 2,6 (m, 3H), 1,20 (s, 3H).

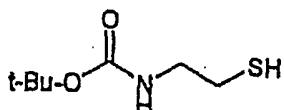
[0130] Polymer-gebundenes Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en-Harz (Fluka), 38 g, wurde in 160 ml Ethanol in einem Rundkolben suspendiert. Das Aminosäureprodukt des Beispiels-21F (7,5 g) in 40 ml Ethanol wurde zu der gerührten Harzaufschämmung zugegeben. Ethylacetimidat (6,5 g, 53 mmol) wurde portionsweise zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff 16 h lang gerührt. Das Harz wurde filtriert und auf dem Filter mit 100 ml Ethanol, enthaltend 10 ml konz. HCl, gewaschen. Das kombinierte Filtrat wurde konzentriert, wodurch 12 g des rohen Titelprodukts als hellbrauner, viskoser Halbfeststoff erhalten wurden. Die Ausbeute betrug ungefähr 60–70%, und das Titelprodukt zeigte eine Reinheit von 90%. Das Titelprodukt wurde weiter durch Umkehrphasenchromatographie gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ 4,74 (s, D_2O -Austausch), 3,37 (t, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).

Beispiel 22



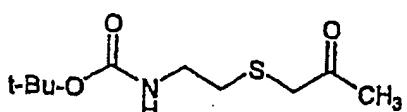
S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid

Beispiel-22A) N-Boc-Cysteamin



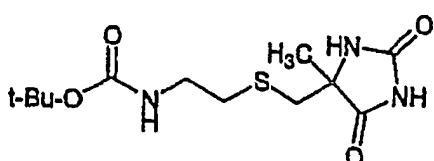
[0131] Ein 4-Hals-RB-Kolben mit einem Inhalt vor 3 l wurde 20 min lang mit Stickstoff gespült und dann nacheinander mit 2-Aminoethanethiolhydrochlorid (113,6 g, 1 mol), Di-tert.-butyldicarbonat (218,3 g, 1 mol) und 500 ml Toluol beschickt. Das erhaltene Gemisch wurde mit einem Eisswasserbad abgekühlt und 10 min lang mit Stickstoff gespült. Natriumhydroxid (2,5 N, 880 ml, 2,2 mol) wurde zu dem gerührten Gemisch innerhalb von etwa 1,5 h bei einer Temperatur zwischen 0 und 11°C zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe von Natriumhydroxid wurde das Kühlbad entfernt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Hierdurch wurde eine Lösung des Titelprodukts erhalten.

Beispiel-22B)



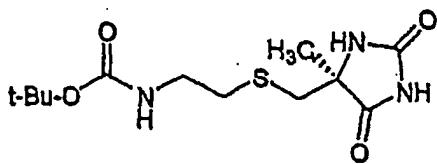
[0132] Die Lösung des Produkts des Beispiels-22A wurde mit einem Eisswasserbad abgekühlt. Eine Probe von Chloraceton (101,8 g, 1,1 mol) wurde zu dem heftig gerührten Reaktionsgemisch im Verlauf von etwa 50 min bei einer Temperatur zwischen 8 und 11°C zugegeben. Nach beendigter Zugabe von Chloraceton wurde das Kühlbad entfernt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Toluolschicht wurde abgetrennt, mit Wasser (250 ml) gewaschen und auf einem Rotationsverdampfer bei 85°C unter Hausvakuum, gefolgt von einem Hochvakuum, konzentriert, wodurch die rohe Titelverbindung (225,7 g, 96,7%) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,95 (bs, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,54 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

Beispiel-22C) [2-[(4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl]thio]ethyl]carbaminsäure-1,1-dimethylethylester

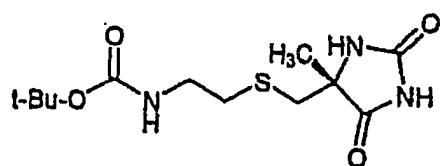


[0133] In einen 4-Hals-RB-Kolben mit einem Inhalt von 3 l, der mit einem Kopfrührer, einem Thermopaar und einem Kondensator, der mit einem leeren Kolben und einer Alkali-Falle verbunden war, ausgerüstet war, wurde das Produkt des Beispiels-22B (70 g, 0,3 mol), absoluter Ethanol (80 ml), Natriumcyanid (19,1 g, 0,39 mol), Ammoniumcarbonat (43,3 g, 0,45 mol) und Wasser (720 ml) in dieser Reihenfolge gegeben. Der 4-Hals-Kolben wurde mit einem Stöpsel verschlossen. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 6 h lang auf eine Temperatur zwischen 67 und 68°C erhitzt. Danach wurde die fast klare, braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Beim Abkühlen begann die Bildung eines Feststoffes, und das heterogene Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 12%iger Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 innerhalb von etwa 1 h und bei einer Temperatur zwischen -2 und 2°C angesäuert. Das kalte Reaktionsgemisch wurde weitere 30 min lang bei einem pH-Wert von 2 gerührt und dann filtriert. Der Kolben wurde mit destilliertem Wasser (2×250 ml) gespült, und jede Spülflüssigkeit wurde zum Waschen des festen Kuchens verwendet. Der Feststoff wurde wiederum mit destilliertem Wasser (2×250 ml) gewaschen und dann 4 Tage lang an der Luft getrocknet. Der trockene Feststoff wurde mit 200 ml Toluol 0,5 h lang verrührt. Die erhaltene Aufschlämmung wurde filtriert. Der Feststoff wurde nacheinander mit Toluol (50 ml) und einem Gemisch aus Toluol/Hexan (100 ml) im Verhältnis von 1:4 gespült und dann bei Raumtemperatur über Nacht an der Luft getrocknet, wodurch die Titelverbindung mit einer Ausbeute von 83,1% mit einem Fp. von 134–136°C erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 10,62 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,83 (m, 0,9H), 6,48 (bs, 0,1H), 3,29 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 178,1, 157,1, 156,1, 78,4, 63,7, 40,7, 39,4, 33,2, 28,9, 23,8. Analyse ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: C 47,51; H 6,98; N 13,85; S 10,57. Gefunden: C 47,76; H 6,88; N 13,77, S 10,75.

Beispiel-22D) R- und S-[2-[(4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl)methyl]thio]ethyl]carbaminsäure-1,1-dimethyl-ethylester



S-Enantiomer



R-Enantiomer

[0134] Das Reaktionsprodukt des Beispiels-22C wurde auf einer Säule mit Chiralpak® AD unter Elution mit Methanol in seine R- und S-Enantiomeren aufgetrennt. Das S-Isomere war das erste eluierte Isomere, gefolgt von dem R-Enantiomeren. Beide Isomeren wurden bei den darauffolgenden Umwandlungen eingesetzt.

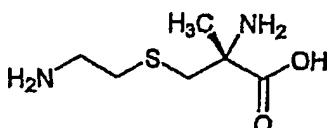
S-Enantiomeres:

$[\alpha]$ in MeOH bei 25°C = +43,0 (365 nm). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD₃OD) δ 1,49 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,9 (q, 2H, d), 3,20 (m, 2H). IR: λcm^{-1} = 1772, 1709. Analyse berechnet für C₁₂H₂₁N₃O₄S (Formelgewicht = 303,38): C 47,51; H 6,98; N 13,85. Gefunden: C 47,39; H 6,62; N 13,83. M + H = 304.

R-Enantiomeres:

$[\alpha]$ in MeOH bei 25°C = -46,3 (365 nm). $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CD₃OD) δ 1,48 (s, 9H), 2,05 (s, 3H), 2,65 (t, 2H), 2,85 (q, 2H, d), 3,18 (m, 2H). IR: λcm^{-1} = 1770, 1711. Analyse berechnet für C₁₂H₂₁N₃O₄S (Formelgewicht = 303,38): C 47,51; H 6,98; N 13,85. Gefunden: C 48,15; H 7,04; N 14,37. M + H = 304.

Beispiel-22E) S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-L-cystein



Saure Hydrolyse-Methode:

[0135] Ein 500 ml-Dreihals-Rundkolben, der mit einem Destillationskondensator ausgerüstet war, wurde mit dem R-Isomerprodukt des Beispiels-22D (45,8 g, 150,9 mmol) beschickt, und dieses Produkt wurde portionsweise mit 48%iger wässriger HBr-Lösung (160 ml) bei Raumtemperatur unter Rühren behandelt. Nach Beendigung der Gasbildung wurde das Gemisch unter Verwendung eines Heizmantels erhitzt, bis die TopfTemperatur 126°C erreicht hatte, während das flüchtige t-Butylbormid (Kp. 72–74°C), gefolgt von einer kleinen Menge von wässriger HBr (ungefähr 15 ml) abdestilliert wurde. Der Destillationskondensator wurde durch einen Refluxkondensator ersetzt, und das Gemisch wurde 30 Stunden lang am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde konzentriert, und der Rückstand wurde in Wasser (250 ml) gelöst und auf ein Ionenaustauschharz mit der Bezeichnung Dowex® 50WX4-200 (8,5 × 11 cm) aufgegeben. Es wurde mit Wasser (2 l), gefolgt von verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (30 ml von 28–30%igem Ammoniumhydroxid, verdünnt mit Wasser, 3 l auf 1000 ml), eluiert. Die das gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen wurden kombiniert, konzentriert und im Vakuum bei 75–80°C zwei Stunden lang getrocknet, wodurch 22,1 g (82%) des Titelprodukts, S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-L-cystein, als weißer Feststoff erhalten wurden. Die Protonen- und C-13-NMR-Spektren standen in Einklang mit dem Titelprodukt. Fp. 157°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₂O) δ 1,19 (3H, s), 2,53 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,57–2,72 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6,8 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D₂O) δ 24,7, 31,3, 38,9, 40,9, 59,6, 180,7. Analyse ber. für C₆H₁₄N₂O₂S + 0,1H₂O: C 40,02; H 7,95; N 15,56; S 17,81. Gefunden: C 39,93; H 7,98; N 15,38, S 17,70.

Basische Hydrolyse-Methode:

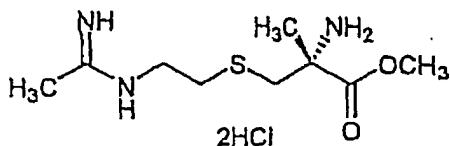
[0136] In einen Edelstahl-Autoklaven, der mit einer Röhreinrichtung ausgerüstet war, wurden 24,2 g (0,08

mol) des R-Isomerprodukts des Beispiels-22D gegeben. Nach dem Spülen des Autoklaven mit Stickstoff wurden 128 g (0,32 mol) 10%ige Alkalilösung zugegeben, wodurch eine Lösung erzeugt wurde. Der Autoklav wurde verschlossen und 30 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Autoklav ventiliert, wodurch 142 ml (151 g) einer wässrigen Lösung des Natriumsalzes des Titelprodukts erhalten wurden. $^1\text{H-NMR}$ (Probe mit HCl angesäuert und mit D_2O verdünnt, 400 MHz): δ 1,47 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,90 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,14 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), $^{13}\text{C-NMR}$ (Probe mit HCl angesäuert und mit D_2O verdünnt, 100 MHz): δ 172,9, 60,8, 39,1, 39,0, 30,4, 22,2. MS (MS/CI-LC) M + 1 179.

[0137] DBU (218 l, 1,46 mmol) und Ethylacetimidathydrochlorid (171 mg, 1,34 mmol) wurden in einem Einhals-Rundkolben mit einem Inhalt von 25 ml in Ethanol (6 ml) bei Raumtemperatur ($\sim 20^\circ\text{C}$) aufgelöst. Das Titelprodukt des Beispiels-22E (200 mg, 1,12 mmol) wurde in einer Portion zu dieser Lösung gegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis das Titelprodukt des Beispiels-22E verbraucht war (1–2 Stunden). Das Gemisch wurde mit einem Eisbad abgekühlt und dann mit 6 M HCl (830 l) behandelt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zeigte eine chemische Ausbeute von 95 Mol-% oder besser an. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und das Titelprodukt des Beispiels-22 wurde durch Umkehrphasen- oder Ionenaustauschchromatographie gereinigt.

[0138] Eine 210 g-Lösung (enthaltend ~ 20 g des Titelprodukts des Beispiels-22E) des Reaktionsprodukts der basischen Hydrolyse wurde in einen 500 ml-Dreihals-Kolben mit rundem Boden eingegeben. Der Kolben war mit einem mechanischen Rührer, einer Dean-Stark-Einrichtung (20 ml, mit einem Absperrhahn), einem Kondensator und einer Einrichtung zur Kontrolle der Temperatur ausgerüstet. Wasser (140 ml) wurde aus dem Gemisch abdestilliert. 1-Butanol (150 ml) wurde in das Reaktionsgefäß eingegeben, und das restliche Wasser (37 ml) wurde azeotrop abdestilliert. Weiteres 1-Butanol (13 ml) wurde durch Destillation entfernt, bis die Temperatur des Reaktionsgefäßes 117°C erreicht hatte. Die Butanol-Aufschämmung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Celite-Kissen filtriert. Die Salze wurden mit 1-Butanol (2×20 ml) gewaschen. DBU (21,8 l, 146 mmol) und Ethylacetimidathydrochlorid (17,1 mg, 134 mmol) wurden in 1-Butanol (40 ml) in einem Dreihals-Rundkolben mit einem Inhalt von 500 ml bei Raumtemperatur aufgelöst. Der Kolben war mit einem mechanischen Rührer, einem Zugabetticher und einer Temperatursonde ausgerüstet. Das Titelprodukt des Beispiels-22E/1-Butanol-Lösung wurde in den Zugabetticher eingegeben und zu der Ethylacetimidat/DBU-Lösung unter Aufrechterhaltung der Temperatur des Reaktionsgefäßes auf einen Wert von unterhalb 25°C zugegeben. Das Gemisch wurde gerührt, bis das Ausgangsmaterial verbraucht war (2–3 Stunden). Eine Lösung von konz. HCl (94 ml) und Wasser (100 ml) wurde in einen Dreihals-Rundkolben mit einem Inhalt von 1 l gegeben und auf 0°C abgekühlt. Der Kolben war mit einem mechanischen Rührer, einem Zugabetticher und einer Temperatursonde ausgerüstet. Das Reaktionsgemisch wurde in den Zugabetticher eingegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zu der wässrigen HCl-Lösung unter Aufrechterhaltung der Temperatur auf einen Wert unterhalb 25°C gegeben. Ethylacetat (100 ml) wurde zu der Lösung zugesetzt, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde einmal mit Ethylacetat (100 ml) gewaschen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zeigte eine chemische Ausbeute von 95 Mol-% oder besser an. Dieses Titelprodukt des Beispiels-22 wurde durch Umkehrphasen- oder Ionenaustauschchromatographie gereinigt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) 1,49 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,74 (2H, m), 2,91 (1H, d), 3,17 (1H, d), 3,35 (2H, t).

Beispiel 23 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



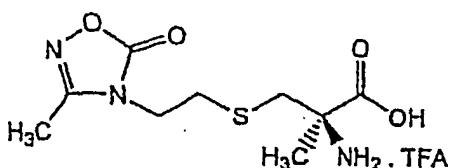
S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteinmethylester-Dihydrochloride

[0139] Das Produkt des Beispiels 22 (1,0 g, 3,42 mmol), gelöst in wasserfreiem Methanol (40 ml), wurde in einen Dreihals-Rundkolben mit einem Inhalt von 500 ml eingegeben. Der Kolben war mit einem magnetischen Rührer und einem Thermopaar ausgerüstet. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff auf 0°C abgekühlt. HCl-Gas wurde in die Reaktionslösung 1 Minute lang einperlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht weiter gerührt. Es wurde eine Probe von dem Reaktionsgemisch abgenommen und konzentriert. Die NMR- und Massenspektrometrie zeigten das Ausgangsmaterial und das Produkt an. Das Lösungsmittel wurde abgestreift, und der ölige Rückstand wurde in wasserfreiem Methanol (40 ml) wieder aufgelöst, auf 0°C abgekühlt, und HCl-Gas wurde 1 Minute lang in die Lösung einperlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Es wurde eine Probe von dem Reaktionsgemisch abgenommen und konzentriert. Die NMR- und die Massenspektrometrie zeigten minimales Ausgangsmaterial und das Hauptprodukt an. Das Lösungsmittel wurde abge-

streift, und der ölige Rückstand wurde in wasserfreiem Methanol (40 ml) wieder aufgelöst, auf 0°C abgekühlt, und es wurde erneut HCl-Gas in die Lösung 1 Minute lang einperlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Es wurde eine Probe von dem Reaktionsgemisch abgenommen, und sie wurde konzentriert. Die NMR- und die Massenspektrometrie zeigten nur das gewünschte Titelprodukt an. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, wodurch 1,01 g eines hellgelben Öls mit einer Ausbeute von 97% erhalten wurden. Das Reaktionsgemisch wurde in Acetonitril (50 ml) 3 Stunden lang gerührt, und das Titelprodukt wurde in Form eines weißen, farblosen Pulvers gewonnen, 484 mg. Massenspektrometrie: (ZMD Waters Micromass, Elektrospray), M + H bei 234,2.

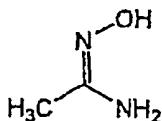
¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,51 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,97 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,36 (t, 2H), 3,73 (s, 3H). ¹³C-NMR: δ 18,58, 21,69, 30,79, 37,79, 41,58, 54,24, 60,75, 165,41, 171,35.
Analyse berechnet für C₉H₁₉N₃O₂S + 2HCl + 0,3H₂O (311,66): C 34,68; H 6,98; N 13,48; Cl 22,75; S 10,29.
Gefunden: C 34,51; H 6,99; N 13,75; Cl 22,75; S 10,43.

Beispiel 24 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



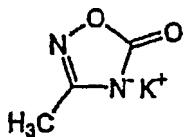
2-Methyl-S-[2-(3-methyl-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-4(5H)-yl)ethyl]-L-cysteinmonotrifluoracetat

Beispiel-24A) N'-Hydroxyethanimidamid



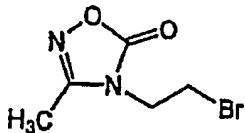
[0140] In einen 3 l-Rundkolben wurde Hydroxylaminhydrochlorid (138,98 g, 2,0 mol) in Ethanol (1,2 l) eingegeben, gefolgt von einer langsamen Zugabe von Natriummethoxid (136,1 g, 2,0 mol). Die Temperatur wurde zwischen 25°C und 30°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefällte NaCl wurde abfiltriert und mit Ethanol (100 ml) gewaschen. Die freie Hydroxylamin-Base in dem Filtrat und Acetonitril (112,75 g, 2,75 mol) wurden in einen 3 l-Kolben eingegeben. Dieses Gemisch wurde dann über Nacht am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel sorgfältig im Vakuum zu 50% seines ursprünglichen Volumens entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eine Stunde lang in ein Eisbad eingesetzt, wobei sich Kristalle bildeten. Diese wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde erneut sorgfältig zu 50% seines Volumens konzentriert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eis eingegeben, und die resultierenden Kristalle wurden erneut durch Filtration isoliert, wodurch 52 g (35%) des Titelprodukts erhalten wurden.

Beispiel-24B) Kalium-3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-onat



[0141] In einen 25 ml-Rundkolben wurde das Produkt des Beispiels-24A (1 g, 0,013 mol), Kalium-t-butoxid (1,59 g, 0,013 mol) und Diethylcarbonat (8,18 ml, 0,067 mol) eingegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 5 Stunden lang am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der resultierende Feststoff wurde mit Methylenechlorid und Diethylether verrührt. Das feste Titelprodukt wurde dann im Hochvakuum getrocknet, wodurch 1,57 g (87%) erhalten wurden. ¹H-NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) δ 1,69 (bs, 3H). ¹³C-NMR (d₆-DMSO, 99 MHz) δ 13,26, 166,54, 173,99.

Beispiel-24C) 3-Methyl-1-(1-bromethyl)-2,4-oxadiazolin-5-on

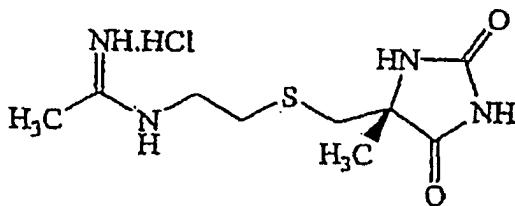


[0142] In einen 250 ml-Rundkolben wurde das Titelprodukt des Beispiels-24B, Kalium-3-methyl-1,2,4-oxadiazolin-5-onat (10,13 g, 0,0734 mol) in DMF (100 ml) eingegeben. Zu der Aufschämmung wurde 1,2-Dibromethan (31,54 ml, 0,366 mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Ölbad 2 Stunden lang auf 130°C erhitzt. Das Ölbad wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt. Danach wurden Wasser (200 ml) und Ethylacetat (50 ml) zugesetzt. Die organischen Phasen wurden gesammelt und mit 3 × 100 ml Kochsalzlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und dann im Vakuum konzentriert, wodurch 9,1 g (60%) der Titelverbindung erhalten wurden.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,21 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,91 (t, 2H).

[0143] 75 ml Methanol in einem 100 ml-Rundkolben wurden durch 5-minütiges Durchperlenlassen von Stickstoff desoxyginiert. Zu 50 ml dieses Methanols wurde NaOH (1,6 g, 0,040 mol) gegeben. Die Suspension wurde in einem Ölbad 30 Minuten lang auf 45°C erhitzt. Danach hatte sich das NaOH aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und es wurde alpha-Methylcystein (1,72 g, 0,010 mol) in 10 ml desoxyginiertem Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 45 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde das Produkt des Beispiels-24C (2,07 g, 0,010 mol) in 10 ml desoxyginiertem Methanol gegeben. Nach dem über Nacht erfolgendem Rühren war, wie durch die Massenspektrometralanalyse gezeigt worden war, die Reaktion beendet. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und unter Verwendung von Umkehrphasenchromatographie gereinigt, wodurch 3,0 g (93%) des Titelprodukts des Beispiels 24 als sein Trifluoracetatsalz erhalten wurden. M. S. M + H⁺ (262,0), M + Na⁺ (282,0). ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,39 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,72 (t, 2H).

