



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 13 548 T2** 2006.06.22

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 303 501 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 13 548.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/22200**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 958 941.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/008210**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.07.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **31.01.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **23.04.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.06.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/4164** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

C07D 235/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

218273 P **13.07.2000** **US**

259431 P **29.12.2000** **US**

259242 P **02.01.2001** **US**

296435 P **06.06.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

Alteon Inc., Ramsey, N.J., US

(74) Vertreter:

Klunker, Schmitt-Nilson, Hirsch, 80797 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:

**WAGLE, Dilip, Nanuet, US; FANG, Ding, Sheng,
Mount Kisco, US**

(54) Bezeichnung: **CYANOMETHYL-SUBSTITUIERTE THIAZOLIUM- UND IMIDAZOLIUM-VERBINDUNGEN UND BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN IM ZUSAMMENHANG MIT PROTEINALTERUNG**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich u.a. auf Thiazol- und Imidazol-Verbindungen und, bei einem Tier, (i) Verbessern der Elastizität oder Reduzieren der Falten einer Haut, Behandlung (ii) von Diabetes oder Behandlung oder Inhibierung (iii) der Verfärbung von Zähnen, oder Lindern einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen, (iv) ungünstige Folgeerkrankungen von Diabetes, (v) Nierenschäden, (vi) Schäden an Blutgefäßen, (vii) Hypertonie, (viii) Retinopathie, (ix) Schäden an Linsenproteinen, (x) Katarakte, (xi) periphere Neuropathie, (xii) Osteoarthritis, oder (xiii) Schäden an kardiovaskulärem Gewebe aufgrund von Herzversagen, (xiv) Verbessern der myocardialen Elastizität, (xv) Verhindern von Schäden an Geweben in der intraperitonealen Höhle, verursacht durch Kontakt mit erhöhten Konzentrationen von reduzierenden Zuckern, oder (xvi) Behandeln oder Lindern einer der hier beschriebenen Erkrankungen.

[0002] Die Reaktion zwischen Glukose und Proteinen ist seit einiger Zeit bekannt. Maillard beobachtete 1912, dass Glukose oder andere reduzierende Zucker mit Aminosäuren reagieren, um Addukte zu bilden, welche eine Reihe von Dehydratationen und Umlagerungen unterlaufen, um stabile braune Pigmente zu bilden. Weitere Studien legten nahe, dass gespeicherte und wärmebehandelte Nahrungsmittel einer nicht-enzymatischen Bräunung unterliegen, infolge der Reaktion zwischen Glukose und Polypeptiden, was zu Quervernetzungen und verringerter Bioverfügbarkeit führt.

[0003] Es wurde gefunden, dass diese Reaktion zwischen reduzierenden Zuckern und Nahrungsmittel-Proteinen eine parallele in vivo hat. Es wurde gezeigt, dass die nicht-enzymatische Reaktion zwischen Glukose und den freien Aminogruppen auf Proteinen, welche ein stabiles 1-Deoxyketosyl-Addukt bilden, das als Amadori-Produkt bekannt ist, mit Hämoglobin stattfindet, wobei eine Reaktion des Aminoendes der Beta-Kette von Hämoglobin mit Glukose das als Hämoglobin A1c bekannte Addukt bildet. Es wurde gefunden, dass ähnliche Reaktionen mit einer Mehrzahl anderer Körperproteine stattfindet, z.B. Linsenkristalline, Kollagen und Nervenproteine. Siehe auch Bucala et al., "Advanced Glycosylation; Chemistry, Biology, and Implications for Diabetes and Aging", Advances in Pharmacology, Band 23, Seiten 1–34, Academic Press (1992).

[0004] Braune Pigmente mit Fluoreszenz- und Spektraleigenschaften, die jenen der spätstufigen Maillard-Produkte ähneln, wurden auch in vivo beobachtet in Verbindung mit verschiedenen langlebigen Proteinen, z.B. Linsenproteine und Kollagen von gealterten Individuen. Eine altersbezogene lineare Zunahme von Pigmenten wurde bei humanem Dura-Kollagen zwischen den Altern von 20 bis 90 Jahren beobachtet. Interessanterweise kann das Altern von Kollagen in vitro simuliert werden durch Quervernetzen induziert durch Glukose. Glukose-induzierte Kollagenprodukte reagieren mit anderen Proteinen und fangen diese ab, wobei die Theorie gilt, dass dieses Abfangen durch eine Quervernetzungsreaktion stattfindet. Man ist der Ansicht, dass dieser Reaktionstyp verantwortlich ist für die beobachtete Ansammlung von Albumin und Antikörpern in der Nierenbasalmembran. Diese Reaktionsprodukte mit Glukose werden typischerweise bezeichnet als "Endprodukte der fortgeschrittenen Glykosylierung" bzw. "advanced glycosylation endproducts" oder AGE.

[0005] Es wurden Verbindungen identifiziert, welche die Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosylierung inhibieren. Man ist der Ansicht, dass sie durch Reaktion mit einem frühen Glykosylierungsprodukt wirken. Man ist der Ansicht, dass einige dieser Reagenzien wirken durch Aufbrechen von mindestens bestimmten Zuckerderivat-Querverbindungen. Eine der als Inhibitor identifizierten Verbindungen war Aminoguanidin, und weitere Tests bestätigten deren Effizienz.

[0006] Obwohl der mit Aminoguanidin und anderen Verbindungen erreichte Erfolg vielversprechend ist, besteht weiterhin ein Bedürfnis, zusätzliche Inhibitoren zu identifizieren und zu entwickeln, welche die Verfügbarkeit und möglicherweise den Umfang der potenziellen Aktivität und ihrer diagnostischen und therapeutischen Verwendbarkeit vergrößern.

[0007] Nun wurde bei den Studien über AGE-inhibierende oder -umkehrende Verbindungen gefunden, dass diese Verbindungen die Bildung von bioaktiven Verbindungen, z.B. Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren, welche mit einer Anzahl von Indikationen verknüpft sind, inhibieren. Diese Mittel umfassen vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und TGF[beta]. Als Ergebnis wurden eine Anzahl neuer Indikationen zur Behandlung mit Mitteln identifiziert, welche die Bildung von AGE-vermittelten Quervernetzungen inhibieren oder vorzugsweise aufbrechen. Es ist anzunehmen, dass die Effekte, welche gesehen werden, verursacht sind durch das Entfernen von AGE-bezogenen Molekülen, welche einen Stimulus für die Produktion oder Freisetzung dieser Wachstumsfaktoren schaffen. Man ist der Ansicht, dass die Entfernung solcher Moleküle teilweise stattfindet aufgrund der Eliminierung von AGE-bezogenen Quervernetzungen, welche AGE-modifizierte Proteine an Ort und Stelle fixieren. Außerdem verringern derartige Verbindungen die Expression von Kol-

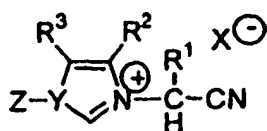
lagen bei Krankheiten, welche mit übermäßiger Kollagenproduktion assoziiert sind. Unabhängig vom Mechanismus werden nur neue Verfahren zur Behandlung einer Mehrzahl von Indikationen geschaffen.

[0008] WO9323402; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; WU, Kai et al.: "Synthesis of fluorinated indolizines and 4H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of fluoroalkenes to N-ylides", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 138:385258 XP002264311 und Synthesis (2003), (1), 35–40; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Evsyukov, Sergey E. et al.: "Synthesis, X-ray structure, and polymerization of 1-vinyl-3-cyanomethylimidazolium chloride", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 135:318775 XP002264312 und Journal of Applied Polymer Science (2001), 82(2), 499–509; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Zhang, Xue-Chun et al.: "Reaction of 1-alkylbenzimidazolium 3-ylides with ethyl 2,2-dihydropolyfluoroalkanoates", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 130:3824 XP002264313 und Tetrahedron (1998), 54(41), 12465–12474; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Hermann, Wolfgang A. et al.: "Heterocyclic Carbenes. 18. Chiral Oxazoline/Imidazoline-2-ylidene Complexes", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 128:257546 XP002264314 und Organometallics (1998), 17(11), 2162–2168; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Washabaugh, Michael W. et al.: "Mechanism of Hydrolysis of C(2)-Methylthiazolium Ions", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 123:313175 XP002264315 und Journal of the American Chemical Society (1995), 117(29), 7657–64; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Washabaugh, Michal et al.: "Thiazolium C(2)-proton exchange: isotope effects, internal return, and a small intrinsic barrier", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 110:57022 XP002264318 und Journal of the American Chemical Society (1989), 111(2), 683–92; Datenbank CA-[Online] Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Washabaugh, Michael et al.: "Thiazolium C(2)-proton exchange: structure-reactivity correlations and the pKa of thiamin C(2)-H revisited", erhalten von STN Datenbank Accession Nr. 109:34362 XP002264319 und Biochemistry (1988), 27(14), 5044–53; "Thiazolium C(2)-proton exchange: Generalbase catalysis, direct proton transfer and acid inhibition", Washabaugh et al., J. Amm. chem. Soc.", Band 111, 1989, 674–638; and "Hydrolysis of Thiamin: Evidence for Rate-Limiting Breakdown of the Tricyclic Dihydrothiachromine Intermediate in Neutral Aqueous Solution. Bioorganic Chemistry", Washabaugh et al., Niioorganic Chemistry, Band 21, 1993, 170–191 (welches sich auf die folgende Formel bezieht), erfordern sämtlich, dass Y 5 ist und Z eine Alkylgruppe aus 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder einer Vinylgruppe.

[0009] WO0027395 und US-A-5853703 erfordern das Vorhandensein einer Oxoethylgruppe.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Die Erfindung bezieht sich u.a. auf eine Verbindung der Formel:



wobei

Y N ist;

Z Allyl, Arylcarbonyl, Amino- oder Alkoxy-carbonylalkyl ist, oder Z der Formel $-\text{CH}(\text{R}^4)(\text{CN})$ entspricht, oder Z $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ist, wobei R^5 (a) eine C_6 - C_{10} -Aryl-Gruppe ist, wobei die Aryl-Gruppe optional durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Nitro- oder C_1 - C_2 -Alkylendioxy-Gruppen substituiert ist, oder (b) eine heterozyklische Gruppe ist, welche 4–10 Ringelemente und 1–3 Heteroatome enthält, welche gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei die heterozyklische Gruppe durch einen oder mehrere Substituenten substituiert werden kann, welche gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Oxo, Alkoxy-carbonylalkyl, Aryl und Alkyl, und wobei der eine oder die mehreren Substituenten durch eine oder mehrere Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiert werden können,

R^1 und R^4 unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl sind, welches optional mit einem oder mehreren Halogen-, Alkyl, Di(Niederalkyl)amino oder Alkoxy-Gruppen substituiert ist; und

R^2 und R^3 sind:

1. unabhängig gewählt von Wasserstoff, Acylamino, Acyloxyalkyl, Alkanoyl, Alkanoylalkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, Alkylamino, (C_1 - C_3)alkylendioxy, Allyl, Amino, ω -Alkylensulfonsäure, Carbamoyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylamino, Halogen, Hydroxy, (C_2 - C_6)hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, Sulfamoyl, Sulfonsäure, Alkylsulfonfyl, Alkylsulfanyl, Alkylthio, Trifluormethyl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, 4-[C_6 oder C_{10}]-Arylpiperidin-1-yl, 4-[C_6 oder C_{10}]-Arylpiperazin-1-yl, Ar {wobei in Übereinstimmung mit den Aromatizitätsregeln Ar ein C_6 oder C_{10} -Aryl

oder ein 5- oder 6-gliedriger Heteroaryl-Ring ist, wobei der 6-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei Stickstoffatome enthält und der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei Stickstoffatome oder ein Schwefel- oder Sauerstoff-Atom und 0 bis 2 N-Atome enthält, wobei jeder Heteroaryl-Ring an ein Benzol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin oder (1,2,3)Triazin fusioniert sein kann (wobei die Ringfusion an einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Ar ist)}, Ar-Alkyl, Ar-O, ArSO₂-, ArSO-, ArS-, ArSO₂NH-, ArNH, (N-Ar)(N-alkyl)N-, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArNH-C(O)- und (N-Ar)(N-alkyl)N-C(O)-; oder

2. mit ihren Ringkohlenstoffen ein C₆- oder C₁₀-fusioniertes aromatisches Ringsystem bilden; oder

3. zusammen mit ihren Ringkohlenstoffen einen C₅-C₇-fusionierten Cycloalkyl-Ring mit bis zu zwei Doppelbindungen, einschließlich der fusionierten Doppelbindung des -olium oder -onium enthaltenden Rings, wobei der Cycloalkyl-Ring durch eines oder mehrere der Gruppe substituiert werden kann, die besteht aus Alkyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Aminocarbonyl, Carboxy, Fluoro bzw. Oxo-Substituenten [in einer Ausführungsform, gemeinsam mit ihren Ringkohlenstoffen einen C₅-C₇, fusionierten Cycloalkylring mit bis zu zwei Doppelbindungen bilden, einschließlich der fusionierten Doppelbindung des -olium oder -onium enthaltenden Rings, wobei der Cycloalkyl-Ring durch eines oder mehrere der Gruppe substituiert werden kann, die besteht aus Alkyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Aminocarbonyl, Carboxy, Fluoro bzw. Oxo-Substituenten]; oder

4. zusammen mit ihren Ringkohlenstoffen bilden sie einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring, wobei der 6-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome enthält und der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome oder ein Atom O oder S und 0 bis 2 N-Atome enthält, wobei jeder Heteroaryl-Ring optional substituiert werden kann mit einem oder mehreren 1-Pyrrolidinyl-, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperazin-1-yl, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperidin-1-yl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Halogen oder (C₁-C₃)Alkylendioxy-Gruppen [in einer Ausführungsform, gemeinsam mit ihren Ringkohlenstoffen einen 5 oder 6 gliedrigen Heteroarylring bilden, wobei der 6-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome enthält und der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome oder ein Atom O oder S und 0 bis 2 N-Atome enthält, wobei jeder Heteroaryl-Ring optional substituiert werden kann mit einer oder mehreren Halogen oder (C₁-C₃)Alkylendioxygruppen]; oder

5. gemeinsam mit ihren Ringkohlenstoffen bilden sie einen 5- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, wobei der Heterozyklus aus Ringatomen besteht, die aus der Gruppe gewählt sind, bestehend aus Kohlenstoff, Stickstoff und S(O)_n, wobei n = 0, 1 oder 2; und

in einer bevorzugten Ausführungsform R₂ und R₃ unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder gemeinsam eine Alkylbrücke von 3 bis 4 C-Atomen bilden; und

X ein biologisch oder pharmazeutisch brauchbares Anion ist,

wobei optional Aryl oder Ar zusätzlich zu jeglichen spezifisch erwähnten Substitutionen mit einem oder mehreren Substituenten substituiert werden kann, der (die) gewählt ist (sind) von der Gruppe bestehend aus Acyl-amino-acyloxyalkyl, Alkanoyl, Alkanoylalkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, Alkyl-amino, (C₁-C₃)Alkylendioxy-alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, ω-Alkylensulfonsäure, Alkylthio, Allyl, Amino, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₂-C₆)Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, Sulfamoyl, Sulfonsäure, 1-Pyrrolidinyl, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperazin-1-yl, 4[C₆ oder C₁₀]Arylpiperidin-1-yl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl; und Heterozyklen, bis auf jene von Ar, zusätzlich zu jeglicher spezifisch erwähnter Substitution substituiert werden können mit Acylamino, Alkanoyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, Alkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylthio, Amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, Carboxy, Dialkylamino, Fluoro, Fluoralkyl, Difluoralkyl, Hydroxy, Mercapto, Sulfamoyl oder Trifluormethyl, [wobei in einer Ausführungsform Aryl oder Ar zusätzlich zu jeglicher spezifisch erwähnter Substitution substituiert werden kann mit einem oder mehreren Substituenten, gewählt aus der Gruppe bestehend aus Acylamino, Acyloxyalkyl, Alkanoyl, Alkanoylalkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, (C₁-C₃)Alkylendioxy Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, ω-Alkylensulfonsäure, Alkylthio, Allyl, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl-, Carboxy, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₂-C₆)hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, Sulfamoyl, Sulfonsäure.

[0011] In einer Ausführungsform ist R¹ Wasserstoff. In einer weiteren ist R Wasserstoff. In einer Ausführungsform ist Z Arylcarbonyl, Amino oder Alkoxy-carbonylalkyl, oder Z entspricht der Formel -CH(R)⁴(CN), oder Z ist -CH₂C(=O)R⁵, wobei R⁵ eine C₆-C₁₀ Arylgruppe ist, wobei die Arylgruppe optional substituiert ist mit einem oder mehreren Alkyl, Alkoxy, Halogen, Dialkylamino, Hydroxy, Nitro oder C₁-C₂ Alkylendioxy-Gruppen oder Z ist Arylcarbonyl, Amino oder Alkoxy-carbonylalkyl, oder Z entspricht der Formel -CH(R⁴)(CN) [wobei in einer Ausführungsform Heterozyklen, bis auf jene von Ar, zusätzlich zu jeglicher spezifisch erwähnter Substitution substituiert werden können mit Acylamino, Alkanoyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylthio, Amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, Carboxy, Fluoro, Fluoralkyl, Difluoralkyl, Hydroxy, mercapto, Sulfamoyl oder Trifluormethyl].

[0012] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung

zung geschaffen, welche eine Verbindung der vorliegenden Erfindung zusammen mit einem pharmazeutisch brauchbaren Trägermittel aufweist.

Detaillierte Beschreibung

[0013] Unter anderem wird zur Verfügung gestellt die Verwendung von einer oder mehreren Verbindungen der Formel 1 zur Zubereitung eines Arzneimittels für ein Tier für (i) Verbessern der Elastizität oder Reduktion der Falten einer Haut, (ii) Behandeln von Diabetes oder Behandeln oder Inhibieren (iii) der Verfärbung von Zähnen, oder Lindern einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen: (iv) ungünstige Folgeerkrankungen von Diabetes, (v) Nierenschäden, (vi) Schaden an Blutgefäßen, (vii) Hypertonie, (viii) Retinopathie, (ix) Schäden an Linsenproteinen, (x) Katarakte, (xi) periphere Neuropathie, (xii) Osteoarthritis, (xiii) Verbessern myocardialer Elastizität oder (xiv) Lindern von Schäden an Geweben in der intraperitonealen Höhe, verursacht durch Kontakt mit erhöhten Konzentrationen von reduzierenden Zuckern. Die Verbindungen können außerdem verwendet werden, um eine der unten beschriebenen Indikationen zu behandeln oder zu lindern.

Bestimmte fibrotische Erkrankungen

[0014] Unter den Indikationen, welche mit der Erfindung behandelt werden können, sind eine Anzahl von Indikationen, welche verknüpft oder verbunden mit der Bildung von übermäßigem Kollagen sind. Unter diesen können eine Anzahl von Indikationen als fibrotische Erkrankungen bezeichnet werden.

[0015] Solche fibrotischen Erkrankungen umfassen systemische Sklerose. Gemischte Bindegewebserkrankungen, Fibrodysplasie, fibrozystische Erkrankungen, Sarkoidose, Myositis (z.B. Polymyositis, primäre idiopathische Polymyositis, Polymyositis der Kindheit, Dermatomyositis, Dermatomyositis der Kindheit, primäre idiopathische Dermatomyositis beim Erwachsenen, Einschlusskörpermyositis, Polymyositis oder Dermatomyositis, verbunden mit malignen Tumoren). Dermatomyositis kann assoziiert sein mit fibrotischen oder hypertrophischen Aspekten, einschließlich fibrotischer Alveolitis und pulmonarer Fibrose. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, solche Erkrankungen wie Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern. Der Begriff Lindern umfasst die Verringerung der Progressionsrate einer Krankheit.

[0016] Unter diesen fibrotischen Erkrankungen sind Erkrankungen, welche eine manifest fibrotische vaskuläre intimale Hypertrophie haben. Diese Erkrankungen umfassen Vaskulitis (einschließlich Koronararterien-Vaskulitis), Polyarteritis nodosa oder temporale Arteritis. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, vaskuläre intimale Hypertrophie in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

[0017] Diese fibrotischen Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie der Haut und/oder des Muskelgewebes aufweisen. Diese Erkrankungen umfassen Skleroderma, eosinophile Fasciitis, discoide Läsionen, welche mit Lupus oder discoidem Lupus assoziiert sind oder chirurgische Adhäsionen. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, solche Indikationen oder Hypertrophie oder Fibrose der Haut oder des Muskelgewebes behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

[0018] Solche fibrotischen Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie des Nervengewebes haben. Diese Erkrankungen umfassen Cerebrosklerose, annuläre Sklerose, diffuse Sklerose und Lobarsklerose. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose von Nervengewebe in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

[0019] Diese fibrotischen Erkrankungen umfassen ferner fibrotische Lungenerkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie oder Fibrose von Lungengewebe haben. Diese Erkrankungen umfassen Pulmonarfibrose (oder interstitielle Lungenerkrankung oder interstitielle Pulmonarfibrose), idiopathische Pulmonarfibrose, das fibrotische Element von Pneumoconiosis (welches assoziiert ist mit Umweltrisiken, z.B. Rauchen, Asbest, Baumwollflusen, Steinstaub, Minenstaub und andere Partikel), pulmonäre Sarkoidose, fibrosierende Alveolitis, das fibrotische oder hypertrophische Element von zystischer Fibrose, chronische Atemwegserkrankung, Adult respiratory distress syndrome und Emphysema. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie und Fibrose in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

[0020] Solche fibrotischen Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie oder Fibrose von Prostata, Leber, der Pleura (z.B. Pleurisie, pleurale Fibrose) oder der Bauchspeicheldrüse haben. Diese Erkrankungen umfassen benigne (gutartige) Prostatahypertrophie (BPH) und Leberfibrose. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche die Erfindung verwenden, solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

[0021] Die fibrotischen Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie oder Fibrose der Darmwand haben, z.B. entzündliche Darmerkrankungen, einschließlich Morbus Crohn. Es wird erwartet, dass Behandlungen, welche diese Erfindung verwenden, solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose in solchen Erkrankungen behandeln, verhindern, reduzieren oder lindern.

Arteriosklerose. Arteriosklerose. Stiff Vessel Disease, periphere vaskuläre Erkrankungen, Koronarherzerkrankungen, Schlaganfall Myocardinfarkt Cardiomyopathien. Restenose

[0022] Arteriosklerose ist eine Krankheit, die gekennzeichnet ist durch Verdickung, Verhärtung und Verlust an Elastizität in arteriellen Wänden, wovon Atherosklerose ein Subtyp ist. Arteriosklerose wiederum fällt in die Gruppe der Gefäßsteifigkeitserkrankungen (stiff vessel diseases). Ohne sich auf die Theorie einzuschränken, ist man der Ansicht, dass Schäden an Blutgefäßen bei diesen Erkrankungen verursacht werden durch Schäden durch AGE, entweder durch Proteinquervernetzung oder durch Stimulierung bioaktiver Verbindungen oder durch beides. Dementsprechend werden die ersten Verbindungen verwendet, um Gefäßsteifigkeitserkrankungen, einschließlich Arteriosklerose und Atherosklerose zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Periphere vaskuläre Erkrankungen sind eine Indikation, welche sich mit Atherosklerose überschneidet, welche aber auch Erkrankungen abdeckt, von denen angenommen wird, dass sie eine stärkere inflammatorische Komponente aufweisen. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um periphere vaskuläre Erkrankungen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Die koronare Herzerkrankung ist eine Form von Atherosklerose der Koronararterien. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um die Koronarherzerkrankungen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

[0023] Wenn das Herz Blut in das vaskuläre System pumpt, hilft die Fähigkeit der Arterien zu expandieren, das Blut durch den Körper zu schieben. Wenn Arterien steif werden, wie sie es im natürlichen Alterungsprozess werden, wird die Expansionsfähigkeit der Arterien verringert, und das hat auch Konsequenzen für das Herz. Das Herz muss härter arbeiten, um das Blut in die steifen Arterien zu pumpen und hypertrophiert schließlich (nimmt an Größe zu), um dies zu erreichen. Ein hypertrophes Herz ist eine ineffiziente Pumpe, und dies ist eine der Erkrankungen, welche zu kongestiver Herzinsuffizienz/kongestivem Herzversagen führen. Eine Verbindung, von der angenommen wird, dass sie den gleichen Mechanismus nutzt wie Verbindungen der Erfindung, 3 [2-Phenyl-2-oxoethyl]-4,5-dimethyl-thiazoliumsals, zeigte eine Fähigkeit, die Steifigkeit von Arterien in klinischen Versuchen der Phase IIa umzukehren, gemessen durch das Verhältnis von Schlagvolumen (ml) zu Pulsdruck (mm Hg). Der potenzielle klinische Nutzen besteht darin, den Aufwand zu verringern, welchen das Herz erbringen muss, um Blut durch den Körper zu transportieren. Man ist auch der Ansicht, dass dieser Effekt dazu beiträgt, Hypertrophie und anschließende Ineffizienz des Herzens zu verhindern, welche zu kongestiver Herzinsuffizienz beiträgt.

[0024] Schlaganfall ist eine kardiovaskuläre Erkrankung, welche auftritt, wenn Blutgefäße, welche Blut (Sauerstoff und Nährstoffe) zum Hirn transportieren, platzen oder durch ein Blutgerinnsel oder ein anderes Partikel verstopft werden. Nervenzellen im betroffenen Bereich des Hirns sterben innerhalb von Minuten von Sauerstoffentzug ab, und Verlust an Nervenzellfunktion ist gefolgt von einem entsprechenden Verlust körperlicher Funktionen. Von den vier Haupttypen von Schlaganfall werden zwei durch Blutgerinnsel oder andere Partikel verursacht. Die ersten beiden sind die meist verbreitetsten Formen von Schlaganfall, welche ca. 70 bis 80% aller Schlaganfälle bilden.

[0025] Blutgerinnsel bilden sich üblicherweise in Arterien, welche durch Atherosklerose beschädigt sind. Wenn aufgrund der Scherkräfte von Blut, welches über eine unebene, steife Abdeckung auf dem (Plaque-)Belag strömt, der Belag abreißt, finden thrombotische Prozesse an der "Verletzungsstelle" statt. Infolgedessen können sich Gerinnsel bilden. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um das Schlaganfallrisiko in Patienten zu behandeln, zu verringern oder zu lindern, welche bereits an Schlaganfällen gelitten haben oder irgendwie anders als Risiko identifiziert wurden.

[0026] Die ersten Verbindungen können auch verwendet werden, um periphere vaskuläre Erkrankungen und

periartikuläre Steifigkeit zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

[0027] Behandlung mit den ersten Verbindungen unmittelbar nach einem Herzinfarkt kann verwendet werden, um die Größe des Myokardinfarkts zu reduzieren, der aus dem Herzinfarkt resultiert. Diese Behandlung wird vorzugsweise innerhalb von sechs Stunden nach dem Herzinfarkt durchgeführt und, stärker bevorzugt, innerhalb von drei Stunden. Während die im Folgenden diskutierten Dosen bei dieser Indikation verwendet werden können, z.B. eine Dosis von 0,01 bis 4,0 mg/kg oral verabreicht oder 0,01 bis 2,0 mg/kg intravenös verabreicht, vorzugsweise innerhalb der oben bezeichneten Zeitspanne, umfassen. Bevorzugte Verabreichungsrouten umfassen i.v. Injektion oder i.v. Infusion. Danach können optionale Ergänzungsverabreichungen mit den im Folgenden beschriebenen Dosen gemacht werden.

[0028] Atherosklerose ist eine Erkrankung, welche die Ablagerung von Blutfetten als Belag in den Arterien im Körper aufweist. In Koronararterien führt das Ansammeln von Belag progressiv zu reduzierter koronarer Strömung, wobei Verstopfung der Arterien ein fokales Absterben von Herzgewebe (Myokardinfarkt, Herzinfarkt) verursacht. Falls die Menge an Gewebe, welche abstirbt, groß genug ist, folgt der Tod. In einem Versuch der Phase IIa erhöhte eine Verbindung, von welcher angenommen wird, dass sie durch einen gleichen Mechanismus wie die Verbindungen der Erfindung funktioniert, 3-[2-Phenyl-1-oxoethyl]-4,5-dimethyl-thiazoliumsalz, die Menge an zirkulierenden Triglyceriden (Lipiden). In Übereinstimmung mit dem bekannten Vorhandensein von AGEs im Belag weist dieses Ergebnis darauf hin, dass das Mittel einen Lipid-mobilisierenden Effekt auf den arteriellen Belag hatte. Reduktion lokaler Ablagerungen von Belag sollten schließlich das Risiko an Myokardinfarkt und Tod aufgrund von Herzinfarkt verringern.

[0029] Fibrotische Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche eine manifeste fibrotische Hypertrophie des Herzens aufweisen. Diese Erkrankungen umfassen endomyokardiale Fibrose (wobei Endokard und Subendokard fibrotisch werden, z.B. in manchen Manifestationen der restriktiven Kardiomyopathie), dilatierte kongestive Kardiomyopathie, (eine Erkrankung der Myokardfunktion mit Herzversagen, bei welchem ventrikuläre Dilatation und systolische Dysfunktion vorherrschen), hypertrophe Kardiomyopathie (gekennzeichnet durch ausgeprägte ventrikuläre Hypertrophie mit diastolischer Dysfunktion in Abwesenheit eines Nachlastbedarfs) und andere Kardio-Hypertrophien. Bei dilatierter kongestiver Kardiomyopathie gibt es bei Auftreten typischerweise eine chronische myokardiale Fibrose mit diffusem Verlust von Myozyten. Bei hypertropher Kardiomyopathie ist üblicherweise das interventrikuläre Septum stärker vergrößert als die linke ventrikuläre posteriore Wand (asymmetrische septale Hypertrophie). Es wird erwartet, dass eine Behandlung unter Verwendung der Erfindung solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose in solchen Erkrankungen behandelt, verhindert, reduziert oder lindert.

[0030] Hypertrophien des Herzens können durch in der Technik bekannte Verfahren diagnostiziert und überwacht werden, z.B. Elektrokardiogramm, Echokardiografie oder Magnetresonanzverfahren. Solche diagnostischen Verfahren können insbesondere bei Individuen mit einem Risikofaktor für Hypertrophie verwendet werden, z.B. kongestive Herzinsuffizienz, frühere Herzchirurgie oder Diabetes. Gemäß einem Aspekt umfasst die Erfindung das Identifizieren von Kardio-Hypertrophie unter Verwendung biophysikalischer Diagnostik-Werkzeuge und Verabreichen einer aktiven Verbindung der Erfindung, um solche Erkrankungen bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose bei solchen Erkrankungen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Die Erfindung kann ferner das Überwachen von Kardio-Hypertrophie während des Behandlungsverlaufs mit einer aktiven Verbindung aufweisen.

[0031] Erosion oder Abreißen des Arterienwandbelags kann stattfinden aufgrund der rauen und unregelmäßigen Form des Belags, wenn er sich durch Ablagerung von Lipiden und Invasion von Zellen, z.B. Monozyten und Makrophagen (Schaumzellen) bildet. Wenn Erosion stattfindet, werden Plättchen und andere Komponenten des Blutgerinnungssystems aktiviert, was zur Bildung eines Gerinnsels (Thrombus) führt. Wenn der Thrombus bis zu einem solchen Zustand anwächst, dass die Blutströmung eingeschränkt ist, können starke Angina-attacken auftreten, welche eine instabile Angina charakterisieren. Der Belag bildet unregelmäßige Formen und führt dadurch zu Scherkräften durch die Blutströmung über diese irreguläre Form. Es ist die Irregularität der Belagform, welcher zum Loslösen oder Abreißen des Belags (Plaque) und der anschließenden Invasion reaktiver Zellen führt. Auf der Oberfläche des Belags ist Kollagen, von welchem man annimmt, dass es zur Steifigkeit und der unregelmäßigen Form beiträgt. Ohne sich auf die Theorie zu beschränken, ist man der Ansicht, dass die Reduktion der Quervernetzung einer derartigen steifen Kollagenkappe zu einer reibungsloseren Blutströmung mit einem verringerten Risiko von durch Angina verursachten Abreißen. Dementsprechend werden die ersten Verbindungen verwendet, um instabile Angina zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

[0032] Getreues Weiterleiten des elektrischen Impulses vom Sinoatrialknoten zum Atrioventrikularknoten hängt von der engen Apposition von Myokardzellen ab. Übermäßige Produktion von Kollagen im Herzen, welches beim Altern natürlich auftritt, aber verstärkt bei Diabetes und bei Herzerkrankungen, wie Hochdruck, bewirkt eine Zunahme des Abstands zwischen Myokardzellen, was zu Vorhofflimmern führt. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um Vorhofflimmern zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

[0033] Fibrotische Indikationen umfassen ferner Restenose, was der Prozess des Wiederverschließens von Arterien nach einer Operation zur Öffnung der Arterien, z.B. Ballon-Angioplastie.

Blasenelastizität

[0034] Indikationen, welche mit den ersten Verbindungen behandelt, verhindert, reduziert oder gelindert werden können, umfassen den Verlust der Blasenelastizität. Die Blasenelastizität ist verbunden mit der Frequenz des Urinierens und dem Ausmaß des Harndrangs. Dementsprechend kann die Erfindung verwendet werden, um nicht-obstruktive Uropathie zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern, welches eine Krankheit ist, die gekennzeichnet ist durch eine überaktive Blase, was eine erhöhte Frequenz des Urinierens, einen starken und plötzlichen Harndrang nach sich zieht, welcher auch verbunden sein kann mit unfreiwilliger Harnabgabe (Inkontinenz).

Makuladegeneration

[0035] Der Effekt der ersten Verbindungen bei der Reduktion der Konzentrationen von anderen endogenen bioaktiven Verbindungen, insbesondere VEGF und/oder TGF [beta] liegt vermutlich der Effektivität gegen Makuladegeneration und Ödeme zugrunde. Wiederum ist die Erfindung jedoch nicht auf die Theorie begrenzt. Außerdem kann ein anti-fibrotischer Effekt oder ein weiterer Effekt gegen Gewebhypertrophie eine Rolle spielen. Es wird erwartet, dass eine Behandlung, welche die Erfindung verwendet, Makuladegeneration oder Makula-ödeme behandelt, verhindert, reduziert oder lindert. Gemäß einem Aspekt der Erfindung wird die Behandlung verwendet, um die feuchte Form der Makuladegeneration zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. In der feuchten Form hat das Wachstum von neuen Blutgefäßen einen größeren Anteil an der Krankheit.

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

[0036] ALS ist mit dem Abbau des Systems der Motoneuronen und/oder der posterioren Säule der Wirbelsäule verbunden. Bei ALS-Patienten färben sich diese Strukturen tendentiell mit AGE-reaktiven Antikörpern an. Es wird erwartet, dass eine Behandlung, welche die Erfindung verwendet, ALS behandelt, verhindert, reduziert oder lindert.

Rheumatoide Arthritis. Osteoarthritis, Knochenresorption

[0037] Ohne sich auf die Theorie zu beschränken, ist man der Ansicht, dass die Reduktion der AGE-Akkumulation an den Gelenken, verursacht durch rheumatoide Arthritis oder Osteoarthritis, die Stimulation der Zytokinproduktion reduziert, welche in inflammatorischen Vorgängen der Erkrankung eine Rolle spielen. Es wird erwartet, dass eine Behandlung unter dieser Erfindung rheumatoide Arthritis oder Osteoarthritis behandelt, verhindert, reduziert oder lindert. Es wird ebenfalls angenommen, dass eine Reduktion der AGE-Akkumulation am Knochen die Stimulation der Knochenresorption reduziert. Dementsprechend wird die Erfindung verwendet, um Osteoporose, Knochenverlust oder brüchige Knochen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Dialyse

[0038] Die ersten Verbindungen können verabreicht werden als Teil einer Dialyse-Austauschflüssigkeit, um die Gewebeschäden, welche durch Zucker verursacht werden, die in derartigen Austauschflüssigkeiten vorhanden sind, zu verhindern, zu begrenzen oder zu lindern. Beispielsweise wird erwartet, dass die ersten Verbindungen die Versteifung und Sklerosierung von Peritonealgewebe verhindern, begrenzen oder lindern, welche bei peritonealer Dialyse stattfindet, wie auch die Bildung von neuen Blutgefäßen in der Peritonealmembran verhindern, begrenzen oder lindern. Es wird erwartet, dass die ersten Verbindungen bei Hämodialyse die Versteifung und Sklerosierung von roten Blutzellen und Gefäßen, welche aus der Exposition gegenüber Zuckern resultiert, welche während Dialyse in Blut ausgetauscht werden, verhindern, begrenzen oder lindern. Austauschflüssigkeiten für peritoneale Dialyse enthalten typischerweise 10 bis 45 g/l reduzierenden Zucker, typi-

scherweise 25 g/l, welcher die Bildung von AGEs und die folglich Versteifung und den Abbau von Peritonealgewebe verursacht. In ähnlicher Weise enthalten Hämodialysefluide typischerweise bis zu 2,7 g/l reduzierende Zucker, typischerweise 1 bis 1,8 g/l. Somit bietet die Erfindung Verfahren, wobei die ersten Verbindungen in diesen Flüssigkeiten zur Verfügung gestellt werden und somit Schäden verhindern, begrenzen oder lindern, die sich ansonsten ereignen würden. Alternativ bietet die Erfindung Verfahren, bei welchen die ersten Verbindungen durch die unten beschriebenen Methoden verabreicht werden, um solche Schäden durch Dialyse zu verhindern, zu begrenzen oder zu lindern. Bei Hämodialyse enthält die Austauschflüssigkeit vorzugsweise 0,006 bis 2,3 mg/l einer Verbindung der Erfindung, stärker bevorzugt 0,06 bis 1,0 mg/l. Bei Peritonealdialyse enthält die Austauschflüssigkeit vorzugsweise 0,01 bis 24 mg/l einer Verbindung der Erfindung oder vorzugsweise 1,0 bis 10 mg/l.

[0039] In einer Ausführungsform wird Prävention oder Linderung durch eine zweite Verbindung bewirkt. Eine bevorzugte Verabreichungsrouten ist deren Vorhandensein in den Dialyseflüssigkeiten. Bei Hämodialyse enthält die Austauschflüssigkeit vorzugsweise 0,125 bis 2,5 mg/l Aminoguanidin, stärker bevorzugt 0,2 bis 1,0 mg/l. Bei Peritonealdialyse enthält die Austauschflüssigkeit vorzugsweise 1,25 bis 25 mg/l Aminoguanidin, oder vorzugsweise 2,0 bis 10 mg/l. Gemäß einem bevorzugten Aspekt der Erfindung werden anfänglich erste Verbindungen verabreicht, und anschließend werden die zweiten Verbindungen verwendet, um die Schäden danach zu moderieren oder zu begrenzen.

Asthma

[0040] Ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die ersten Verbindungen oder zweiten Verbindungen wirken, um die geringe, dennoch signifikante Verdickung der Lungenluftwege zu verhindern, zu reduzieren oder lindern, welche mit Asthma assoziiert sind. Ferner ist man der Ansicht, dass die Verbindungen die Stimulation der Produktion von Zytokinen verringert, welche in inflammatorischen Vorgängen der Erkrankung eine Rolle spielen. Dementsprechend werden die Verbindungen verwendet, um Asthma zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. In dieser Ausführungsform ist eine bevorzugte Verabreichungsrouten die pulmonare Verabreichung, z.B. über ein Aerosol, obwohl perorale Verabreichung ebenfalls bevorzugt ist.

Karpaltunnelsyndrom

[0041] Ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die ersten Verbindungen wirken, um fibrotische und Zytokin-induzierte Elemente des Carpal-Tunnelsyndroms zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Dementsprechend werden erste Verbindungen verwendet, um Carpal-Tunnelsyndrom zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

[0042] Fibrotische Erkrankungen umfassen auch die Dupuytren'sche Kontraktion, eine Kontraktion der Palmarfascia, welche häufig verursacht, dass sich der Ringfinger und der kleine Finger in die Handfläche hinein biegen. Man ist der Ansicht, dass Behandlung unter Verwendung der Erfindung die Dupuytren'sche Kontraktion bzw. Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose bei Dupuytren'scher Kontraktion behandelt, verhindert, verringert oder lindert.

[0043] Bei diesen Ausführungsformen ist eine bevorzugte Verabreichungsrouten die lokale Injektion.

Parodontalerkrankungen

[0044] Die Inidenz von Parodontalerkrankungen ist höher in Individuen mit Insulin-resistentem oder Insulin-defizientem Diabetes und folgender Hyperglykämie. Wiederum ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, ist man der Ansicht, dass die ersten Verbindungen wirken, um die AGE-induzierte Zytokinwirkung, welche Parodontalerkrankungen erzeugt oder verschlimmert, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Dementsprechend werden die ersten und zweiten Verbindungen verwendet, um Parodontalerkrankungen zu behandeln, zu verhindern, zu verringern oder zu lindern. In dieser Ausführungsform ist eine bevorzugte primäre oder ergänzende Verabreichungsrouten über Mundspülungen, bzw. Zusammensetzungen, welche für die Verabreichung in der subgingivalen periodontalen Tasche angepasst sind (z.B. Implantate und auflösbare Mikrokugeln). Wiederum ist perorale Verabreichung verwendbar. Die Mundspülung enthält vorzugsweise 0,003 bis 1,0 mg/l einer ersten Verbindung, stärker bevorzugt 0,01 bis 0,1 mg/l.

Sichelzellanämie

[0045] Ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die ersten Verbindungen bewirken, die durch Sichelbildung verursachte Verringerung der Blutströmung zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Wiederum ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die Wirkweise auf Reduktion der Inelastizität von Gefäßen wie auch von Blutzellen wirkt. Dementsprechend werden ersten Verbindungen verwendet, um Sichelzellanämie zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Erektile Dysfunktion

[0046] Fibrotische Erkrankungen umfassen ferner Erkrankungen, welche sich als fibrotische Erkrankungen des Penis manifestieren, einschließlich die Peyronie'sche Erkrankung (Fibrose der Schwellkörperhüllen, was zum Zusammenziehen der abschließenden Fascia des Schwellkörpers führt, was zu einer abnormalen und schmerzhaften Erektion führt). Es wird erwartet, dass eine Behandlung, welche die Erfindung verwendet, solche Erkrankungen oder Hypertrophie, fibrotische Hypertrophie oder Fibrose in solchen Erkrankungen behandelt, verhindert, reduziert oder lindert.

[0047] Ohne Beschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die ersten Verbindungen bewirken, dass die Inelastizität des Gewebes des Penis und/oder Fibrose des Gewebes des Penis, z.B. Inelastizität oder Fibrose der Schwellkörperhüllen, was zum Zusammenziehen der abschließenden Fascia des Schwellkörpers führt, verhindert, reduziert oder gelindert wird. Man ist der Ansicht, dass zumindest eine teilweise Wiederherstellung der resultierenden Inelastizität das Anschwellen des Schwellkörpers mit Blut unterstützt. Dementsprechend werden die ersten Verbindungen verwendet, um erektile Dysfunktion zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Begrenzte Gelenkbeweglichkeit

[0048] Begrenzte Gelenkbeweglichkeit (limited joint mobility – LJM) ist eine Erkrankung, welche mit Diabetes assoziiert ist und typischerweise die Gelenke der Hand betrifft. Der vierte und fünfte Finger werden zuerst durch Bewegungseinschränkung betroffen. AGE-Glykation und Quervernetzung der Sehnen (Kollagen) in den Gelenken trägt vermutlich zu der Erkrankung bei. Man ist ohne Beschränkung auf eine Theorie der Ansicht, dass die ersten Verbindungen bewirken, dass mit begrenzter Gelenkbeweglichkeit assoziierte(s) fibrotisches Gewebe oder Zytokin-induzierte Entzündung verhindert, reduziert oder gelindert wird. Dementsprechend werden die ersten Verbindungen verwendet, um eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Antineoplastische Anwendungen

[0049] Die ersten Verbindungen inhibieren die stimulierte Erzeugung von bioaktiven Agentien, z.B. VEGF, welche mit Angiogenese assoziiert sind. Angiogenese ist sowohl für normale Entwicklung als auch für Wachstum und Metastase von festen Tumoren entscheidend. Dementsprechend werden erste Verbindungen verwendet, um das Wachstum von Neoplasmen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern durch Einschränkung der Bildung von Blutgefäßen, welche notwendig sind, um die Neoplasmen zu versorgen.

Nierenerkrankungen im Endstadium, diabetische Nephropathie

[0050] Diabetische Nephropathie ist eine Komplikation des Diabetes, welche früh entsteht, typischerweise bevor eine klinische Diagnose des Diabetes getroffen wird. Die frühesten klinischen Anzeichen von Nephropathie ist das Auftauchen von geringen, aber abnormen Konzentrationen (> 30 mg pro Tag oder $20 \mu\text{g}/\text{min}$) von Albumin im Urin (Mikroalbuminurie), gefolgt von Albuminurie (> 300 mg/24 h oder ca. $= 200 \mu\text{g}/\text{min}$), welche sich über einen Zeitraum von 10 bis 15 Jahren entwickelt. In Patienten mit Diabetes Typ 1 manifestiert sich diabetischer Bluthochdruck typischerweise früh, zu dem Zeitpunkt, zu welchem Patienten Mikroalbuminurie entwickeln. Sobald stärkere Nephropathie stattfindet, sinkt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über mehrere Jahre und führt schließlich zu Nierenerkrankungen im Endstadium (End Stage Renal Disease – ESRD) in 50% der Patienten mit Diabetes Typ 1 innerhalb von 10 Jahren und in $> 75\%$ der Diabetiker vom Typ 1 innerhalb von 20 Jahren nach Eintreten stärkerer Nephropathie. Albuminurie (d.h. Proteinurie) ist ein Marker für stark erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität für Patienten mit sowohl Diabetes Typ 1 als auch Typ 2.

[0051] Ohne Einschränkung auf eine Theorie ist man der Ansicht, dass die Schäden an der Glomerulie und Blutgefäßen der Niere bedingt sind durch AGE-verursachte Schäden, entweder durch Proteinquervernetzung

oder Stimulation von bioaktiven Verbindungen oder durch beides. Dementsprechend werden die ersten Verbindungen verwendet, um Nierenschäden bei Patienten zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern, welche ein Risiko für ESRD tragen. Die ersten Verbindungen können auch verwendet werden, um Glomerulosklerose zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Bluthochdruck. isolierter systolischer Hochdruck

[0052] Kardiovaskuläre Risiken korrelieren stärker mit systolischem Druck und Pulsdruck/mittleren Blutdruck als mit dem diastolischen Druck. Bei Diabetespatienten ist das kardiovaskuläre Risikoprofil stark korreliert mit der Dauer des Diabetes, der Blutzuckereinstellung und dem Blutdruck. Strukturelle Matrixproteine bilden einen Teil der Funktion von Blutgefäßen und des Herzens, und man ist der Ansicht, dass Veränderungen der physikalischen Eigenschaften der kardiovaskulären Wände wichtige Determinanten zirkulatorischer Funktion sind. In älteren Patienten führt der Verlust an Compliance in der Aorta zu isoliertem systolischem Bluthochdruck, welcher wiederum die Arterienwand dehnt und dadurch den dynamischen Bereich der Elastizität verringert. In-vivo-Studien in Nagetieren, Hunden und in Primaten weisen auf die potenzielle Verwendbarkeit von 3-[2-Phenyl-2-oxoethyl]-4,5-dimethyl-thiazoliumsalz bei beträchtlicher Verbesserung der vaskulären Steifheit hin. Beispielsweise sank in einem Hundemodell des Diabetes der diastolische Druck des unteren Endes und das erhöhte diastolische Endvolumen, welche Indikatoren der ventrikulären Elastizität sind, auf einen Wert, welcher ungefähr in der Mitte zwischen dem durch Krankheit veränderten Wert und dem Wert für Kontrollhunde war, zurück. Behandlung mit 3-[2-Phenyl-2-oxoethyl]-4,5-dimethyl-thiazoliumsalz führte zu einer Reduktion der Masse von Kollagen im kardiovaskulären Gewebe. In-situ-Hybridisierungsstudien zeigen, dass 3-[2-Phenyl-2-oxoethyl]-4,5-dimethyl-thiazoliumsalz die Expression von sowohl Typ IV-Kollagen und TGF-beta reduziert.

[0053] Verglichen mit einem Nicht-Diabetiker, ist die Arterie des Diabetikers kleiner und steifer. Wie bei isoliertem systolischem Bluthochdruck, bei welchem sich Gefäße mit zunehmendem Alter versteifen und den dynamischen Expansionsbereich unter der Systole verlieren. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um Bluthochdruck, einschließlich isoliertem systolischem Bluthochdruck und diabetischem Bluthochdruck, zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu verringern. Außerdem wird die gleiche positive Wirkung erwartet für Pulmonarhochdruck, die seltenere Bluthochdruckerkrankung. Pulmonarhochdruck ist eine seltene Blutgefäßerkrankung der Lunge, bei welcher der Druck in der Pulmonararterie (das Blutgefäß, welches vom Herz zu den Lungen führt) über normale Niveaus ansteigt und lebensbedrohlich werden kann. Die Ähnlichkeit bei der Entwicklung von erhöhtem Bluthochdruck in der Lunge mit der Zunahme von systemischem Bluthochdruck bei diabetischem Hochdruck und bei isoliertem systolischem Hochdruck legt nahe, dass ähnliche Mechanismen eine Rolle spielen.

[0054] Der Pulsdruck bzw. der mittlere Blutdruck ist die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Bei einem jungen Menschen ist der systolische Druck typischerweise 120 mm/Hg und der diastolische Druck 80 mm/Hg, woraus ein Pulsdruck von 40 mm/Hg resultiert. Mit zunehmendem Alter nimmt der Pulsdruck bei vielen Patienten zu, größtenteils aufgrund der Zunahme des systolischen Drucks, welcher aus Gefäßversteifungen resultiert. Bei Individuen mit einem Pulsdruck von mehr als 60 mm/Hg gibt es ein erhöhtes Todesrisiko aufgrund von kardiovaskulären Morbiditäten. In einer Studie der Phase IIa reduzierte eine Verbindung, von welcher man annimmt, dass sie durch einen gleichen Mechanismus wie Verbindungen der Erfindung wirkt, 3-(2-Phenyl-2-oxoethyl)-4,5-dimethyl-thiazoliumsalz, den Pulsdruck in älteren Patienten mit Pulsdruck von mehr als 60 mm/Hg auf statistisch signifikante Weise. Diese Abnahme des Pulsdrucks wurde vermutlich primär durch den Effekt der Verbindung auf das Herabsinken des systolischen Blutdrucks bewirkt.

[0055] Die Verbindungen der Erfindung werden verwendet, um vaskuläre Nachgiebigkeit (compliance), erhöhten Pulsdruck und Bluthochdruck zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Darüber hinaus werden die Verbindungen verwendet, um den Pulsdruck zu reduzieren, die vaskuläre Nachgiebigkeit zu erhöhen oder das Todesrisiko zu verringern.

Herzversagen bzw. Herzinsuffizienz

[0056] Kongestives Herzversagen/kongestive Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, welches eine Herzerkrankung des Ventrikels umfasst. Diastolische Dysfunktion ist eine Untergruppe von Herzversagen/Herzinsuffizienz, bei welcher die linke Herzkammer mit zunehmendem Alter versteift. Das Versteifen der linken Kammer, welches bei kongestivem Herzversagen und bei diastolischer Dysfunktion stattfindet, wird vermutlich verursacht durch erhöhtes Quervernetzen von Kollagenfasern mit zunehmendem Alter und/oder Fibrose und assoziierter Hypertrophie. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um Herzversagen zu behandeln, zu ver-

hindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Retinopathie

[0057] Der Effekt von Diabetes auf das Auge wird als diabetische Retinopathie bezeichnet und umfasst Veränderungen des zirkulatorischen Systems der Retina. Die früheste Phase der Erkrankung ist bekannt als diabetische Hintergrundretinopathie, wobei Arterien der Retina geschwächt sind und lecken und kleine punktförmige Gerinnsel bilden. Diese undichten Gefäße führen häufig zu Schwellung oder Ödemen in der Retina und zu verschlechterter Sicht. Die nächste Stufe ist die proliferative diabetische Retinopathie, bei welcher Zirkulationsprobleme dazu führen, dass Bereiche der Retina Sauerstoff-unterversorgt oder ischämisch werden. Es entwickeln sich neue Gefäße, da das Zirkulationssystem versucht, ausreichende Sauerstoffkonzentrationen in der Retina aufrechtzuerhalten. Unglücklicherweise bluten diese neuen Gefäße leicht. In späteren Phasen der Erkrankung können fortgesetztes abnormes Gefäßwachstum und Nabengewebe ernsthafte Probleme verursachen, z.B. Netzhautablösung. Die ersten Mittel werden verwendet, um diabetische Retinopathie zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Die ersten Verbindungen können durch die im Folgenden beschriebenen Verfahren verabreicht werden, einschließlich topischer Verabreichung in das Auge. Die Verbindungen können auch durch ein Intravitreal-Implantat verabreicht werden.

Katarakte, andere Schäden an Linsenproteinen

[0058] Durch AGE verursachtes Quervernetzen und/oder fibrotische Prozesse tragen vermutlich zur Bildung von Katarakten und anderen Schäden an Linsenproteinen bei. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um Katarakte und andere Schäden an Linsenproteinen zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Alzheimer'sche Erkrankung

[0059] Es gibt beträchtliche Hinweise, die in den frühen neurotoxischen Prozessen der Alzheimer'schen Erkrankung eine Verbindung zu AGEs nahe legen, welche sich in den neurofibrilären Windungen (Tau-Protein) und senilen Plaques (beta-Amyloidpeptid) bilden. Unlösliches menschliches Tau-Protein ist wahrscheinlich quervernetzt. Glykation von unlöslichen Tau-Proteinen von Alzheimerpatienten und experimentell AGE-modifiziertes Tau-Protein erzeugen freie Sauerstoffradikale, welche zur Aktivierung der Transkription über den nuclear factor-kappa B (NF-κB) führen und zu einer Erhöhung des Ameloid-beta-Vorläuferproteins und Freisetzen von Ameloid-beta-Peptiden führen. Somit kann AGE-modifiziertes Tauprotein als Initiator in einem positiv rückgekoppelten Kreis fungieren, in welchem oxidativer Stress und Zytokin-Genexpression eine Rolle spielen. Die ersten Verbindungen werden verwendet, um die Alzheimer'sche Erkrankung zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern.

Weitere Indikationen

[0060] Aus Gründen, die zu den o.g. Gründen analog sind, ist man der Ansicht, dass die Erfindung verwendet werden kann, um Diabetes oder dessen ungünstige Folgeerkrankungen und periphere Neuropathie zu behandeln, zu verhindern, zu reduzieren oder zu lindern. Die Verbindungen, insbesondere in topischer Form, erhöhen die Elastizität und/oder verringern Falten in der Haut. Die Mittel erhöhen außerdem die Verformbarkeit von roten Blutzellen.

[0061] Die Verwendung der Erfindung wird genutzt, um Tiere, insbesondere Säugetiere, vorzugsweise Menschen, zu behandeln.

[0062] Falls nicht anders spezifiziert, enthalten Alkylgruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome und umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und die entsprechenden verzweigten Isomere davon. In manchen Ausführungsformen sind die Alkylgruppen C₁ bis C₃. In ähnlicher Weise umfassen die Alkoxygruppen 1 bis 6 Kohlenstoffatome und umfassen Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy und Hexoxy und entsprechende verzweigte Isomere davon. Diese Gruppen sind optional substituiert durch eine oder mehrere Halogen-, Hydroxy-, Amino- oder Alkylamino-Gruppen.

[0063] Die Arylgruppen sind jene, welche 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten, z.B. Naphthyl, Phenyl und Alkyl-substituiertes Phenyl, z.B. Toly und Xylyl, und sind optional substituiert durch eine oder zwei Halogen-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Dialkylamino-Gruppen. Bevorzugte Arylgruppen sind Phenyl, Methoxyphenyl und 4-Bromophenyl-Gruppen. Heteroaryl-Gruppen sind 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Ringe. Der Heteroaryling enthält

mindestens eines und bis zu drei Stickstoffatome für den 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring. Der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring enthält: (1) von einem bis zu drei N-Atomen oder (2) ein O- oder S-Atom und null bis zwei N-Atome. Nicht-einschränkende Beispiele für Heteroaryl-Gruppen umfassen: Pyrrolyl, Furranyl, Thienyl, Pyridyl, Oxyzoly, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Phthalazinyl, Quinazolinyl und Quinozylinyl. Aryle können entweder an einem Benzol-, Pyridin-, Pyrimidin-, Pyridazin- oder (1,2,3)Triazin-Ring fusioniert sein.

[0064] Wie hier verwendet, sind C₆- oder C₁₀-Arylgruppen und Heterozyklen mit 4 bis 10 Ringgliedern monozyklisch oder bityklisch. Die Ringfusionen der bityklischen Heterozyklen sind bei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen.

[0065] Bei bestimmten Ausführungsformen der Erfindung enthalten die Thiazoline und Imidazoline der Erfindung R²- und R³-Substitutionen, welche zusammen mit ihren Ring-Kohlenstoffen (die C4-C5-Kohlenstoffe der Thiazoline und Imidazoline) einen fusionierten C5- bis C7-Zykloalkyl-Ring bilden, welcher bis zu zwei Doppelbindungen hat, einschließlich der fusionierten Doppelbindung (der C4- und C5-Doppelbindung der Thiazoline und Imidazoline). Der Cycloalkyl-Ring kann substituiert sein durch eine oder mehrere der Gruppen bestehend aus Alkyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Aminocarbonyl, Carboxy, Fluor und Oxo-Substituenten. Fachleute erkennen, dass dort, wo Zykloalkyl-Gruppen Doppelbindungen enthalten, die sp²-hybridisierten Kohlenstoffatome nur einen Substituenten enthalten können (welcher nicht Amino- oder Oxo- sein kann). Sp³ hybridisierte Kohlenstoffatome in dem Zykloalkyl-Ring können geminal substituiert sein, mit der Ausnahme, dass (1) zwei Amino-gruppen und (2) eine Amino- und eine Fluor-Gruppe nicht an demselben sp³-hybridisierten Kohlenstoffatom substituiert sein können.

[0066] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung enthalten die Thiazoline und Imidazoline der Erfindung R²- und R³-Substitutionen, welche gemeinsam mit ihren Ringkohlenstoffen (die C4-C5-Kohlenstoffe der Thiazoline und Imidazoline) einen 5- bis 8-gliedrigen Heterozyklus bilden (d.h. ein bityklischer Heterozyklus wird gebildet). In diesen Ausführungsformen ist der Heterozyklus vorzugsweise nicht aromatisch. Besondere Verbindungen innerhalb dieser Ausführungsformen enthalten Schwefelatome in dem an die Thiazoline und Imidazoline fusionierten Ring. Diese Schwefelatome in diesen besonderen Verbindungen können in verschiedenen Oxidationsstufen vorliegen, z.B. S(O)_n, wobei n 0, 1 oder 2 ist.

[0067] In bestimmten Ausführungsformen der Erfindung enthalten die Thiazoline und Imidazoline der Erfindung R² und R³ Substitutionen, welche gemeinsam mit ihren Ring-Kohlenstoffen (die C4-C5-Kohlenstoffe der Thiazoline und Imidazoline) einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring bilden (d.h. ein bityklischer aromatischer Heterozyklus wird gebildet). Ein bevorzugter bityklischer aromatischer Heterozyklus der Erfindung ist ein Purin-Analogon [Q ist N, und R² und R³ bilden gemeinsam mit ihren Ring-Kohlenstoffen (C4 und C5 des Imidazolin-Rings) einen Pyrimidin-Ring].

[0068] Die Halogenatome können Fluor, Chlor, Brom oder Jod sein.

[0069] Für Zwecke dieser Erfindung sind die Verbindungen der Formel (I) als biologisch und pharmazeutisch verwendbare Salze gebildet. Brauchbare Salzformen sind die Halogenide, insbesondere die Bromide und Chloride, Tosylate, Methansulfonate, Brosylate, Fumarate, Maleate, Succinate, Acetate, Mesitylensulfonatsalze und ähnliche. Andere verwandte Salze können gebildet werden unter Verwendung ähnlicher nicht-toxischer und biologisch und pharmazeutisch verwendbarer Anionen. Brauchbare Salzformen umfassen die Halogenide (insbesondere Bromide und Chloride), Tosylate, Methansulfonate, Brosylate, Fumarate, Maleate, Succinate, Acetate, Mesitylensulfonate und ähnliche. Andere verwandte Salze können gebildet werden unter Verwendung ähnlicher nicht-toxischer und biologisch oder pharmazeutisch verwendbarer Anionen.

[0070] Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die folgenden (oder deren Salze):

1-Allyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolinchlorid
 1-(4-Acetylphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolinchlorid
 1-Phenyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolinchlorid
 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolinchlorid
 1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-(2-cyanomethyl)imidazolinchlorid
 3-(2-Cyanomethyl)-1-methylbenzimidazolinchlorid
 1,5-Dicyclohexyl-3-(2-cyanomethyl)imidazolinbromid

[0071] Die obigen Verbindungen sind in der Lage, die Bildung von fortgeschrittenen Glykosilierungsendprodukten auf Zielmolekülen zu verhindern, beispielsweise auf Proteinen, oder sind in der Lage, bereits gebildete AGE-Produkte an solchen Proteinen aufzubrechen oder rückgängig zu machen. Die Quervernetzung von Pro-

tein durch Bildung von fortgeschrittenen Glykosilierungsendprodukten führt zur Festsetzung anderer Proteine und führt zur Entwicklung in vivo von Zuständen wie verringerter Elastizität und Faltenbildung der Haut, bestimmter Nierenerkrankungen, Atherosklerose, Osteoarthritis und ähnliche. In ähnlicher Weise verfällt Pflanzenmaterial, welches einer nicht-enzymatischen Bräunung unterliegt, und wird im Fall von Nahrungsmitteln verdorben oder hart und folglich ungenießbar, geschmacklich schlecht oder nicht-nahrhaft. Daher inhibieren die Verbindungen bei Verwendung gemäß dieser Erfindung diesen Maillard-Effekt in späten Stufen und inhibieren die oben beschriebenen schädlichen Veränderungen und verringern die Konzentration von in dem Proteinmaterial vorhandenen Glykosilierungsendprodukten.

[0072] Die Idee hinter der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung von Verbindungen oder Mitteln, welche den Post-Glykosilierungsschritt verhindern und umkehren, z.B. die Bildung von fluoreszenten Chromophoren und Quervernetzungen, deren Vorhandensein assoziiert ist mit ungünstigen Folgeerkrankungen von Diabetes und Altern und zu solchen führt. Ein ideales Mittel würde die Erzeugung solcher Chromophore und Quervernetzungen zwischen Proteinsträngen und Fixierung von Proteinen auf anderen Proteinen verhindern, die z.B. in Arterien und in der Niere stattfinden, und die bereits vorhandene Menge solcher Quervernetzungen wieder rückgängig machen.

[0073] Die chemischen Eigenschaften Endprodukte der frühen Glykosilierung, mit welchen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung vermutlich reagieren, können variieren. Dementsprechend soll der Ausdruck "Endprodukte der frühen Glykosilierung", wie hier verwendet, alle und jegliche dieser Verbindungen innerhalb seines Umfangs umfassen. Beispielsweise wurden Endprodukte der frühen Glykosilierung mit Carbonyl-Gruppen postuliert, welche eine Rolle spielen bei der Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosilierung und durch Reaktion mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung inhibiert werden können. In einer Ausführungsform kann das Endprodukt der frühen Glykosilierung die reaktiven Carbonyl-Gruppen von Amadori-Produkten und ihre weiteren Kondensations-Dehydrations- und/oder Umlagerungs-Produkte umfassen, welche kondensieren können, um fortgeschrittene Glykosilierungsendprodukte zu bilden. Gemäß einem anderen Szenario können Carbonyl-Verbindungen, welche eine oder mehrere Carbonyl-Gruppen enthalten (z.B. Glykoaldehyd, Glyceraldehyd oder 3-Deoxyglucoson), sich aus der Spaltung von Amadori- oder anderen frühen Glykosilierungsendprodukten bilden, und weitere Reaktionen mit einem Amin- oder Amadori-Produkt können Carbonyl-haltige fortgeschrittene Glykosilierungsendprodukte bilden, z.B. Alkylformyl-glycosylpyrrol.

[0074] Verschiedene Forscher haben den Entstehungsmechanismus von fortgeschrittenen Glykosilierungsendprodukten untersucht. In-vitro-Studien von Eble et al. (1983), "Nonenzymatic Glucosylation and Glucose-dependent Cross-linking of Protein", J. Biol. Chem., 258: 9406-9412, betrafen die Quervernetzung von glykosiliertem Protein mit nicht-glykosiliertem Protein in Abwesenheit von Glukose. Eble et al. versuchten, den Mechanismus der Maillard-Reaktion zu entschlüsseln und führten dementsprechend eine initiale Glykosilierung von RNase als ein Modellsystem durch. Gemäß einem Aspekt wurde glykosiliertes Proteinmaterial isoliert und in eine Glukose-freie Umgebung eingebracht und beobachtet, um das Ausmaß von Quervernetzung zu bestimmen. Eble et al. beobachteten, dass Quervernetzung weiterhin nicht nur mit dem glykosilierten Protein, sondern auch mit dem nicht-glykosilierten Protein stattfand. Eine der Beobachtungen war, dass die Reaktion zwischen glykosiliertem Protein und dem Proteinmaterial anscheinend an dem Ort der Aminosäureseitenkette des Proteins stattfand. Bestätigende Experimente zeigten, dass freies Lysin mit dem Lysin der RNase für die Bindung des glykosilierten Proteins konkurrierte.

[0075] Obwohl es nicht erwünscht ist, auf irgendeine bestimmte Theorie bezüglich des Mechanismus, durch welchen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bereits gebildete fortgeschrittene Glykosilierungsendprodukte rückgängig machen, gebunden zu sein, wurden Studien vorgesehen, um einen möglichen Mechanismus zu entschlüsseln. Frühe Studien, welche das Schicksal des Amadori-Produkts (AP) in vivo untersuchten, haben einen möglichen Weg identifiziert, welcher zur Bildung von Kovalenten, von Glukose stammenden Proteinquervernetzungen führen kann. Dieser Weg läuft über die Dehydratation des AP über sukzessive beta-Eliminierungen, wie im Reaktionsschema A des US-Patents 5 853 703 gezeigt. Somit ergibt der Verlust eines 4-Hydroxyls des AP (1) ein 1,4-Dideoxy-1-alkylamino-2,3-hexodiulose (AP-Dion) (2). Ein AP-Dion mit der Struktur eines Amino-1,4-dideoxyosons wurde isoliert durch Abfangen modellartiger APs mit dem AGE-Inhibitor Aminoguanidin. Anschließende Eliminierung des 5-Hydroxyls gibt ein 1,4,5-Trideoxy-1-alkylamino-2,3-hexulos-4-en (AP-en-Dion) (3), welches isoliert wurde als ein Triacetylderivat seiner 1,2-Enol-Form. Amadori-Dione, insbesondere das AP-en-Dion sind vermutlich hoch reaktiv gegenüber Proteinquervernetzungsreaktionen, da sie als Ziel für die Addition von Amino-(Lys, His)- oder Sulfhydryl-(Cys)-basierten Nukleophilen sind, welche in Proteinen vorkommen, wodurch stabile Quervernetzungen der Form (4) gebildet werden, wie im US-Patent 5 853 703 dargestellt.

[0076] Es wird angemerkt, dass das lineare AP-en-Dion von (3) und die stabile Quervernetzung von (4) zyklisieren können, um entweder 5- oder 6-gliedrige Laktolringe zu bilden. Vergleiche auch das im US-Patent 5 853 703 gezeigte Reaktionsschema.

[0077] Die Möglichkeit, dass ein Hauptweg der von Glukose stammenden Quervernetzungsbildung über ein AP-en-Dion-Intermediat läuft, wurde durch Experimente untersucht, welche das Auftreten dieses Wegs in vivo testen sollten, wie auch um die spezifische Spaltung der resultierenden α -Dicarbonyl-basierten Proteinquervernetzungen zu spalten. Ohne dass man sich auf eine Theorie einschränkt, ist man der Ansicht, dass Imidazol-Verbindungen der Erfindung als "bidentale" Nukleophile wirken, welche insbesondere geeignet sind, um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Spaltungsreaktion zwischen den beiden Carbonylen der Quervernetzung zu bewirken, ähnlich wie Reaktionsschema B von US-Patent 5 853 703.

[0078] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenso auf Verfahren zur Inhibierung der Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosilierung und Rückgängig-Machen der Konzentration an bereits gebildeten Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosilierung, welche das In-Kontakt-Bringen der Zielmoleküle mit einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung umfassen. In dem Fall, dass die Zielproteine in Nahrungsmitteln enthalten sind, ob nun pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, könnte durch verschiedene konventionelle Wege eine Zusammensetzung, welche die vorliegenden Verbindungen enthält, auf sie aufgebracht werden.

[0079] In der Nahrungsmittelindustrie wurde bereits vor Jahren gefunden, dass Sulfate die Maillard-Reaktion inhibieren, und sie werden weit verbreitet in verarbeiteten und gespeicherten Nahrungsmitteln verwendet. Jüngst wurden jedoch Sulfate in Nahrungsmitteln mit schweren und sogar tödlichen Reaktionen bei Asthmatikern in Verbindung gebracht. Als Konsequenz wurde die Sulfitbehandlung von frischen Früchten und Gemüse verboten. Der Mechanismus der allergischen Reaktion ist nicht bekannt. Dementsprechend bieten die vorliegenden Zusammensetzungen und Verbindungen eine nicht-toxische Alternative zu Sulfaten bei der Behandlung von Nahrungsmitteln in dieser Weise.

[0080] Die vorliegenden Verwendungen und Zusammensetzungen versprechen, das Altern von Schlüsselproteinen in sowohl Tieren als auch Pflanzen anzuhalten und bis zu einem gewissen Ausmaß rückgängig zu machen und dementsprechend sowohl ökonomische als auch medizinische Vorteile zu bieten. Bei Nahrungsmitteln verspricht die Anwendung der vorliegenden Zusammensetzung das Verzögern von Verderben von Nahrungsmitteln, wodurch Nahrungsmittel länger haltbar sind und die Verfügbarkeit für den Verbraucher sich vergrößert. Ersatz von derzeit verwendeten Konservierungsstoffen, z.B. Schwefeldioxid, von welchen bekannt ist, dass sie Allergien und Asthma beim Menschen auslösen, mit nicht-toxischen, bio-kompatiblen Verbindungen ist ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung.

[0081] Die therapeutischen Anwendungen der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Anhalten und bis zu einem gewissen Grad das Rückgängigmachen des Alterungsprozesses, welcher identifiziert und veranschaulicht wurde durch das Altern von Schlüsselproteinen durch fortgeschrittene Glykosilierung und Quervernetzung. Daher würden Körperproteine, und insbesondere strukturelle Körperproteine wie z.B. Kollagen, Elastin, Linsenproteine, Nervenproteine, Glomerula-Basalmembranen der Niere und andere extravaskuläre Matrixkomponenten, bezüglich ihrer Langlebigkeit und ihres Einsatzes von der Verwendung der vorliegenden Erfindung profitieren. Die vorliegende Erfindung reduziert daher die Häufigkeit von pathologischen Erscheinungen, welche die Fixierung von Proteinen durch quervernetzte Zielproteine umfassen, z.B. Retinopathie, Katarakte, diabetische Nierenerkrankung, Glomerulosklerose, peripher vaskuläre Erkrankung, Arteriosklerosis obliterans, Neuropathien (z.B. periphere Neuropathie), Schlaganfall, Bluthochdruck, Atherosklerose, Osteoarthritis, periartikuläre Steifigkeit, Verlust von Elastizität und Falten der Haut, Versteifung von Gelenken, Glomerulonephritis und ähnliche. In ähnlicher Weise zeigen sich diese sämtlichen Erkrankungen bei Diabetes mellitus-Patienten infolge der Hyperglykämie und neigen dazu, mit gesteigerter Geschwindigkeit abzulaufen. Daher ist das vorliegende therapeutische Verfahren relevant für die Behandlung dieser und damit verbundener Erkrankungen in Patienten, die entweder alt sind oder an einer der erwähnten Erkrankungen leiden.

[0082] Proteinquervernetzung durch Bildung der Produkte fortgeschrittener Glykosilierung kann die Löslichkeit solcher strukturellen Proteine verringern, z.B. Kollagen in Gefäßwänden, und kann auch Serumproteine, z.B. Lipoproteine, an dem Kollagen fixieren. Dies kann auch zu erhöhter Permeabilität des Endothels und folgender kovalenter Fixierung von ausgetretenen Plasmaproteinen in der subendothelialen Matrix und zu Verringerung der Suszeptibilität von sowohl Plasma- als auch Matrixproteinen gegenüber physiologischem Abbau durch Enzyme führen. Aus diesen Gründen ist man der Ansicht, dass die progressive Verschließung von diabetischen Gefäßen, induziert durch chronische Hyperglykämie, verursacht ist durch übermäßige Bildung von Glukosederivat-Querverbindungen. Solche diabetischen mikrovaskulären Veränderungen und mikrovaskuläre

Verschließung kann durch chemische Inhibition und Umkehr der Bildung von Produkten fortgeschrittener Glykosylierung effektiv verhindert und umgekehrt werden, durch Nutzung von Zusammensetzungen und Verwendungen der vorliegenden Erfindung.

[0083] Molekulare Quervernetzung durch Bildung von Produkten der fortgeschrittenen Glykosylierung kann auch die Löslichkeit von Strukturproteinen, z.B. Kollagen, in Gefäßwänden verringern und auch Serumproteine, z.B. Lipoproteine an das Kollagen fixieren. Dies kann auch zu erhöhter Permeabilität des Endothels und folglich kovalentes Binden von ausgetretenen Plasmaproteinen in der subendothelialen Matrix und zur Verringerung der Suszeptibilität von sowohl Plasma als auch Matrixproteinen gegenüber physiologischem Abbau durch Enzyme bewirken. Aus diesen Gründen wurde angenommen, dass die progressive Verschließung von diabetischen Gefäßen, induziert durch chronische Hyperglykämie, resultiert aus einer übermäßigen Bildung von von Zucker stammenden und insbesondere Glukosederivat-Querverbindungen resultieren. Solche diabetischen mikrovaskulären Veränderungen und mikrovaskuläre Verschließung kann durch chemische Inhibition und Umkehr der Erzeugung von Produkten der fortgeschrittenen Glykosylierung effektiv verhindert und rückgängig gemacht werden durch Nutzung der Zusammensetzungen und Verwendungen der vorliegenden Erfindung.

[0084] Studien legen nahe, dass die Entwicklung von Schäden von chronischem Diabetes in Zielorganen primär mit der Hyperglykämie assoziiert ist, so dass eine enge Stoffwechselkontrolle Schäden an Endorganen verzögern oder sogar verhindern würde. Siehe Nicholls et al., Lab. Invest., 60, Nr. 4, S. 486 (1989), welche die Effekte des Verpflanzens von Inselzellen und Aminoguanidin bei muriner diabetischer Nephropathie diskutiert. Diese Studien weisen ferner darauf hin, dass Aminoguanidin die Proteinquervernetzung der Aortawand in diabetischen Ratten verringert und bestätigt frühere Studien durch Brownlee et al., Science, 232: 1629–1632 (1986) für dieses zusätzliche Zielorgan von Komplikationen bei Diabetes. Eine weitere Studie zeigt auch die Verringerung der Immunglobulinsequestrierung in der Niere durch Aminoguanidin (Brownlee et al., Diabetes, (1):42A (1986)).

[0085] Weitere Anzeichen im Streptozotocin-Diabetesrattenmodell, dass die Gabe von Aminoguanidin die Entwicklung von diabetischen Nephropathie inhibiert, wurde präsentiert von Brownlee et al., Science, 232: 1629–1632 (1986), in Bezug auf morphologische Veränderungen der Niere, welche ein Merkmal diabetischer Nierenerkrankungen sind. Diese Forscher berichteten, dass die Zunahme der Glomerula-Basalmembrandicke, eine wichtige strukturell abnorme Charakteristik diabetischer Nierenerkrankungen, mit Aminoguanidin verhindert wurde.

[0086] Zusammengefasst geben diese Daten einen deutlichen Hinweis darauf, dass Inhibition und Rückgängigmachen der Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosylierung (advanced glycosylation endproducts – AGE) durch die Lehre der vorliegenden Erfindung späte wie auch frühe strukturelle Läsionen aufgrund von Diabetes, wie auch Veränderungen während des Alterns, verursacht durch Bildung von AGE, verhindern und bis zu einem gewissen Grad auch rückgängig machen kann.

[0087] Diabetes-induzierte Veränderungen in der Verformbarkeit von roten Blutkörperchen, was zu steiferen Zellmembranen führt, ist eine weitere Manifestation der Quervernetzung, und es wurde gezeigt, dass Aminoguanidin solche Veränderungen in vivo verhindert, behandelt oder rückgängig macht. In solchen Studien werden New Zealand White Rabbit-Kaninchen mit induzierter langfristiger Diabetes verwendet, um die Effekte einer Testverbindung bezüglich der Verformbarkeit von roten Blutkörperchen zu untersuchen. Die Testverbindung wird mit einer Konzentration von 100 mg/kg durch orale Gavage (Verabreichung über einen Tubus in den Magen) an diabetische Kaninchen verabreicht.

[0088] Eine weitere Konsequenz des Diabetes ist die durch Hyperglykämie induzierte Matrix-Knochendifferenzierung, welche in verringerter Knochenbildung resultiert, die üblicherweise mit chronischem Diabetes assoziiert ist. In Tiermodellen reduziert Diabetes die Matrix-induzierte Knochendifferenzierung um 70%.

[0089] In dem Fall, bei welchem die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung für In-vivo- oder therapeutische Anwendungen verwendet werden, kann festgestellt werden, dass die Zusammensetzungen oder darin verwendeten Verbindungen biokompatibel sind. Pharmazeutische Zusammensetzungen können mit einer therapeutisch wirksamen Menge der Mittel oder Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden und können eine pharmazeutische verwendbare Trägersubstanz enthalten, welche aus bekannten Materialien gewählt ist, die zu diesem Zweck verwendet werden. Um die Indikationen der Erfindung zu behandeln, erkennt der Kliniker eine effektive Menge einer pharmazeutischen Verbindung, welche eine Menge umfasst, die effektiv ein oder mehrere Symptome der zu behandelnden Krankheiten oder der zu vermeidenden oder zu behandeln-

den Erkrankung behandelt, reduziert, verbessert oder eliminiert oder eine anderweitig klinisch erkennbare Veränderung in der Pathologie der Erkrankung oder des Zustands erzeugt. Solche Zusammensetzungen können in einer Vielzahl von Formen hergestellt werden, abhängig von dem Weg der Verabreichung. Auch können verschiedene pharmazeutisch verwendbare Additionssalze der Verbindungen der Erfindung verwendet werden.

[0090] Pharmazeutische Zusammensetzungen können hergestellt werden, um eine therapeutisch effektive Menge der vorliegenden Erfindung zur Verfügung zu stellen und können eine pharmazeutisch verwendbare Trägersubstanz umfassen, welche gewählt ist aus bekannten Materialien, die für diesen Zweck verwendet werden. Siehe beispielsweise Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. Auflage, 1999. Solche Zusammensetzungen können in einer Mehrzahl von Formen formuliert werden, abhängig von der Art der Verabreichung, z.B. sublingual, rektal, nasal, vaginal, topikal (inklusive der Verwendung eines Pflasters oder anderer Vorrichtungen zur transdermalen Verabreichung), pulmonar durch Verwendung eines Aerosols, oder paranteral, einschließlich beispielsweise intramuskulär, subkutan, intraperitoneal, intraarterial, intravenös oder intrathekal.

[0091] Zusätzlich zu der in Frage kommenden Verbindung können die Zusammensetzungen dieser Erfindung ein pharmazeutisch verwendbares Trägermittel enthalten. Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbares Trägermittel", wie hier verwendet, bedeutet eines oder mehrere kompatible feste oder flüssige Füll-, Verdünnungs- oder Verkapselungssubstanzen, welche geeignet sind für Verabreichung an ein Tier, einschließlich Säugetier oder Mensch. Der Ausdruck "kompatibel", wie hier verwendet, bedeutet, dass die Komponenten der Zusammensetzung mit der in Frage kommenden Verbindung und miteinander gemischt werden können, so dass es keine Wechselwirkung gibt, die die pharmazeutische Effizienz der Verbindung bei normaler Anwendung beträchtlich reduzieren würde. Vorzugsweise sind bei Verwendung von Flüssigkeitsdosen die Verbindungen der Erfindung löslich in den Komponenten der Zusammensetzung.

[0092] Pharmazeutisch verwendbare Trägermittel sollten natürlich ausreichend hohe Reinheit und ausreichend geringe Toxizität aufweisen, um sie zur Verabreichung an das zu behandelnde Tier geeignet zu machen.

[0093] Manche Beispiele für Substanzen, welche als pharmazeutisch verwendbare Träger oder Komponenten derselben dienen können, sind Zucker, z.B. Laktose, Glukose und Sucrose; Stärken, z.B. Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und dessen Derivate, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Methylcellulose; gepulvertes Tragacanth; Malz; Gelatine; Talkum; feste Schmierstoffe, z.B. Stearinsäure und Magnesiumstearat; Calciumsulfat; pflanzliche Öle, z.B. Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl oder Theobromaöl; Polyole, z.B. Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und Polyethylenglykol; Alginat-säure; Emulgatoren, z.B. die Emulgatoren der Marke TweenTM; Benetzungsmittel, z.B. Natriumlaurylsulfat; Farbbemittel; Geschmacksmittel; Tablettierungsmittel, Stabilisatoren; Antioxidantien; Konservierungsstoffe; pyrogenfreies Wasser; isotonische Kochsalzlösung; und Phosphatpufferlösungen. Die Wahl eines pharmazeutisch verwendbaren Trägermittels, welches in Verbindung mit der in Frage kommenden Verbindung verwendet werden soll, wird prinzipiell bestimmt durch die Art, wie die Verbindung verabreicht werden soll. Falls die in Frage kommende Verbindung injiziert werden soll, ist das bevorzugte pharmazeutisch verwendbare Trägermittel sterile physiologische Kochsalzlösung, mit einem Blut-kompatiblen Suspensionsmittel, dessen pH auf ca. 7,4 eingestellt wurde.

[0094] Falls die bevorzugte Art der Verabreichung der in Frage kommenden Verbindung peroral ist, ist die bevorzugte Dosiseinheit daher Tabletten, Kapseln, Pastillen, kaubare Tabletten und ähnliche. Solche Dosiseinheiten enthalten eine sichere und effektive Menge der in Frage kommenden Verbindung, welche vorzugsweise von ca. 0,7 oder 3,5 mg bis ca. 280 mg/70 kg, stärker bevorzugt von ca. 0,5 oder 10 mg bis ca. 210 mg/70 kg. Pharmazeutisch verwendbare Trägermittel, welche für die Herstellung von Dosiseinheiten für perorale Verabreichung geeignet sind, sind in der Technik bekannt. Tabletten umfassen typischerweise konventionelle pharmazeutisch kompatible Adjuvantien wie auch inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Mannitol, Laktose und Cellulose; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine und Sucrose; Desintegrationsmittel, z.B. Stärke, Alginat-säure und Kroskarmellose; Schmiermittel, z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talkum. Gleitmittel, z.B. Siliciumdioxid, können verwendet werden, um die Fließeigenschaften einer Pulvermischung zu verbessern. Färbemittel, z.B. FD&C-Farbstoffe, können für verbessertes Aussehen verwendet werden. Süßungsmittel und Aromamittel, z.B. Aspartam, Saccharin, Menthol, Pfefferminz und Fruchtaromen, sind geeignete Adjuvantien für kaubare Tabletten. Kapseln umfassen typischerweise eines oder mehrere der oben beschriebenen Feststoff-Verdünnungsmittel. Die Wahl eines Trägermittels hängt von sekundären Erwägungen ab, z.B. Geschmack, Kosten und Lagerungsstabilität, welche für Zwecke dieser Erfindung nicht kritisch sind und welche durch den Fachmann problemlos durchgeführt werden kann.

[0095] Perorale Zusammensetzungen umfassen auch flüssige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und ähnliche. Die pharmazeutisch verwendbaren Trägermittel, die zur Herstellung solcher Zusammensetzungen geeignet sind, sind in der Technik bekannt. Solche flüssigen Oralzusammensetzungen umfassen vorzugsweise von ca. 0,012% bis ca. 0,933% der in Frage kommenden Verbindung, stärker bevorzugt von ca. 0,033% bis ca. 0,7%. Typische Komponenten von Trägermitteln für Sirup, Elixiere, Emulsionen und Suspensionen umfassen Ethanol, Glycerine, Propylenglykol, Polyethylenglykol, flüssige Sucrose, Sorbitol und Wasser. Für eine Suspension umfassen typische Suspensionsmittel Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Cellulose (z.B. Avicel™, RC-591), Tragacanth und Natriumalginat; typische Benetzungsmittel umfassen Lecithin und Polyethylenoxidsorbitan (z.B. Polysorbat 80). Typische Konservierungsstoffe umfassen Methylparaben und Natriumbenzoat. Perorale Flüssigzusammensetzungen können auch eine oder mehrere der o.g. Komponenten wie z.B. Süßmacher, Aromamittel und Färbemittel enthalten.

[0096] Andere Zusammensetzungen, welche zur systemischen Verabreichung der in Frage kommenden Verbindung verwendbar sind, umfassen sublinguale und buccale Dosierungsformen. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise eine oder mehrere der löslichen Füllsubstanzen, z.B. Sucrose, Sorbitol und Mannitol; und Bindemittel, z.B. Acacia, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose und hydroxypropylmethylcellulose. Gleitmittel, Schmiermittel, Süßstoffe, Färbemittel und Antioxidantien und Aromamittel, welche oben genannt sind, können auch umfasst sein.

[0097] Zusammensetzungen können auch verwendet werden, um die Verbindung an die Stelle zu liefern, wo die Aktivität erwünscht ist, z.B. Augentropfen, Gele und Cremen für Augenerkrankungen.

[0098] Zusammensetzungen dieser Erfindung umfassen Lösungen oder Emulsionen, vorzugsweise wässrige Lösungen oder Emulsionen, welche eine sichere und effektive Menge einer in Frage kommenden Verbindung aufweisen, welche für topische intranasale Verabreichungen gedacht ist. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise von ca. 0,01% bis ca. 10% Gew./Vol. einer in Frage kommenden Verbindung, stärker bevorzugt von ca. 0,1% bis ca. 2,0%. Ähnliche Zusammensetzungen sind bevorzugt für systemische Verabreichung der in Frage kommenden Verbindungen durch die intranasale Route. Zusammensetzungen, welche die Verbindung systemisch durch intranasale Dosierung verabreichen sollen, umfassen vorzugsweise ähnliche Mengen einer in Frage kommenden Verbindung, für die festgestellt wurde, dass sie bei peroraler oder parenteraler Verabreichung sicher und effektiv sind. Solche Zusammensetzungen, welche für intranasale Dosierung verwendet werden, umfassen typischerweise sichere und effektive Mengen an Konservierungsmitteln, z.B. Benzalkoniumchlorid und Thimerosal und ähnliche; Komplexierungsmittel, z.B. Natrium-EDTA und andere; Puffer, z.B. Phosphat, Citrat und Acetat; Tonusmittel, z.B. Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Glycerin, Mannitol und andere; Antioxidantien, z.B. Ascorbinsäure, Acetylcystein, Natriummetabisulfit und andere; aromatische Mittel; Mittel zur Einstellung der Viskosität, z.B. Polymere, einschließlich Cellulose und Derivate davon; Polyvinylalkohol und Säuren und Basen zur Einstellung des pH dieser wässrigen Zusammensetzungen, je nach Bedarf. Die Zusammensetzungen können auch lokale Anästhetika und andere aktive Substanzen umfassen. Diese Zusammensetzungen können als Sprays, Nebel, Tropfen und ähnliche verwendet werden.

[0099] Andere bevorzugte Zusammensetzungen dieser Erfindung umfassen wässrige Lösungen, Suspensionen und trockene Pulver, welche eine sichere und effektive Menge einer in Frage kommenden Verbindung aufweisen, die zerstäubt und durch Inhalation verabreicht werden kann. Solche Zusammensetzungen sind typischerweise in einem Behälter mit einer Zerstäubungseinrichtung enthalten. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise Treibmittel, z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe 12/11 und 12/114, und umweltverträglichere Fluorkohlenwasserstoffe und andere nicht-toxische volatile Mittel; Lösungsmittel, z.B. Wasser, Glycerin und Ethanol, einschließlich Zusatzlösungsmitteln, je nach Bedarf, zum Lösen oder Suspendieren der aktiven Verbindung; Stabilisatoren, z.B. Ascorbinsäure, Natriummetabisulfit; Konservierungsstoffe, z.B. Cetylpyridinchlorid und Benzalkoniumchlorid; Tonusmittel, z.B. Natriumchlorid; Puffer und Geschmacksmittel, z.B. Natriumsaccharin. Solche Zusammensetzungen sind brauchbar zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, z.B. Asthma und ähnliche.

[0100] Weitere bevorzugte Zusammensetzungen dieser Erfindung umfassen wässrige Lösungen, welche eine sichere und effektive Menge einer in Frage kommenden Verbindung zur topikalen Okularen Verabreichung enthalten. Solche Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise von ca. 0,01% bis ca. 0,8% Gew./Vol. einer in Frage kommenden Verbindung, stärker bevorzugt von ca. 0,05% bis ca. 0,3%. Solche Zusammensetzungen umfassen typischerweise eine oder mehrere Konservierungsmittel, z.B. Benzalkoniumchlorid oder Thimerosal; Trägermittel, z.B. Poloxamere, modifizierte Cellulosen, Povidone und gereinigtes Wasser; Tonusmittel, z.B. Natriumchlorid, Mannitol und Glycerin; Puffer, z.B. Acetat, Citrat, Phosphat und Borat; Antioxidantien, z.B. Natriummetabisulfit, butyliertes Hydroxytoluol und Acetylcystein; Säuren und Basen können zur Einstel-

lung des pH-Werts dieser Formulierungen je nach Bedarf verwendet werden.

[0101] Eine bevorzugte Zusammensetzung dieser Erfindung, welche für perorale Verabreichung verwendet werden kann, umfasst Festkörper, z.B. Tabletten und Kapseln, und Flüssigkeiten, z.B. Lösungen, Suspensionen und Emulsionen (vorzugsweise in Weichgelatine-Kapseln), welche eine sichere und effektive Menge der in Frage kommenden Verbindung aufweisen. Solche Verbindungen können durch konventionelle Verfahren beschichtet werden, typischerweise mit pH- oder Zeitabhängigen Beschichtungen, so dass die in Frage kommende Verbindung zu verschiedenen Zeiten im Gastrointestinaltrakt freigesetzt wird, um die gewünschte Wirkung zu verlängern. Solche Dosierungsformen umfassen typischerweise, ohne darauf begrenzt zu sein, eine oder mehrere von Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Ethylcellulose, EudragitTM-Beschichtungen, Wachse und Schellack.

[0102] Die Verbindungen dieser Erfindung werden beispielsweise okular, oral, parenteral verabreicht, einschließlich beispielsweise als Augentropfen verwendbarer Formulierungen. Für okulare Verabreichung können Salben oder tropfbare Flüssigkeiten durch bekannte Okulare Verabreichungssysteme verabreicht werden, z.B. Applikatoren oder Augentropfer. Solche Zusammensetzungen können Mukomimetika umfassen, z.B. Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Hydroxypropylmethylcellulose oder Polyvinylalkohol, Konservierungsstoffe, z.B. Sorbinsäure, EDTA oder Benzylchromchlorid und die üblichen Mengen an Verdünnungs- und/oder Trägermitteln. Siehe Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Aufl., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, wie auch spätere Auflagen bezüglich Informationen für pharmazeutische Formulierungen.

[0103] Fachleuten sind verschiedene weitere Verabreichungsvehikel bekannt, einschließlich, aber nicht einschränkend, Formulierungen mit verzögerter Abgabe, liposomale Formulierungen und polymere Matrizen.

[0104] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutisch wirksame Menge ca. 0,1 oder 0,5 bis 4 mm/kg Körpergewicht täglich. Stärker bevorzugt ist die pharmazeutisch wirksame Menge ca. 1 mg/kg Körpergewicht täglich. In einer bevorzugten Ausführungsform wird diese Menge in einer täglichen Dosis verabreicht, wobei jede Dosis ca. 1 mm/kg Körpergewicht ist.

[0105] Die Aktivität der Verbindungen der Erfindung beim Aufbrechen, rückgängig-Machen oder Inhibieren der Bildung von AGE oder AGE-vermittelten Quervernetzungen kann durch jede der im US-Patent 5 853 703 beschriebenen Methoden untersucht werden.

[0106] In einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung verwendet, um Schäden zu reduzieren, zu minimieren oder rückgängig zu machen, welche durch intraperitoneale Dialyse verursacht werden. Bei intraperitonealer Dialyse enthalten die Dialyselösungen hohe Mengen an Kohlenhydraten und schädigen bekanntermaßen intraperitoneales Gewebe durch Erzeugen von AGE-Quervernetzungen, welche zum Verlust von Membranfunktionen führen. Wirksame Mengen der Verbindungen der Erfindung können in solche Dialyselösungen inkorporiert werden oder separat durch die intraperitoneale Höhle perfundiert werden. Solche effektiven Mengen reichen beispielsweise von ca. 2 mm/l bis 100 mm/l einer Lösung zum Spülen der intraperitonealen Höhle.

[0107] In einer weiteren Ausführungsform lehrt die Erfindung Verbindungsklassen, welche auch die Kardiovaskuläre Steifigkeit rückgängig machen kann, welche mit dem normalen Altern in Säugetieren verbunden ist. Durch Aufbrechen von etablierten AGE-Quervernetzungen modifizieren vermutlich diese Verbindungsklassen die diastolische Steifigkeit, welche mit dem linken Ventrikel verbunden ist. Siehe M. Asif et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2809–2813, 2000, worin eine ähnliche Aktivität für eine weitere Klasse von Verbindungen beschrieben ist. Infolgedessen verbessert sich die Herzfunktion signifikant, nachgewiesen durch erhöhtes linksventrikuläres (LV) diastolisches Endvolumen, Schlagvolumen und verringerten diastolischen Enddruck. Während man der Ansicht ist, dass das Verfahren der vorliegenden Verbindung auf dem oben beschriebenen Mechanismus beruht, wird die Möglichkeit, dass das Verfahren der vorliegenden Erfindung myokardiale Elastizität durch alternative Mechanismen verbessert, nicht ausgeschlossen.

[0108] Die vorliegende Erfindung bietet Verfahren, welche verwendet werden können, um die hämodynamischen Indikatoren der myokardialen Elastizität zu überwachen. Diese Indikatoren können verwendet werden, um Patienten während des Verlaufs einer Therapie mit Verabreichung der Verbindung zu überwachen, und sie können auch verwendet werden, um Patienten zu identifizieren, welche Kandidaten für das Verfahren der vorliegenden Erfindung sind. Brauchbare hämodynamische Indikatoren der myokardialen Elastizität umfassen das linke ventrikuläre diastolische Endvolumen, das Schlagvolumen, den diastolischen Enddruck und die Steifigkeit des linken Ventrikels.

[0109] Die Steifigkeit des linken Ventrikels ist ein bevorzugtes Maß der myokardialen Elastizität. Dieser Parameter kann aus dem diastolischen Endvolumen und im diastolischen Enddruck berechnet werden. Diese beiden Parameter können experimentell in Hunden bestimmt werden. Ein für die Messung brauchbares Verfahren in Hunden umfasst das Einbringen von Kathetern in die linke Ventrikelkammer und die proximate Aorta über die Carotis. Goodale-Lubin-Katheter (Nr. 8 French) können beispielsweise verwendet werden. Wandler mit einem geeigneten physiologischen Aufzeichnungssystem und Verwendung von Druckverstärkern und einem Fluid-gefüllten Kathetersystem, welches für die Frequenzreaktion optimal gedämpft ist, können Arteriendrucke und den linksventrikulären Druck messen. Typischerweise werden die Wandler an der mittleren Thoraxebene platziert und ausgeglichen, um gleiche Sensitivität zu erhalten. Bei Tieren ermöglicht die Erfindung Messung von diastolischem Endvolumen und diastolischem Enddruck nach intravaskulärer Volumenbelastung. Typischerweise wird die erhöhte intravaskuläre Belastung erreicht durch Verabreichen von 10% Dextran-40. Vorzugsweise ist die Infusionsrate des Belastungsmittels $3 \text{ ml/min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ über 3 min. Im intakten Tier können simultane Messungen des linksventrikulären Drucks und Volumens vor und nach Volumenbelastung gemacht werden. Diastolischer Enddruck kann gemessen werden aus Druckbestimmungen nach der Endexpirationsphase des respiratorischen Zyklus.

[0110] Linksventrikuläres Volumen kann bestimmt werden durch zweidimensionale Echokardiografie. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Abbildungsstelle und Time-Gain-Einstellungen angepasst, um eine optimale Definition der endokardialen Grenzen zu erhalten, welche abgeleitet werden können durch Einblasen von Salzlösung in die linksventrikuläre Kammer. Vorzugsweise wird der Einfluss der Pulsrate auf diese Messungen minimiert durch Vergleichen ventrikulärer Abmessungen bei ähnlichen R-R-Intervallen. In einer bevorzugten Ausführungsform wird dieser Vergleich gemacht unter Verwendung eines Ultramark 4-Systems (Advanced Technology Laboratories). Die diastolischen Endabmessungen und systolischen Endabmessungen für drei bis vier aufeinander folgende Herzzyklen können gemessen werden, und ihr Schnitt kann ermittelt werden, und das Auswurfvolumen und das Schlagvolumen können anschließend berechnet werden. Das Ventrikelvolumen kann abgeleitet werden durch das Längen-Durchmesser-Verfahren (Vuille, C. & Weyman, A. E. (1994) in "Principles and Practice of Echocardiography", Hrsg. Weyman, A. E. (Lea & Gebiger, Philadelphia), Seiten 575–624), mit apikalen Aufnahmen für Messungen, welche von den inneren Grenzen der endokardialen Echos genommen werden. Die endokardialen Grenzen können direkt von der Videoanzeige auf ein Digitalisierungsstätt getragen werden. Die End-diastolischen Rahmen können zur Analyse gewählt werden durch Verwendung der R-Welle als Marker für die End-Diastole.

[0111] Zur Charakterisierung des Verhältnisses zwischen diastolischem Druck und Volumen im linken Ventrikel (Gaasch, W. H. (1994), "Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure", Hrsg. Gaasch, W. h. & Lewinter, M. M. (Lea & Febiger, Philadelphia), Seiten 143–149) kann die exponentielle Gleichung $P = be^{kV}$ verwendet werden, wobei P = Druck in mmHg, V = Volumen in ml/kg, b = Druckschnittwert in mmHg, und k = Elastizitätsmodul der Kammersteifigkeit in dem intakten Ventrikel. Zwei Koordinaten von Druck und Volumen können verwendet werden. Typischerweise bestehen die frühen diastolischen Koordinaten aus dem geringsten Wert des diastolischen Drucks vor Öffnung der Mitralklappe und dem systolischen Endvolumen. Diastolischer Enddruck und -volumen können dann als zweite Koordinaten verwendet werden. Die Konstante der Kammersteifigkeit k wird berechnet als Steigung des natürlichen Logarithmus des Drucks gegen das Volumen: $\ln(P) = kV + \ln(b)$. Die Kammersteifigkeit wird abgeleitet aus dem Verhältnis $dP/dV = kP$. Bei einer progressiven Zunahme der berechneten Volumina wird erwartet, dass die myokardiale Steifigkeit als Vorlast-abhängiges Phänomen zunimmt (Kato, S., Spinale, F. G., Tanaka, R., Johnson, W., Cooper, I. V. G. & Zile, M. R. (1995) Am. J. Physiol. 269 H863–H868). Myokardiale Steifigkeit kann berechnet werden aus $E = k \text{ Stress}$.

[0112] In einer bevorzugten Ausführungsform haben Individuen für die Verwendung der Erfindung keine vasculären oder perikardialen Erkrankungen. Typischerweise kann dieser Befund durch Ultraschallkardiografie bestimmt werden.

[0113] Die Erfindung ist brauchbar zur Behandlung oder Linderung von Schäden an kardiovaskulärem Gewebe, einschließlich myokardialen Gewebe bei Herzversagen bzw. Herzinsuffizienz (z.B. kongestivem Herzversagen). Die Verwendung kann das Verabreichen einer wirksamen Menge von einer oder mehreren Verbindungen aufweisen, um myokardiale Elastizität zu verbessern oder einen Verlust an myokardialer Elastizität bei Herzversagen zu reduzieren. Wie in dem Merck Manual, 17. Ausgabe, festgestellt, kann Herzversagen (kongestives Herzversagen) beschrieben werden als symptomatische myokardiale Dysfunktion, welche in einem charakteristischen Muster hämodynamischer, renaler und neurohormonaler Reaktionen resultiert. Kongestives Herzversagen entsteht, wenn das Plasmavolumen zunimmt und Fluid in den Lungen, den Abdominalorganen (insbesondere der Leber) und peripherem Gewebe zunimmt. Die klinischen Symptome von Herzversagen können eine Einschränkung des linken oder rechten Ventrikels Widerspiegeln. Linksventrikuläres Versagen ent-

wickelt sich typischerweise bei Erkrankungen der Koronargefäße, Bluthochdruck und den meisten Formen von Kardiomyopathie mit kongenitalen Defekten (z.B. ventrikularem Septumdefekt, Ductus arteriosus mit großen Shunts). Rechtsventrikuläres Versagen ist üblicherweise verursacht durch vorheriges linksventrikuläres Versagen (welches pulmonar-venösen Druck erhöht und zu pulmonar-arteriellem Hochdruck führt) und tricuspidaler Regurgitation. Mitralstenose, primärer Pulmonarhochdruck, multiple pulmonare Embolien, Pulmonararterien- oder Ventilstenose und rechtsventrikuläre Infarkte sind ebenfalls Ursachen. Volumenüberlast und erhöhter systemischer Venendruck können auch auftreten bei Polycythämie oder Übertransfusion, akutem Nierenversagen mit Überhydratation und Herzversagen, simuliert durch Verstopfung der Vena cava. Bei diesen Zuständen kann die myokardiale Funktion normal sein.

[0114] Herzversagen bzw. Herzinsuffizienz manifestiert sich bei systolischer oder diastolischer Dysfunktion oder bei beiden. Kombinierte systolische und diastolische Abnormalitäten sind verbreitet. Bei systolischer Dysfunktion (primär ein Problem der ventrikulären kontraktiven Dysfunktion) kann das Herz die Gewebe nicht mit ausreichender Zirkulationsleistung versorgen. Eine große Bandbreite von Defekten der Energieverwertung, Energieversorgung, elektrophysiologischer Funktionen und Interaktionen kontraktiver Elemente finden statt, welche vermutlich Abweichungen der intrazellulären CA^{++} -Modulation und der Produktion von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) reflektieren. Die diastolische Dysfunktion (Widerstand gegenüber ventrikulärer Füllung ist am Patientenbett nicht ohne Weiteres messbar) bildet 20 bis 40% der Fälle von Herzversagen. Sie ist generell assoziiert mit verlängerter ventrikulärer Relaxationszeit, gemessen während isovolumischer Relaxation (der Zeit zwischen Schließung der Aortenklappe und Öffnung der Mitralklappe, wenn der ventrikuläre Druck rapide fällt). Widerstand gegen Füllen (ventrikuläre Steifigkeit) ist direkt abhängig von diastolischem ventrikulärem Druck; dieser Widerstand nimmt mit dem Alter zu und reflektiert wahrscheinlich Verlust von Myozyten und zunehmende interstitielle Kollagenablagerung. Diastolische Dysfunktion ist vermutlich dominant bei hypertropher Kardiomyopathie, Umständen mit ausgeprägter ventrikulärer Hypertrophie (z.B. Hochdruck, fortgeschrittene Aortenstenose) und Amyloidinfiltration des Myokards. Versagen bei hoher Leistung ist Herzversagen, assoziiert mit persistentem hohem CO, was schließlich zu ventrikulärer Dysfunktion führt. Zustände, welche mit hohem CO assoziiert sind umfassen Anämie, Beriberi, Thyrotoxicosis, Schwangerschaft, fortgeschrittene Paget'sche Erkrankung und arteriovenöse Fisteln. Kongestives Herzversagen kann in Hochleistungszuständen entstehen, ist aber häufig reversibel durch Behandeln der zugrunde liegenden Ursache. CO ist erhöht in verschiedenen Formen von Zirrhose, aber das Eintreten von Verstopfung reflektiert kardiale und hepatische Mechanismen der Fluidretention.

[0115] Die Erfindung erstreckt sich auch auf die Verwendung einer wirksamen Menge zur Inhibition und zum Rückgängig-Machen der Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosilierung mit einer Zusammensetzung, aufweisend eine Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zum Inhibieren und Rückgängig-Machen der Verfärbung von Zähnen, resultierend aus nichtenzymatischer Bräunung in der oralen Höhle.

[0116] Die Reaktion der nicht-enzymatischen Bräunung, welche in der oralen Höhle stattfindet, führt zur Verfärbung der Zähne. Gegenwärtig verwendete Anti-Plaque-Mittel beschleunigen diese nicht-enzymatische Bräunungsreaktion und verstärken das Verfärben der Zähne. Jüngst wurde eine Klasse von kationischen antimikrobiellen Mitteln mit bemerkenswerten Anti-Plaque-Eigenschaften in oralen Spülungen verwendet, um bei regulärer Anwendung Bakterien im Mund zu töten. Diese Verbindungen, die kationischen Antiseptika, umfassen Mittel wie Alexidin, Cetylpyridinchlorid, Chlorhexidingluconat, Hexetidin und Benzalkoniumchlorid.

[0117] Zahnverfärbung durch Chlorhexidin und andere Anti-Plaque-Mittel resultiert anscheinend aus der Verstärkung der Maillard-Reaktion. Nordbo, J. Dent. Res., 58:1429 (1979) berichtet, dass Chlorhexidin und Benzalkoniumchlorid die Bräunungsreaktionen in vitro katalysieren. Chlorhexidin, welches zu Mischungen hinzugefügt wurde, die ein Zuckerderivat und eine Aminogruppenquelle enthalten, unterging erhöhte Farbbildung, was durch die Maillard-Reaktion verursacht wird. Es ist auch bekannt, dass die Verwendung von Chlorhexidin in erhöhter dentaler Pellicula resultiert. Nordbo schlug vor, dass Chlorhexidin auf zwei Weisen zur Zahnverfärbung führt: Erstens durch Erhöhen der Pellicula, welche mehr Aminogruppen enthält, und zweitens durch Katalyse der Maillard-Reaktion, was zu farbigen Produkten führt.

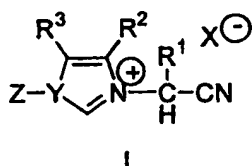
[0118] Gemäß dieser Anwendung sind Verbindungen der Erfindung zu Zusammensetzungen formuliert, welche zur Verwendung in der oralen Höhle angepasst sind. Besonders geeignete Formulierungen sind orale Spülungen und Zahnpasten, welche die aktive Verbindung enthalten.

[0119] Beim Ausüben der Erfindung werden konventionelle Formulierungstechniken verwendet, wobei nicht-toxische, pharmazeutisch verwendbare Trägermittel typischerweise in Mengen und Kombinationen ver-

wendet werden, welche für Formulierung solcher oralen Spülungen und Zahnpasten bekannt sind.

[0120] Die Mittel der Erfindung werden formuliert in Zusammensetzungen in einer Menge, welche wirksam ist, um die Bildung von Endprodukten der fortgeschrittenen Glykosilierung zu inhibieren und rückgängig zu machen. Die Menge variiert natürlich mit dem jeweilig verwendeten Mittel und der jeweiligen Dosierungsform, ist aber typischerweise im Bereich von 0,01% bis 1,0% pro Gewicht der jeweiligen Formulierung.

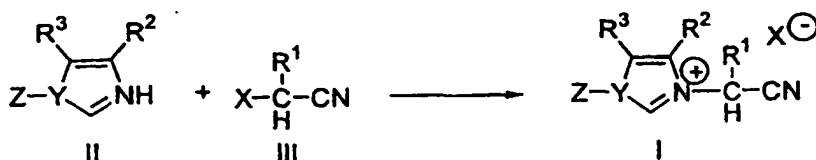
[0121] Die neue Verbindung der Formel 1 kann hergestellt werden durch Modifikation von in der Technik bekannter Synthese. Die neuen Verbindungen sind die der Formel I



wobei die Substituentengruppen wie oben beschrieben sind.

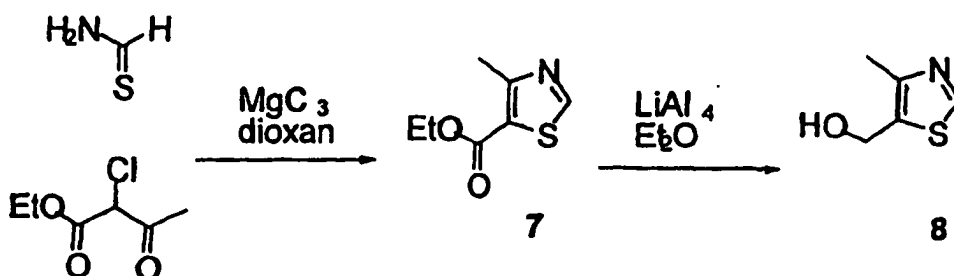
[0122] Eine brauchbare synthetische Route zur Herstellung von Verbindungen der Formel 1 ist im Reaktionsschema 1 gezeigt.

Schema I



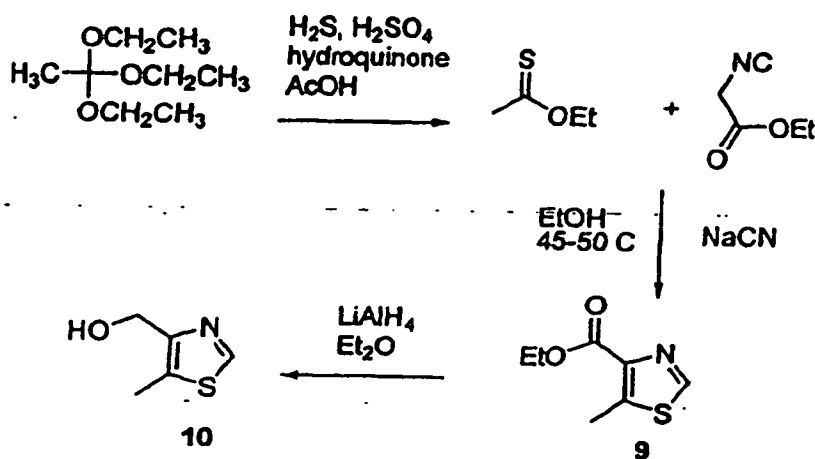
wobei R^1 , R^2 , R^3 , Y und Z wie oben beschrieben sind und X ein Halogen, Mesitylensulfonat oder anderes biologisch verwendbares Anion ist. im Reaktionsschema I wird das entsprechend substituierte Imidazol oder Thiazol der Formel II in Kontakt gebracht mit einem Halogen-substituierten Acetonitril der Formel III, um die Verbindungen der Formel I zu ergeben. Die Reaktion kann ohne hinzugefügtes Lösungsmittel durchgeführt werden, oder ein wasserfreies Lösungsmittel kann als Lösungsmittelmedium verwendet werden. Wenn ein Lösungsmittel verwendet wird, ist Acetonitril ein typisches Lösungsmittel für diese Reaktion. Reaktionszeiten variieren entsprechend den jeweiligen Reaktanten und Bedingungen, sind aber üblicherweise im Bereich von ein paar Minuten bis 48 h bei einer Temperatur von 25 bis 130°C.

[0123] In einer weiteren Synthese ist die Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei R^3 -CH₂OH ist, beispielhaft dargestellt. Formamid wird zunächst zu Thioformamid durch Reaktion mit Phosphorpentasulfid umgewandelt. Thioformamid reagiert mit Ethyl 2-Chloroacetoacetat in trockenem Dioxan wie folgt:



[0124] Verbindung 8 kann dann mit einem geeigneten Alkylierungsmittel reagieren, um eine Verbindung der Erfindung zu ergeben.

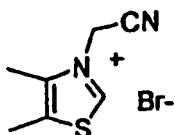
[0125] Wenn R^2 -CH₂OH und R^3 -CH₃ in Formel I ist, kann die unten gezeigte Route verwendet werden. Die Herstellung eines Diazolanalog, welches eine 4-Hydroxymethylgruppe enthält, ist beispielsweise unten gezeigt:



[0126] Verbindung 10 kann dann mit einem geeigneten Alkylierungsmittel alkyliert werden, um eine Verbindung der Erfindung zu ergeben.

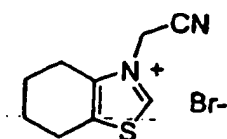
[0127] Es wird angemerkt, dass die in den verschiedenen Reaktionsschemata dargestellten Reaktionsbedingungen beispielhaft sind: Bedingungen wie Lösungsmittel und Temperatur unterliegen Modifikationen innerhalb der durchschnittlichen Fachkenntnisse.

Beispiel 1: Herstellung von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-dimethyl-thiazoliumbromid



[0128] Eine Mischung aus 4,5-Dimethylthiazol und Bromacetonitril wurde erwärmt unter Rühren bei 95°C für 1 h. Das Produkt präzipitierte aus der Mischung innerhalb von 30 min. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde das Produkt einer Lösung aus 30 Vol.-% Diethylether: CH₃CN (10 ml) unter Rühren hinzugefügt. Das Rohprodukt wurde durch Filtration erhalten und aus einer Mischung aus EtOH und CH₃CN rekristallisiert, um 2,136 g von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-dimethyl-thiazolbromid in Form von Nadeln zu ergeben: Schmelzpunkt 184–186°C (dec.).

Beispiel 2: Herstellung von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-Cyclohexeno-thiazolinbromid



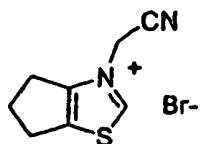
[0129] Eine Mischung aus Thioformamid (0,8 g), 2-Chlorocyclohexan-1-on (1,73 g), MgCO₃ (1,5 g) wurde in Dioxan (12 ml) für 30 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde in vacuo verdampft und das Konzentrat in Diethylether (30 ml) gegossen. Die resultierende Etherlösung wurde mit einer 1% NaOH-Lösung gewaschen (3 × 15 ml), die kombinierte NaOH-Lösung wurde mit Diethylether rückextrahiert. Die Etherschichten wurden kombiniert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, bis sie neutral waren, und dann über Na₂SO₄ getrocknet. Die Etherlösung wurde in vacuo verdampft, um 1,02 g 4,5-Cyclohexenthiazol zu ergeben.

[0130] Eine Mischung aus 4,5-Cyclohexenthiazol (1 g, 7,2 mmol) und Bromacetonitril (0,863 g, 7,2 mmol) wurden bei 120°C für 1 h erwärmt. Nach Kühlen wurde die Reaktionsmischung mit einer Lösung aus 30% Diethylether in CH₃CN (10 ml) behandelt. Das Produkt wurde erhalten durch Filtrierung und mit weiteren 30% Diethylether in CH₃CN gewaschen. Das Produkt wurde aus einer Mischung aus EtOH und CH₃CN rekristallisiert, um 0,752 g von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-cyclohexenthiazolbromid als kristalliner Festkörper erhalten: Schmelzpunkt 215–217°C (dec.).

Beispiel 3: Herstellung von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-Cyclopenten-Thiazolbromid

[0131] Die Herstellung von 3-(2-Cyanomethylen)-4,5-Cyclopenten-Thiazolbromid aus 2-Chlorocyclopenten-

tan-1-on wurde wie in dem obigen Verfahren durchgeführt.



Beispiel 4:

	mg/Tablette
Verbindung der Erfindung	50
Stärke	50
Mannitol	75
Magnesiumstearat	2
Stearinsäure	5

[0132] Die Verbindung, ein Teil der Stärke und die Laktose werden kombiniert und nass mit Stärkepaste granuliert. Das Nassgranulat wird auf Tablette gebracht und über Nacht bei einer Temperatur von 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird auf eine Partikelgröße von ca. 20 Mesh verkleinert. Magnesiumstearat, Stearinsäure und Rest Stärke werden hinzugefügt und die gesamte Mischung vor Kompression in einer geeigneten Tablettenpresse gemischt. Die Tabletten werden komprimiert mit einem Gewicht von 232 mg unter Verwendung eines 11/32 inch-Stempels mit einer Härte von 4 kg. Diese Tabletten zerfallen entsprechend dem in USP XVI beschriebenen Verfahren innerhalb einer halben Stunde.

Beispiel 5:

Lotion	mg/g
Verbindung der Erfindung	1,0
Ethylalkohol	400,0
Polyethylenglykol 400	300,0
Hydroxypropylcellulose	5,0
Propylenglykol	bis 1,0g

Beispiel 6:

Orale Spülung	%
Verbindung der Erfindung	1,4
Chlorhexidinglukonat	0,12
Ethanol	11,6
Natriumsaccharin	0,15
FD&C Blau Nr. 1	0,001
Pfefferminzöl	0,5
Glycerin	10,0
Tween 60	0,3
Wasser auf	100

Beispiel 7:

Zahnpasta	%
Verbindung der Erfindung	5,5
Sorbitol, 70% in Wasser	25
Natriumsaccharin	0,15
Natriumlaurylsulfat	1,75
Carbopol 934, 6% Dispersion	15
Spearmint-Öl	1,0
Natriumhydroxid, 50% in Wasser	
dibasisches Calciumphosphat	45
Dihydrat	
Wasser auf	100

Beispiel 8: Quervernetzungsinhibierungs-Assay

[0133] Inhibierung der Quervernetzung wurde untersucht wie beschrieben in US-Patent 5 853 703.

Beispiel 9: Assay des Aufbrechens von Quervernetzungen

[0134] Das Aufbrechen von Quervernetzungen wurde wie beschrieben in US-Patent 5 853 703 untersucht.

Beispiel 10: Messung von mit roten Blutkörperchen quervernetzten IgG

[0135] IgG mit roten Blutkörperchen quervernetzt und Inhibierung einer derartigen Quervernetzung in Tieren, welchen eine Verbindung der Erfindung verabreicht wurde, werden untersucht, wie beschrieben in US-Patent 5 853 703.

Beispiel 11: Effekte auf Kollagen

[0136] Die Effekte auf Kollagen bei Verabreichung an ein Tier einer Verbindung der Erfindung kann untersucht werden, wie beschrieben im US-Patent 5 853 703.

[0137] Die Bedeutung von "wirksamer Menge" wird vom Chemiker erkannt, umfasst aber eine Menge, welche wirksam ist, um (1) eines oder mehrere Symptome der zu behandelnden Krankheit zu reduzieren, lindern oder

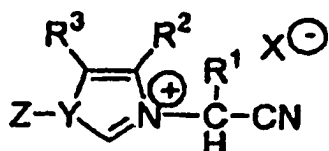
eliminieren, (2) eine in der zu behandelnden Krankheit relevante pharmakologische Änderung zu induzieren oder (3) die Häufigkeit des Auftretens einer Erkrankung zu verhindern oder zu verringern. In bestimmten Ausführungsformen sollte die Verbindung eine Glukose-senkende Aktivität haben, die Menge ist vorzugsweise weniger als die effektive Menge zur Glukoseabsenkung.

[0138] Alle Veröffentlichungen und Referenzen, einschließlich, aber nicht begrenzt auf Patente und Patentanmeldungen, welche in dieser Beschreibung zitiert werden, werden durch Bezugnahme hiermit in ihrer Gesamtheit inkorporiert, als ob jede einzelne Publikation oder Referenz spezifisch und einzeln zur Inkorporation durch Bezugnahme hierin angegeben wurde. Jegliche Patentanmeldung, deren Priorität diese Anmeldung beansprucht, wird auch durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit inkorporiert, auf die oben für Publikationen und Referenzen beschriebene Weise.

[0139] Obwohl diese Erfindung mit einer Betonung auf bevorzugte Ausführungsformen beschrieben wurde, ist es für Fachleute offensichtlich, dass Veränderungen in den bevorzugten Vorrichtungen und Verfahren verwendet werden können und dass angestrebt wird, dass die Erfindung anders als spezifisch hier beschrieben durchgeführt werden kann. Dementsprechend umfasst die Erfindung alle Modifikationen, welche innerhalb des Umfangs der Erfindung, definiert durch die folgenden Ansprüche, umfasst sind.

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel:



wobei

Y N ist;

Z Allyl, Arylcarbonyl, Amino- oder Alkoxy-carbonylalkyl ist, oder Z der Formel $-\text{CH}(\text{R}^4)(\text{CN})$ entspricht, oder Z $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ist, wobei R^5 (a) eine C_6 - C_{10} -Aryl-Gruppe ist, wobei die Aryl-Gruppe optional durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Nitro- oder C_1 - C_2 -Alkylendioxy-Gruppen substituiert ist, oder (b) eine heterozyklische Gruppe ist, welche 4–10 Ringelemente und 1–3 Heteroatome enthält, welche gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei die heterozyklische Gruppe durch einen oder mehrere Substituenten substituiert werden kann, welche gewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Oxo, Alkoxy-carbonylalkyl, Aryl und Aralkyl, und wobei der eine oder die mehreren Substituenten durch eine oder mehrere Alkyl- oder Alkoxy-Gruppen substituiert werden können,

R^1 und R^4 unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder Phenyl sind, welches optional mit einem oder mehreren Halogen-, Alkyl, Di(Niederalkyl)amino oder Alkoxy-Gruppen substituiert ist; und

R^2 und R^3 sind:

1. unabhängig gewählt von Wasserstoff, Acylamino, Acyloxyalkyl, Alkanoyl, Alkanoylalkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Alkyl, Alkylamino, (C_1 - C_3)alkylendioxy, Allyl, Amino, ω -Alkylensulfonsäure, Carbamoyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylamino, Halogen, Hydroxy, (C_2 - C_6)hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, Sulfamoyl, Sulfonsäure, Alkylsulfonyl, Alkylsulfanyl, Alkylthio, Trifluormethyl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, 4- $[\text{C}_6$ oder $\text{C}_{10}]$ -Arylpiperidin-1-yl, 4- $[\text{C}_6$ oder $\text{C}_{10}]$ -Arylpiperazin-1-yl, Ar {wobei in Übereinstimmung mit den Aromatizitätsregeln Ar ein C_6 oder C_{10} -Aryl oder ein 5- oder 6-gliedriger Heteroaryl-Ring ist, wobei der 6-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei Stickstoffatome enthält und der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei Stickstoffatome oder ein Schwefel- oder Sauerstoff-Atom und 0 bis 2 N-Atome enthält, wobei jeder Heteroaryl-Ring an ein Benzol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin oder (1,2,3)Triazin fusioniert sein kann (wobei die Ringfusion an einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Ar ist)}, Ar-Alkyl, Ar-O, ArSO_2 -, ArSO -, ArS -, ArSO_2NH -, ArNH -, $(\text{N-Ar})(\text{N-alkyl})\text{N}$ -, $\text{ArC}(\text{O})$ -, $\text{ArC}(\text{O})\text{NH}$ -, $\text{ArNH-C}(\text{O})$ - und $(\text{N-Ar})(\text{Nalkyl})\text{N-C}(\text{O})$ - oder wobei R^1 und R^2 Methylendioxy aufweisen; oder

2. mit ihren Ringkohlenstoffen ein C_6 - oder C_{10} -fusioniertes aromatisches Ringsystem bilden; oder

3. zusammen mit ihren Ringkohlenstoffen einen C_5 - C_7 -fusionierten Cycloalkyl-Ring mit bis zu zwei Doppelbindungen, einschließlich der fusionieren Doppelbindung des -olium oder -onium enthaltenden Rings, wobei der Cycloalkyl-Ring durch eines oder mehrere der Gruppe substituiert werden kann, die besteht aus Alkyl, Alkoxy-carbonyl, Amino, Aminocarbonyl, Carboxy, Fluoro bzw. Oxo-Substituenten; oder

4. zusammen mit ihren Ringkohlenstoffen bilden sie einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring, wobei der 6-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome enthält und der 5-gliedrige Heteroaryl-Ring ein bis drei N-Atome oder ein Atom O oder S und 0 bis 2 N-Atome enthält, wobei jeder Heteroaryl-Ring optional substituiert wer-

den kann mit einem oder mehreren 1-Pyrrolidinyl-, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperazin-1-yl, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperidin-1-yl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl, Halogen oder (C₁-C₃)Alkylendioxy-Gruppen; oder

5. gemeinsam mit ihren Ringkohlenstoffen bilden sie einen 5- bis 8-gliedrigen Heterozyklus, wobei der Heterozyklus aus Ringatomen besteht, die aus der Gruppe gewählt sind, bestehend aus Kohlenstoff, Stickstoff und S(O)_n, wobei n = 0, 1 oder 2; und

X ein biologisch oder pharmazeutisch brauchbares Anion ist,

wobei Aryl oder Ar zusätzlich zu jeglichen spezifisch erwähnten Substitutionen mit einem oder mehreren Substituenten substituiert werden kann, der (die) gewählt ist (sind) von der Gruppe bestehend aus Acylamino-acyloxyalkyl, Alkanoyl, Alkanoylalkyl, Alkenyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylamino, (C₁-C₃)Alkylendioxy-alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, ω-Alkylensulfonsäure, Alkylthio, Allyl, Amino, ArC(O)-, ArC(O)NH-, ArO-, Ar-, Ar-alkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Cycloalkyl, Dialkylamino, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₂-C₆)Hydroxyalkyl, Mercapto, Nitro, Sulfamoyl, Sulfonsäure, 1-Pyrrolidinyl, 4-[C₆ oder C₁₀]Arylpiperazin-1-yl, 4[C₆ oder C₁₀]Arylpiperidin-1-yl, Azetidin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Piperidin-1-yl; und wobei Heterozyklen, bis auf jene von Ar, zusätzlich zu jeglicher spezifisch erwähnter Substitution substituiert werden können mit Acylamino, Alkanoyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkyl, Alkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylthio, Amino, ArC(O)-, ArO-, Ar-, Carboxy, Dialkylamino, Fluoro, Fluoralkyl, Difluoralkyl, Hydroxy, Mercapto, Sulfamoyl oder Trifluormethyl.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R² und R³ unabhängig voneinander Hydrogen, Alkyl, oder Niederalkyl sind, oder gemeinsam eine Alkylen-Brücke von 3-4 Kohlenstoffatomen bilden.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R¹ Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z Arylcarbonyl, Amino oder Alkoxycarbonylalkyl ist, oder Z der Formel CH(R⁴)(CN) entspricht oder Z -CH₂C(=O)R⁵ ist, wobei R⁵ eine C₆-C₁₀ Aryl-Gruppe ist, wobei die Aryl-Gruppe optional mit einer oder mehreren Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Nitro- oder C₁-C₂ Alkylendioxy-Gruppe(n) substituiert werden kann.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z ein Arylcarbonyl, Amino oder Alkoxycarbonylalkyl ist oder Z der Formel CH(R⁴)(CN) entspricht.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 1-Allyl-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumchlorid ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 1-(Phenyl)-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumchlorid ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 1-(4-Acetylphenyl)-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumchlorid ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, bei welcher die Verbindung 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumchlorid ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumchlorid ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung 1,5-Dicyclohexyl-3-(2-Cyanomethyl)-imidazoliumbromid ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung, aufweisend eine Verbindung gemäß einem der vorangehenden Ansprüche zusammen mit einem pharmazeutisch brauchbaren Trägermittel.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels für ein Tier zum (i) Verbessern der Elastizität oder Verringern der Falten einer Haut, Behandeln (ii) Diabetes oder behandeln oder inhibieren der (iii) Verfärbung von Zähnen, oder Lindern einer oder mehrerer der folgenden Erkrankungen: (iv) ungünstige Folgeerkrankungen von Diabetes, (v) Nierenschäden, (vi) Schäden an Blutgefäßen, (vii) Hypertonie, (viii) Retinopathie, (ix) Schäden an Linsenproteinen, (x) Katarakte, (xi) periphere Neuropathie, (xii) Osteoarthritis oder (xiii) Schaden an kardiovaskulärem Gewebe aufgrund von Herzversagen, (xiv) Verbessern der myocardialen Elastizität, (xv) Verhindern von Schäden an Geweben in der intraperitonealen Höhle, verursacht durch Kontakt mit erhöhten Konzentrationen von reduzierenden Zuckern, oder (xvi) Be-

handeln oder Lindern einer der oben beschriebenen Erkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen