



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 21 986 T2** 2007.07.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 330 459 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 21 986.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/30951**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 977 423.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/028862**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.07.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 493/10** (2006.01)

C07D 493/20 (2006.01)

C07C 39/04 (2006.01)

C07D 303/32 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/336 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

237557 P **02.10.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

Emory University, Atlanta, Ga., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(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:

**VENKATESAN, Hariharan, San Diego, CA 92108,
US; SNYDER, P., James, Atlanta, GA 30306, US;
LIOTTA, C., Dennis, Atlanta, GA 30345, US; WANG,
Susheng, Clarkston, GA 30021, US**

(54) Bezeichnung: **TRIPTOLIDANALOGUE ZUR VERENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON AUTOIMMUNBEDINGTEN
UND ENTZÜNDLICHEN ERKRANKUNGEN**

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

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

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung liegt in dem Bereich der pharmazeutischen Chemie und betrifft insbesondere neue Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Autoimmun- und Entzündungserkrankungen.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Autoimmun- und Entzündungserkrankungen beeinträchtigen mehr als 50 Millionen Amerikaner. Das Immunsystem funktioniert als die hauptsächliche Körperabwehr gegen Erkrankungen, die durch das Eindringen von Organismen verursacht werden. Dieses komplexe System bekämpft eine Erkrankung durch Abtöten der Eindringlinge, wie Bakterien, Viren, Parasiten oder krebsartigen Zellen, während die normalen Körpergewebe unverletzt verbleiben. Die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen normalen Körpergeweben, oder eigenem, und fremdartigem oder krebsartigem Gewebe, oder nicht eigenem, zu unterscheiden, ist ein wesentliches Merkmal der normalen Immunsystemfunktion. Ein zweites wesentliches Merkmal ist Gedächtnis, die Fähigkeit, sich an einen bestimmten Fremdeindringling zu erinnern und eine verbesserte Abwehrreaktion zu erstellen, wenn der zuvor angetroffene Eindringling zurückkehrt. Der Verlust der Wiedererkennung eines bestimmten Gewebes als eigen und die folgende Immunantwort, die gegen das Gewebe gerichtet ist, erzeugt eine schwere Erkrankung.

[0003] Eine Entzündung ist in einer großen Anzahl von physiologischen und pathologischen Bedingungen, die Tiere und Menschen beeinträchtigen, involviert. Entzündungsreaktionen können gewöhnlicherweise durch eine Immunreaktion gegenüber einem Antigen, Allergen, irritierendem Mittel, Endotoxin oder eine Gewebeschädigung verfolgt werden. Das Verfahren ist komplex, involvierend eine große Anzahl von Komponenten, von denen viele pleiotropische Effekte zeigen, von denen Verstärker oder Inhibitoren anderer Komponenten sind. Während viele Anlässe einer Entzündungsreaktion gut gesteuert und sich selbst begrenzend sind, kommen viele pathologische Bedingungen von ungesteuerten oder ungeeigneten Reaktionen, was sowohl in akuten als auch chronischen Zuständen resultiert.

[0004] Als ein Ergebnis der grundlegenden Forschung in molekularer und zellulärer Immunologie über die letzten 10 bis 15 Jahre haben sich Ansätze zur Diagnose, Behandlung und Vermeidung dieser immunologisch basierten Erkrankungen für immer verändert. Durch Analysieren der einzelnen Komponenten des Immunsystems sind diejenigen Zellen, Rezeptoren und Mediatoren, die für die Initiierung und den Fortschritt von Immunreaktionen als entscheidend gefunden worden sind, und fortfahren dafür entscheidend zu sein, aufgeklärt worden. Kristallographische Analysen von codierten Proteinen im Haupthistokompatibilitätskomplex, eine Identifizierung eines Antigen-spezifischen T-Zellrezeptors und eine Entwicklung eines grundlegenden Verständnisses des Komplexzytokinnetzwerkes haben alle zu einer Revolution in der Immunologie beigetragen. Verschiedene immunsuppressive Agentien haben sich als geeignet in der Prävention einer Transplantationsabstoßung und in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wie Rheumatoidarthritis, Nephritis, Uveitis, Thyreoiditis und Insulin-abhängiger Diabetes mellitus einer frühen Stufe, systemischem Lupus erythematoses, Psoriasis und entzündlicher Darmerkrankung, gezeigt.

[0005] Das Immunsystem, wenn es normal arbeitet, ist in genauen Funktionen involviert, wie einer Erkennung und Speicherung von, insbesondere einer Reaktion auf und Beseitigung von Fremdstoffen (chemische und celluläre Antigene), die entweder in die schützenden Körperbarrieren der Haut- und Schleimhautflächen eindringen (transplantiertes Gewebe und Mikroorganismen, wie Bakterien, Viren, Parasiten) oder als neu auftreten (böartige Transformation). Das Arsenal der Immunreaktion ist zusammengesetzt aus zwei Hauptarten von Lymphozyten, welches entweder B-Lymphozyten (B-Zellen, verantwortlich für die Erzeugung von Antikörpern, welche die eindringenden Mikroorganismen angreifen) oder die T-Lymphozyten (T-Zellen, verantwortlich für das Eliminieren der infizierten oder abnormalen Zielzellen) in Kooperation mit Makrophagen sind. Die Kaskade der Hauptanlässe im Immunsystem wird vollständiger beschrieben von I. Roitt, J. Brostoff und D. Male in „Immunology“, 3. Auflage, Mosby, 1993, das hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist, und das wie folgt zusammengefaßt werden kann.

[0006] Die Reaktion wird initiiert durch die Wechselwirkung eines Antigens mit Makrophagen und Oberflächenantikörpern auf B-Zellen. Die Makrophagen nehmen das Antigen auf und verarbeiten es. Die aktivierten Makrophagen sekretieren Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor (TNF) und zeigen das verarbeitete Antigen auf der Zelloberfläche zusammen mit einem Hauptantihistokompatibilitätsantigen. Sowohl IL-1 als auch

TNF initiieren eine Anzahl von Verfahren einschließlich eine Entzündung. Ebenfalls induziert IL-1 eine Proliferation von B-Zellen und eine Synthese von Antikörpern. Noch wichtiger aktiviert IL-1 T-Zellen, die eine Reihe von Lymphokinen einschließlich Interleukin-2 (IL-2) freisetzen, die die Proliferation von T-Zellen und cytotoxischen Lymphozyten aktivieren. In Autoimmunerkrankungen ist das System nicht in der Lage, zwischen „nicht-eigenem“ Antigen und „eigenem“ Antigen zu unterscheiden und wird beginnen, Autoantikörper oder autoreaktive T-Zellen zu erzeugen, die die normalen Komponenten des Körpers angreifen.

[0007] Entzündungsreaktionen unterscheiden sich nicht nur bezüglich der Natur des auslösenden Anlasses, sondern ebenfalls in den Zellarten, die die Reaktion vermitteln, und in der biochemischen Natur der Endeffektoren. Insbesondere kann eine durch Monozyt/Makrophagen-Aktivität vermittelte Entzündung in schweren chronischen oder tödlichen Zuständen resultieren, einschließlich Immunkomplex-initiierte Hauptentzündungs-erkrankungen, wie Glomerulonephritis, chronische interstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonitis, Crohn-Krankheit, Colitis ulcerosa, Osteoarthritis, Gallenstauungszirrhose und dergleichen, beeinträchtigend andere Organsysteme, ebenfalls einschließlich Bindegewebserkrankungen, wie Rheumatoidarthritis, systemischen Lupus erythematodes und dergleichen; weiter einschließlich sekundäre fortschreitende Entzündungs-erkrankungen, in denen der Hauptgrund der Gewebeerstörung ungesteuerte entzündliche/fibrotische Verfahren unabhängig von der Natur des initiiierenden Anlasses sind, beispielsweise chronische Hepatitis, ob der anfängliche Anlaß infektiös, toxisch, Alkohol, etc., ist, strahlungsinduzierte chronische Entzündungen der Lunge, Niere, des zentralen Nervensystems, Entzündungen induziert durch Kristallabscheidung, wie Gicht, und verschiedene Formen von post-traumatischen Entzündungsverletzungen, wie Arthritis. Viele bekannte therapeutische Strategien sind auf das Lindern der verschiedenen Symptome der Erkrankungen gerichtet worden, ohne das Verfahren selbst zu beeinträchtigen.

[0008] Eine Leukozytaktivierung führt zu der Freisetzung von abbauenden Enzymen, der Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies und der Biosynthese von lokal wirkenden Pro-Entzündungsautakoiden. Unter den letzteren werden oxidierte Metabolite von Arachidonsäure als Hauptprodukte der Leukozytaktivierung erkannt und üben potentielle biologische Wirkungen auf zelluläre Funktionen aus. Die Enzymfamilie der Arachidonat-lipoxygenase (LO) katalysiert die Bildung von hoch potenten biologischen Mediatoren in Leukozyten und Blutplättchen. Der vorherrschende LO-Weg in polymorphonuklearen Leukozyten (PMN) und Makrophagen ist 5-LO, führend zur der Bildung von Leukotrienen (LTs) und 5-Hydroxyeicosatetraensäure (5-HETE) (Samuelson, B. et al. (1987) *Science* 237:1171-1176). Die Sulfidopeptid-LTs (LTC_4 , LTD_4 und LTE_4) und das Nicht-Peptidyl- LTB_4 lösen potente biologische Reaktionen aus: LTC_4 und LTD_4 ziehen Gefäß-, Lungen- und Magen-Darm-Glattmuskel zusammen und erhöhen eine Gefäßpermeabilität gegenüber Makromolekülen (Lewis, R.A. et al. (1984) *J. Clin. Invest.* 73:889-897; Samuelson, B. et al. (1987) aaO.). LTB_4 weist minimale spasmogene Eigenschaften auf. Sein Hauptziel erscheint (PMN)s zu sein, die spezifische hohe und niedrige Affinitäts-rezeptoren für LTB_4 exprimieren. Aufgrund des ersteren ist LTB_4 die potenteste chemotaktische Substanz, die bislang für diese Zelle beschrieben worden ist, und erhöht ebenfalls PMN-Aggregation und Anhaftung an Endothelium. Aufgrund des letzteren wirkt es als ein Calciumionophor, was zu einer PMN-Aktivierung, einer Stimulation von Phosphoinositid-Umkehrung, einer Freisetzung von lysosomalen Enzymen und eine Steigerung des oxidativen Metabolismus führt. Wiederum sind aktivierte PMNs die am besten untersuchte Quelle von LTB_4 , wo ihre Synthese an einer Aktivierung von Proteinkinase C gekoppelt ist.

[0009] Direkte Einflüsse von LTC_4 , LTD_4 und LTB_4 auf normale und entzündete Nierenknäuel sind gemessen worden. LTA_4 ist ein Produkt der 5-LO-Aktivität und dient als eine Vorstufe für sowohl LTC_4 als auch LTB_4 . Das erstere erfordert die Aktivität einer Glutadion-S-Transferase, während das letztere das Produkt von LTA_4 -Hydrolase ist. LTD_4 ist das Produkt von γ -Glutamyltransferase entfernend eine Glutamyleinheit von LTC_4 . LTD_4 weist eine kräftige Wirkung auf die Reduzierung eines Glomerulenkappillarultrafiltrationskoeffizienten wirkend sowohl auf normale als auch entzündete Nierenknäuel auf. Es wird angenommen, daß es ein Hauptmediator der funktionellen Verschlechterung in Glomerulonephritis ist. Für LTC_4 ist gezeigt worden, renalen Blutfluß und Glomerulendifiltrationsgeschwindigkeit wirkend auf normale Niere zu reduzieren und wird in Erwägung gezogen, um in ähnlicher Weise auf entzündete Nierenknäuel zu wirken. Im Gegensatz dazu weist LTB_4 geringen direkten Effekt auf normale Nierenknäuel auf. Jedoch ist es ein starkes chemotaktisches Agens für PMNs. Die Rolle von LTB_4 in Glomerulonephritis wird als ein indirekter Verstärker von Leukozyt-abhängigen Reduktionen in Glomerulenenperfusion aufgrund der Vergrößerung der PMN-Rekrutierung und -Aktivierung gesehen.

[0010] Ein alternativer metabolischer Weg initiiert durch 15-Lipoxygenaseaktivität (15-LO) führt zu Verbindungen mit antagonistischen Wirkungen zu den Produkten der 5-LO-Aktivität. Hydroperoxidation von Arachidonsäure durch 15-LO führt zu der Bildung von 15-S-Hydroxyeicosatetraensäure (15-S-HETE). Doppelte Lipoxygenierung an sowohl den 5- als auch 15-Positionen in aktivierten Neutrophilen und Makrophagen ergibt eine Klasse von „Lipoxygenasewechselwirkungsprodukten“ (Samuelson, B. et al. (1987), oben). Wie für 5-LO ist

eine 15-LO-Genexpressimierung in großem Maße auf Leukozytzelllinien beschränkt, ist jedoch ebenfalls in Retikulozyten und Luftwegsepithelialzellen detektiert worden. Unter Verwendung von cDNA-Sonden für menschliches 15-LO ist eine Genexpressimierung in Glomerulenzelllinien durch Northern-Analyse nicht detektiert worden. Makrophagen sind eine besonders reiche Quelle an 15-LO und somit von 15-S-HETE und LXs. Drei biologisch aktive Lipoxine sind identifiziert worden. LXA₄ (5S,6R,15S)-5,6,15-Trihydroxy-7,9,13-trans-11-cis-eicosatetraensäure, LXB₄ (5S,14R,15S)-5,14,15-Trihydroxy-6,10,12-trans-8-cis-eicosatetraensäure und 7-cis-11-trans-LXA₄ (Samuelson, B. et al. (1987), oben; Nicolau, K.C. et al. (1989) *Biochem. Biophys. Acta* 1003:44-53; das pharmakologische Profil ihrer renalen Wirkungen ist kürzlich charakterisiert worden (Katoh, T. et al. (1992) *Am. J. Physiol.* 263:F436-442). Lipoxinsynthese, wie diejenige von Leukotrienen, kann ebenfalls über eine Transformation von Leukozyt-erzeugtem LTA₄ durch entweder 15-LO oder 12-LO in angrenzenden Zellen, wie Mesangiumzellen oder Blutplättchen, auftreten.

[0011] Ein Nachweis für eine verallgemeinerte Antientzündungsrolle für 15-LO-Produkte ist aus klinischen Beobachtungen und experimentellen Studien in vivo und in vitro abgeleitet worden. Eine Verabreichung von 15-S-HETE bewirkt eine Regression von psoriasischen Läsionen bei Menschen und vermindert beträchtlich die klinische Schwere eines Arthritismodells für Hunde.

[0012] Die Verbindung, 15-S-HETE, ist ein spezifischer Antagonist von LTB₄-induzierter Chemotaxis von PMNs. Andere chemotaktisch aktive Substanzen werden nicht inhibiert. 15-S-HETE bricht ebenfalls eine Leukozytaktivierung ab, hebt eine Anhaftung von PMNs ans Endothelium auf und unterdrückt eine LTB₄-Synthese durch Leukozyten. Während einer experimentellen Glomerulonephritis erreicht eine Erzeugung von LTB₄ einen Peak etwa 3 Stunden nach der Verletzung und nimmt auf Basislinienniveau nach etwa 72 Stunden ab. Im Gegensatz dazu erhöhen sich Gehalte an 15-S-HETE allmählich mit der Zeit bis zu zwei Wochen, erreichend Gehalte, die mit den Mengen konsistent sind, die erforderlich sind, um die gerade beschriebenen antagonistischen Wirkungen zu erreichen. Die Kinetiken sind konsistent mit der Ansicht, daß ein langsamer wirkender 15-LO-Weg fungiert, um die Intensität und den Umfang eines Entzündungsverfahrens zu inhibieren und zu begrenzen, sobald das Verfahren initiiert worden ist. Die Lipoxine, insbesondere LXA₄, sind ebenfalls beträchtliche Antientzündungsfunktionen. Beipielsweise wirkt LXA₄ als ein Antagonist der Leukotriene, mit anti-chemotaktischem Effekt, und mit direkter Vasorelaxationsaktivität und Vergrößerung der Glomerulofiltrationsgeschwindigkeiten. LXA₄ wirkt als ein konkurrenzfähiger Inhibitor von LTD₄-Rezeptor-Bindung. LXA₄ vermeidet ebenfalls oder inhibiert eine PMN-Anhaftung an Mesangiumzellen.

[0013] Die mannigfachen Reaktionsmodalitäten der Immunsysteme von Säugetieren werden durch eine Vielzahl von sekretierten immunregulatorischen Proteinen, die Zytokine genannt werden, reguliert. Diese schließen verschiedene dickdarmstimulierende Faktoren, Chemokine, Interleukine und Interferon- γ (IFN- γ) ein. Die Eigenschaften einer Vielzahl von immunartigen Reaktionen wird in großem Maße gesteuert durch die involvierten Zelltypen und das Cytokinnetzwerk, das in jedem Falle mit diesen verbunden ist. Beipielsweise führt die Involvierung der Th1-Untergruppe von Helfer-T-Zellen zu einer Sekretierung von IFN- γ und Interleukin-2 (IL-2), welche erscheinen, eine Hypersensitivitätsreaktion des verzögerten Typs zu fördern. Eine andere Reaktionsart, vermittelt durch Th2-Untergruppe von Helfer-T-Zellen, wird gekennzeichnet durch Sekretierung von IL-4 und IL-5, welche wirken, um Antikörperreaktionen zu fördern (Mosmann, T.R. et al. (1989) *Annu. Rev. Immunol.* 7: 145-173). Es gibt eine komplexe Reihe von positiven oder negativen Reaktionen auf jeden Satz von Cytokinen durch viele Zelltypen im Immunsystem. Viel ist gelernt worden in bezug auf die Funktion der Cytokinnetzwerke. Jedoch haben neue Erkenntnisse und neu entdeckte Cytokine häufig von Fachleuten auf dem Gebiet erfordert, ihre Theorien der Cytokinnetzwerkwechselwirkungen zu überdenken.

[0014] Das System der experimentell induzierten Glomerulonephritis in der Ratte hat beträchtliche Informationen in bezug auf die Verfahren der Erkrankungsentwicklung und der Natur der biochemischen Mediatoren der Gewebeerstörung ergeben. Siehe Badr, K. (1992) *Kidney International* 42(Ergänzung 38): S-101-S-108, die hierin durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Die Gegenwart von Immunkomplexen in den Nierenknäuel, unabhängig von ihren Quellen, den Wegen der Bildung oder der intraglomerularen Lokalisation, ruft unausweichlich und notwendigerweise einen Gegenstück-vermittelten Einfluß und eine Aktivierung von polymorphonuklearen Leukozyten (PMN) hervor. Die sehr kurzlebige Natur des PMN-Infiltrats (erste wenige Stunden folgend einer Immunaktivierung) macht es ein seltenes Fundstück in der renalen Biopsie von Patienten mit verschiedenen Formen der Glomerulonephritis, führend zu einer Unterschätzung der potentiellen Rolle dieses früh entzündlichen Anlasses im möglichen Ausgang der Erkrankung. PMNs werden jedoch häufig detektiert, wenn Biopsien während der anhaltenden akuten Verletzung durchgeführt werden, wie bei Patienten mit nachinfektiösen Glomerulonephritiden. Charakteristischerweise wird diese Anfangswelle der Neutrophilinfiltration/Aktivierung ersetzt durch Monozytinfiltration und Makrophagenproliferation und -aktivierung. Während dieser zweiten („autologen“) Phase wird postuliert, daß eine Verletzung nicht nur durch die Folgen der Aktivie-

lung/Proliferation von Makrophagen und angeborenen Glomerulumzellen (insbesondere Mesangium- und Epithelialzellen) aufrechterhalten wird, sondern ebenfalls durch frische Immunreaktionen gegenüber Neo-Antigenen aus Wirtsgewebe exponiert als ein Ergebnis von proteolytischen und lipidperoxidativen Folgen einer anfänglichen Leukozytaktivierung und -degranulierung. Die Anzahl von teilnehmenden Zellen in der chronischen Phase der Immunverletzung, die Wechselwirkungen unter diesen „stimulierten“ Zell-Populationen und, folglich, die Myriade von Peptid- und Lipid-abgeleiteten Mediatoren, die einer zellulären Verletzung unterliegen, und der eventuelle Austausch der normalen Glomerulenarchitektur durch extrazelluläre Matrix (Fibrose) ist gestaffelt. Während Strategien vielversprechend sind, die bei der Arrestierung der Glomerulumverletzung durch Zielgebung der Mediatoren der Matrixexpansion und der Narbenbildung helfen, stellt die Komplexität der „Mediatorsuppe“ während dieser Verletzungsphase und die verschiedenen involvierten Zellpopulationen (einschließlich tubulointerstitielle Elemente) schwere theoretische und praktische Hürden dar für die Entwicklung von effektiven therapeutischen Interventionen.

[0015] Eine Steuerung der Mechanismen, welche die Schwere einer frühen, Immun-vermittelten Verletzung regeln, ruht auf der Voraussetzung, daß solche Erkrankungen, die am häufigsten zu einem renalen Versagen aufgrund der Immundeposition führen, für den größten Teil über Monate oder Jahre fortschreitend sind, was inkrementelle Phasen des Nephronverlustes nahelegt. Ein Nachweis aus pathologischen Untersuchungen in mehreren Formen von Glomerulonephritis zeigt an, daß die Verletzung heterogen ist: Die Anzahl von beeinträchtigten gegenüber gesunden Nierenknäueln variiert unter den Patienten, ebenso wie über die Zeit bei einzelnen Patienten. Ferner, innerhalb einzelner Nierenknäuel, sind Läsionen häufig segmentweise mit Entzündungsreaktionen, die in bestimmten Lobuli vorhanden sind, während andere total normal sind. Diese Daten, ebenso wie ein klinischer Verlauf, gekennzeichnet durch stetiges Verschlechtern einer renalen Umkehr über hoch variierende Zeitdauern, legen in starker Weise nahe, daß, bei einem einzelnen Patienten, eine „frühe“ Verletzung kontinuierlich in einem gewissen fixierten Anteil von Nephronen auftritt. Es ist daher vernünftig vorherzusagen, daß die Einrichtung einer Therapie, die spezifischerweise solche frühen Anlässe bekämpft, eine anfängliche Verletzung in solchen Nephronen einschließen wird, obgleich der Zahl nach klein, in denen sie laufend ist, und, wichtiger, ihre Entwicklung in intakten Nephronen verhindert oder abbricht, trotz der potentiellen fortgeführten Abscheidung oder Bildung von Immunkomplexen in diesen normalen Nierenknäueln. Diese letztere Annahme ist basiert auf dem dramatischen Nachweis von experimentellen Untersuchungen, die anzeigen, daß eine einfache Abscheidung von Antigen-Antikörper-Komplexen in der Glomerulenkapselwand oder dem Mesangium, in der Abwesenheit einer zellulären Infiltration (wie in Leukocyt- oder Gegenstück-verarmten Tieren) oder der Fähigkeit, Arachidonatmetaboliten (wie in an Fettsäure-mangelnden Tieren) zu erzeugen, ohne jegliche schädlichen, akuten oder chronischen Konsequenzen in Bezug auf die Glomerulumstruktur und deren Funktion ist.

[0016] Jedes Element in der Kaskade der Immunreaktion kann als eine potentielle Stelle für pharmakologische Intervention betrachtet werden. Beispielsweise wirken Adrenocorticosteroide in den ersten Stufen der Immunreaktion, wechselwirkend mit den Makrophagen, und inhibieren die Synthese und Freisetzung von IL-1. Andere immunsuppressive Agentien, die in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen verwendet werden, sind identifiziert worden, wie Azathiopren und Methotrexat für Rheumatoidarthritis, Cyclophosphamid für nephritische Zustände von Immunherkunft, und Cyclosporin für Rheumatoidarthritis, Uveitis, Insulin-abhängige Diabetes Mellitus des frühen Beginns, Psoriasis, nephritisches Syndrom und aplastische Anämie.

[0017] Zusätzlich haben sich immunsuppressive Agentien als geeignet bei der Prävention und Behandlung einer Organtransplantationsabstoßung erwiesen, die in einer allogenen Transplantation auftreten kann. Bei einer allogenen Transplantation spendet eine Person ein Organ an ein genetisch ungleiches Individuum, während bei einer xenogenen Transplantation ein Organ einer Spezies in ein Mitglied einer anderen Spezies transplantiert wird. In solchen Fällen hat die Verwendung von Cyclosporin eine tatsächliche Verbesserung des Zustands der das Organ annehmenden Person gezeigt. Jedoch ist der therapeutische Index der verfügbaren immunsuppressiven Arzneimittel eng, keines der Arzneimittel ist vollständig effektiv, und deren Verwendung ist durch schwere Toxizität begrenzt worden.

[0018] Autoimmunerkrankung resultiert aus dem Immunsystem, das die körpereigenen Organe oder Gewebe angreift, erzeugend einen klinischen Zustand, der mit der Zerstörung dieses Gewebes verbunden ist. Ein Autoimmunangriff, der gegen das Gelenkaskleidungsgewebe gerichtet ist, resultiert in Rheumatoidarthritis; ein Angriff gegen die Bindungsfasern des Nervensystems resultiert in multipler Sklerose. Die Autoimmunerkrankungen teilen am wahrscheinlichsten eine gemeinsame Pathogenese und die Notwendigkeit für eine sichere und effektive Therapie.

[0019] Rheumatoidarthritis ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen. Gegenwärtige Behandlungen

verwenden drei allgemeine Klassen von Arzneimitteln (Schumacher, H. R. Herausgeber, Pimer on the Rheumatic Diseases, Neunte Auflage, Arthritis Foundation, Atlanta, Ga. (1988): entzündungshemmende Mittel (Aspirin, nicht steroidale entzündungshemmende Mittel und Corticosteroide geringer Konzentration); Krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimittel, die als „DMARDs“ bekannt sind (Anti-Malariamittel, Goldsalze, Penicillamin und Sulfasalazin) und immunsuppressive Mittel (Azathioprin, Chlorambucil, Corticosteroide in hoher Dosis, Cyclophosphamid, Methotrexat, Stickstoffsenf, 6-Mercaptopurin, Vincristin, Hydroxyharnstoff und Cyclosporin A). Keines der verfügbaren Arzneimittel ist vollständig effektiv, und die meisten sind durch eine schwere Toxizität eingeschränkt.

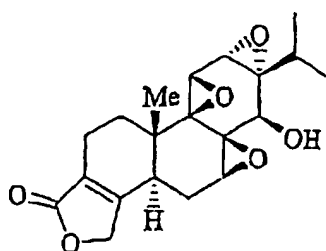
[0020] Zusätzlich zu ihrer Verwendung in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen sind immunsuppressive Mittel ebenfalls bei der Behandlung oder Vermeidung einer Transplantatabstoßung verwendet worden. Eine Organtransplantation einschließlich menschliche Organspender und menschliche Empfänger (Allogene) und nicht menschliche Primatspender und menschliche Empfänger (Xenogene) hat beträchtliche medizinische und wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen (Roberts, J.P., et al., Ann. Rev. Med., 40:287 (1989); wie Cyclosporin A, das spezifisch T-Zellaktivierung inhibiert, und spezifische Antikörper gerichtet gegen T-Lymphozyten oder Oberflächenrezeptoren, die ihre Aktivität vermitteln (Briggs J. D., Immunology Letters Jul. 29(1-2):89-94 (1991)). All diese Arzneimitteltherapien sind in Bezug auf ihre Wirksamkeit begrenzt, da teilweise die für die wirksame Behandlung der Transplantatabstoßung erforderlichen Dosismengen die Empfänglichkeit des Patienten gegenüber einer Infektion durch eine Vielzahl von opportunistischen Eindringlingen erhöhen können, und teilweise aufgrund der unmittelbaren Toxizität und anderer Nebenwirkungen. Beispielsweise ist Cyclosporin A, das gegenwärtig am häufigsten verwendete Agens, beträchtlich toxisch gegenüber der Niere. Diese Nephrotoxizität begrenzt die Menge an Arzneimittel, die sicher gegeben werden kann.

[0021] Viele geeignete pharmazeutische Agentien werden von Pflanzen erhalten. In einigen Fällen liefert die von den Pflanzen erhaltene Verbindung ein Arzneimittel, das dann chemisch modifiziert wird, um seine pharmakologische Aktivität und/oder Einfachheit seiner Struktur zur chemischen Synthese zu verbessern. In vielen Fällen, wo beispielsweise die von der Pflanze erhaltene Verbindung eine komplexe Struktur ist, ist eine chemische Synthese unpraktisch, und die Verbindung muß durch direkte Extraktion aus Pflanzen erhalten werden. Wenn die Pflanze nicht ausreichend verfügbar ist oder ein komplexes Reinigungsschema erforderlich ist, oder die Ausbeute gering ist, kann eine direkte Extraktion aus Pflanzen nicht praktisch sein.

[0022] Eine Herstellung von pharmazeutischen Agentien unter Verwendung von Pflanzenzellkulturen ist für lediglich wenige Fälle berichtet worden. Im Allgemeinen ist der Erhalt dessen, was gewöhnlicherweise komplexe Verbindungen sind, durch diesen Ansatz bis heute nicht praktikabel gewesen.

[0023] Eine Pflanze, die das Potential für Pflanzensekundärmetaboliten als geeignete pharmazeutische Agentien zeigt, und ebenfalls die Schwierigkeit der Herstellung der Pflanzenprodukte in praktischen Ausbeuten, ist *Tripterygium wilfordii* (TW). Eine Anzahl von Verbindungen mit immunsuppressiven oder anderen Aktivitäten ist aus Extrakten von Wurzelgewebe aus TW isoliert worden, einschließlich Tripterinin (PCT-Anmeldung PCT/US94/02540), 16-Hydroxytriptolid (Ma, 1991a; 1992a), Triptolid (Ma, 1991b, Celastrol (Zhang, 1986a, b), Triptchlorolid (Zhang, 1992), Triptophenolid (Deng, 1992), Triptonid (Wu, 1992), Tripterin, (Zhang, 1990a), Tripteryginsäure (Zhang, 1990b, Sesquiterpenalkaloide (Ya, 1990), Isowilfordin (Xa, 1991), Sesquiterpenester (Takaishi, 1990; 1991a; 1992a), Sesquiterpenpolyolester (Takaishi, 1991b, c), Phenanthrenderivate (Takaishi, 1991d), Tripterygon (Zhang, 1991), Salasperminsäure (Chen, 1992), andere Diterpenlaktonepoxidverbindungen (Zheng, 1991; Ma, 1992b und Diterpenchinone (Shen, 1992; Takaishi, 1992b; Shishido, 1993).

[0024] Es ist nun entdeckt worden, das verschiedene Extrakte aus der giftigen Pflanze *Tripterygium wilfordii* eine wichtige Rolle in Autoimmun- und Entzündungsunterdrückung spielen, insbesondere Triptolid. Triptolid enthält eine ungewöhnliche Triepoxideinheit und ein α , β -ungesättigtes γ -Lakton im Diterpengerüst, und es weist potentielle Antileukämie- und Immunsuppressivaktivitäten auf.



Triptolid

[0025] Jedoch sind in den meisten Fällen diese Verbindungen strukturell komplexe Moleküle, die schwierig in geeigneten Mengen aus Pflanzen zu reinigen sind, und schwierig oder überhaupt nicht in praktischen Ausbeuten zu synthetisieren sind. Die Aktivität aus den Rohverbindungen, die in *T. Wilfordii* gefunden werden, zeigen Aktivität, jedoch nimmt nach der Reinigung die Aktivität ab. Für die isolierten Verbindungen ist gezeigt worden, sich mit der Zeit zu zersetzen, und das Verfahren ist sehr langsam. Gegenwärtig ist nicht bekannt, ob kultivierte Zellen von *T. Wilfordii* induziert werden könnten, um irgendeine dieser Verbindungen in kommerziell geeigneten Mengen herzustellen.

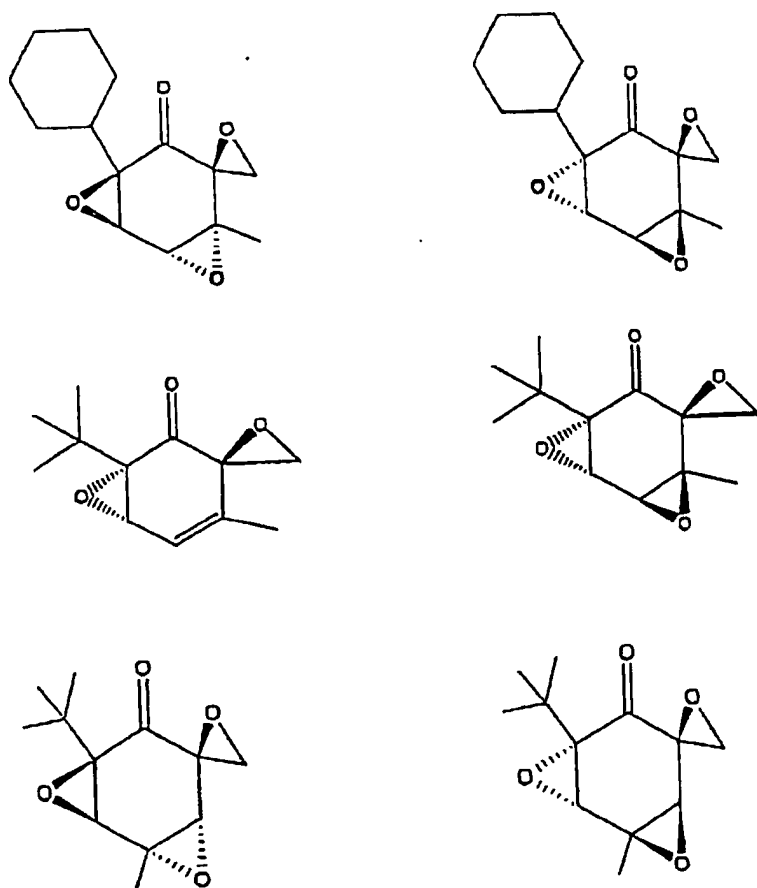
[0026] Es wäre daher wünschenswert, immunsuppressive Verbindungen durch Verfahren bereitzustellen, die die oben erwähnten Begrenzungen überwinden. Zusätzlich wäre es ferner wünschenswert, immunsuppressive Verbindungen mit verbesserter Wasserlöslichkeit und geringer Toxizität bereitzustellen. Gleichzeitig wäre es vorteilhaft, zusätzliche, von einer Pflanze abgeleitete Verbindungen, oder Imitationen derselben, mit therapeutisch geeigneten Eigenschaften zu entdecken. Zusätzlich wäre es für solche Verbindungen wünschenswert, immunsuppressive Aktivität in ihrer wasserlöslichen Form zu zeigen, oder in eine immunsuppressive Form durch metabolische Verfahren *in vivo* oder *in vitro* umwandelbar zu sein.

[0027] Triepoxid-Analoga von Triptolid werden in Yang et al. (1997) *Tetrahedron Letters* 38: 6865-6868 offenbart.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0028] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung oder Prophylaxe von Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen. Diese Verbindungen können durch Induzierung von 15-Lipoxygenase (15-LO) in der Behandlung solcher Erkrankungen wirken.

[0029] Insbesondere werden die folgenden Verbindungen bereitgestellt:



und

oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform stellt die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung einer Entzündungserkrankung in einem Wirt bereit, umfassend eine effektive Behandlungsmenge einer Verbindung der Erfindung oder ihres pharmazeutisch annehmbaren Salzes, in einem pharmazeu-

tisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel. In einer Ausführungsform ist der Wirt ein Mensch.

[0031] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann ferner anderes entzündungshemmendes Agens umfassen. In einer Ausführungsform wird das andere entzündungshemmende Agens ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Heparin, Frusemid, Ranitidin, einem Agens, das eine Atemfunktion bewirkt, immunsuppressiven Agentien, IV-Gamma-Globulin, Troleandomycin, Cyclosporin (Neoral), Methotrexat, FK-506, Goldverbindungen, Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF), Leukotrien-D₄-Rezeptorantagonisten, Ziflo (Zileuton), Leukotrien-C₁- oder C₂-Antagonisten und Inhibitoren von Leukotriensynthese und einem auslösbaren Stickoxidsynthaseinhibitor. In einer weiteren Ausführungsform ist das weitere entzündungshemmende Agens ein β_2 -adrenergischer Agonist (β -Agonist), beispielsweise ein β -Agonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Albuterol (Salbutamol, Proventil, Ventolin), Terbutalin, Maxair (Pirbuterol), Serevent (Salmeterol), Epinephrin, Metaproterenol (Alupent, Metaprel), Brethin (Bricanyl, Brethaire, Terbutalinsulfat), Tornalat (Bitolterol), Isoprenalin, Ipratropiumbromid, Bambuterolhydrochlorid, Bitolterolmesylat, Broxaterol, Carbuterolhydrochlorid, Clenbuterolhydrochlorid, Clorprenalinhydrochlorid, Efirmoterolfumarat, Ephedra (Quelle von Alkaloiden), Ephedrin (Ephedrinhydrochlorid, Ephedrinsulfat), Etafedrinhydrochlorid, Ethylnoradrenalinhydrochlorid, Fenoterolhydrochlorid, Hexoprenalinhydrochlorid, Isoetharinhydrochlorid, Isoprenalin, Mabuterol, Methoxyphenaminhydrochlorid, Methylephedrinhydrochlorid, Orciprenalinsulfat, Phenylephrinsäuretartrat, Phenylpropanolamin (Phenylpropanolaminpolistirex, Phenylpropanolaminsulfat), Pirbuterolacetat, Procaterolhydrochlorid, Protokylolhydrochlorid, Pseudoephedrin (Pseudoephedrinpolixtirex, Pseudoephedrintannat, Pseudoephedrinhydrochlorid, Pseudoephedrinsulfat), Reproterolhydrochlorid, Rimiterolhydrobromid, Ritodrinhydrochlorid, Salmeterolxinafoat, Terbutalinsulfat, Tretoquinolhydrat und Tulobuterolhydrochlorid. In einer weiteren Ausführungsform ist das andere entzündungshemmende Agens ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Corticosteroid, Antihistamin (H₁-Rezeptorantagonisten), Xanthenen und Methylxanthenen, anticholinergischen Agentien (antimuskarine Agentien) und Phosphodiesteraseinhibitoren.

[0032] Die Verbindung in der pharmazeutischen Zusammensetzung kann in der Form einer Dosierungseinheit sein. In einer Ausführungsform enthält die Dosierungseinheit 7 bis 3000 mg der Verbindung. In einer weiteren Ausführungsform umfaßt die Dosierungseinheit 70 bis 1400 mg der Verbindung. In einer weiteren Ausführungsform enthält die Dosierungseinheit 50-500 mg der Verbindung.

[0033] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann in der Form einer Tablette oder Kapsel sein.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0034] [Fig. 1](#) zeigt die allgemeine Synthese für die Zwischenprodukte der Triptolidderivate.

[0035] [Fig. 2](#) zeigt die allgemeine stereospezifische Synthese für Triptolidderivate aus Zwischenprodukten.

[0036] [Fig. 3](#) zeigt die Synthese von Triptolidderivaten.

[0037] [Fig. 4](#) zeigt allgemeine Methodologien, die verwendet werden können, um unterschiedliche Epoxide der vorliegenden Erfindung zu erhalten.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0038] Die vorliegende Erfindung liefert neue Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung von Autoimmun- und Entzündungserkrankungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung neue Triptolidderivate und Zusammensetzungen für die Veranlassung von 15-Lipoxygenase (15-LO) in der Behandlung von Autoimmun- und entzündungshemmenden Erkrankungen.

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform zeigt die Verbindung einen EC₅₀ von weniger als 25, 15, 10, 5 oder 1 Mikromolar.

[0040] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können optional in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel verabreicht werden.

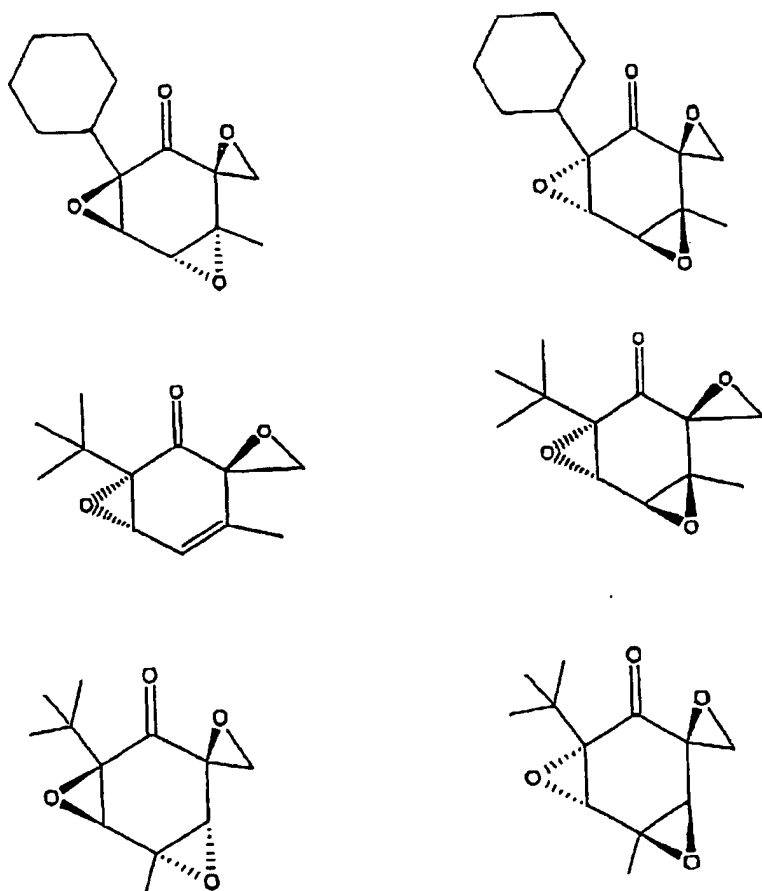
[0041] Die aktive Verbindung kann in Kombination oder wechselweise mit einem anderen immunsuppressiven Mittel oder entzündungshemmenden Mittel verabreicht werden. In der Kombinationstherapie werden effektive Dosierungsmengen der zwei oder mehr Agentien zusammen verabreicht, wohingegen während einer Wechseltherapie eine effektive Dosierungsmenge jedes Agens seriell verabreicht wird. Die Dosierungen werden ab-

hängen von den Absorptions-, Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten des Arzneimittels und ebenso anderen Faktoren, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind. Es ist zu erwähnen, daß Dosierungswerte ebenfalls mit der Schwere des zu lindernden Zustands variieren werden. Es ist ebenfalls ferner zu verstehen, daß für jedes besondere Subjekt spezifische Dosierungskuren und Pläne mit der Zeit gemäß der individuellen Erfordernis und der professionellen Beurteilung der Person, die verabreicht oder die Verabreichung der Zusammensetzungen überwacht, angepaßt werden sollen.

[0042] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden Zusammensetzungen umfassend die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, optional in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel, in Kombination mit anderem entzündungshemmenden Mittel bereitgestellt.

I. Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0043] Die folgenden Verbindungen werden bereitgestellt:



und

oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

II. Definitionen

[0044] Es sollte verstanden werden, daß die verschiedenen möglichen Stereoisomere der hierin erwähnten Gruppen innerhalb der Bedeutung der einzelnen Begriffe und Beispiele sind, sofern es nicht anderweitig spezifiziert wird. Als ein veranschaulichendes Beispiel existiert „1-Methyl-butyl“ in sowohl der (R)- als auch der (S)-Form, so daß sowohl (R)-1-Methyl-butyl als auch (S)-1-Methyl-butyl durch den Begriff „1-Methyl-butyl“ abgedeckt ist, sofern es nicht anderweitig bezeichnet wird. Mehrere biologische Verbindungen werden durch die (D)- und die (L)-Form bezeichnet, anstelle der (R)- bzw. der (S)-Form, basierend auf der Stereochemie um den 4'-Kohlenstoff. Als ein weiteres veranschaulichendes Beispiel existiert „Glycin“ in sowohl der (D)- als auch der (L)-Form; daher wird sowohl (D)-Glycin als auch (L)-Glycin durch den Begriff „Glycin“ abgedeckt, sofern es nicht anderweitig spezifiziert ist.

[0045] Wenn er hierin verwendet wird, bezieht sich der Begriff „isoliertes Enantiomer“ auf eine Zusammensetzung, die wenigstens etwa 95% bis 100%, oder bevorzugter über 97% eines einzelnen Enantiomers dieser

Verbindung einschließt.

[0046] Der Begriff Alkyl, wenn er hierin verwendet wird, sofern er nicht anderweitig spezifiziert wird, bezieht sich auf einen gesättigten, geraden, verzweigten oder cyclischen, primären, sekundären oder tertiären Kohlenwasserstoff, typischerweise C_1 bis C_{18} , und schließt spezifischerweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Pentyl, Cyclopentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylpentyl, 2,2-Dimethylbutyl und 2,3-Dimethylbutyl ein.

[0047] Der Begriff niederes Alkyl, wenn er hierin verwendet wird, und sofern er nicht anderweitig spezifiziert ist, bezieht sich auf eine C_1 - bis C_4 -, gesättigte, gerade, verzweigte oder, falls geeignet, eine cyclische (beispielsweise Cyclopropyl) Alkylgruppe, einschließend sowohl substituierte als auch unsubstituierte Formen.

[0048] Der Begriff „geschützt“, wenn er hierin verwendet wird und nicht anderweitig definiert wird, bezieht sich auf eine Gruppe, die an ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Phosphoratom angefügt ist, um seine weitere Reaktion oder aus anderen Zwecken heraus zu verhindern. Eine große Vielzahl von Sauerstoff- und Stickstoffschutzgruppen sind Fachleuten auf dem Gebiet oder der organischen Synthese bekannt. Geeigneten Schutzgruppen werden beispielsweise in Green, et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, John Wiley and Sons, zweite Auflage, 1991, beschrieben.

[0049] Der Begriff Wirt, wenn er hierin verwendet wird, bezieht sich auf einen multizellulären Organismus, in welchem die Symptome einer Autoimmun- oder Entzündungserkrankung vorliegen, einschließend Tiere, und bevorzugt einen Menschen. Der Begriff Wirt bezieht sich insbesondere auf Tiere, insbesondere Primaten (einschließend Schimpansen) und Menschen, bei denen Autoimmun- und Entzündungserkrankungen auftreten. Bei den meisten Tieranwendungen der vorliegenden Erfindung ist der Wirt ein menschlicher Patient. Veterinär-anwendungen sind jedoch in bestimmten Indikationen klar durch die vorliegende Erfindung antizipiert (wie bei Schimpansen).

III. Pharmazeutisch annehmbare Salzzubereitungen

[0050] Modifikationen der aktiven Verbindung können die Bioverfügbarkeit und die Geschwindigkeit des Metabolismus der aktiven Spezies beeinträchtigen, wodurch eine Steuerung über die Lieferung der aktiven Spezies bereitgestellt wird. Ferner können die Modifikationen die Aktivität der Verbindung beeinträchtigen, in einigen Fällen die Aktivität über die der Stammverbindung erhöhen. Dies kann leicht durch Herstellung des Derivats und Testen seiner Aktivität gemäß den hierin beschriebenen Verfahren oder durch andere Verfahren, die den Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, eingeschätzt werden.

[0051] In Fällen, wo Verbindungen ausreichend basisch oder sauer sind, um stabile, nicht toxische Säure- oder Basensalze zu bilden, kann eine Verabreichung der Verbindung als ein pharmazeutisch annehmbares Salz geeignet sein. Der Begriff „pharmazeutisch annehmbare Salze“ oder „-komplexe“ bezieht sich auf Salze oder Komplexe, die die gewünschte biologische Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung halten und minimale unerwünschte toxikologische Effekte zeigen.

[0052] Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Salzen sind organische Säureadditionssalze gebildet mit Säuren, die ein physiologisches annehmbares Anion bilden, beispielsweise Tosylat, Methansulfonat, Acetat, Citrat, Malonat, Tartrat, Succinat, Benzoat, Ascorbat, α -Ketoglutarat und α -Glycerophosphat. Geeignete anorganische Salze können ebenfalls gebildet werden, einschließend Sulfat-, Nitrat-, Bicarbonat- und Carbonatsalze. Alternativ können die pharmazeutisch annehmbaren Salze hergestellt werden mit ausreichend basischen Verbindungen, wie einem Amin, mit einer geeigneten Säure, was ein physiologisch annehmbares Anion bietet. Alkalimetall- (beispielsweise Natrium, Kalium oder Lithium) oder Erdalkalimetall- (beispielsweise Calcium) Salze von Carbonsäuren können ebenfalls hergestellt werden.

[0053] Nicht begrenzende Beispiele solcher Salze sind (a) Säureadditionssalze gebildet mit anorganischen Säuren (beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und dergleichen), und Salze gebildet mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Oxasäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Benzoessäure, Tanninsäure, Pamoinsäure, Alginsäure, Polyglutaminsäure, Naphthalensulfonsäure, Naphthalendisulfonsäure und Polygalacturonsäure; (b) Basenadditionssalze gebildet mit Metallkationen, wie Zink, Calcium Bismuth, Barium, Magnesium, Aluminium, Kupfer, Kobalt, Nickel, Cadmium, Natrium, Kalium und dergleichen, oder mit einem Kation gebildet aus Ammoniak, N,N-Dibenzylethyldiamin, D-Glucosamin, Tetraethylammonium oder Ethyldiamin; oder (c) Kombinationen von (a) und (b); z.B. ein Zinktartratsalz oder dergleichen. Ebenfalls eingeschlossen in dieser Definition sind pharma-

zeitisch annehmbare, quartäre Salze, die Fachleute auf dem Gebiet kennen, die spezifischerweise das quartäre Ammoniumsalz der Formel $-NR^+A^-$ einschließen, wobei R wie oben definiert ist und A ein Gegenion ist, einschließend Chlorid, Bromid, Iodid, -O-Alkyl, Toluolsulfonat, Methylsulfonat, Sulfonat, Phosphat oder Carboxylat (wie Benzoat, Succinat, Acetat, Glycolat, Maleat, Malat, Citrat, Tartrat, Ascorbat, Benzoat, Zinnamoat, Mandeloat, Benzylat und Diphenylacetat).

IV. Autoimmun- und Entzündungserkrankungen

[0054] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um jede Erkrankung zu behandeln, die durch LO vermittelt wird. Eine Dysfunktion in der LO-Produktion wird in einer großen Vielzahl von Erkrankungszuständen impliziert, einschließend, jedoch nicht begrenzt auf Arthritis, Asthma, Dermatitis, Psoriasis, zystischer Fibrose, späten und chronischen Posttransplantationsfestorganabstoßungen, multipler Sklerose, systemischem Lupus erythematoses, entzündlicher Darmerkrankung, Autoimmundiabetes, diabetischer Retinopathie, Rhinitis, Ischämie-Reperfusionverletzung, Nach-Angioplastikrestenose, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Glomerulonephritis, Graves-Krankheit, Magen-Darm-Allergien und Konjunktivitis.

[0055] Nicht begrenzende Beispiele von Arthritis schließen rheumatoide (wie Weichgewebeerheumatismus und Nicht-Gelenk-Rheumatismus, Fibromyalgie, Fibrositis, muskulären Rheumatismus, Myofascilschmerz, humerale Epikondylitis, gefrorene Schulter, Tietze-Syndrom, Fascitis, Tendinitis, Tenosynovitis, Bursitis), jugendliche chronische, Spondyloarthropatien (ankylosierende Spondylitis), Osteoarthritis, Hyperurikämie und Arthritis verbunden mit akuter Gicht, chronischer Gicht und systemischen Lupus erythematoses ein.

[0056] Menschliche Endothelialerkrankungen, die durch LO vermittelt werden, schließen Psoriasis, ekzematöse Dermatitis, Kaposi-Sarkom ebenso wie proliferative Erkrankungen der Glattmuskelzellen ein.

[0057] In noch einer weiteren Ausführungsform können die hierin offenbarten Verbindungen ausgewählt werden, um entzündungshemmende Zustände zu behandeln, die durch mononukleare Leukozyten vermittelt werden.

[0058] In einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung ausgewählt für die Prävention oder Behandlung von Gewebe- oder Organtransplantatabstoßung. Behandlung und Prävention von Organ- oder Gewebetransplantatabstoßung schließt ein, ist jedoch nicht begrenzt auf eine Behandlung von Herz-, Lunge-, kombinierten Herz-Lunge-, Leber-, Niere-, Bauchspeicheldrüse-, Haut-, Milz-, Dünndarm- oder Hornhauttransplantaten des Empfängers. Die Verbindungen können ebenfalls in der Prävention oder Behandlung von Transplantatgegen-Empfänger-Erkrankung verwendet werden, die manchmal folgend einer Knochenmarkstransplantation auftritt.

V. Kombinations- und Wechseltherapie

[0059] Jede der hierin offenbarten Verbindungen kann in Kombination oder wechselweise mit einem zweiten, biologisch aktiven Agens verabreicht werden, um ihre Wirksamkeit gegenüber der Zielerkrankung zu erhöhen.

[0060] In der Kombinationstherapie werden effektive Dosismengen von zwei oder mehr Agentien zusammen verabreicht, wohingegen während einer Wechseltherapie eine effektive Dosierungsmenge jedes Agens seriell verabreicht wird. Die Dosierungsmengen werden von den Absorptions-, Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten des Arzneimittels und ebenso anderen Faktoren, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, abhängen. Es ist zu erwähnen, daß Dosierungswerte ebenfalls mit der Schwere des zu mildernden Zustands variieren werden. Es ist ferner zu verstehen, daß für jedes bestimmte Subjekt spezifische Dosierungskuren und -zeitpläne mit der Zeit gemäß den individuellen Erfordernissen und der professionellen Beurteilung der Person, die verabreicht oder die Verabreichung der Zusammensetzungen überwacht, angepasst werden sollten.

[0061] Die Effizienz eines Arzneimittels kann verlängert, vergrößert oder wiederhergestellt werden durch Verabreichung der Verbindung in Kombination oder wechselweise mit einem zweiten, und vielleicht einem dritten, Agens, das einen unterschiedlichen biologischen Weg von demjenigen, der durch das Hauptarzneimittel bewirkt wird, induziert. Alternativ können die Pharmakokinetiken, die Bioverteilung oder andere Parameter des Arzneimittels durch eine solche Kombinations- oder Wechseltherapie geändert werden. Im allgemeinen ist die Kombinationstherapie typischerweise gegenüber einer Wechseltherapie bevorzugt, da sie mehrere simultane Spannungen auf den Zustand induziert.

[0062] Irgendein Wechselverfahren kann verwendet werden, das eine Behandlung des Patienten bereitstellt. Nicht begrenzende Beispiele von Wechselmustern schließen 1-6 Wochen einer Verabreichung einer effektiven Menge eines Agens gefolgt von 1-6 Wochen der Verabreichung einer effektiven Menge eines zweiten Agens ein. Der Wechselzeitplan kann Perioden ohne Behandlung einschließen. Eine Kombinationstherapie schließt im allgemeinen die gleichzeitige Verabreichung eines effektiven Verhältnisses von Dosierungsmengen der zwei oder mehr aktiven Agentien ein.

[0063] Veranschaulichende Beispiele von spezifischen Agentien, die in Kombination oder wechselseitig mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, werden unten im Bezug auf Asthma und Arthritis beschrieben. Die unten dargelegten oder andere Agentien können alternativ verwendet werden, um einen Wirt zu behandeln, der unter irgendeiner der in Abschnitt IV aufgeführten Erkrankungen leidet, oder die durch LO, und bevorzugt 15-LO, vermittelt werden.

Asthma

[0064] In einer Ausführungsform wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht in Kombination oder wechselseitig mit Heparin, Frusemid, Ranitidin, einem Agens, das Atemfunktion bewirkt, wie DNAase, oder immunsuppressiven Agentien, IV-Gammaglobulin, Troleandomycin, Cyclosporin (Neoral), Methotrexat, FK-506, Goldverbindungen wie Myochrysin (Goldnatriumthiomalat), Blutplättchenaktivierungsfaktor(PAF)-Antagonisten wie Thromboxaninhibitoren, Leukotrien-D₄-Rezeptorantagonisten, wie Accolat (Zafirlukast), Ziflo (Zileuton), Leukotrien-C₁- oder C₂-Antagonisten und Inhibitoren von Leukotriensynthese, wie Zileuton, für die Behandlung von Asthma, oder einen auslösbaren Stickoxidsynthaseinhibitor.

[0065] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen prophylaktischen Agens(tien) verwendet. Beispiele von prophylaktischen Agentien, die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Natriumcromoglykat, Intal (Cromolynnatrium, Nasalchrom, Opticrom, Crolom, ophthalmisches Crolom), Tilad (Nedocromil, Nedocromilnatrium) und Ketotifen.

[0066] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen β_2 -adrenergischen Agonist(en) (β -Agonisten) verabreicht. Beispiele von β_2 -adrenergischen Agonisten (β -Agonisten), die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Albuterol (Salbutamol, Proventil, Ventolin), Terbutalin, Maxair (Pirbuterol), Serevent (Salmeterol), Epinephrin, Metaproterenol (Alupent, Metaprel), Brethin (Bricanyl, Brethaire, Terbutalinsulfat), Tornalat (Bitolterol), Isoprenalin, Ipratropiumbromid, Bambuterolhydrochlorid, Bitolterolmesylat, Broxaterol, Carbuterolhydrochlorid, Clenbuterolhydrochlorid, Clorprenalinhydrochlorid, Efirmoterolfumarat, Ephedra (Quelle von Alkaloiden), Ephedrin (Ephedrinhydrochlorid, Ephedrinsulfat), Etafedrinhydrochlorid, Ethylnoradrenalinhydrochlorid, Fenoterolhydrochlorid, Hexoprenalinhydrochlorid, Isoetharinhydrochlorid, Isoprenalin, Mabuterol, Methoxyphenaminhydrochlorid, Methylephedrinhydrochlorid, Orciprenalinsulfat, Phenylephrinsäuretartrat, Phenylpropanolamin (Phenylpropanolaminpolistirex, Phenylpropanolaminsulfat), Pirbuterolacetat, Procaterolhydrochlorid, Protokylolhydrochlorid, Pseudoephedrin (Pseudoephedrinpolistirex, Pseudoephedrintannat, Pseudoephedrinhydrochlorid, Pseudoephedrinsulfat), Reproterolhydrochlorid, Rimiterolhydrobromid, Ritodrinhydrochlorid, Salmeterolxinafoat, Terbutalinsulfat, Tretoquinolhydrat und Tulo-
buterolhydrochlorid.

[0067] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen Kortikosteroid(en) verabreicht. Beispiele von Kortikosteroiden, die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Glukokortikoide (GC), Aerobid (Aerobid-M, Flunisolid), Azmacort (Triamcinolonacetat), Beclovet (Vanceril, Beclomethasondipropionat), Flovent (Fluticason), Pulmicort (Budesonid), Prednisolon, Hydrokortison, Adrenalin, Alclometasondipropionat, Aldosteron, Amcinonid, Beclomethasondipropionat, Bendacort, Betamethason (Betamethasonacetat, Betamethasonbenzoat, Betamethasondipropionat, Betamethasonnatriumphosphat, Betamethasonvalerat), Budesonid, Ciclomethason, Ciprocinnonid, Clobetasolpropionat, Clobetasonbutyrat, Clorcortolonpivalat, Cloprednol, Kortisonacetat, Cortivasol, Deflazacort, Deoxycortonacetat (Deoxycortonpivalat), Deprodon, Desonid, Desoxymethason, Dexamethason (Dexamethasonacetat, Dexamethasonisonikotinat, Dexamethasonphosphat, Dexamethasonnatriummethansulfobenzoat, Dexamethasonnatriumphosphat), Dichlorisonacetat, Diflorasondiacetat, Diflucortolonvalerat, Difluprednat, Domoprednat, Endryson, Fluazacort, Fluclorolonacetat, Fludrokortisonacetat, Flumethason (Flumethasonpivalat), Flunisolid, Fluocinolonacetat, Fluocinonid, Fluocortinbutyl, Fluocortolon (Fluocortolonhexanoat, Fluocortolonpivalat), Fluorometholon (Fluorometholonacetat), Fluprednidenacetat, Fluprednisolon, Flurandrenolon, Fluticasonpropionat, Formocortal, Halcinonid,

Halobetasolpropionat, Halometason, Hydrocortamathydrochlorid, Hydrokortison (Hydrokortisonacetat, Hydrokortisonbutyrat, Hydrokortisoncypionat, Hydrokortisonhemisuccinat, Hydrokortisonnatriumphosphat, Hydrokortisonnatriumsuccinat, Hydrokortisonvalerat), Medryson, Meprednison, Methylprednisolon (Methylprednisolonacetat, Methylprednisolonhemisuccinat, Methylprednisolonnatriumsuccinat), Mometason, Furoat, Parame-thasonacetat, Prednicarbat, Prednisolamathydrochlorid, Prednisolon (Prednisolonacetat, Prednisolonhemi-succinat, Prednisolonhexanoat, Prednisolonpivalat, Prednisolonnatriummetasulphobenzoat, Prednisolonnatriumphosphat, Prednisolonnatriumsuccinat, Prednisolonsteaglat, Prednisolontebutat), Prednison (Prednisonacetat), Prednylidin, Procinonid, Rimexolon, Suprarenalcortex, Tixocortolpivalat, Triamicinolon (Triamicinolonacetat, Triamicinolon-diacetat und Triamicinolonhexacetat).

[0068] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen Antihistamin(en) (H₁-Rezeptorantagonisten) verabreicht. Beispiele von Antihistaminen (H₁-Rezeptorantagonisten), die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, schließen Alkylamine, Ethanolamine, Ethylendiamine, Piperazine, Piperidine oder Phenothiazine ein. Einige nicht-begrenzende Beispiele von Antihistaminen sind Chlortrimeton (Teldrin, Chlorpheniramin), Atrohist (Brompheniramin, Bromarest, Bromfed, Dimetan), Actidil (Triprolidin), Dexchlor (Poladex, Polaramin, Dexchlorpheniramin), Benadryl (Diphen-Hydramin), Tavist (Clemastin), Dimetabs (Dimenhydrinat, Dramamin, Marmin), PBZ (Tripelenamin), Pylilamin, Marezin (Cyclizin), Zyrtec (Cetirizin), Hydroxyzin, Antivert (Meclizin, Bonin), Allegra (Fexofenadin), Hismanal (Astemizol), Claritin (Loratadin), Seldan (Terfenadin), Periactin (Cyproheptadin), Nolamin (Phenindamin, Nolahist), Phenameth (Promethazin, Phenergan), Tacaryl (Methdilazin) und Temaril (Trimeprazin) ein.

[0069] Alternativ wird die Verbindung der vorliegenden Erfindung in Kombination oder wechselseitig verabreicht mit

- (a) Xanthinen und Methylxanthinen, wie Theo-24 (Theophyllin, Slo-Phyllin, Uniphyllin, Slobid, Theo-Dur), Chloledyl (Oxtriphyllin), Aminophyllin;
- (b) Anticholingerischen Agentien (antimuscarinen Agentien), wie Belladonna-Alkaloiden, Atrovent (Ipratropiumbromid), Atropin, Oxitropiumbromid;
- (c) Phosphodiesteraseinhibitoren, wie Zardaverin;
- (d) Calciumantagonisten, wie Nifedipin; oder
- (e) Kaliumaktivatoren, wie Cromakalim für die Behandlung von Asthma.

Arthritische Erkrankungen

[0070] In einer Ausführungsform kann die Verbindung der vorliegenden Erfindung ebenfalls in Kombination oder wechselseitig verabreicht werden mit Apazon, Amitriptylin, Chymopapain, Collegenase, Cyclobenzaprin, Diazepam, Fluoxetin, Pyridoxin, Ademetionin, Diacerein, Glucosamin, Hylan (Hyaluronat), Misoprostol, Paracetamol, Superoxiddismutaseimitatoren, TNF α -Rezeptorantagonisten, TNF α -Antikörpern, P38-Kinaseinhibitoren, trizyklischen Antidepressiva, cJun-Kinaseinhibitoren oder immunsuppressiven Agentien, IV-Gamma-Globulin, Troleandomycin, Cyclosporin (Neoral), Methotrexat, FK-506, Goldverbindungen, wie Myochrysin (Goldnatriumthiomalat), Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF)-Antagonisten, wie Thromboxaninhibitoren, Leukotrien-D₄-Rezeptorantagonisten, wie Accolat (Zafirlukast), Ziflo (Zileuton), Leukotrien-C₁-, C₂-Antagonisten und Inhibitoren von Leukotriensynthese, wie Zileuton, für die Behandlung von arthritischen Erkrankungen, auslösbaren Stickoxidsynthaseinhibitoren.

[0071] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen Kortikosteroid(en) verabreicht. Beispiele von Kortikosteroiden, die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Glukokortikoide (GC), Aerobid (Aerobid-M, Flunisolid), Azmacort (Trimicinolonacetat), Beclovet, (Vanceril, Beclomethasondipropionat), Flovent (Fluticason), Pulmicort (Budesonid), Prednisolon, Hydrocortison, Adrenalin, Alclometasondipropionat, Aldosteron, Amcinonid, Beclomethasondipropionat, Bendacort, Betamethason (Betamethasonacetat), Bethamethasonbenzoat, Betamethasondipropionat, Betamethasonnatriumphosphat, Betamethasonvalerat), Budesonid, Ciclomethason, Ciprociclonid, Clobetasolpropionat, Clobetasolbutyrat, Clorcortolpivalat, Cloprednol, Kortisonacetat, Cortivazol, Deflazacort, Deoxycortonacetat (Deoxycortonpivalat), Deprodon, Desonid, Desoxymethason, Dexamethason (Dexamethasonacetat, Dexamethasonisonicotinat, Dexamethasonphosphat, Dexamethasonnatriummetasulphobenzoat, Dexamethasonnatriumphosphat), Dichlorisonacetat, Diflorasondiacetat, Diflucortolonvalerat, Difluprednat, Domoprednat, Endryson, Fluazacort, Fluclorolonacetat, Fludrocortisonacetat, Flumethason (Flumethasonpivalat), Flunisolid, Fluocinolonacetat, Fluocinonid, Fluocortinbutyl, Fluocortolon (Fluocortolonhexanoat, Fluocortolonpivalat), Fluormetholon (Fluormetholonacetat), Fluprednidenacetat, Fluprednisolon, Flurandrenolon, Fluticasonpropionat, Formocortol, Halcino-

nid, Halobetasolpropionat, Halometason, Hydrocortamathydrochlorid, Hydrocortison (Hydrocortisonacetat, Hydrocortisonbutyrat, Hydrocortisoncypionat, Hydrocortisonhemisuccinat, Hydrocortisonnatriumphosphat, Hydrocortisonnatriumsuccinat, Hydrocortisonvalerat), Medryson, Meprednison, Methylprednisolon (Methylprednisolonacetat, Methylprednisolonhemisuccinat, Methylprednisolonnatriumsuccinat), Mometason, Furoat, Paramethasonacetat, Prednicarbat, Prednisolamathydrochlorid, Prednisolon (Prednisolonacetat, Prednisolonhemisuccinat, Prednisolonhexanoat, Prednisolonpivalat, Prednisolonnatriummetasulphobenzoat, Prednisolonnatriumphosphat, Prednisolonnatriumsuccinat, Prednisolonsteaglate, Prednisolontebutat), Prednison (Prednisonacetat), Prednyliden, Procinonid, Rimexolon, Suprarenalcortex, Tixocortolpivalat, Triamcinolon (Triamcinolonacetonid, Triamcinolondiacetat und Triamcinolonhexacetonitrid).

[0072] In einer weiteren Ausführungsform wird die aktive Verbindung in Kombination oder wechselseitig mit einem oder mehreren anderen, nicht-steroidalen, entzündungshemmenden Arzneimittel(en) (NSAIDs) verabreicht. Beispiele von NSAIDs, die in Wechsel- oder Kombinationstherapie verwendet werden können, sind Carbonsäuren, Propionsäuren, Fenamate, Essigsäuren, Pyrazolone, Oxicane, Alkanone, Goldverbindungen und andere, die Prostaglandinsynthese inhibieren, bevorzugt durch selektives Inhibieren von Cyclooxygenase-2 (COX-2). Einige nicht begrenzende Beispiele von COX-2-Inhibitoren sind Celebrex (Celecoxib) und Vioxx (Rofacoxib). Einige nicht begrenzende Beispiele von NSAIDs sind Aspirin (Acetylsalicylsäure), Dolobid (Diflunisal), Disalcid (Salsalat, Salicylsalicylat), Trisilat (Cholinmagnesiumtrisalicylat), Natriumsalicylat, Cuprimin (Penicillamin), Tolectin (Tolmetin), Ibuprofen (Motrin, Advil, Nuprin, Rufen), Naprosyn (Naproxen, Anaprox, Naproxennatrium), Nalfon (Fenoprofen), Orudis (Ketoprofen), Ansaid (Flurbiprofen), Daypro (Oxaprozin), Meclofenamat (Meclofenaminsäure, Meclomen), Mefenaminsäure, Indocin (Indomethacin), Clinoril (Sulindac), Tolmetin, Voltaren (Diclofenac), Lodin (Etodolac), Ketorolac, Butazolidin (Phenylbutazon), Tandearil (Oxyphenbutazon), Piroxicam (Felden), Relafen (Nabumeton), Myochrysin (Goldnatriumthiomalat), Ridaura (Auranofin), Solganal (Aurothioglukose), Acetaminophen, Colchicin, Zylprim (Allopurinol), Benemid (Probenecid), Anturan (Sufinpyrizon), Plaquenil (Hydrochlorquin), Aceclofenac, Acemetacin, Acetanilid, Actarit, Alclofenac, Alminoprofen, Aloxiprin, Aluminiumaspirin, Amfenacnatrium, Amidopyrin, Aminopropylon, Ammoniumsallylat, Ampiroxicam, Amylsalicylat, Aniolac, Aspirin, Auranofin, Aurothioglukose, Aurotioprol, Azapropazon, Bendazac (Bendazaclysin), Benorylat, Benoxaprofen, Benzpiperylon, Benzylaminhydrochlorid, Bornylsalicylat, Bromfenacnatrium, Bufexamac, Bumadizoncalcium, Butibufennatrium, Capsaicin, Carbaspircalcium, Carprofen, Chlorthenoxazin, Cholinmagnesiumtrisalicylat, Cholinisalicylat, Zinnmetacin, Clofexamid, Clofezon, Clometacin, Clonixin, Cloracetadol, Cymen, Diacerein, Diclofenac (Diclofenacdiethylammoniumsalz, Diclofenackalium, Diclofenacnatrium), Diethylaminsalicylat, Diethylsalicylamid, Difenpiramid, Diflunisal, Dipyrone, Droxicam, Epirizol, Etenzamid, Etersalat, Ethylsalicylat, Etodolac, Etofenamat, Felbinac, Fenbufen, Fenclofenac, Fenopropencalcium, Fentiazac, Fepradinol, Feprazon, Floctafeninc, Flufenamic, Flunoxaprofen, Flurbiprofen (Flurbiprofennatrium), Fosfosal, Furprofen, Glafenin, Glucametacin, Glykolsalicylat, Goldkeratinat, Harpagophytum Procumbens, Ibufenac, Ibuprofen, Ibuproxam, Imidazolsalicylat, Indomethacin (Indomethacinnatrium), Indoprofen, Isamifazon, Isonixin, Isoxicam, Kebuzon, Ketoprofen, Ketorolac Trometamol, Lithiumsallylat, Lonazolacalcium, Lomoxicam, Loxoprofennatrium, Lysinaspirin, Magnesiumsallylat, Meclofenamaenatrium, Mefenaminsäure, Meloxicam, Methylbutetisalicylat, Methylgentisat, Methylsalicylat, Metiazininsäure, Metifenazon, Mofebutazon, Mofezolac, Morazonhydrochlorid, Morniflurnat, Morpholinsalicylat, Nabumeton, Naproxen (Naproxennatrium), Nifenazon, Nifluminsäure, Nimesulid, Oxametacin, Oxaprozin, Oxindanac, Oxyphenbutazon, Parsalimid, Phenylbutazon, Phenylamidolhydrochlorid, Picanadolhydrochlorid, Picolaminsalicylat, Piketoprofen, Pirazolac, Piroxicam, Pirprofen, Pranoprofen, Pranosal, Proglumetacinmaleat, Proquazon, Protizininsäure, Ramifenazon, Salacetamid, Salamidessigsäure, Salicylamid, Salix, Salol, Salsalat, Natriumurothiomalat, Natriumgentisat, Natriumsalicylat, Natriumthiosalicylat, Sulindac, Superoxiddismutase (Orgotein, Pegorgotein, Sudismase), Suprofen, Suxibuzon, Tenidapnatrium, Tenoxicam, Tetrydamin, Thurfylsalicylat, Tiaprofenic, Tiaramidhydrochlorid, Tinoridinhydrochlorid, Tolfenaminsäure, Tometinnatrium, Triethanolaminsalicylat, Ufenamat, Zaltoprofen, Zidometacin und Zomepiracnatrium.

VI. Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0073] Das beschriebene Derivat von Triptolid kann als pharmazeutische Zusammensetzungen zubereitet werden und kann für jede hierin beschriebene Erkrankung verabreicht werden, einschließlich Autoimmun- und Entzündungserkrankungen, in einem Wirt, einschließlich einem Menschen, in irgendeiner einer Vielzahl von Formen, die angepasst sind auf den gewählten Verabreichungsweg, einschließlich systemisch, wie oral, oder parenteral, intravenös, intramuskulär, topisch, transdermal oder durch subkutane Wege.

[0074] Das Derivat von Triptolid (oder ein Proarzneimittel desselben) ist in dem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel in einer Menge eingeschlossen, die ausreichend ist, um einen Patienten eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung zu liefern, um autoimmun- oder entzündungshemmende

Erkrankungen oder die Symptome derselben in vivo ohne Bewirkung schwerer toxischer Effekte im behandelten Patienten zu behandeln.

[0075] Eine bevorzugte Dosis der Derivate von Triptolid für alle der oben erwähnten Zustände wird im Bereich von etwa 1 bis 75 mg/kg, bevorzugter 1-20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, allgemeiner 0,1 bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht des Empfängers pro Tag sein. Der effektive Dosisbereich des Proarzneimittels kann basierend auf dem Gewicht des zu liefernden Stammderivats berechnet werden

[0076] Die Derivate von Triptolid werden praktischerweise in Einheiten jeder geeigneten Dosierungsform verabreicht, einschließlich jedoch nicht begrenzt auf eine enthaltend 7 bis 3.000 mg, bevorzugt 70 bis 1.400 mg des aktiven Bestandteils pro Einheitsdosierungsform. Eine orale Dosierungsmenge von 50-1.000 mg ist gewöhnlicherweise praktisch, und insbesondere 50-500 mg.

[0077] Idealerweise sollten die Derivate von Triptolid verabreicht werden, um Peakplasmakonzentrationen der aktiven Verbindung von etwa 0,2 bis 70 μM , bevorzugt etwa 1,0 bis 10 μM zu erreichen. Dies kann beispielsweise erreicht werden durch die intravenöse Injektion einer geeigneten Konzentration des aktiven Bestandteils, optional in Salzlösung, oder verabreicht als ein Bolus des aktiven Bestandteils.

[0078] Die Konzentration des Derivats von Triptolid in der Arzneimittelzusammensetzung wird von Absorptions-, Inaktivierungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeiten des Extrakts und ebenso anderen Faktoren abhängen, die auf dem Fachgebiet bekannt sind. Es ist zu erwähnen, daß Dosierungswerte ebenfalls mit der Schwere des zu lindernden Zustands variieren werden. Es ist ferner zu verstehen, daß für jedes bestimmte Subjekt spezifische Dosierungskuren mit der Zeit gemäß der individuellen Erfordernis und der professionellen Beurteilung der Person, die verabreicht oder die Verabreichung der Zusammensetzung überwacht, angepaßt werden sollten, und daß die Konzentrationsbereiche, die hierin dargelegt werden, lediglich beispielhaft sind und nicht beabsichtigt sind, um den Umfang oder die Praxis der beanspruchten Zusammensetzung einzugrenzen. Das Derivat von Triptolid kann auf einmal verabreicht werden, oder es kann in eine Anzahl von kleineren Dosierungen, die zu variierenden Zeitintervallen zu verabreichen sind, aufgeteilt werden.

[0079] Eine bevorzugte Verabreichungsform des Derivats von Triptolid ist oral. Orale Zusammensetzungen werden im allgemeinen ein inertes Verdünnungsmittel oder einen eßbaren Träger einschließen. Diese können in Gelatine kapseln eingeschlossen oder in Tabletten zusammengepreßt sein. Für den Zweck einer therapeutischen oralen Verabreichung kann die aktive Verbindung mit Bindemitteln integriert werden und in der Form von Tabletten, Pastillen oder Kapseln verwendet werden. Pharmazeutisch compatible Bindungsmittel und/oder Hilfsmaterialien können als Teil der Zusammensetzung eingeschlossen sein.

[0080] Die Tabletten, Pillen, Kapseln, Pastillen und dergleichen können irgendeinen der folgenden Bestandteile oder Verbindungen einer ähnlichen Natur enthalten: ein Bindemittel, wie mikrokristalline Cellulose, Gummitragacanth oder Gelatine; einen Binder, wie Stärke oder Lactose, ein Zerfallsmittel, wie Alginsäure, Primogel oder Maisstärke; ein Schmiermittel, wie Magnesiumstearat oder Sterotes; ein Gleitmittel, wie colloidales Siliciumdioxid; ein Süßungsmittel, wie Sucrose oder Saccharin; oder einen Aromastoff wie Pfefferminz, Methylsilylat oder Orangenaroma. Wenn die Dosierungseinheitsform eine Kapsel ist, kann sie zusätzlich zu dem Material des obigen Typs einen flüssigen Träger, wie ein fettiges Öl, enthalten. Zusätzlich können Dosierungseinheiten verschiedene andere Materialien enthalten, die die physikalische Form der Dosierungseinheiten modifizieren, beispielsweise Beschichtungen aus Zucker, Schellack oder anderen enterischen Mitteln.

[0081] Das Derivat von Triptolid kann als eine Komponente eines Elixiers, einer Suspension, eines Sirups, eines Wafers, eines Kaugummis oder dergleichen verabreicht werden. Ein Sirup kann zusätzlich zu den aktiven Verbindungen Sucrose als ein Süßungsmittel und bestimmte Konservierungsmittel, Farbstoffe und Farbmittel und Aromastoffe enthalten. Die Derivate von Triptolid können ebenfalls mit anderen aktiven Materialien vermischt sein, die die gewünschte Wirkung nicht verschlechtern, oder mit Materialien, die die gewünschte Wirkung ergänzen, wie Antibiotika, Antipilzmitteln, entzündungshemmenden Mitteln oder anderen Anti-Autoimmunverbindungen. Lösungen oder Suspensionen, die für parenterale, intradermale, subkutane oder topische Applikation verwendet werden, können die folgenden Komponenten einschließen: ein steriles Verdünnungsmittel, wie Wasser zur Injektion, Salzlösung, fixierte Öle, Polyethylenglykole, Glycerin, Propylenglykol oder andere synthetische Lösungsmittel; antibakterielle Mittel, wie Benzylalkohol oder Methylparabene; Antioxidationsmittel, wie Ascorbinsäure oder Natriumbisulfit; Chelat-bildende Mittel, wie Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie Acetate, Citrate oder Phosphate, und Mittel für die Einstellung der Tonizität, wie Natriumchlorid oder Dextrose. Die Stammzubereitung kann in Ampullen, wegwerfbaren Spritzen oder Mehrfachdosierungsvials, hergestellt aus Glas oder Kunststoff, eingeschlossen sein.

[0082] Wenn sie intravenös verabreicht wird, sind bevorzugte Träger physiologische Salzlösung oder Phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS).

[0083] In einer weiteren Ausführungsform werden die Derivate von Triptolid mit Trägern hergestellt, die die Derivate gegenüber einer schnellen Eliminierung aus dem Körper schützen, wie einer Formulierung zur gesteuerten Freisetzung, einschließlich Implantate und mikroverkapselte Liefersysteme. Bioabbaubare, biokompatible Polymere können verwendet werden, wie Ethylvinylacetat, Polyanhydride, Polyglykolsäure, Collagen, Polyorthoester und Polymilchsäure. Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen werden Fachleuten auf dem Gebiet offensichtlich sein.

[0084] Liposomalsuspensionen (einschließend Liposomen, die auf infizierte Zellen mit monoklonalen Antikörpern zu viralen Antigenen zielen) sind ebenfalls als pharmazeutisch annehmbare Träger bevorzugt. Diese können gemäß Verfahren hergestellt werden, die Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, wie sie beispielsweise in der US 4,522,811 beschrieben werden. Beispielsweise können Liposomzubereitungen hergestellt werden durch Auflösen geeigneten bzw. geeigneter Lipid(e) (wie Stearoylphosphatidylethanolamin, Stearoylphosphatidylcholin, Arachadoylphosphatidylcholin und Cholesterol) in einem anorganischen Lösungsmittel, das dann verdampft wird, zurücklassend einen dünnen Film eines getrockneten Lipids auf der Oberfläche des Behälters. Eine wäßrige Lösung der aktiven Verbindung oder ihrer Monophosphat-, Diphosphat- und/oder Triphosphat-Derivate wird dann in den Behälter eingeführt. Der Behälter wird dann per Hand verwirbelt, um Lipidmaterial aus den Seiten des Behälters freizusetzen und Lipidaggregate zu dispergieren, wodurch die liposomale Suspension gebildet wird.

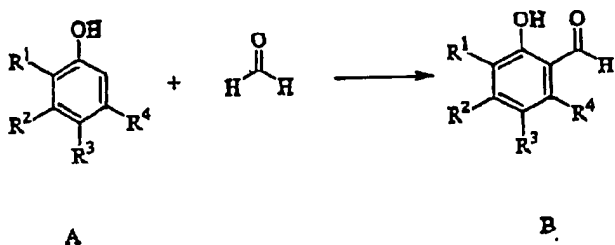
VII. Synthese der aktiven Verbindungen

Formylierung eines substituierten Phenols:

[0085] Das Ausgangsmaterial für dieses Verfahren ist ein substituiertes Phenol (A), welches erworben werden kann oder durch irgendein, Fachleuten bekanntes Mittel hergestellt werden kann. Eine Formylierung der Verbindung der Formel (A) resultiert in der Bildung eines Aldehyds der Formel (B). Das substituierte Phenol kann mit einem Paraformaldehyd in einem kompatiblen Lösungsmittel bei einer geeigneten Temperatur mit dem geeigneten Kopplungsreagens gekoppelt werden, um den korrespondierenden Aldehyd zu ergeben. Mögliche Kopplungsreagentien sind jede Reagentien, die eine Kopplung fördern, einschließend, jedoch nicht begrenzt auf SnCl_4 , BF_3 , AlCl_3 , FeI_3 oder ZnCl_2 , bevorzugt SnCl_4 .

[0086] Die Formylierungsreaktion kann bei irgendeiner Temperatur durchgeführt werden, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung einer Zersetzung oder übermäßiger Nebenprodukte voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

[0087] Jedes Reaktionslösungsmittel kann ausgewählt werden, das die nötige Temperatur erreichen kann, die Reaktionskomponenten lösen kann und gegenüber den Reagentien inert ist. Nicht begrenzende Beispiele sind aprotisches Lösungsmittel einschließend, jedoch nicht begrenzt auf die Alkylösungsmittel, wie Hexan und Cyclohexan, Toluol, Aceton, Ethylacetat, Dithiane, Triethylamin (TEA), Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Acetonitril, Dichlormethan, Dichlorethan, Diethylether, Pyridin, Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid oder irgendeine Kombination derselben, obwohl TEA bevorzugt ist.

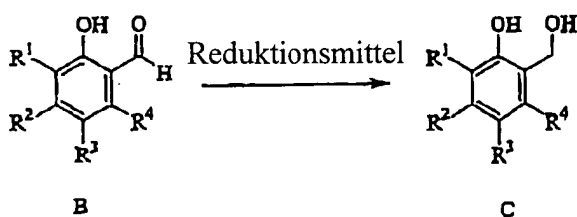


wobei R^1 , R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus den Gruppen, die Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkinyl, Aryl, Alkaryl, Arylalkyl, Heterocyclisches, Heteroaryl, Heteroaromatisches, Sulfonyl, Sulfanyl, Sulfinyl, Sulfamonyl, Carbonsäure, Amid, Nitro, Cyano, Azid, Phosphonyl, Phosphinyl, Phosphoryl, Phosphin, Carbamat, Ester, Alkcarbonyl, Carbonyl, einen Rest von natürlicher oder synthetischer Aminosäure, oder Kohlenhydrate oder XR^7 ($\text{X} = \text{O}$, NR^8 oder S) einschließen.

Reduktion des Aldehyds:

[0088] Eine Reduktion der Verbindung der Formel B resultiert in der Bildung des Alkohols der Formel C unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie NaBH_4 . Die Reduktionsreaktion kann bei irgendeiner Temperatur durchgeführt werden, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung der Zersetzung oder übermäßiger Nebenprodukte voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

[0089] Jedes Reaktionslösungsmittel kann ausgewählt werden, das die notwendige Temperatur erreicht, die Reaktionskomponenten löslich machen kann und gegenüber den Reagentien inert ist. Nicht begrenzende Beispiele sind jedes aprotische Lösungsmittel, einschließend, jedoch nicht begrenzt auf die Alkyllösungsmittel, wie Hexan und Cyclohexan, Toluol, Aceton, Ethylacetat, Dithiane, Triethylamin (TEA), Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Acetonitril, Dichlormethan, Dichlorethan, Diethylether, Pyridin, Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid oder irgendeine Kombination derselben, obwohl TEA bevorzugt ist.



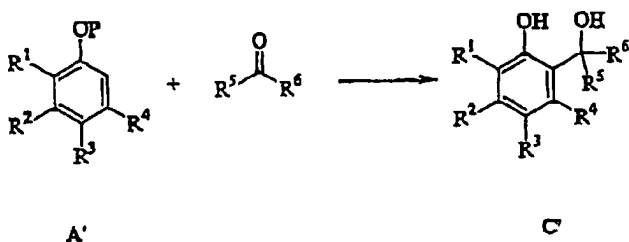
wobei R_1 , R^3 und R^4 unabhängig ausgewählt sind aus den Gruppen, die Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl einschließen.

Kopplung eines substituierten Phenols:

[0090] Alternativ kann das substituierte Phenol unter Verwendung eines Ketons gebildet werden. Wiederum ist das Ausgangsmaterial für diesen Zweck ein substituiertes Phenol (A), welches erworben werden kann oder durch irgendwelche, Fachleuten auf dem Gebiet bekannte Mittel hergestellt werden kann. In einer Ausführungsform ist die Verbindung der Formel (A) optional geschützt, mit einer geeigneten Schutzgruppe, wie sie von Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Zweite Auflage, 1991, gelehrt werden. Eine Kopplung dieses optional geschützten Alkohols mit einem geeigneten Keton resultiert in der direkten Bildung eines Alkohols der Formel (C'). Das substituierte Phenol kann mit dem Keton in einem kompatiblen Lösungsmittel bei einer geeigneten Temperatur mit der geeigneten Base gekoppelt werden, um den korrespondierenden Aldehyd zu ergeben. Die möglichen Kopplungsreagentien sind jegliche Reagentien, die eine Kopplung fördern, einschließend, jedoch nicht begrenzt auf Lithiate, einschließend BuLi.

[0091] Die Formylierungsreaktion kann bei jeder Temperatur durchgeführt werden, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung der Zersetzung oder übermäßiger Nebenprodukte voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

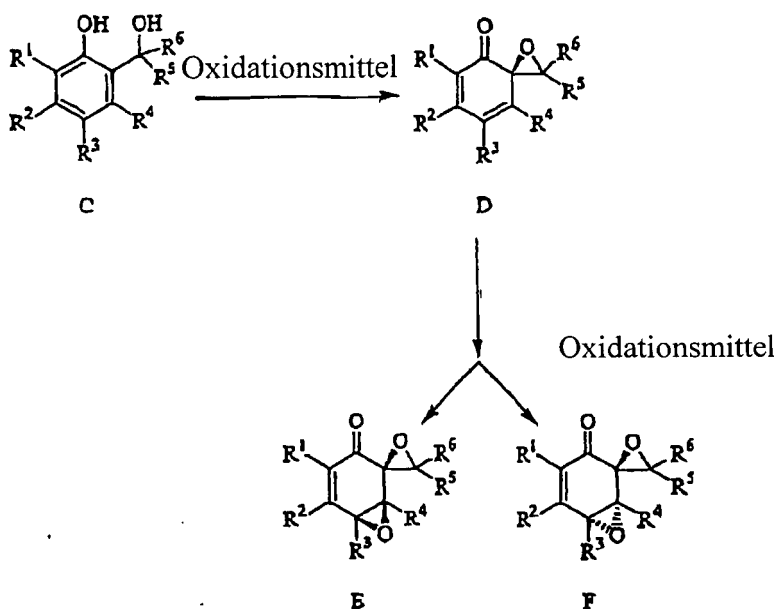
[0092] Jedes Reaktionslösungsmittel kann ausgewählt werden, das die benötigte Temperatur erreicht, die Reaktionskomponenten löslich machen kann und gegenüber den Reagentien inert ist. Nicht begrenzende Beispiele sind jedes aprotische Lösungsmittel einschließend jedoch nicht begrenzt auf die Alkyllösungsmittel, wie Hexan und Cyclohexan, Toluol, Aceton, Ethylacetat, Dithiane, Triethylamin (TEA), Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Acetonitril, Dichlormethan, Dichlorethan, Diethylether, Pyridin, Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid oder irgendeine Kombination derselben, obwohl TEA bevorzugt ist.



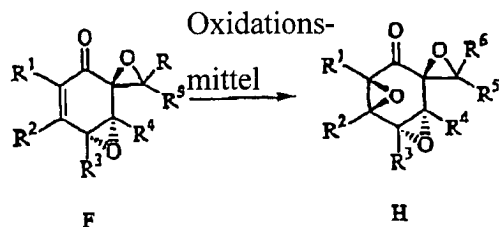
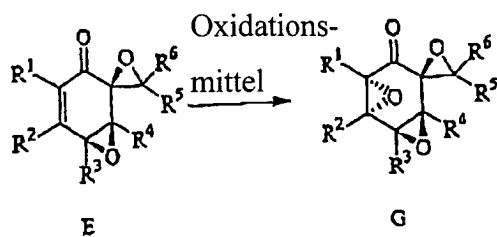
Bildung von Epoxiden:

[0093] Die Epoxidierung der Verbindungen der Formel (C) oder (C') ergibt Verbindung (D). In einem weiteren Verfahren wird die Verbindung der Formel (D) einer weiteren Oxidation unterzogen, was in der Verbindung der Formel (E) und (F) resultiert. Die Bildung des Monoepoxids (D) resultiert aus der Oxidation des Alkohols der Formel (C) mit einem Oxidationsmittel, wie Natriumperiodat (NaIO_4). Bei weiterer Oxidation des Monoepoxids (D) unter Verwendung von Oxidationsmitteln, wie mCPBA, führt dies zu der Verbindung der Formel (E) und (F). Die Oxidationsreaktion kann bei irgendeiner Temperatur durchgeführt werden, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung der Zersetzung oder übermäßiger Nebenprodukte voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

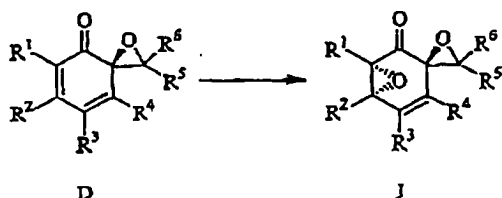
[0094] Jedes Reaktionslösungsmittel kann ausgewählt werden, das die benötigte Temperatur erreicht, die Reaktionskomponenten löslich machen kann und gegenüber den Reagentien inert ist. Nicht begrenzende Beispiele sind jedes aprotische Lösungsmittel einschließend, jedoch nicht begrenzt auf die Alkyllösungsmittel, wie Hexan und Cyclohexan, Toluol, Aceton, Ethylacetat, Dithiane, Triethylamin (TEA), Tetrahydrofuran (THF), Dioxan, Acetonitril, Dichlormethan, Dichlorethan, Diethylether, Pyridin, Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylacetamid oder irgendeine Kombination derselben, obwohl TEA bevorzugt ist.



[0095] Die Verbindungen der Formel (E) und (F) können weiter oxidiert werden, um die stereoselektiven Verbindungen der Formel (G) bzw. (H) zu ergeben. Eine Behandlung der Verbindungen der Formel (E) oder (F) mit einem Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid/ NaOH , ergibt das Triepoxid (G) bzw. (H). Die Oxidationsreaktion kann durchgeführt werden bei irgendeiner Temperatur, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung der Zersetzung oder übermäßiger Nebenprodukte voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.



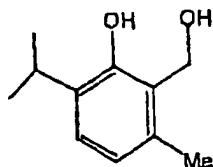
[0096] Die Monoepoxidverbindung der Formel (D) kann weiter oxidiert werden, um die Diepoxidverbindung der Formel (J) unter Verwendung von Oxidationsmitteln, wie Wasserstoffperoxid/NaOH, zu ergeben. Die Oxidationsreaktion kann bei irgendeiner Temperatur durchgeführt werden, die das gewünschte Ergebnis liefert, d.h. die geeignet ist für die Reaktion, um mit einer annehmbaren Geschwindigkeit ohne Förderung der Zersetzung oder von übermäßigen Nebenprodukten voranzuschreiten. Die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.



Synthesebeispiel 1

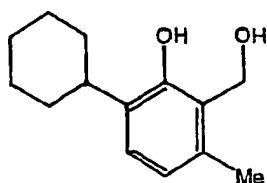
Synthese von substituierten Benzylalkoholen.

[0097] Zu einer magnetisch gerührten Lösung des Phenols (20 mmol) in Toluol (10 ml) wurde Triethylamin (8 mmol) gefolgt von SnCl_4 (2 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 0,5 h bei Raumtemperatur wurde Paraformaldehyd (40 mmol) zugegeben und die Slurry auf 95°C für 16 h erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde gekühlt und in Wasser (40 ml) gegossen und auf pH 2 mit 1 N HCl angesäuert. Die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether (3×60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und konzentriert unter Vakuum. Das Rohprodukt (B) wurde einer Reduktion mit NaBH_4 (1,5 Äquivalente) in MeOH bei 0°C unterworfen. Nach dem Rühren der Reaktion für 1 h wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid gequenchet und auf pH 4 mit 1 N HCl angesäuert. MeOH wurde unter Vakuum entfernt und die wäßrige Schicht mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden in Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum konzentriert. Flashchromatographie unter Verwendung von 1:4 Ethylacetat:Hexanen ergab das gewünschte Produkt C in moderater Ausbeute über 2 Stufen (35-60%).



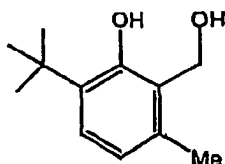
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,9 (br s, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,7 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,94 (s, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 154,02, 133,90, 132,89, 125,62, 122,19, 121,90, 61,38, 26,75, 22,98, 19,40.



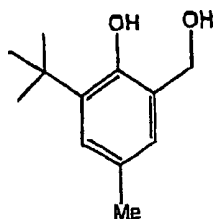
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,92 (br s, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,93 (s, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,8 (m, 6H), 1,36 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 153,91, 133,11, 132,85, 126,12, 122,20, 121,90, 61,33, 36,88, 33,5, 27,35, 26,69, 19,39.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,1 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,92 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 156,17, 135,36, 133,54, 126,43, 123,06, 121,55, 61,26, 34,69, 29,84, 19,26.



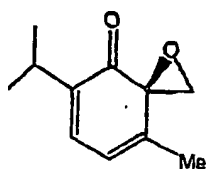
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,48 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 153,15, 137,19, 128,41, 127,79, 126,49, 124,80, 65,20, 34,76, 29,81, 20,85.

Synthesebeispiel 2

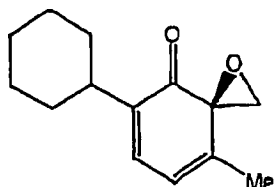
Bildung von Monoepoxid unter Verwendung von Natriumperiodat:

[0098] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von C (2 mmol) in MeOH (12 ml) wurde eine Lösung von NaIO_4 (2,2 mmol) in 3 ml Wasser tropfenweise bei 0°C zugegeben. Nach einer Minute Rühren begann ein Niederschlag aufzutreten. Nach Rühren für weitere 20 Minuten wurde der Niederschlag filtriert und mit CHCl_3 gewaschen. Wasser wurde zugegeben und die wäßrige Schicht mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum konzentriert. Reinigung durch Flashchromatographie unter Verwendung von 1:7 Ethylacetat:Hexanen ergab das gewünschte Produkt (D, 80%).



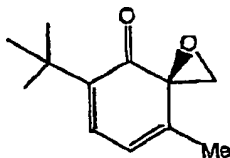
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,87 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 6,3 (m, 1H), 3,22 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,15 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 2,9 (m, 1H), 1,79 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz), 1,08 (d, 3H, $J = 2,1$ Hz), 1,05 (d, 3H, $J = 2,1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 195,31, 144,45, 141,75, 135,62, 124,02, 59,27, 58,81, 26,45, 22,14, 21,88, 16,42.



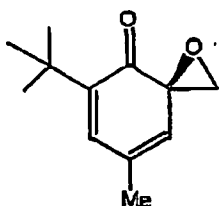
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,8 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,65 (m, 8H), 1,27 (m, 2H), 1,1 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 195,41, 144,30, 140,89, 136,13, 124,10, 59,12, 58,70, 35,79, 32,56, 32,31, 26,68, 26,59, 26,28, 16,15.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,94 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 6,27 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 3,14 (AB-Quartett, 2H, $J = 8,1$ Hz), 1,79 (s, 3H), 1,21 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 195,07, 145,18, 143,06, 136,44, 123,98, 59,85, 58,44, 34,34, 29,14, 16,19.



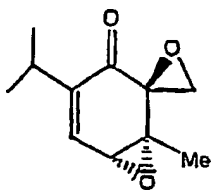
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,79 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 3,23 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 1,98 (s, 3H), 1,20 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 194,42, 144,74, 140,25, 135,79, 130,94, 58,92, 57,26, 34,55, 29,23, 22,00.

Synthesebeispiel 3

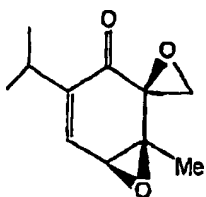
Bildung von Diepoxiden aus den Monoepoxiden unter Verwendung von mCPBA:

[0099] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von D (1 mmol) in Methylenechlorid (10 ml), wurde mCPBA zugegeben und die Reaktionsmischung für 14 h gerührt. Die Mischung wurde mit Methylenechlorid verdünnt und zweimal mit gesättigtem Natriumcarbonat gewaschen. Die vereinigten organischen Stoffe wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum konzentriert. Eine Reinigung durch Flashchromatographie unter Verwendung von 1:7 Ethylacetat/Hexanen ergab zwei Produkte, die getrennt wurden. Stereochemische Zuordnungen wurden durch Vergleich mit Literaturdaten vorgenommen. Typischerweise wurde der höhere R_F -Spot der Stereochemie F und der niedrigere R_F -Spot der Stereochemie E zugeordnet. Die vereinigte Ausbeute für die Reaktion war typischerweise 70%.



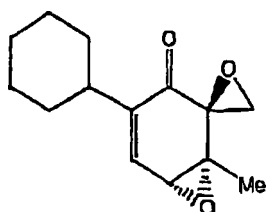
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,95 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,46 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,42 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,1 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 2,85 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (d, 3H, $J = 5,1$ Hz), 1,02 (d, 3H, $J = 5,1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 190,71, 149,44, 136,89, 61,39, 55,66, 54,43, 50,11, 27,40, 21,67, 21,64, 16,16.

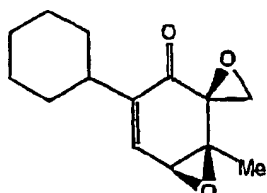


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,9 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz), 3,51 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,96 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 2,87 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 2,79 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

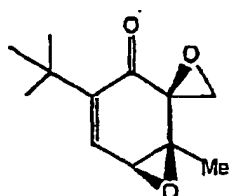
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 191,06, 150,00, 136,40, 59,62, 57,92, 54,55, 52,66, 27,51, 21,69, 21,55, 15,63.



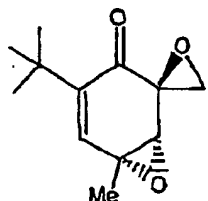
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,89 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 3,44 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 3,38 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 3,09 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 2,49 (m, 1H), 1,71 (m, 5H), 1,3 (s, 3H), 1,33-1,03 (m, 5H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 190,89, 148,72, 137,42, 61,3, 55,59, 54,42, 50,04, 36,85, 32,25, 26,58, 26,56, 26,26, 16,02.



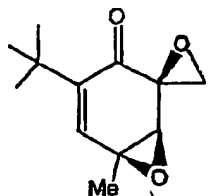
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,83 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 3,5 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,45 (br t, 1H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,13 (s, 3H), 1,26-0,96 (m, 5H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 191,27, 149,21, 136,87, 59,58, 57,76, 54,52, 52,51, 36,85, 32,31, 31,99, 26,50, 26,41, 26,14, 15,39.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,92 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 3,49 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 2,89 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 2,79 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz), 1,31 (s, 3H), 1,14 (s, 9H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 191,21, 151,52, 136,77, 60,76, 57,35, 54,44, 51,60, 35,05, 28,90, 14,97.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,78 (s, 1H), 3,44 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,21 (s, 1H), 3,03 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,57 (s, 3H), 1,12 (s, 9H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 190,07, 149,46, 142,55, 63,23, 54,31, 54,00, 51,34, 35,16, 29,05, 21,07.

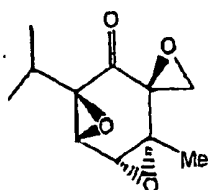


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,72 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,89 (s, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 190,07, 150,01, 142,08, 60,59, 58,08, 54,85, 52,96, 35,03, 28,98, 21,11.

Synthesebeispiel 4

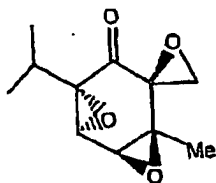
Oxidation von Monoepoxiden und Diepoxiden zu Diepoxiden bzw. Triepoxiden unter Verwendung von Wasserstoffperoxid:

[0100] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von D oder F oder E (1 mmol) in MeOH (10 ml) bei Raumtemperatur wurde 1 N NaOH (0,47 ml) gefolgt sofort von der Zugabe von 30% H₂O₂ (1,5 mmol) zugegeben. Nach 40 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde Wasser (40 ml) zugegeben und die wässrige Schicht mit Ethylacetat (3 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und unter Vakuum konzentriert. Flashchromatographie unter Verwendung von 1:6 Ethylacetat:Hexanen ergab das gewünschte Produkt J, H bzw. G in moderater Ausbeute (60%).



¹H-NMR (CDCl₃): 3,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,38 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,9 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,39 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

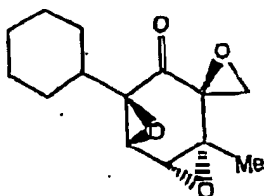
¹³C-NMR (CDCl₃): 198,03, 66,15, 59,2, 58,72, 58,5, 56,59, 47,43, 26,02, 18,24, 16,37, 15,62.



¹H-NMR (CDCl₃): 3,85 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,67 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 2,95 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,74 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,4 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,87 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): 197,67, 67,22, 60,32, 59,53, 58,43, 50,69, 25,75, 18,11, 16,65, 14,73.

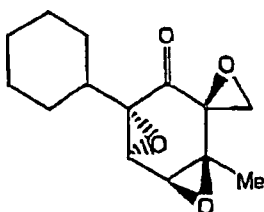
BEISPIEL 1:



¹H-NMR (CDCl₃): 3,84 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,61 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,36 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,98 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 2,12 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 5H), 1,23 (s, 3H), 1,28-0,87 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 198,04, 65,85, 59,27, 58,78, 58,44, 56,68, 47,42, 35,07, 28,53, 26,49, 26,24, 26,00, 25,91, 15,57.

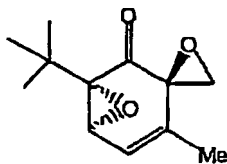
BEISPIEL 2:



¹H-NMR (CDCl₃): 3,88 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 3,66 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 2,94 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,72 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 2,15 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 5H), 1,22 (s, 3H), 1,28-0,89 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 197,66, 66,93, 60,42, 60,31, 59,48, 58,48, 50,59, 34,64, 28,34, 26,74, 26,16, 25,91, 14,66.

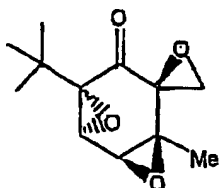
BEISPIEL 3:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,08 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 2,94 (s, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 200,05, 141,71, 123,21, 64,42, 60,21, 56,4, 52,92, 32,10, 25,75, 15,67.

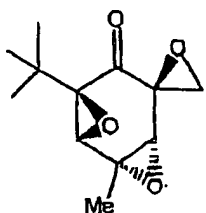
BEISPIEL 4:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,92 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 3,62 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 2,89 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 2,67 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz), 1,19 (s, 3H), 1,00 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 196,86, 68,49, 61,05, 60,19, 59,46, 58,12, 50,22, 32,31, 25,65, 14,47

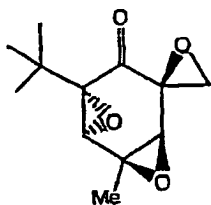
BEISPIEL 5:



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,72 (s, 1H), 2,95 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 2,81 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 1,66 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 196,56, 68,30, 64,58, 61,63, 59,03, 58,30, 51,04, 32,43, 25,79, 20,13.

BEISPIEL 6:

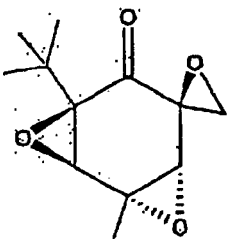
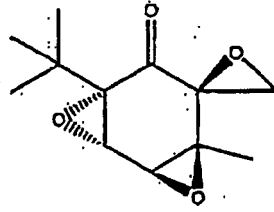
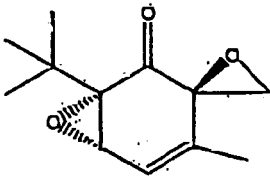
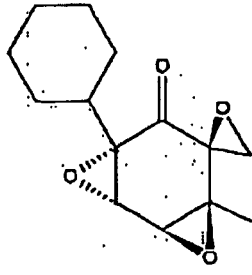
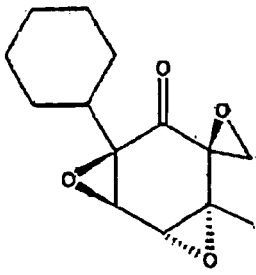


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,72 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,41 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 2,8 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,01 (s, 9H).

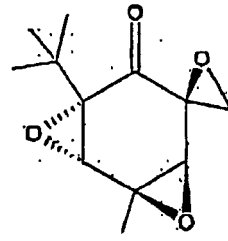
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 196,94, 67,45, 63,68, 60,50, 58,29, 54,5, 50,79, 32,45, 25,92, 19,97

Patentansprüche

1. Verbindung, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

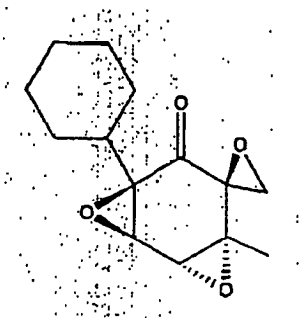


und



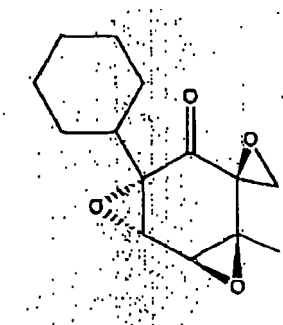
oder ihr pharmazeutisch annehmbares Salz.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



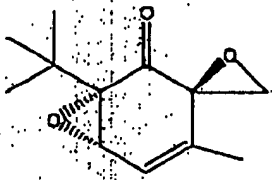
ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



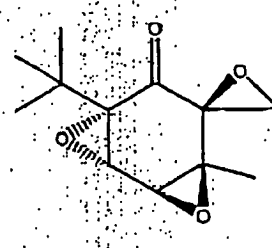
ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



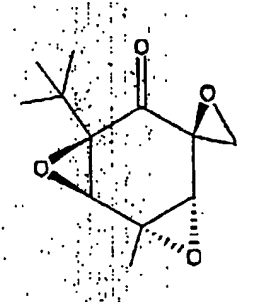
ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



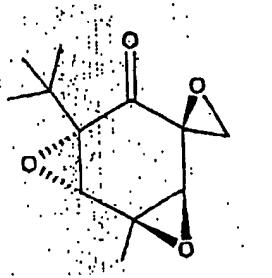
ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung:



ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung für die Behandlung einer Entzündungsstörung in einem Wirt umfassend eine effektive Behandlungsmenge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ihres pharmazeutisch annehmbaren Salzes in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8, weiter umfassend ein weiteres entzündungshemmendes Agens.

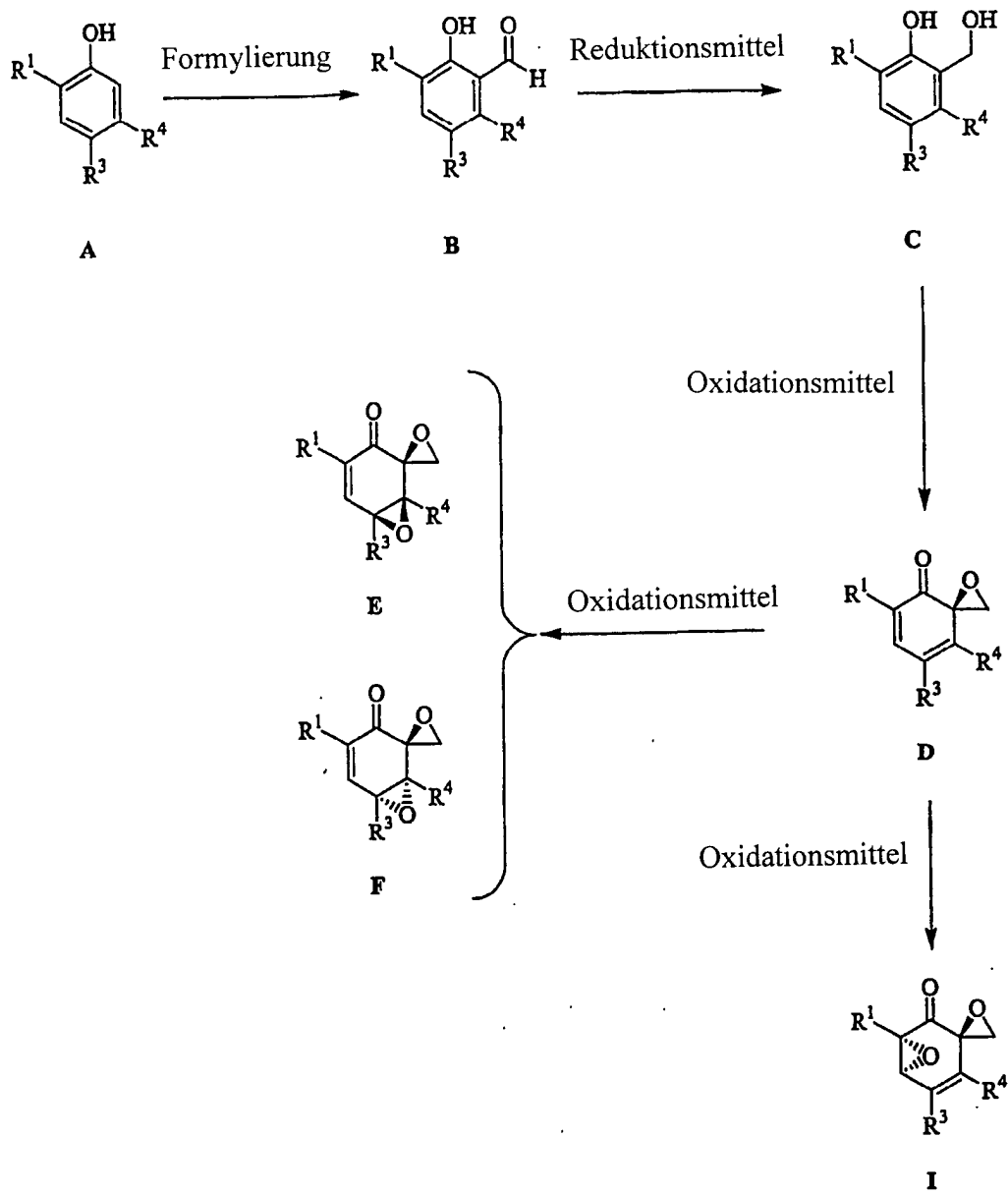
10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 8 oder Anspruch 9, wobei die Verbindung in der Form einer Dosierungseinheit ist.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Dosierungseinheit 7 bis 3.000 mg der Verbindung enthält.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Dosierungseinheit 70 bis 1.400 mg der Verbindung enthält.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei die Dosierungseinheit 50 bis 500 mg der Verbindung enthält.
14. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 13 in der Form einer Tablette oder Kapsel.
15. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das weitere entzündungshemmende Agens ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Heparin, Frusemid, Ranitidin, einem Agens, das eine Atemfunktion bewirkt, immunsuppressive Agentien, IV-Gamma-Globulin, Troleandomycin, Cyclosporin (Neoral), Methotrexat, FK-506, Goldverbindungen, Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF), Leukotrien-D₄-Rezeptorantagonisten, Ziflo (Zileuton), Leukotrien-C₁- oder -C₂-Antagonisten und Inhibitoren von Leukotriensynthese, und einen auslösbaren Stickoxidsynthaseinhibitor.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das weitere entzündungshemmende Agens β_2 -adrenergischer Agonsit (β -Agonist) ist.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16, wobei der β -Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Albuterol (Salbutamol, Proventil, Ventolin), Terbutalin, Maxair (Pirbuterol), Serevent (Salmeterol), Epinephrin, Metaproterenol (Alupent, Metaprel), Brethin (Bricanyl, Brethaire, Terbutalinsulfat), Tornalat (Bitolterol), Isoprenalin, Ipratropiumbromid, Bambuterolhydrochlorid, Bitolterolmesylat, Broxaterol, Carbuterolhydrochlorid, Clenbuterolhydrochlorid, Clorprenalinhydrochlorid, Efirmoterolfumarat, Ephedra (Quelle von Alkaloiden), Ephedrin (Ephedrinhydrochlorid, Ephedrinsulfat), Etafedrinhydrochlorid, Ethylnoradrenalinhydrochlorid, Fenoterolhydrochlorid, Hexoprenalinhydrochlorid, Isoetharinhydrochlorid, Isoprenalin, Mabuterol, Methoxyphenaminhydrochlorid, Methylephedrinhydrochlorid, Orciprenalinsulfat, Phenylephrinsäuretartrat, Phenylpropanolamin (Phenylpropanolaminpolistirex, Phenylpropanolaminsulfat), Pirbuterolacetat, Procaterolhydrochlorid, Protokylolhydrochlorid, Pseudoephedrin (Pseudoephedrinpolixtirex, Pseudoephedrinnat, Pseudoephedrinhydrochlorid, Pseudoephedrinsulfat), Reproterolhydrochlorid, Rimiterolhydrobromid, Ritodrinhydrochlorid, Salmeterolxinafoat, Terbutalinsulfat, Tretoquinolhydrat und Tulobuterolhydrochlorid.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, wobei das weitere entzündungshemmende Agens ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem Corticosteroid, Antihistamin (H₁-Rezeptorantagonisten), Xanthinen und Methylxanthinen, anticholinergischen Agentien (antimuscarine Agentien) und Phosphodiesteraseinhibitoren.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 8 bis 18, wobei der Wirt ein Mensch ist.

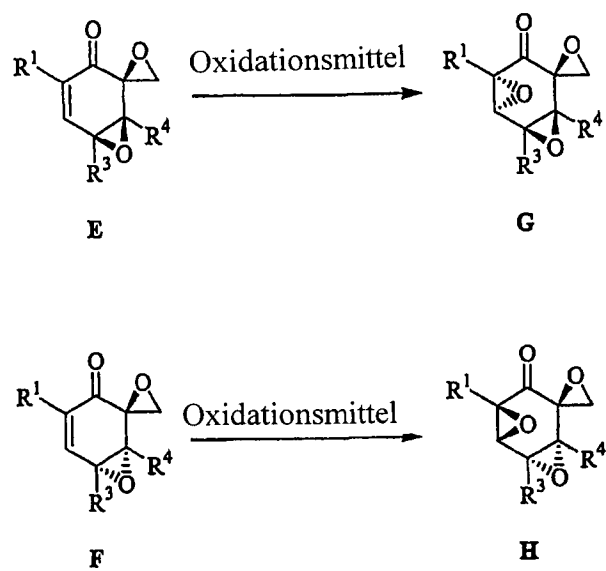
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

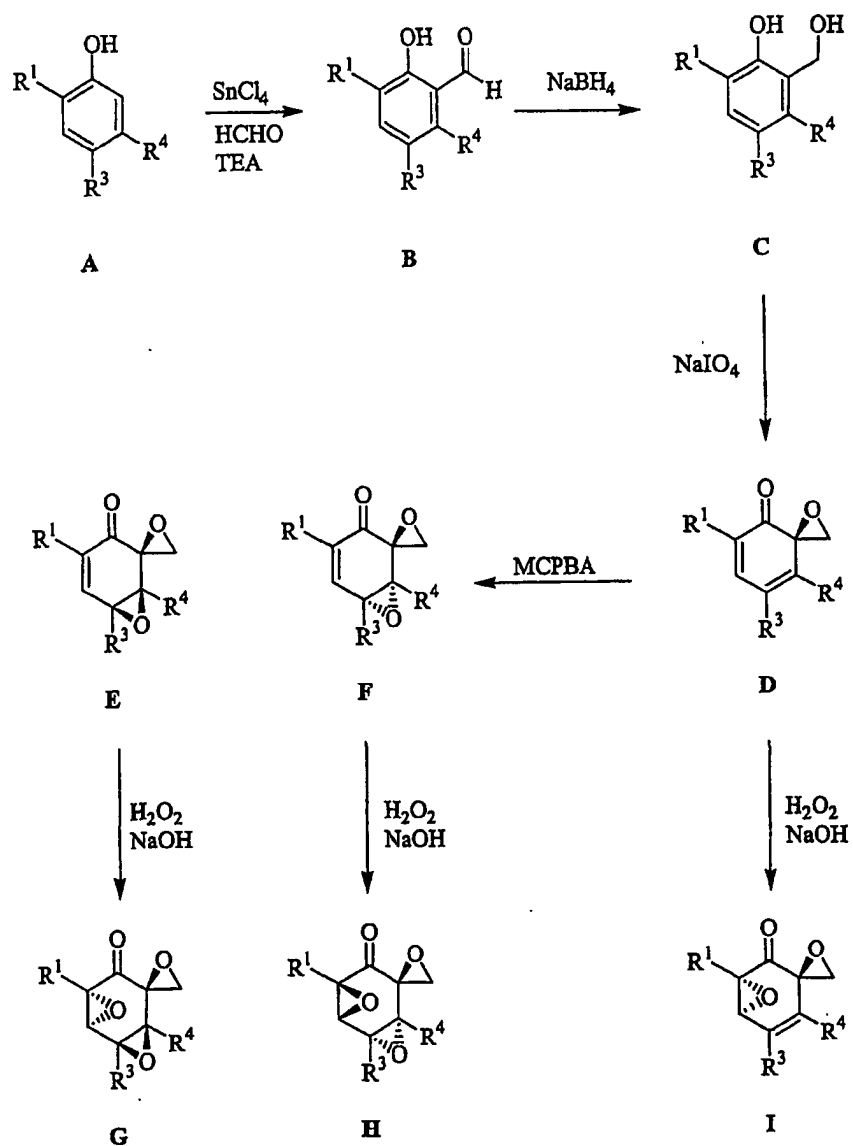
FIGUR 1



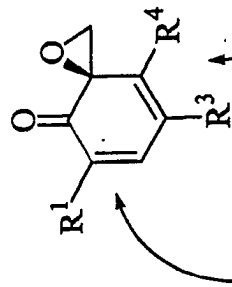
FIGUR 2



FIGUR 3



FIGUR 4



Epoxidiert durch nukleophile Oxidationsmittel
(z.B. basisches Wasserstoffperoxid, t-Butylhydroperoxid, etc.)

Epoxidiert durch elektrophile Oxidationsmittel
(z.B. mCPBA, mono-Perphthalsäure, etc.)