Beispiel 25 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



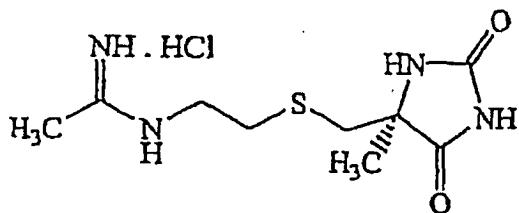
[2-[[[(4R)-4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]methyl]thio]ethyl](1-N-iminoethyl)amin

[0144] Das [2-[[[(4R)-4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]methyl]thio]ethyl]carbaminsäure, 1,1-Dimethylethylester-Isomerprodukt des Beispiels-22D (2,05 g, 6,5 mmol) wurde in 25 ml 4,0 N HCl in Dioxan aufgelöst, und das Gemisch wurde 10 min lang gerührt. Nach der Zugabe von 2 N HCl (5 ml) wurde das Reaktionsgemisch weitere 2 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter verminderter Druck konzentriert, wodurch 1,68 g eines rot-braunen, gummiartigen Feststoffs erhalten wurden. Dieses Material wurde in 25 ml entionisiertem Wasser aufgenommen, und der pH-Wert wurde mit 2 N NaOH auf einen Wert von 8,4 eingestellt. Ethylacetimidathydrochlorid (2,39 g, 0,019 mol) wurde dann zugesetzt, während der pH-Wert bei 8,4 gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann eine Stunde lang bei einem pH-Wert von 8,4 bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dann auf 3,5 eingestellt, indem die entsprechende Menge von 1 N HCl zugegeben wurde. Es wurde weitere 16 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, wodurch ein Rohprodukt erhalten wurde, das auf einer präparativen Gilson-HPLC-Säule gereinigt wurde, wodurch das gewünschte Produkt als weißer, hygrokopischer Feststoff in einer 70%igen Ausbeute erhalten wurde.

Masse M⁺ = 245. [α] in H₂O bei 25°C = -37,6 (365 nm).

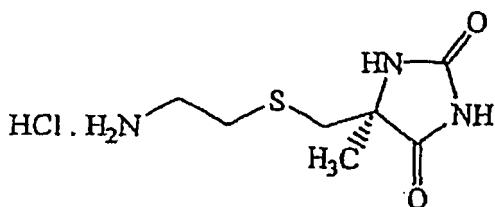
Analyse berechnet für C₉H₁₆N₄O₂S + 1,0HCl + 1,3H₂O (Formelgewicht = 304,20): C 35,54; H 6,49; N 18,42; Cl 11,65; S 10,54. Gefunden: C 35,83; H 6,08; N 18,55; Cl 11,19; S 10,63.

Beispiel 26 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)



[2-[[[(4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]methyl]thio]ethyl](1-N-iminoethyl)amin-Hydrochlorid

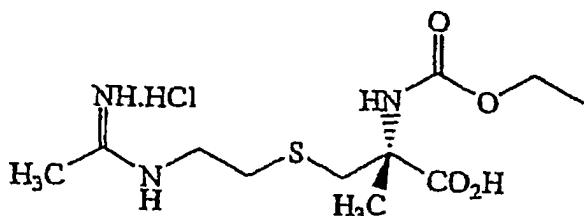
Beispiel-26A) (5S)-5-[[[(2-Aminoethyl)thio]methyl]-5-methyl-2,4-imidazolidindion-Monohydrochlorid



[0145] Das [2-[[[(4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]methyl]thio]ethyl]carbaminsäure, 1,1-Dimethylethylester-Isomerprodukt des Beispiels-22D wurde durch Chromatographie gereinigt, wobei 66% Ethylacetat in Toluol und ein Silicagel mit der Bezeichnung Biotope Flash 75 verwendet wurde. Eine Probe dieses Materials (5,9 g, 16,5 mmol, $[\alpha]$ in MeOH bei $25^\circ\text{C} = +45,7$, 365 nm) wurde dann in 165 ml THF aufgelöst und mit 4,125 ml 4,0 N HCl in Dioxan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und durch TLC überwacht. Das freie Aminprodukt wurde dann durch Chromatographie unter Verwendung von Umkehrphasenmedien (YMC-ODS-AQ) gereinigt, wodurch 4,8 g des Titelmaterials erhalten wurden.

[0146] Eine 3,5 g (17,2 mmol)-Probe des Produkts des Beispiels-26A wurde mit einer 10%igen NaOH-Lösung zu einem pH-Wert von 9–10 behandelt. Zu dieser Lösung wurden 4,26 g Ethylacetimidathydrochlorid gegeben, während der pH-Wert durch Zugabe einer Lösung von 10%iger NaOH auf einen Wert von 9 eingestellt wurde. Nach 2-stündigem Rühren bei einem pH-Wert von 9 wurde der pH-Wert auf 7,5 eingestellt, indem eine entsprechende Menge von 0,1 N HCl zugesetzt wurde. Diese Lösung wurde weitere 2 Stunden lang gerührt, bevor der pH weiterhin durch Zugabe von 0,1 N HCl auf einen Wert von 4,5 eingestellt wurde. Nach 10-stündigem Rühren dieser Lösung wurde das Wasser bei verminderter Druck (11 mbar) und in einem Wasserbad mit 47°C entfernt. Das rohe Titelprodukt wurde unter Verwendung von Umkehrphasenmedien (YMC-ODS-AQ) chromatographiert, wodurch 156 mg des Titelmaterials erhalten wurden. $[\alpha]$ in H_2O bei $25^\circ\text{C} = +54,8$ (365 nm). Analyse berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + 1,0\text{HCl} + 0,85\text{H}_2\text{O}$ (Formelgewicht = 296,09): C 36,51; H 6,37; N 18,92; Cl 11,97; S 10,83. Gefunden: C 36,69; H 6,32; N 18,85; Cl 11,46; S 11,12.

Beispiel 27 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)

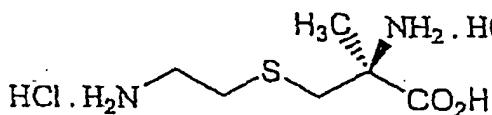


N-(Ethoxycarbonyl)-S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Monohydrochlorid

[0147] Eine Probe des Produkts des Beispiels 1 (3,22 g, 0,01 mol) wurde in 50 ml entionisiertem Wasser aufgenommen, und hierzu wurde K_2CO_3 (2,76 g) gegeben, gefolgt von der Zugabe von Ethylchlorformiat (1,08 g, 0,01 mol). Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang bei 25°C gerührt und dann auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieser Feststoff wurde durch HPLC gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt erhalten wurde.

Masse $M^{+1} = 292$

Beispiel 28 (nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke aufgenommen)

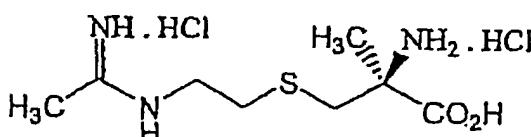


S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-D-cysteine-Dihydrochlorid

[0148] Eine Probe des [2-[[[(4S)-4-Methyl-2,5-dioxo-4-imidazolidinyl]methyl]thio]ethyl]carbaminsäure, 1,1-Dimethylethylester-Produkt des Beispiels-22D (1,025 g, 3,25 mmol) wurde in 35 ml konz. HCl aufgelöst, und die Lösung wurde 46 h lang bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter verminderter Druck konzentriert, wodurch 900 mg eines rot-braunen, gummiartigen Feststoffs erhalten wurden. Dieses Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-HPLC gereinigt, wodurch reines S-(2-Aminoethyl)-2-methyl-D-cystein, Dihydrochlorid (800 mg, 98% Ausbeute) erhalten wurde. Masse $M^{+1} = 179$. $[\alpha]$ in H_2O bei $25^\circ C = -85,6$ (365 nm).

Analyse berechnet für $C_6H_{14}N_2O_2S + 2HCl + 1H_2O + 1,6NH_4Cl$ (Formelgewicht 356,39; exakte Masse 178,07): C 20,22; H 7,35; N 14,15; Cl 35,81; S 9,00. Gefunden: C 20,09; H 6,95; N 14,55; Cl 36,15; S 9,56.

Beispiel 29

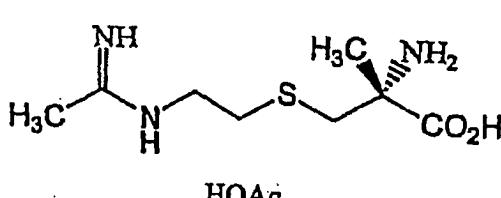


[2-(1-Iminoethylamino)ethyl]-2-methyl-D-cysteine-Hydrochlorid

[0149] Eine Probe des Produkts des Beispiels 28 (1,25 g, 0,005 mol) wurde in 20 ml entionisiertem Wasser aufgenommen, und der pH-Wert wurde mit 0,1 N NaOH auf einen Wert zwischen 8,5 und 9 eingestellt. Ethylacetimidathydrochlorid (2,39 g, 0,019 mol) wurde dann zu dem gerührten Reaktionsgemisch gegeben, während der pH-Wert bei 8,5 gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei $25^\circ C$ und einem pH-Wert von 8,5 2 Stunden lang gerührt. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wurde dann auf einen Wert von 4,0 eingestellt, indem eine entsprechende Menge von 0,1 N HCl zugesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf auf einem Rotationsverdampfer konzentriert, und der aus dem rohen Produkt bestehende Rückstand wurde auf einem Gilson-HPLC-System unter Verwendung einer Säule mit der Bezeichnung YMC AQ mit 0,1% AcOH/ CH_3CN/H_2O gereinigt, wodurch das gewünschte Produkt mit quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Masse $M^{+1} = 220$. $[\alpha]$ in H_2O bei $25^\circ C = -134,5$ (365 nm).

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + 1,2HCl + 2H_2O$ (Formelgewicht = 299,09; exakte Masse 219,10): C 32,13; H 7,48; N 14,05; Cl 14,22; S 10,72. Gefunden: C 32,39; H 7,26; N 14,05; Cl 14,33; S 10,42.

Beispiel 30

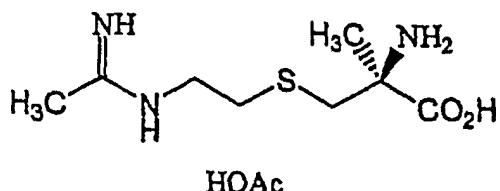


S-[2-(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteinacetat

[0150] Ein Kunstharz mit der Bezeichnung Bio-Rad AG 1 × 8 mit 200–400 Mesh in Acetat-Form (300 g, 960 mÄgv.) wurde in Wasser von HPLC-Grad aufgeschlämmt und auf eine Säule mit einem Durchmesser von 8 cm aufgegeben. Das Wasser wurde zu der Spitze der Säule ablaufen gelassen, bevor 37 g (116 mmol) des Produkts des Beispiels 1, gelöst in 10 ml Wasser, auf die Säule aufgegeben wurde. Das Material wurde dann mit 1 l Wasser eluiert. Die erste Fraktion mit 200 ml enthielt kein Produkt, jedoch lieferten die nachfolgenden 500 ml 30 g des gewünschten Titelprodukts als weißen, glasartigen Feststoff nach Entfernung des Wassers unter verminderter Druck.

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + CH_3COOH + 1,3H_2O$: C 39,67; H 7,86; N 13,88. Gefunden: C 39,96; H 7,87; N 13,69.

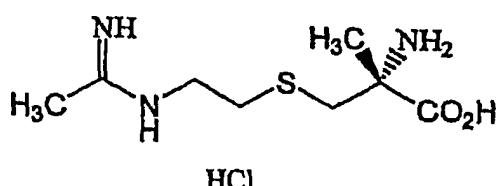
Beispiel 31



S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-D-cysteinacetat

[0151] Eine Probe des Produkts des Beispiels 29 als sein Monohydrochloridsalz (101 mg, 0,33 mmol) wurde nach dem Verfahren des Beispiels 30 in das Titel-Monoacetat umgewandelt.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S \cdot CH_3COOH + 0,05HCl + 2,2H_2O$: C 37,41; H 8,01; N 13,2; Cl 0,56. Gefunden: C 37,30; H 7,92; N 13,17, Cl 0,41.

Beispiel 32



S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Monohydrochlorid

[0152] Dieses Material wurde dadurch hergestellt, dass das Produkt des Beispiels 1 durch eine Umkehrphasensäule unter Anwendung der in Beispiel 28 beschriebenen Bedingungen hindurchgeleitet wurde.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + 1,05HCl + 0,8H_2O$: C 35,35; H 7,36; N 15,44; Cl 13,65. Gefunden: C 35,33; H 7,28; N 15,45, Cl 13,68.

Beispiel 33

D-Galacturonsäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0153] Zu gerührten 10 ml einer 0,001 M-Lösung des Acetatsalzprodukts des Beispiels 30 wurde D-Galacturonsäuremonohydrat (0,21 g, 0,001 mol) gegeben. Nach 2-stündigem Rühren wurde die Lösung im Vakuum konzentriert. Das Titel-Galacturonsäuresalz wurde in 10 ml Wasser aufgelöst und lyophilisiert.

Beispiel 34

Bernsteinsäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-D-cysteins

[0154] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus Bernsteinsäure und dem Produkt des Beispiels 31 hergestellt.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + C_4H_6O_4 + 1,5H_2O$: C 39,55; H 7,19; N 11,53. Gefunden: C 39,24; H 6,04; N 11,41.

Beispiel 35

Bernsteinsäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0155] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus Bernsteinsäure und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + C_4H_6O_4 + 1,1H_2O$: C 39,99; H 7,40; N 12,33. Gefunden: C 40,35; H 7,11; N 11,76.

Beispiel 36

Ethanolaminsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0156] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus Ethanolamin und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + C_2H_7NO + 2HCl + 1,3H_2O$: C 31,73; H 7,67; N 14,80; Cl 18,73. Gefunden: C 31,41; H 7,60; N 15,00; Cl 19,12.

Beispiel 37

Ethylendiaminsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0157] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus Ethylendiamin und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + 2HCl + C_2H_8N_2 + 1,2H_2O$: C 32,12; H 7,92; N 18,73; Cl 18,96. Gefunden: C 31,90; H 9,19; N 18,08; Cl 19,11.

Beispiel 38

DL-Asparaginsäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0158] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus DL-Asparaginsäure und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $C_{12}H_{24}N_4O_6S + 1,8H_2O + 0,4HOAc$ (Formelgewicht = 408,86): C 37,60; H 7,20; N 13,70. Gefunden: C 37,59; H 7,66; N 13,73.

Beispiel 39

D-Glutaminsäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0159] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus D-Glutaminsäure und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $C_{13}H_{26}N_4O_6S + 1,8H_2O + 0,3HOAc$ (Formelgewicht = 416,88): C 39,18; H 7,45; N 13,44. Gefunden: C 39,47; H 7,52; N 13,29.

Beispiel 40

Zitronensäuresalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0160] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus Citronensäure und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $C_{14}H_{25}N_3O_9S + 0,5H_2O + 0,1HOAc + 0,15EtOH$ (Formelgewicht = 433,36): C 40,19; H 6,35; N 9,70. Gefunden: C 40,32; H 5,74; N 9,58.

Beispiel 41

DOWEX 50WX4-400-Ionenaustauscherharzsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0161] DOWEX® 50WX4-400 (3 g, 1,6 mÄg/ml, 4,8 mÄq/g) wurde mit entionisiertem Wasser (das gesamte Wasser, das bei diesem Experiment verwendet wurde, war entionisiert) bei einem pH-Wert von 6 der Waschflüssigkeit gewaschen. Das Harz wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur getrocknet. Das Produkt des Beispiels 30 (0,6 g) in 30 ml Wasser wurde zu DOWEX-Harz (0,2 g) gegeben. Die Suspension wurde drei Stunden lang bei Umgebungstemperatur unter Verwendung eines Schüttelgeräts mit der Bezeichnung ORBIT™ geschüttelt und dann zur Trockene abgestreift. Diese Verfahrensweise wurde dreimal mit frischen 30 ml Wasser wiederholt, das nach jeder Konzentration des Reaktionsgemisches zugesetzt wurde. Mit der Endportion des frischen Wassers wurde die Aufschämmung über Nacht bei Umgebungstemperatur geschüttelt.

[0162] Nach dem Abstreifen des Reaktionsgemisches zur Trocknung wurden 15 ml Wasser zugesetzt. Das Harz wurde filtriert und dreimal mit weiteren 15 ml Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde konzentriert (es wur-

den mehrere Tropfen Essigsäure zugesetzt) und im Vakuum getrocknet, wodurch 0,4 g Ausgangsprodukt SC-84250 erhalten wurden, was durch $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) bestätigt wurde. Das beladene Harz wurde bei Umgebungstemperatur auf der Bank, gefolgt von 1 Stunde im Vakuum, getrocknet, wodurch 0,3 g beladenes Harz erhalten wurden. Eine Probe dieses Harzes und eine Probe von nicht-umgesetzten, gewaschenen DOWEX 50WX4-400 wurden einer Stickstoff-Verbrennungsanalyse unterworfen. Die Ergebnisse für das nicht-beladene Harz waren ein Gehalt von N von 0% und für das beladene Harz ein Gehalt von 9,72%.

Beispiel 42

Kaliumhydrogensulfatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0163] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus 0,001 mol KHSO_4 und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Analyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{KHSO}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$: C 24,75; H 5,68; N 10,90; S 16,00. Gefunden: C 24,54; H 5,66; N 10,73; S 16,38.

Beispiel 43

Kaliumhydrogensulfatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0164] Das Titelmaterial wurde durch das Verfahren des Beispiels 33 aus 0,001 mol KHSO_4 und dem Produkt des Beispiels 30 hergestellt.

Beispiel 44

Hydrogensulfatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0165] Zu 10 ml einer gerührten Lösung des Produkts des Beispiels 30 wurden 2 ml 0,505 N H_2SO_4 gegeben. Nach 2-stündigem Rühren wurde die Lösung im Vakuum konzentriert. Das resultierende Salz wurde in 10 ml Wasser aufgelöst und lyophilisiert.

Analyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + 0,5\text{H}_2\text{SO}_4 + 1,5\text{H}_2\text{O}$: C 32,58; H 7,23; N 14,75; S 16,42. Gefunden: C 32,53; H 7,17; N 14,23; S 16,28.

Beispiel 45

Glyceratsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0166] S-Glycerinsäure wurde aus ihrem Calciumsalz durch 4-stündiges Verrühren mit Dowex® 50W-Harz in einer Säure-Form hergestellt. Das Harz wurde filtriert und mit H_2O gewaschen. Das resultierende Filtrat wurde konzentriert und im Vakuum getrocknet.

Analyse berechnet für $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_4$: C 31,31; H 6,13. Gefunden: C 31,29; H 6,19.

[0167] Das im Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das S-Glycerinsäuresalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen, wobei mit 0,001 mol S-Glycerinsäure begonnen wurde.

Analyse berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 1,5\text{H}_2\text{O}$: C 37,49; H 7,44; N 11,92; S 9,10. Gefunden: C 37,49; H 7,31; N 11,73; S 9,22.

Beispiel 46

Malatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0168] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Äpfelsäuresalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen, wobei mit 0,001 mol Äpfelsäure begonnen wurde.

Analyse berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + 1,33\text{H}_2\text{O} + \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$: C 38,20; H 6,85; N 11,15. Gefunden: C 38,37; H 6,51; N 11,09.

Beispiel 47

Hemi-Malatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0169] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Äpfelsäuresalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen, wobei mit 0,0005 mol Äpfelsäure begonnen wurde.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + 1,75H_2O + 0,5C_4H_6O_5$: C 37,92; H 7,48; N 13,22. Gefunden: C 37,92; H 7,88; N 13,03.

Beispiel 48

Kaliumdihydrogenphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0170] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + KH_2PO_4 + 2,5H_2O + 0,66HOAc$: C 25,44; H 6,10; N 9,55. Gefunden: C 25,27; H 5,95; N 9,80.

Beispiel 49

Natriumdihydrogenphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0171] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + NaH_2PO_4 + 2H_2O + 0,3HOAc$: C 26,26; H 6,20; N 10,68. Gefunden: C 26,57; H 6,25; N 10,72.

Beispiel 50

Calciumdihydrogenphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0172] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + 2NaH_2PO_4 + 2H_2O$: C 19,40; H 5,09; N 8,48. Gefunden: C 19,34; H 5,10; N 8,56.

Beispiel 51

Calciumphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0173] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + Ca(H_2PO_4)_2 + 0,2HOAc$: C 19,96; H 4,35; N 8,31. Gefunden: C 20,14; H 5,73; N 8,80.

Beispiel 52

Calciumhydrogenphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0174] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.
 Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + Ca(HPO_4)_2 + 2,2HCl + H_2O$: C 21,18; H 4,93; N 9,26. Gefunden: C 21,20; H 5,28; N 9,37.

Beispiel 53

Tribasisches Calciumphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins (1,62:1)

[0175] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S + Ca_3(PO_4)_2 + HOAc + 3H_2O$: C 14,37; H 2,77; N 5,03. Gefunden: C 14,13; H 3,01; N 4,71.

Beispiel 54

Tribasisches Calciumphosphatsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins (1:1)

[0176] Das in Beispiel 33 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Titelsalz aus dem Produkt des Beispiels 30 herzustellen.

Analyse berechnet für $C_8H_{17}N_3O_2S \cdot Ca_3(PO_4)_2 + 2,2HCl + 2H_2O$: C 14,88; H 3,62; N 6,51. Gefunden: C 15,09; H 3,85; N 6,23.

Beispiel 55

Bio-Rex®70-Salz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0177] Das in Beispiel 41 beschriebene Verfahren wurde dazu verwendet, um das Bio-Rex®70-Salz der neutralen Form des Produkts des Beispiels 1 herzustellen. Die Ergebnisse für das unbehandelte Harz waren ein Gehalt von N von 0% und für das geladene Harz ein Gehalt von N von 7,93%.

Beispiel 56

IPR (Amberlite)-69-Salz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0178] Das IPR-69-Salz der neutralen Form des Produkts des Beispiels 1 wurde in der gleichen Art und Weise, wie in Beispiel 41 beschrieben, mit der Ausnahme, dass zuerst eine Behandlung mit 1 N HCl durchgeführt wurde, um eine Umwandlung in die H^+ -Form durchzuführen. Dieses Harz war ein Polystyroldivinylbenzolsulfonsäureharz, wie es das Produkt Dowex-50 ist. Dieses Produkt hatte die Qualität GMP, umfasst jedoch eine breitere Maschengröße. Es ist weniger stark gefärbt als das Produkt Dowex. Nach den Waschungen und vor dem Beladen mit der Verbindung wurde das Harz in H_2O aufgeschlämmt, und feine Teilchen, die an die Oberseite aufgestiegen waren, wurden abdekantiert. Aus diesem Reaktionsgemisch wurden 4,9 g Salz gewonnen. 7,69% N (oder 0,401 g von SC-84250/g des Harzes).

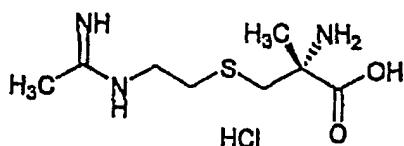
Beispiel 57

IPR (Amberlite)-69-Salz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins

[0179] Das IPR-69-Salz der neutralen Form des Produkts des Beispiels 1 wurde in der gleichen Art und Weise, wie in Beispiel 41 beschrieben, hergestellt, wobei die Dekantierung der Feinstoffe wie in Beispiel 56 beschrieben erfolgte. Dieses Harz ist das gleiche wie das Produkt Bio-Rex 70, mit der Ausnahme, dass es die Qualifikation GMP hatte. Die einzige Abweichung bestand darin, dass nach dem über Nacht erfolgenden Schütteln des Harzes es zusätzlich zweimal mit Streifen dazwischen geschüttelt wurde. Aus diesem Reaktionsgemisch wurden 4,3 g gewonnen. 6,20% N (0,346 g der Verbindung/g des Harzes).

Beispiel 58

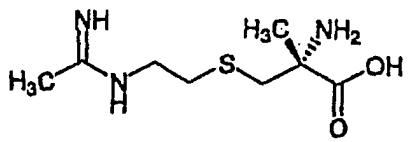
Herstellung des Monochlorids aus dem Dihydrochloridsalz des S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteins



[0180] ~120 mg des Produkts des Beispiels 1 wurden in 3 ml DMF aufgelöst. Es wurde 1 ml Propylenoxid zugegeben, und es wurde gerührt. Das Produkt fiel aus. Es wurde mit Ether gewaschen. Das Produkt wurde in Wasser aufgelöst und gefriergetrocknet. Die Elementaranalyse ist in Tabelle 1 angegeben.

Beispiel 59

Herstellung der monosubstituierten Salze der S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteinsalze durch AgCl-Ausfällung

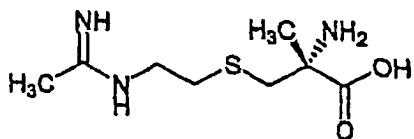


$R \quad n(H_2O)$

[0181] Das Produkt des Beispiels 58 wurde in Wasser aufgelöst. Es wurde eine stöchiometrische Menge eines Silbersalzes zugesetzt. Die Feststoffe wurden abfiltriert. Die zurückgebliebene Lösung wurde gefriergetrocknet. Die Elementaranalysen sind in Tabelle 2 zusammengestellt. n gibt die Anzahl der Mole von Wasser an.

Beispiel 60

Herstellung der Phosphatsalze der S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cysteinsalze durch AgCl-Ausfällung

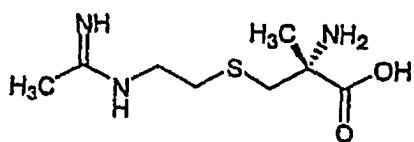


$x(H_3PO_4) \quad n(H_2O)$

[0182] Das Produkt des Beispiels 1 wurde in Wasser aufgelöst. Es wurden zwei Mol Ag_3PO_4 pro Mol Produkt des Beispiels 1 zugesetzt, und es wurde gemischt. Die Feststoffe wurden abfiltriert, und die resultierende Lösung wurde gefriergetrocknet. Das resultierende Material wurde analysiert, und der Phosphatgehalt wurde mit H_3PO_4 eingestellt. In Tabelle 3 sind die Elementaranalysen zusammengestellt, wobei x die Anzahl der Mole der Phosphorsäure angibt.

Beispiel 61

Herstellung der Mischsalze aus S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Monohydrochlorid

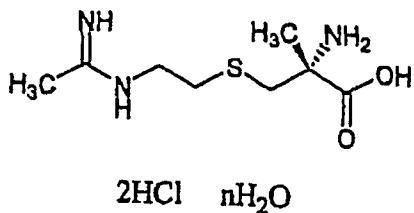


$x(R) \quad HCl \quad n(H_2O)$

[0183] Das Produkt des Beispiels 58 wurde in Wasser aufgelöst. Es wurde eine stöchiometrische Menge des Reagens (R) zugesetzt. Die Elementaranalysen sind in Tabelle 4 zusammengestellt, wobei x die Anzahl der Mole von R angibt.

Beispiel 62

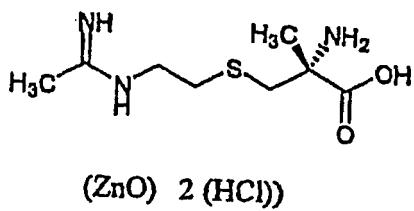
Herstellung der Mischsalze aus S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid



[0184] Das Produkt des Beispiels 1 wurde in Wasser aufgelöst. Es wird eine Base zugesetzt, bis der pH-Wert den Wert 6 erreicht hat. Tabelle 5 zeigt die Elementaranalysen.

Beispiel 63

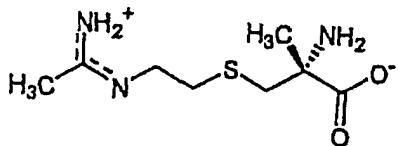
Herstellung der Zinksalze aus S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Dihydrochlorid



[0185] Das Produkt des Beispiels 1 wurde in Wasser aufgelöst. Es wird mit überschüssigem Zinkoxid vermischt. Die resultierende Lösung wird filtriert und gefriergetrocknet. Tabelle 6 zeigt die Elementaranalyse.

Beispiel 64

Herstellung der Mischsalze aus der neutralen S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Verbindung



[0186] Die neutrale Form des Produkts des Beispiels 20 wurde in Wasser aufgelöst. Das gewünschte Reagens wird zugemischt, und es wird gefriergetrocknet. Die Tabelle 7 zeigt die Elementaranalysen, wobei x die Anzahl der Mole von MA, des Metallkations und des Gegenanions angibt.

Beispiel 65

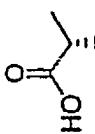
Herstellung der Salze aus der neutralen S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein-Verbindung

[0187] In der folgenden Tabelle 8 sind die Salze, hergestellt aus dem Produkt des Beispiels 1 durch ein Verfahren der in dieser Anmeldung beschriebenen Vielzahl von Verfahren, sowie ihre Elementaranalysen, zusammengestellt. Die Tabelle 8 gibt die Elementaranalyse dieser Salze an, wobei D S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein mit der Formel von $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ repräsentiert und A die empirische Formel der angegebenen Säure und/oder die Gegenionen-Quelle angibt.

Tabelle 1

Formel	Berechnet				Gefunden			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}(\text{HCl})(\text{H}_2\text{O})$	35,10	7,36	15,35	12,95	35,06	7,53	14,90	13,07

Tabelle 2

Säure (R)	Formel	Berechnet				Gefunden			
		C	H	N	S	C	H	N	S
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}=\text{OH}$	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (CH_4SO_3) (H_2O)	32,42	6,95	12,60	19,23	32,09	7,06	12,36	19,67
Methansulfonsäure	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (H_2O)	43,99	6,65	10,26	15,66	43,83	6,75	9,91	14,5
Toluolsulfonsäure	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (H_2O)	40,36	7,70	12,83	9,79	40,79	7,84	12,6	9,68
Milchsäure									

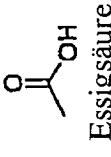
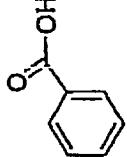
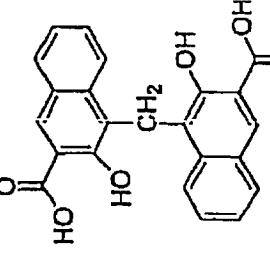
HNO ₃ Salpetersäure	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S HNO ₃ (H ₂ O)	31,99 6,71 18,66 10,67 32,32 5,79 18,32 -
 Essigsäure	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S C ₂ H ₄ O ₂ 1,5(H ₂ O)	39,20 7,90 13,72 10,46 39,19 7,15 13,53 -
 Benzoesäure	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S C ₇ H ₆ O ₂ 1,5(H ₂ O)	48,90 7,11 11,40 8,70 48,93 7,45 11,74 -
 Pamoasäure	C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 0,5(C ₂₃ H ₁₆ O ₆) 1,5(H ₂ O)	53,17 6,41 9,54 7,28 53,65 6,38 9,92 6,92

Tabelle 3

Formel	Berechnet				Gefunden			
	C	H	N	P	C	H	N	P
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}(\text{H}_3\text{PO}_4) \cdot 1,5(\text{H}_2\text{O})$	27,91	6,73	12,20	9,00	27,74	6,03	12,12	8,73
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2(\text{H}_3\text{PO}_4) \cdot 2(\text{H}_2\text{O})$	21,29	6,03	9,31	13,73	20,89	5,64	9,3	13,67

Tabelle 4

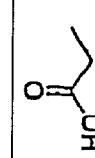
Formel (R)	Berechnet				Gefunden			
	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
CaCl_2	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 0,5(CaCl_2) 1,5(H_2O) (HCl)	28,41	6,26	12,42	20,96	28,42	6,3	12,26
	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ HCl	38,2	6,99	12,15	10,25	38,32	7,16	12,23
Milchsäure								
	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 0,5($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$) HCl 0,5(H_2O)	37,09	6,85	12,98	10,95	37,22	6,68	13,08
Bernsteinsäure								

Tabelle 5

Formel	Berechnet				Gefunden			
	C	H	N	M	Cl	C	H	N
C ₈ H ₁₆ N ₃ O ₂ S Li 2(HCl) 2(H ₂ O)	28,75	6,64	12,57	2,08	21,22	28,05	6,58	12,34
C ₈ H ₁₆ N ₃ O ₂ S Na 2(HCl) 1,5(H ₂ O)	28,16	6,20	12,31	-	20,78	27,71	6,10	12,47
C ₈ H ₁₆ N ₃ O ₂ S K 2(HCl) 2(H ₂ O)	26,23	6,05	11,47	-	19,36	25,75	5,60	11,50

Tabelle 6

Formel/Referenzen	Berechnet				Gefunden			
	C	H	N	Cl	Zn	C	H	N
C ₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 2(HCl) ZnO	25,72	5,13	11,25	18,98	17,50	25,98	4,52	11,57

Tabelle 7

Formel	Berechnet		Gefunden	
	C	H	N	C
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (NaCl) 2(H ₂ O)	30,62	6,75	13,39	30,93
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 0,5(CaCl ₂) 1,5(H ₂ O)	31,84	6,68	13,92	31,59
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (NaCH ₃ SO ₃) 2(H ₂ O)	28,95	6,48	11,25	28,91

Tabelle 8

Säure/Formel	Berechnet			Gefunden		
	C	H	N	C	H	N
L-Weinsäure D * 0,6A * 0,75 H ₂ O	38,59	6,91	12,98	38,67	6,94	12,65
D * 1,0A * 0,5 H ₂ O	38,09	6,39	11,10	38,04	6,43	11,38
D * 1,2A * 2,0 H ₂ O	32,48	5,75	8,88	32,76	5,50	8,96
D * 1,1A * 1,5 H ₂ O	34,37	5,93	9,70	34,51	5,81	9,69
D-Weinsäure D * 0,5A * 0,5 H ₂ O	39,59	6,98	13,85	39,27	7,09	13,34
D * 1,0A * 1,0 H ₂ O	37,20	6,50	10,85	37,85	6,45	10,43
(R)-(-)-Mandelsäure D * 1,0A * 2,5 H ₂ O	49,99	7,87	10,93	49,90	6,92	10,83
(S)(+)-Mandelsäure D * 1,0A * 2,75 H ₂ O	49,41	7,90	10,86	49,38	8,23	10,78

Citronensäure								
D *0,4A *0,8 H ₂ O	40,22	7,08	14,23		40,96	6,87	13,26	
D *1,0A *0,5 H ₂ O *0,1 HOAc *0,015 EtOH	40,19	6,35	9,70		40,32	5,74	9,58	
Schleimsäure				S				
D *0,5A *2,0 H ₂ O	36,66	7,27	11,66		36,46	7,12	11,24	S
D *0,6A *1,0 H ₂ O	40,73	6,84	12,95	9,89	38,09	7,13	12,03	9,30
Maleinsäure								
D *0,5A *1,5 H ₂ O	39,46	7,29	13,81		39,64	6,98	13,01	
Malonsäure								
D *0,5A *1,5 H ₂ O	38,24	7,34	14,08		38,03	7,37	13,89	
Benzoesäure								
D *1,1A *2,75 H ₂ O	50,81	7,90	11,32		50,54	6,39	11,12	
D *1,0A *1,5 H ₂ O	48,90	7,11	11,40		48,93	7,45	11,74	
D *2,4A *1,4 H ₂ O	55,41	6,41	7,82		55,75	6,51	7,52	

Tosylsäure												
D *1,0A *1,5 H ₂ O	45,07	6,82	9,35			45,60	6,55	9,21				
D *2,2A *2,4 H ₂ O	46,36	6,55	6,93			46,76	6,01	6,65				
D *1,0A *1,5 HCl *1,0 H ₂ O	38,81	6,19	9,05	11,46	13,18	38,90	6,37	8,93	11,57	13,80		
D *1,0 *1,0 H ₂ O	43,99	6,65	10,26		15,66	43,83	6,75	9,91		14,50		
D *1,0A- *1,0 Me ₄ N ⁺ *1,0 H ₂ O	47,28	7,94	11,61		13,29	47,39	7,90	10,40		12,91		
D *1,0A *1,0A- *1,0 Me ₄ N ⁺ *1,0 H ₂ O	47,83	6,79	8,58		14,73	47,95	7,25	8,49		14,77		
D *1,2A *1,0 H ₂ O	42,74	6,18	9,84			42,94	5,83	9,34				
D *2,1A *5,0 H ₂ O	38,57	6,22	6,55			38,87	5,75	6,50				

				Br		Br
Bromwasserstoffsäure						
D *1,1A *2,25 H ₂ O 0,3	30,85	7,17	12,55	26,25	30,66	6,95
HOAc	32,01	6,04	14,00	26,62	31,51	6,33
					13,82	12,20
					25,71	26,77
Ethansulfonsäure						
D *1,2A	35,45	6,94	11,96		35,58	6,98
D *2,1A *1,0 H ₂ O	31,27	6,80	8,97		31,85	6,62
					8,45	11,53
D-(+)-Äpfelsäure						
D *0,55A *0,4 H ₂ O	40,80	7,08	13,99		40,66	6,95
					13,40	
1-Adamantanessigsäure						
D *0,91A *3,5 H ₂ O	53,11	9,53	9,88		53,44	8,85
					10,00	
1-Adamantancarbonsäure						
D *0,95A *3,25 H ₂ O	52,57	9,37	9,97		52,61	7,73
					9,92	
Flaviansäure						
D *1,0A *1,0 H ₂ O	39,20	4,57	12,70		11,63	38,80
					3,94	12,35
						11,84

1R-(-)-Camphersulfonsäure D *1,0A *0,75 H ₂ O	46,04	7,51	8,95		13,66	46,12	7,44	8,72	13,66
1S-(+)-Camphersulfonsäure D *1,0A *2,0 H ₂ O	46,48	7,48	9,03		13,79	46,41	7,85	8,74	14,13
2-Mesitylensulfonsäure D *1,0A *1,25 H ₂ O	46,19	7,18	9,50		14,51	45,96	8,54	7,33	14,91
1,5-Naphthalindisulfonsäure D *1,0A *2,0 H ₂ O D *0,6A *1,250 H ₂ O	39,86 40,54	5,25 5,90	7,35 10,13		17,92 17,01	39,65 40,03	4,25 4,60	7,33 10,14	18,77 17,44
1,2-Ethandisulfonsäure D *0,5A *0,5 H ₂ O D *0,5A *1,5 HCl *1,0 H ₂ O D *1,0A *0,8 HCl *1,5 H ₂ O	33,42 27,92 25,79	6,54 6,12 5,80	12,99 10,85 9,02		19,83 16,57 6,09	33,01 27,84 20,66	6,29 5,96 5,76	12,75 11,05 9,58	18,96 16,03 6,08

Sulfonessigsäure D * 1,1A * 1,1 H ₂ O	33,42	5,89	11,69		17,84	31,61	6,04	10,92		17,35
1,3-Propandisulfonsäure D * 0,67A * 1,0 HCl * 1,25 H ₂ O	28,96	6,28	10,12	8,54	18,08	28,72	6,32	10,10	8,96	18,12
D * 0,3A * 1,6 HCl * 1,25 H ₂ O	29,34	6,56	11,40	15,39	14,53	29,17	6,71	11,50	15,48	14,51
L-(+)-Milchsäure D * 1,0A * 1,0 H ₂ O	40,36	7,70	12,83		9,79	40,79	7,84	12,60		9,68
D * 1,0A * 1,0 H ₂ O * 1,0 HCl	38,20	6,99	12,15	10,25		38,32	7,16	12,23	10,81	
Salpetersäure D * 1,0A * 1,0 H ₂ O	31,99	6,71	18,66			32,32	5,79	18,32		

Essigsäure								
D * 1,0A * 1,0 H ₂ O	39,20	7,90	13,72		39,19	7,15	13,53	
D * 1,0A * 1,3 H ₂ O	39,67	7,86	13,88		39,96	7,87	13,69	
D * 1,0A * 0,05 HCl * 2,2 H ₂ O (S-Enantiomeres)	37,41	8,01	13,20	0,56	37,30	7,92	13,17	0,41
Pamoasäure								
D * 0,5A * 1,5 H ₂ O	53,17	6,41	9,54		7,28	53,65	6,38	9,92
								6,92

		P	P	P	P
Phosphorsäure					
D *1,0A *1,5 H ₂ O	27,21	6,73	12,20	9,00	27,74
D *2,0A *2,0 H ₂ O	21,29	6,03	9,31	13,73	20,89
D *1,0A- *2,5 H ₂ O *0,66 HOAc * 1,0 K+	25,44	6,10	9,55		25,27
D *1,0A- *2,0 H ₂ O *0,33 HOAc * 1,0 Na+	26,26	6,20	10,68		26,57
D *2,0A- *0,2 H OAc * 1,0 Ca++	19,96	4,35	8,31		20,14
D *1,0A- *2,2 HCl *1,0 H ₂ O *0,66HOAc * 1,0 Ca++	21,18	4,93	9,26		21,20
D *2,0A---*3,0 H ₂ O *1,0 HOAc * 2,0 Ca++	14,37	2,77	5,03		14,13
D *2,0A---*2,2 HCl *2,0 H ₂ O *0,66HOAc * 3,0 Ca++	14,88	3,62	6,51		15,09
					3,85
					6,23

Bernsteinsäure								
D *0,5 A *0,5 H ₂ O *1,0 HCl	37,09	6,85	12,98	10,95		37,22	6,68	13,08
D *0,5 A *0,5 H ₂ O *1,0 HCl	39,99	7,40	12,33			40,35	7,11	11,76
D *1,0A *1,5 H ₂ O (S-Enantiomeres)	39,55	7,19	11,53			39,24	6,04	11,41
Natriumchlorid								
D *1,0A *2,0 H ₂ O	30,62	6,75	13,39			30,93	6,39	13,27
Calciumchlorid								
D *0,5 A *1,5 H ₂ O	31,84	6,68	13,92			31,59	6,57	13,73
D *0,5 A *2,5 H ₂ O	29,09	5,19	12,72			28,40	6,35	10,70
D-a-Galacturonsäure								
D *1,0A *1,75 H ₂ O	37,84	7,00	9,57			7,61	37,86	7,10
								9,60
								7,61

Schwefelsäure								
D *1,0 A-*2,0 H ₂ O *1,0 K+	24,75	5,68	10,90		16,00	24,54	5,66	10,73
D *0,5 A *1,5 H ₂ O	32,58	7,23	14,75		16,42	32,53	7,17	14,23
D *1,0 A--*2,0 CN3H6+*1,5 H ₂ O	25,97	6,97	27,25		13,86	26,12	6,44	27,32
D *1,5 A--*0,0 CN3H6+*0,75 H ₂ O	30,50	7,39	23,71		13,57	30,94	6,71	23,87
(S)-Glycerinsäure								
D *0,5A *1,5 H ₂ O	37,49	7,44	11,92		9,10	37,49	7,31	11,73
L-(-)-Äpfelsäure								
D *1,0 A *1,33 H ₂ O	38,20	6,85	11,15			38,37	6,51	11,09
D *0,5 A *1,75 H ₂ O	37,92	7,48	13,22			37,92	7,88	13,03
L-Ascorbinsäure								
D *1,0A *2,2 H ₂ O	38,65	6,81	9,66			38,91	6,80	9,43

3-(N-Morpholino)propan-sulfonat D *1,0A *2,5 H ₂ O	38,04	7,87	11,83		38,41	8,12	11,64	
L-Cysteinsäure D *0,5A *2,3 H ₂ O	30,73	6,71	13,03		30,91	7,05	12,98	
(4S)-Hydroxy-L-prolin D *1,0A *0,3 H ₂ O	44,89	7,53	15,74		44,29	7,60	15,91	
Cyclopropan-1,1-dicarbonsäure D *1,0A *1,3 H ₂ O	41,88	6,92	11,27		42,02	6,68	10,83	
D *0,5A *1,5 H ₂ O	40,50	7,45	13,48		40,70	7,10	12,98	
2,2-Dimethylmalonsäure D *1,0A *2,2 H ₂ O	39,93	7,58	10,75		39,88	7,37	10,37	
D *0,5A *1,8 H ₂ O	39,68	7,80	13,22		40,10	7,81	13,38	

Ethanolamin D *0,5 A *1,3 H ₂ O *2,0 HCl	31,73	7,67	14,80	18,73	31,41	7,60	15,00	19,12
Ethyldiamin D *0,5 A *1,2 H ₂ O *2,0 HCl	32,12	7,92	18,73	18,96	31,90	9,19	18,08	19,11
D,L-Asparaginsäure D *1,0 A *1,8 H ₂ O *0,4 HOAc	37,60	7,20	13,70		37,59	7,66	13,73	
D-Glutaminsäure D *1,0 A *1,8 H ₂ O *0,3 HOAc	39,18	7,45	13,44		39,47	7,52	13,29	
Quadratsäure D *1,0A *0,5 H ₂ O D *0,5A *0,75 H ₂ O	42,10	5,89	12,27	9,37	42,29	5,72	12,73	9,42
	41,44	6,78	14,50	11,06	41,43	6,56	14,16	10,85

..

Fumarsäure D *1,0 A *2,5 H ₂ O *2,5 EtOH	41,20	8,34	8,48			41,99	8,33	8,58
1-Hydroxy-2-naphthoësäure D *1,2 A *1,0 H ₂ O *1,0 EtOH	54,72	6,85	8,25			54,32	6,08	8,31
1-Hydroxy-2-naphthalinsulfonsäure D *0,65 A *2,4 H ₂ O	43,42	6,58	10,48			51,01	6,53	10,39
2-Carboxyethylphosphonsäure D *1,1A *1,25 H ₂ O *1,0 CaCl ₂	29,08	5,87	9,00			29,34	5,83	8,70
D *1,5A *1,0 H ₂ O D *1,5A *0,75 H ₂ O *1,0 LiCl	33,15	6,49	9,64			33,17	6,56	9,28
	29,65	5,77	8,30			29,66	5,71	8,84

Phosphonoessigsäure							
D *0,5A *2,5 H ₂ O	32,58	6,83	12,66		32,16	6,73	13,33
D *2,0A *1,0 H ₂ O	27,86	6,12	8,12		27,76	5,56	8,40
Phenylphosphonsäure							
D *1,0 A *0,5 H ₂ O	43,52	6,52	10,87		43,90	6,78	10,12
L-Pyroglutaminsäure							
D *1,0 A *1,2 H ₂ O	42,20	7,19	15,15		42,35	7,10	15,01
HPF ₆							
D *1,0 A *0,5 H ₂ O	26,31	4,97	11,23		26,63	5,10	10,64

Biologische Daten

[0188] Die folgenden Assays wurden durchgeführt, um die Hemmaktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber der Stickstoffmonoxid-Synthase zu demonstrieren und um die verwendbaren pharmakologischen Eigenschaften zu demonstrieren.

Citrullin-Assay für die Stickstoffmonoxid-Synthase

[0189] Die Aktivität der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) kann dadurch gemessen werden, dass die Umwandlung von L-[2,3-³H]-Arginin zu L-[2,3-³H]-Citrullin (Bredt und Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87,

682–685, 1990, und Moore et al., J. Med. Chem., 39, 669–672, 1996) verfolgt wird. Human induzierbare NOS (hiNOS), Human-endotheliale konstitutive NOS (hecNOS) und humane neuronal konstitutive NOS (hncNOS) wurden jeweils aus der aus Humangewebe extrahierten RNA kloniert. Die cDNA für die humane induzierbare NOS (hiNOS) wurde aus der λ cDNA-Bibliothek, erstellt aus RNA, extrahiert aus einer Colon-Probe aus einem Patienten mit Colitis ulcerosa, isoliert. Die cDNA für die humane endotheliale konstitutive NOS (hecNOS) wurde aus einer λ cDNA-Bibliothek, erstellt aus RNA, extrahiert aus humanen umbilicalen endothelialen Venenzellen (HUVEC), isoliert, und die cDNA für die humane neuronale konstitutive NOS (hncNOS) wurde aus der λ cDNA-Bibliothek, erstellt aus RNA, extrahiert aus humanem Cerebellum, das aus einem Leichnam erhalten worden war, isoliert. Die rekombinierten Enzyme wurden in Sf9-Insektenzellen unter Verwendung eines baculovirösen Vektors exprimiert (Rodi et al., in The Biology of Nitric Oxide Pt. 4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., Hrsg.: Portland Press Ltd.: London, 1995; S. 447–450). Die Enzymaktivität wurde aus löslichen Zellextrakten isoliert und teilweise durch eine Chromatographie mit DEAE-Sepharose gereinigt. Zur Messung der NOS-Aktivität wurden 10 μ l Enzym zu 40 μ l 50 mM Tris (pH 7,6) in Gegenwart oder in Abwesenheit der Testverbindungen gegeben, und die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 μ l eines Reaktionsgemisches, enthaltend 50 mM Tris (pH 7,6), 2,0 mg/ml Rinderserumalbumin, 2,0 mM DTT, 4,0 mM CaCl₂, 20 μ M FAD, 100 μ M Tetrahydrobiopterin, 0,4 mM NADPH und 60 μ M L-Arginin, enthaltend 0,9 μ Ci L-[2,3-³H]-Arginin, initiiert. Die Endkonzentration des L-Arginins bei dem Assay betrug 30 μ M. Für die hecNOS oder die hncNOS wurde Calmodulin zu einer Endkonzentration von 40–100 nM zugesetzt. Nach 15-minütiger Inkubation bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe von 400 μ l einer Suspension (1 Teil Harz, 3 Teile Puffer) eines Kationenaustauscherharzes mit der Bezeichnung Dowex 50WX-8 in einem Abbruchpuffer, enthaltend 10 mM EGTA, 100 mM HEPES, pH 5,5 und 1 mM L-Citrullin, abgebrochen. Nach dem Zumischen des Harzes wurde das Gemisch absetzen gelassen, und die Bildung von L-[2,3-³H]-Citrullin wurde dadurch bestimmt, dass aliquote Teile des überstehenden Produkts mit einem Flüssigszintillationszähler gezählt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 als die IC₅₀-Werte der Verbindungen für hiNOS, hecNOS und hncNOS zusammengestellt.

In vivo-Assay

[0190] Ratten wurden durch eine intraperitoneale Injektion von 1–12,5 mg/kg Endotoxin (LPS) mit oder ohne orale Verabreichung der Hemmstoffe für die Stickstoffmonoxid-Synthase behandelt. Die Plasmanitrit/Nitrat-Spiegel wurden 5 Stunden nach der Behandlung bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verabreichung der Hemmstoffe für die Stickstoffmonoxid-Synthase den Anstieg der Plasmanitrit/Nitrat-Spiegel verringert, was ein verlässlicher Indikator für die Produktion von Stickstoffmonoxid, induziert durch das Endotoxin, ist.

Rohzellen-Nitrit-Assay

[0191] RAW 264.7-Zellen wurden auf eine Gewebekultur auf einer Platte mit 96 Vertiefungen, die über Nacht (17 h) in Gegenwart von LPS gezüchtet worden war, zur Konfluenz aufgebracht. Eine Reihe von 3–6 Vertiefungen wurde unbehandelt belassen, und sie diente als Kontrolle für die Subtraktion des nicht-spezifischen Hintergrunds. Die Medien wurden aus jeder Vertiefung entfernt, und die Zellen wurden zweimal mit einer Kreb-Ringers-Hepes-Lösung (25 mM, pH 7,4) mit 2 mg/ml Glucose gewaschen. Die Zellen wurden dann auf Eis aufgegeben und mit 50 μ l Puffer, enthaltend L-Arginin (30 μ M) +/- Hemmstoffe, 1 h lang inkubiert. Der Assay wurde dadurch initiiert, dass die Platte in einem Wasserbad 1 h auf 37°C erwärmt wurde. Die Produktion des Nitrits durch intrazelluläres iNOS verläuft linear mit der Zeit. Zur Beendigung des zellulären Assays wird die Platte mit den Zellen auf Eis aufgebracht, und der Nitrit-enthaltende Puffer wird entfernt. Es wird auf Nitrit analysiert, wobei die zuvor publizierte Fluoreszenzbestimmung für Nitrit verwendet wurde. T. P. Misko et al., Analytical Biochemistry, 214, 11–16 (1993).

Explantat-Assay von menschlichem Knorpel

[0192] Knochenstücke wurden zweimal mit Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung von Dulbecco (GibcoBRL) und einmal mit dem Modified Eagles-Medium von Dulbecco (GibcoBRL) gespült und in eine Petrischale mit Phenol-rot-freiem Minimum Essential Medium (MEM) (GibcoBRL) eingegeben. Die Knorpel wurden zu kleinen Explantaten mit einem Gewicht von ungefähr 15–45 mg zerschnitten, und ein oder zwei Explantate pro Vertiefung wurden auf Kulturplatten mit entweder 96 oder 48 Vertiefungen mit 200–500 μ l Kulturmedien pro Vertiefung aufgebracht. Die Kulturmedien waren entweder eine handelsübliche Modifizierung des Minimum Essential Medium (Eagle) mit Earle's Salzen (GibcoBRL), hergestellt ohne L-Arginin, ohne L-Glutamin und ohne Phenol-rot, oder eine handelsübliche Modifikation von Serumlosem Neumann- und Tytell (GibcoBRL)-Medium, hergestellt ohne L-Arginin, ohne Insulin, ohne Ascorbinsäure, ohne L-Glutamin und ohne Phenol-rot. Beide Materialien wurden vor dem Gebrauch mit 100 μ M L-Arginin (Sigma), 2 mM L-Glutamin, 1 × HL-1-Supplement

(Bio Whittaker), 50 mg/ml Ascorbinsäure (Sigma) und 150 pg/ml rekombinanter humaer IL-1 β (RD Systems) supplementiert, um die Stickstoffmonoxid-Synthase zu induzieren. Die Verbindungen wurden dann in aliquoten Portionen mit 10 μ l zugegeben, und die Explantate wurden 18–24 h lang bei 37°C mit 5% CO₂ inkubiert. Der tagalte Überstand wird verworfen und durch frisches Kulturmedium, das rekombinantes humaer IL-1 β und Verbindung enthält, ersetzt und für weitere 20–24 Stunden inkubiert. Das überstehende Produkt wurde durch fluorimetrischen Assay (Misko et al., Anal. Biochem., 214, 11–16, 1993) auf Nitrit analysiert. Alle Proben wurden vierfach behandelt. Nicht-stimulierte Kontrollproben wurden in Medien in Abwesenheit von rekombinanter humaer IL-1 β gezüchtet. Die IC₅₀-Werte (Tabelle 1) wurden dadurch erhalten, dass die prozentuale Hemmung der Nitrit-Produktion bei sechs unterschiedlichen Konzentrationen der Hemmstoffe aufgetragen wurden.

[0193] Die Tabelle 9 zeigt Beispiele für die biologische Aktivität einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen.

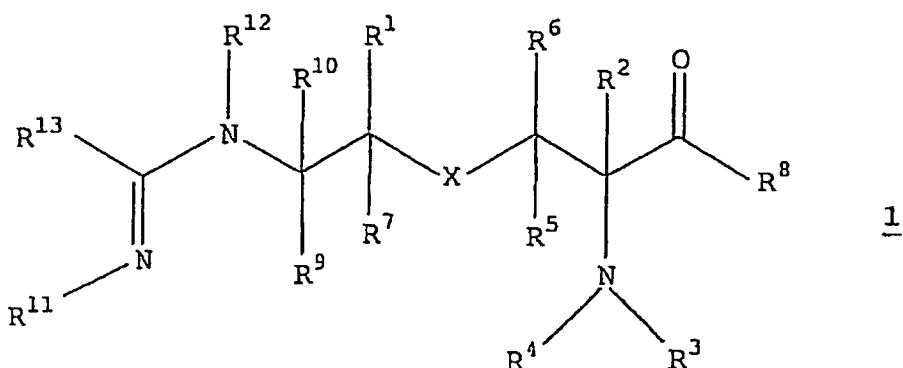
Tabelle 9. Biologische Aktivität. Die Werte stellen Mittelwerte aller Experimente und aller untersuchten Ansätze dar.

Beispiel-Nr. der Verbindung	hiNOS IC ₅₀ (μ M)	hecNOS IC ₅₀ (μ M)	hncNOS IC ₅₀ (μ M)	Humane Knorpel-IC ₅₀ (μ M)
Beispiel 1	3,1	77	15	0,7
Beispiel 2	4,4	302	58	8,2
Beispiel 3*	74	266	86	
Beispiel 4*	197	1100	536	
Beispiel 7	3,4	78	17	
Beispiel 11	0,9	26	6,0	
Beispiel 16	7,2	>100	36	0,7
Beispiel 18	12	>100	181	
Beispiel 19	12	1080	220	

* Nur für Referenz- und/oder Vergleichszwecke angegeben.

Patentansprüche

1. Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, wobei die Verbindung eine Struktur, entsprechend der Formel 1:



hat, worin:

X aus der Gruppe, bestehend aus -S-, -S(O)- und -S(O)₂- ausgewählt ist;

R² aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl und C₁-Alkoxy-C₁-alkyl, ausgewählt ist;

R⁸ für -OR¹⁴ steht; und R³ für -H steht;

R⁴ für -H steht;

R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ für -H stehen;

R⁹ und R¹⁰ für -H stehen;

R¹¹ für -H steht und R¹² für -H steht;

R¹³ für C₁-Alkyl steht; und

R¹⁴ für -H steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei X für S steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegt.

4. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 3, das mindestens ein anionisches Gegenion aufweist, wobei das anionische Gegenion aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenid, einem Carboxylat, einem Sulfonat, einem Sulfat, einem Sulfamat, einem Phosphat, einem Phosphonat, einem harzgebundenen Anion und einem Nitrat, ausgewählt ist.

5. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das Halogenid ein Chlorid ist.

6. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Carboxylat ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Formiat, Acetat, Propionat, Trifluoracetat, Succinat, Salicylat, DL-Aspartat, D-Aspartat, L-Aspartat, DL-Glutamat, D-Glutamat, L-Glutamat, Glycerat, Succinat, sterischem DL-Tartrat, D-Tartrat, L-Tartrat, (±)-Mandelat, (R)-(-)-Mandelat, (S)-(+)Mandelat, Citrat, Mucat, Maleat, Malonat, Benzoat, DL-Malat, D-Malat, L-Malat, Hemimalat, 1-Adamantanacetat, 1-Adamantancarboxylat, Flavianat, Sulfo-noacetat, (±)-Lactat, L-(+)-Lactat, D-(–)-Lactat, Pamoat, D-alpha-Galacturonat, Glycerat, DL-Cystat, D-Cystat, L-Cystat, DL-Homocystat, D-Homocystat, L-Homocystat, DL-Cysteatin, D-Cysteatin, L-Cysteatin, (4S)-Hydroxy-L-prolin, Cyclopropan-1,1-dicarboxylat, 2,2-Dimethylmalonat, Squarat, Tyrosinanion, Prolinanion, Fumarat, 1-Hydroxy-2-naphthoat, Phosphonoacetat, Carbonat, Bicarbonat, 3-Phosphonopropionat, DL-Pyroglutamat, D-Pyroglutamat und L-Pyroglutamat, ausgewählt ist.

7. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Sulfonat ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Methansulfonat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Trifluormethylsulfonat, Ethansulfonat, (±)-Camphersulfonat, Naphthalinsulfonat, 1R-(–)-Camphersulfonat, 1S-(+)-Camphersulfonat, 2-Mesitylensulfonat, 1,5-Naphthalindisulfonat, 1,2-Ethandisulfonat, 1,3-Propandisulfonat, 3-(N-Morpholio)propansulfonat, Biphenylsulfonat, Isethionat und 1-Hydroxy-2-naphthalinsulfonat, ausgewählt ist.

8. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Sulfat ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Sulfat, Monokaliumsulfat, Mononatriumsulfat und Hydrogensulfat, ausgewählt ist.

9. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Phosphat ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Phosphat, Dihydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Dikalium-phosphat, Kaliumphosphat, Natriumhydrogenphosphat, Dinatriumphosphat, Natriumphosphat, Calciumphos-phat und Hexafluorophosphat, ausgewählt ist.

10. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Phosphonat ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Vinylphosphonat, 2-Carboxyethylphosphonat und Phenylphosphonat, ausgewählt ist.

11. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein harzgebun-denes Anion ist, das aus der Gruppe, bestehend aus einem Harz, umfassend Polyacrylat, und einem Harz, umfassend sulfoniertes Poly(styroldivinylbenzol), ausgewählt ist.

12. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 4, wobei das anionische Gegenion ein Anion ist, das aus der Gruppe, bestehend aus DL-Ascorbat, D-Ascorbat und L-Ascorbat, ausgewählt ist.

13. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 3, das mindestens ein kationisches Gegenion hat.

14. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 13, wobei das kationische Gegenion aus der Gruppe, bestehend aus einem Ammoniumkation, einem Alkalimetallkation, einem Erdalkalimetallkation, einem Übergangsmetallkation und einem harzgebundenen Kation, ausgewählt ist.

15. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 14, wobei das kationische Gegenion ein Ammoni-

umkation ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Ammonium-, Methylammonium-, Dimethylammonium-, Trimethylammonium-, Tetramethylammonium-, Ethanolammonium-, Dicyclohexylammonium-, Guanidinium- und Ethyldiammoniumkation, ausgewählt ist.

16. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 14, wobei das kationische Gegenion ein Alkalimetallkation ist, das aus der Gruppe, bestehend Lithiumkation, Natriumkation, Kaliumkation und Caesiumkation, ausgewählt ist.

17. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 14, wobei das kationische Gegenion ein Erdalkalimetallkation ist, das aus der Gruppe, bestehend aus Berylliumkation, Magnesiumkation und Calciumkation, ausgewählt ist.

18. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 14, wobei das Übergangsmetallkation ein Zinkkation ist.

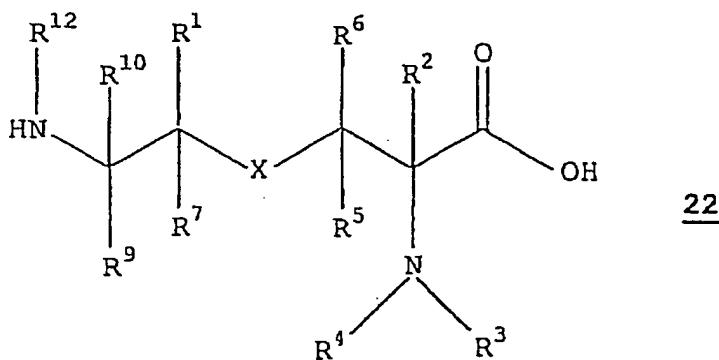
19. Pharmazeutisch annehmbares Salz nach Anspruch 14, wobei das harzgebundene Kation ein kationisch funktionalisiertes Poly(styroldivinylbenzol)harz, ein kationisch funktionalisiertes Polyacrylharz oder ein aminiertes Polyacrylharz ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein, S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-ethyl-L-cystein, S-[2-(1-Iminoethylamino)ethyl]-2-methyl-(D/L)-cystein, (2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfinyl]-2-methylpropionsäure, (2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfonyl]-2-methylpropionsäure.

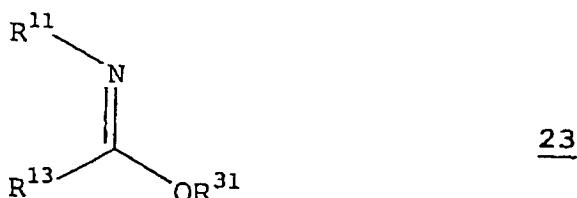
21. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 20 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von mit Entzündungen in Verbindung stehenden Störungen.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei die Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein, S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-ethyl-L-cystein, S-[2-(1-Iminoethylamino)ethyl]-2-methyl-(D/L)-cystein, (2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfinyl]-2-methylpropionsäure, (2R)-2-Amino-3-[[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]sulfonyl]-2-methylpropionsäure, ausgewählt ist.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, wobei die Verbindung eine Struktur hat, die der Formel 1 in Anspruch 1 entspricht, und wobei das Verfahren die Behandlung einer Diaminverbindung mit einer Struktur, entsprechend Formel 22:



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon mit einem Alkylacetimidat mit einer Struktur, entsprechend der Formel 23:



oder einem Salz davon, wobei R³¹ für C₁-C₆-Alkyl steht, umfasst, um die Verbindung, entsprechend der Formel 1, herzustellen.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei R³¹ für C₁-C₃-Alkyl steht.
25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei R³¹ für Ethyl steht.
26. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Behandlung der Diaminverbindung mit der Alkylacetimidatverbindung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26, wobei die Base aus der Gruppe, bestehend aus einem Hydrazin, einem Metallsulfid, einem Metallhydroxid, einem Metallalkoxid, einem Amin, einem Hydroxylamin, einem Metallamidkomplex und einem basischen Harz, ausgewählt wird.
28. Verfahren nach Anspruch 27, wobei das basische Harz ein Polymer-gebundenes Diazabicyclo[4.4.0]dec-2-en ist.
29. Verfahren nach Anspruch 26, wobei die Base ein Amin, ^{ausgewählt} aus der Gruppe, bestehend aus 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, ist.
30. Verwendung einer Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 20 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Schmerzen.
31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei die Schmerzen neuropathische Schmerzen sind.
32. Verwendung nach Anspruch 30 oder 31, wobei die Verbindung S-[2-[(1-Iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen