



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 15 848 T2** 2007.04.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 446 394 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 15 848.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/35340**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 776 448.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/040117**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.04.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 285/08** (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

337927 P 08.11.2001 US

(73) Patentinhaber:

**Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, N.J.,
US**

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**EISINGER, Magdalena, Demarest, NJ 07627, US;
FITZPATRICK, J., Louis, Souderton, PA 18964, US;
LEE, H., Daniel, Sudbury, MA 01776, US; PAN,
Kevin, Phoenixville, PA 19460, US;
PLATA-SALAMAN, Carlos, Ambler, PA 19002, US;
REITZ, B., Allen, Lansdale, PA 19466, US;
SMITH-SWINTOSKY, L., Virginia, Hatfield, PA
19440, US; ZHAO, Boyu, Lansdale, PA 19446, US**

(54) Bezeichnung: **1,2,4-THIADIAZOLVERBINDUNGEN ALS MELANOCORTINREZEPTOR-MODULATOREN**

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 stellt neuartige 1,2,4-Thiadiazol-Derivate zur Verfügung, die zur Behandlung einer Erkrankung nützlich sind, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt wird. Insbesondere sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nützlich für die Behandlung von Stoffwechsel-, ZNS- und dermatologischen Erkrankungen, wie etwa Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhte Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, diabetische Retinopathie, akute neurodegenerative Erkrankungen, chronische neurodegenerative Erkrankungen, Plexopathien, männliche erektile Dysfunktion, trockene Augen, Akne, trockene Haut, gealterte Haut, Dermatitis seborrhoica, Rosacea, übermäßiges Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, Hefeinfektionen, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea und Erkrankung der ekkrinen Drüse.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Melanocortine sind Neuropeptide, die von Pro-Opiomelanocortin (POMC) abstammen, das am überwiegendsten im bogenförmigen Kern des Hypothalamus, den Hypophysenlappen und dem Nucleus tractus solarius des Hirnstammes exprimiert wird. [Gantz, I., et al., Molecular Cloning, Expression, and Gene Localization of a Fourth Melanocortin Receptor, J. Biol. Chem., 1993, 268, 15174-15179.] Diese Peptide schließen ACTH, α -MSH, β -MSH, γ_{1-3} -MSH und synthetisches analoges NDP- α MSH ein (Wikberg, J E S, Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery, Exp. Opin. Ther. Patents, 2001, 11(1), 61-76).

[0003] Diese Peptide binden an fünf Typen von Melanocortin-Rezeptoren (MC1-MC5), die G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind, die alle Adenylatcyclase positiv modulieren. Die MC4- und MC5-Rezeptoren sind im Hirn und Rückenmark weit verteilt, wohingegen der MC3-Rezeptor hauptsächlich im Hypothalamus lokalisiert ist. [Gantz, I., et al., aaO.] Der MC4-Rezeptor wird selektiv durch α MSH aktiviert und kann das Herauswachsen von Neuriten in Neuro-2A-Zellen induzieren. (Adan R.A.H., et al., Molecular Brain Research, 1996, 36, Seiten 37-44; Mountjoy, K.G., Mortud, M.T., Low, M.J., Simerly, R.B. und Cone, R.D., Mol. Endocrinol., 1994, 8, Seiten 1298-1308). ACHT ist ein weniger potenter Aktivator des MC4-Rezeptors als α MSH. (Adan, R.A.H., Cone, R.D., Burbach, J.P.H. und Gispén, W.H., Mol. Pharmacol. 1994, 46, Seiten 1182-1190). Der MC5-Rezeptor wird in folgender Reihenfolge aktiviert durch NDP $\approx \alpha$ -MSH > ACHT (1-24) $\geq \alpha$ MSH ACHT (1-39) = β MSH >> γ MSH (The Melanocortin Receptors, Cone, R.D., Hrg., Human Press Inc., Totowa, N.J., 2000, Chen, W., Seiten 449-472).

[0004] In vollständigen Tieren haben Studien im Ratten-Hüftnerven-Crush-Modell gezeigt, daß α -MSH das Herauswachsen von Neuriten erhöht und es, als das potenteste der von ACTH abgeleiteten Peptide, das terminale Verzweigen, die Endplattenfläche und den Umfang von Nerven signifikant fördert. [Bijlsma, W.A., et al., The Enhanced Recovery of Sensorimotor Function in Rats is Related to the Melanotropic Moiety of ACTH/MSH Neuropeptides. Eur. J. Pharmacol, 1983, 92, 231-236; Van der Neut, R., et al., Stimulation by Melanocortins of Neurite Outgrowth from Spinal and Sensory Neurons In Vitro, Peptides, 1992, 13, 1109-1115; Van Der Zee, C.E.E.M., et al., α -MSH und Org 2766 in Peripheral Nerve Regeneration: Different Route of Delivery, Eur. J. Pharmacol. 1988, 147, 351-357; Strand, F.L., et al., Melanocortins as Factors in Somatic Neuromuscular Growth and Regrowth, Pharmac. Ther., 1994, 62, 1-27]. Überdies wird die Wiederherstellung der motorischen Funktion nach Nervenverletzung durch Anwendung von α -MSH und anderen Melanocortinen verkürzt. [Strand, F.L., et al., aaO.]

[0005] Mäuse, bei denen der MC4-Rezeptor durch Gen-Targeting inaktiv gemacht worden ist, werden fettleibig, was darauf hinweist, daß der MC4-Rezeptor beim Fressen involviert ist. [Huszar, D., et al., Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Mice, Cell, 1997, 88, 131-141]. Dies wird durch einen Bericht substantiiert, daß verschiedene MC4-Peptid-Agonisten das Freßverhalten in Agouti-Mäusen hemmen. [Fan, W., et al., Role of Melanocortingenic Neurons in Feeding and the Agouti Obesity Syndrome, Nature, 1997, 385, 165-168]. α -MSH induziert Putzverhalten bei Ratten, aber die Signifikanz hiervon ist nicht klar und könnte nicht durch den MC4-Rezeptor vermittelt sein. [Adan, R. A. H., et al., Differential Effects of Melanocortin Peptides on Neural Melanocortin Receptors, Molecular Pharmacology, 1994, 46, 1182-1190].

[0006] Die Melanocortine α MSH und ACTH sind auch für ihre Fähigkeit bekannt, Pigmentierung bzw. Nebennierenglucocorticoidsekretion zu stimulieren. Die Rolle von Melanocortinen, insbesondere α MSH, bei der Regulierung der Aktivität der Talgdrüse (eine exokrine Drüse mit holokrinem Sekretionstyp) war ursprünglich in Ratten gezeigt worden. Insbesondere zeigten die Studien, daß das Entfernen des mittleren Lappens der Hirn-

anhangdrüse (der die POMC-Peptide produziert) zu verringerter Talglipidproduktion führte, mit vollständiger Wiederherstellung auf normale Niveaus nach Substitutionstherapie mit α MSH (Thody, A.J. und Shuster, Nature, 237, 346-347, 1972). In einer Studie an Ratten im Anschluß an Totalhypophysektomie führte Behandlung mit α MSH zu einem Anstieg der Talgproduktion, obgleich vollständige Wiederherstellung der Talgproduktion nur nach Behandlung mit einer Kombination von α MSH und Testosteron erreicht wurde (Thody, A.J., Shuster, S., J. Endocr. 64, 503-510, 1975; Ebling, F.J., Ebling, E., Randall, V. und Skinner, J., J. Endocr. 66, 407-412, 1975). Bei Knock-out-Mäusen, bei denen der MC5-Rezeptor entfernt worden war, wurde beobachtet, daß sie einen schweren Defekt in der Wasserabstoßung und Thermoregulation zeigen, aufgrund verringerter Produktion von Talglipiden (Chen, W. Kelly, M.A., Opitz-Araya, X., Thomas, R.E., Low, M.J., und Cone, R., Cell, 91, 788-798, 1997).

[0007] Es ist bekannt, daß der MC5-Rezeptor in menschlichen Talgdrüsen exprimiert wird und bei der Regulation der menschlichen Talglipidsynthese involviert sein könnte. Menschlicher MC5-R ist kloniert und charakterisiert worden (Chhajlani, V., Muceniece, R., Wikberg, JES., Biochem. Biophys. Res. Commun. 195, 866-873, 1993). Überdies ist das Vorhandensein von MC5-R-mRNA in menschlichen Talgdrüsen durch RT-PCR gezeigt worden, und das Protein wurde durch Immunhistochemie und Western-blot-Analyse nachgewiesen (Thiboutot, D., Sivarajah, Gililand, K., Cong, Z. und Clawson, G., J. Invest. Dermatol. 115(4), 614-619, 2000).

[0008] Menschlicher Talg unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung von anderen Säugern. Die hauptsächlichsten Lipide in menschlichem Talg sind Triglyceride, Wachsester und Squalen (Greene, R.S., Downing, D.T., Poci, P.E., Strauss, J.S., JID 54, 240-247, 1970). Squalen ist zum Beispiel bei vielen Säugern nicht zu finden, mit der Ausnahme von Otter und Biber. Triglycerid, das eine Hauptkomponente von menschlichem Talg ist, ist in anderen Spezies kaum repräsentiert und scheint bei vielen (z.B. Schimpanse) vollständig zu fehlen (Thody, A.J., Shuster, S., Physiolog. Rev. 69, 383-415, 1989). Überdies können Melanocortine unterschiedliche Wirkungen auf Zellen von unterschiedlichen Spezies haben. Sowohl α MSH ($EC_{50} = 3,7nM$) als auch ACTH ($EC_{50} = 16,4nM$) sind zum Beispiel potente lipolytische Mittel für Kaninchen-Adipocyten, wohingegen bei der Ratte nur ACTH ($EC_{50} = 1,34nM$) potente lipolytische Aktivität besitzt (Ramachadran, J., Lee, V., 428, 339-346, 1987; Richter, W.O., Schwandt, P., Neuropeptides 9, 59-74, 1987). Trotz lipolytischer Aktivität in Nagern und Kaninchen hat ACTH sehr geringe Wirkung auf die Lipolyse in isolierten menschlichen und nicht-menschlichen Primaten-Adipocyten, sogar bei so hohen Konzentrationen wie 1 μM (Ng, T.B. Comparative Biochem. 97, 441-446, 1990). Somit erlaubt das Definieren der Rolle von Melanocortinen und ihren Rezeptoren in tierischen Talgmodellsystemen nicht notwendigerweise eine Vorhersage ihrer Rolle bei der menschlichen Talglipidregulation.

[0009] Vor kurzem offenbarten Basu et al. in der WIPO-Veröffentlichung WO99/55679 Isochinolin-Derivate, kleinmolekulare Nicht-Peptidverbindungen, die geringe mikromolekulare Affinitäten für die MC1- und MC4-Rezeptoren, Verringerung von durch Arachidonsäuren induzierter Hautentzündung und Verringerungen von Körpergewicht und Nahrungsaufnahme zeigten.

[0010] Nargund et al. offenbarten in der WIPO-Veröffentlichung WO99/64002 Spiropiperidin-Derivate als Melanocortin-Rezeptor-Agonisten, die nützlich sind für die Behandlung von Erkrankungen und Störungen, wie etwa Fettleibigkeit, Diabetes und sexueller Dysfunktion.

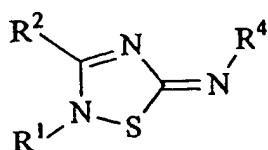
[0011] Abraham et al., Tetrahedron, Vol. 29 (1973), Seiten 699-705, offenbart 2-p-Bromphenyl-3-morpholino-5-p-methoxyphenylimino-1,2,4-thiadiazolin-Hydrobromid und 2-p-Bromphenyl-3-morpholino-5-p-chlorphenylimino-1,2,4-thiadiazolin-Hydrobromid. Die frühere Offenbarung bildet die Grundlage des letzten Disclaimers von Anspruch 7.

[0012] Es besteht somit ein Bedürfnis nach kleinmolekularen Modulatoren des Melanocortin-Rezeptors, insbesondere der Melanocortin-3-, Melanocortin-4- und/oder der Melanocortin-5-Rezeptoren.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Die vorliegende Erfindung stellt eine Verbindung der Formel (II) bereit, zur Verwendung bei der Behandlung einer Erkrankung, die durch den Melanocortin-Rezeptor vermittelt wird, insbesondere den Melanocortin-3-Rezeptor, den Melanocortin-4-Rezeptor oder den Melanocortin-5-Rezeptor, wie etwa eine Stoffwechselerkrankung, eine ZNS-Erkrankung oder eine dermatologische Erkrankung, zum Beispiel Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhter Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, diabetische Retinopathie, eine akute neurodegenerative Erkrankung, eine chronische neurodegenerative Erkrankung, eine Plexopathie, männliche erektile Dysfunktion, trockene Augen, Akne, trockene Haut, gealterte Haut, Dermatitis

seborrhoeica, Rosacea, übermäßiges Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, eine Hefeinfektion, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea oder eine Erkrankung der ekrinen Drüse, insbesondere Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhter Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, Akne, trockene Haut oder Dermatitis seborrhoeica,



(Formel II)

worin R¹ Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist, wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

entweder

R² Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist,

wobei die Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

R⁴ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist,

wobei die Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

oder

R² Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist,

wobei die Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

R⁴ Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist,

wobei die Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben.

[0014] Die vorliegende Erfindung stellt weiter eine Verbindung der Formel (II), wie oben definiert, und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben bereit, vorausgesetzt, daß,

wenn die „entweder“- oder die „oder“-Option oben ausgewählt ist, wenn R¹ Aryl ist, das mit einem Halogen substituiert ist, und R⁴ Aryl ist, das mit einem Halogen substituiert ist, dann R² nicht Morpholinyl ist,

wenn die „oder“-Option oben ausgewählt ist, wenn R¹ Methylphenyl ist und R⁴ Methoxyphenyl ist, dann R² Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder substituiertes Aryl ist, wobei die Aralkyl-, Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-,

Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist und wobei die Arylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist;

in den in Anspruch 3 angegebenen Definitionen, wenn R¹ Methylphenyl ist und R⁴ Methoxyphenyl ist, dann R² Aralkyl oder substituiertes Aryl ist, wobei die Aralkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist, wobei die Arylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

das Salz nicht 2-p-Bromphenyl-3-morpholino-5-p-methoxyphenylimino-1,2,4-thiadiazolin-Hydrobromid ist.

[0015] Veranschaulichend für die Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff und eine der oben beschriebenen Verbindungen umfasst. Eine Veranschaulichung der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die durch Vermischen einer der oben beschriebenen Verbindungen und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffes hergestellt ist. Veranschaulichend für die Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die das Vermischen einer der oben beschriebenen Verbindungen und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffes umfasst.

[0016] Die Erfindung kann in Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die durch den Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden, bei einem Patienten, der derselben bedarf, die die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer der Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, die oben beschrieben sind, an den Patienten umfasst.

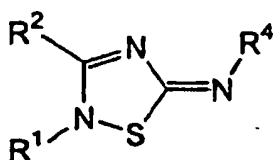
[0017] Jede der hierin beschriebenen Verbindungen kann zur Behandlung einer Erkrankung verwendet werden, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Stoffwechselerkrankungen, ZNS-Erkrankungen und dermatologischen Erkrankungen.

[0018] Ein Beispiel der Verwendung der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Fettleibigkeit, beeinträchtigter oraler Glucosetoleranz, erhöhten Blutglucosespiegeln, Diabetes Typ II, Syndrom X, diabetischer Retinopathie, akuten neurodegenerativen Erkrankungen, chronischen neurodegenerativen Erkrankungen, Plexopathien, männlicher erektiler Dysfunktion, trockenen Augen, Akne, trockener Haut, gealterte Haut, Dermatitis seborrhoica, Rosacea, übermäßigem Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, Hefeinfektionen, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea oder einer Erkrankung der ekkrinen Drüse, bei einem Patienten, der derselben bedarf, das die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer der Verbindungen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, die oben beschrieben sind, an den Patienten umfasst.

[0019] Ein weiteres Beispiel der Erfindung ist die Verwendung einer der hierin beschriebenen Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von: (a) Fettleibigkeit, (b) beeinträchtigter oraler Glucosetoleranz, (c) erhöhten Blutglucosespiegeln, (d) Diabetes Typ II, (e) Syndrom X, (f) diabetischer Retinopathie, (g) einer akuten neurodegenerativen Erkrankung, (h) einer chronischen neurodegenerativen Erkrankung, (i) einer Plexopathie, (j) männlicher erektiler Dysfunktion, (k) trockenen Augen, (l) Akne, (m) trockener Haut, (n) gealterter Haut, (o) Dermatitis seborrhoica, (p) Rosacea, (q) übermäßigem Ohrschmalz, (r) Erkrankung der Meibom'schen Drüse, (s) Pseudofolliculitis, (t) einer Hefeinfektion, (u) Schuppen, (v) Hiradenitis suppurativa, (w) Augenrosacea oder (x) einer Erkrankung der ekkrinen Drüse, bei einem Patienten, der derselben bedarf.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0020] Die vorliegende Erfindung ist auf neuartige substituierte 1,2,4-Thiadiazol-Derivate gerichtet, die zur Behandlung von Erkrankungen nützlich sind, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden. Insbesondere ist die vorliegende Erfindung auf Verbindungen von Formel (II) gerichtet



(II)

worin R^1 , R^2 und R^4 sind, wie hierin definiert, die als Melanocortin-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten nützlich sind.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt wird, vorzugsweise einer Erkrankung, die empfänglich ist für Behandlung durch Agonismus oder Antagonismus eines Melanocortin-Rezeptors. Vorzugsweise ist der Melanocortin-Rezeptor ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus dem Melanocortin-3-, Melanocortin-4- und Melanocortin-5-Rezeptor, bevorzugter ist der Melanocortin-Rezeptor Melanocortin-4 oder Melanocortin-5.

[0022] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl und Heteroaryl; wobei die Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl; wobei die Arylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl und Alkoxy. Bevorzugter ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl und 4-Methoxyphenyl. Am bevorzugtesten ist R^1 2-Methoxyphenyl.

[0023] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl und substituiertem Aralkyl, wobei das Aryl oder Aralkyl mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl; wobei die Arylgruppe mit einem Substituenten substituiert ist, der aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy ausgewählt ist. Bevorzugter ist R^1 2-Methoxyphenyl.

[0024] In noch einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^1 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl und substituiertem Aralkyl; wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy; halogeniertem Alkyl, halogeniertem Alkoxy; Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino.

[0025] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl und Heteroaryl; wobei die Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy; Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl; wobei die Arylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Alkyl und Alkoxy. Bevorzugter ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 4-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl oder 4-Methoxyphenyl. Am bevorzugtesten ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl und 2-Methoxyphenyl.

[0026] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl und substituiertem Aralkyl, wobei das Aryl oder Aralkyl mit einem bis zwei Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl; wobei die Arylgruppe mit einem Substituenten substituiert ist, der ausgewählt ist aus Alkyl oder Alkoxy. Bevorzugter ist R^2 2-Methoxyphenyl.

[0027] In noch einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^2 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl und Aralkyl; wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy; halogeniertem Alkyl, halogeniertem Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino.

[0028] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl und Heteroaryl; wobei die Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy; Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl und Heteroaryl; wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl und Alkoxy. Bevorzugter ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, Benzyl, 2-Chlorbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 2-Methylbenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl und 3-Pyridyl. Am bevorzugtesten ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Methoxyphenyl und 4-Methoxyphenyl.

[0029] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl; wobei die Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Trihalomethyl, Trihalomethoxy, Amino, Alkylamino, Di(alkyl)amino. Vorzugsweise ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aryl und substituiertem Aryl; wobei die Substituenten auf dem Aryl ein bis zwei sind, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy. Bevorzugter ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl und 3,5-Difluorphenyl.

[0030] In noch einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus substituiertem Aryl und substituiertem Aralkyl; wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy; halogeniertem Alkyl, halogeniertem Alkoxy, Amino, Alkylamino oder Di(alkyl)amino.

[0031] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "Erkrankungen, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden", sofern nicht anders angegeben, Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhte Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, diabetische Retinopathie, akute neurodegenerative Erkrankungen, chronische neurodegenerative Erkrankungen, Plexopathien, männliche erektile Dysfunktion, trockene Augen, Akne, trockene Haut, gealterte Haut, Dermatitis seborrhoica, Rosacea, übermäßiges Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, Hefeinfektionen, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea und eine Erkrankung der ekkrinen Drüse ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0032] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "Stoffwechselerkrankungen", sofern nicht anders angegeben, Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhte Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II und Syndrom X ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0033] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "ZNS-Erkrankung", sofern nicht anders angegeben, diabetische Retinopathie, akute neurodegenerative Erkrankungen, chronische neurodegenerative Erkrankungen und Plexopathien ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0034] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "dermatologische Erkrankungen", sofern nicht anders angegeben, trockene Augen, Akne, trockene Haut, gealterte Haut, Dermatitis seborrhoica, Rosacea, übermäßiges Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, Hefeinfektionen, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea und Erkrankung der ekkrinen Drüse ein, ist aber nicht hierauf beschränkt.

[0035] Wie hierin verwendet, schließen akute neurodegenerative Erkrankungen verschiedene Arten akuter neurodegenerativer Erkrankungen ein, die mit Nervenzelltod oder -beeinträchtigung assoziiert sind, einschließlich cerebrovaskulärer Insuffizienz, fokalem oder diffusem Hirntrauma, diffuser Hirnschädigung und Rückenmarkverletzung, das heißt cerebraler Ischämie oder Infarkt, einschließlich Embolieokklusion und Thromboseokklusion, Reperfusion im Anschluß an akute Ischämie, perinatale hypoxisch-ischämische Verletzung, Herzstillstand, sowie intrakraniales Hämorrhag jeden Typs (einschließlich epidural, subdural, subarachnoid und intracerebral, aber nicht hierauf beschränkt) und intrakranialer und intravertebraler Läsionen (einschließlich Konfusion, Penetration, Scherung, Kompression und Laceration, aber nicht hierauf beschränkt) und Peitschenschlag-Säuglingssyndrom.

[0036] Wie hierin verwendet, schließen chronische neurodegenerative Erkrankungen, die in den Verfahren der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind, Alzheimer-Krankheit, Pick-Krankheit, diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit, progressive supranukleäre Lähmung (Steel-Richardson-Syndrom), Multisystemdegeneration

(Shy-Drager-Syndrom), chronische epileptische Zustände, die mit Neurodegeneration assoziiert sind, Motoneuronenerkrankungen, einschließlich amyotropher lateraler Sklerose, degenerative Ataxien, kortikale basale Degeneration, ALS-Parkinson-Demenz-Komplex von Guam, subakute sklerosierende Panencephalitis, Huntington-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Synucleinopathien (einschließlich multipler Systematrophie), primäre progressive Aphasie, striatonigrale Degeneration, Machado-Joseph-Krankheit/spinocerebellare Ataxie Typ 3 und olivopontocerebellare Degenerationen, Gilles De La Tourette-Krankheit, bulbäre und pseudobulbäre Paralyse, spinale und spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Krankheit), primäre laterale Sklerose, familiäre spastische Paraplegie, Werdnig-Hoffmann-Krankheit, Kugelberg-Welander-Krankheit, Tay-Sach-Krankheit, Sandhoff-Krankheit, familiäre spastische Erkrankung, Wohlfart-Kugelberg-Welander-Krankheit, spastische Paraparesie, progressive multifokale Leukoencephalopathie, familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom) und Prionenkrankheiten (einschließlich Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit, Kuru und fatale familiäre Insomnie, aber nicht hierauf beschränkt) ein.

[0037] Wie hierin verwendet, schließen Plexopathien Plexuslähmungen, multifokale Neuropathien, sensorische Neuropathien, motorische Neuropathien, sensorisch-motorische Neuropathien, Infektionsneuropathien, autonome Neuropathien, sensorisch-autonome Neuropathien, demyelinisierende Neuropathien (einschließlich Guillain-Barre-Syndrom und chronische entzündliche demyelinisierende Polyradiculoneuropathie, aber nicht hierauf beschränkt), andere entzündliche und Immunneuropathien, Neuropathien, die durch Arzneistoffe induziert sind, Neuropathien, die durch pharmakologische Behandlungen induziert sind, Neuropathien, die durch Toxine induziert sind, traumatische Neuropathien (einschließlich Kompressions-, Crush-, Lazerations- und Segmentationsneuropathien, aber nicht hierauf beschränkt), Stoffwechselneuropathien, endokrine und paraneoplastische Neuropathien und andere Neuropathien, wie etwa Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (Typ 1a, 1b, 2, 4a, 1-X-verknüpft), Friedreich-Ataxie, metachromatische Leukodystrophie, Refsum-Krankheit, Adrenomyeloneuropathie, Ataxie-Telangiectasie, Déjerine-Sottas-Neuropathie (Typen A und B), Lambert-Eaton-Syndrom und Erkrankungen der kranialen Nerven ein.

[0038] Wie hierin verwendet, soll der Begriff "Halogen", sofern nicht anders angegeben, Iod, Brom, Chlor und Fluor einschließen.

[0039] Wie hierin verwendet, schließt der Begriff "Alkyl", ob allein verwendet oder als Teil einer Substituentengruppe, gerade und verzweigte Ketten ein, die ein bis acht Kohlenstoffatome umfassen. Alkylreste schließen zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl, Pentyl und dergleichen ein. Sofern nicht anders angegeben, bedeutet "nieder", wenn mit Alkyl verwendet, eine Kohlenstoffkettenzusammensetzung mit einem bis vier Kohlenstoffatomen.

[0040] Der Begriff "Alkenyl", ob allein oder als Teil einer Substituentengruppe verwendet, soll gerade und verzweigte Alkenketten einschließen, die zwei bis acht Kohlenstoffatome umfassen. Geeignete Beispiele schließen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 1-Isobut-2-enyl und dergleichen ein. In ähnlicher Weise soll der Begriff "Alkinyl", ob allein verwendet oder als Teil einer Substituentengruppe, gerade und verzweigte Alkinketten einschließen, die zwei bis acht Kohlenstoffatome umfassen. Geeignete Beispiele schließen 1-Propinyl, 2-Butinyl, 1-Butinyl, 1-Pentinyl und dergleichen ein.

[0041] Wie hierin verwendet, soll "Alkoxy", sofern nicht anders angegeben, einen Sauerstoffetherrest der oben beschriebenen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylgruppen bezeichnen. Zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, sec-Butoxy, t-Butoxy, n-Hexyloxy und dergleichen.

[0042] Wie hierin verwendet, soll der Begriff "Cycloalkyl", sofern nicht anders angegeben, gesättigte monocyclische Ringstrukturen bezeichnen, die drei bis acht Ringkohlenstoffatome umfassen, vorzugsweise 5 bis 7 Kohlenstoffatome. Geeignete Beispiele schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl ein.

[0043] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Begriff "Aryl" aromatische carbocyclische Ringstrukturen, wie etwa Phenyl, Naphthyl und dergleichen.

[0044] Wie hierin verwendet, soll "Aralkyl", sofern nicht anders angegeben, jede Niederalkylgruppe bedeuten, die mit einer Arylgruppe substituiert ist. Zum Beispiel Benzyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Naphthylmethyl und dergleichen.

[0045] Wie hierin verwendet, soll "Heteroaryl", sofern nicht anders angegeben, jede fünf- oder sechsgliedrige monocyclische aromatische Ringstruktur bezeichnen, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt

ist aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht, wobei sie fakultativ ein bis drei zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht; oder eine neun- oder zehngliedrige bicyclische aromatische Ringstruktur, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht, wobei sie fakultativ ein bis vier zusätzliche Heteroatome enthalten kann, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht. Die Heteroarylgruppe kann so an jedes Kohlenstoffatom des Ringes gebunden sein, daß das Ergebnis eine stabile Struktur ist.

[0046] Beispiele für geeignete Heteroarylgruppen schließen Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Purazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Furazanyl, Indoliziny, Indolyl, Isoindoliny, Indazolyl, Isoxazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Purinyl, Chinoliziny, Chinoliny, Isochinoliny, Isothiazolyl, Cinnoliny, Phthalazinyl, Chinazoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Pteridiny und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Bevorzugte Heteroarylgruppen schließen Pyridyl, Thienyl und Imidazolyl ein.

[0047] Wie hierin verwendet, soll der Begriff "Heterocycloalkyl" jede fünf- bis siebengliedrige monocyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder teilweise aromatische Ringstruktur bezeichnen, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht, wobei sie fakultativ ein bis drei zusätzliche Heteroatome enthält, die fakultativ ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht; oder ein neun- bis zehngliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder teilweise aromatisches bicyclisches Ringsystem, das wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht, wobei es fakultativ ein bis vier zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus O, N und S besteht. Die Heterocycloalkylgruppe kann so an jedes Kohlenstoffatom des Ringes gebunden sein, daß das Ergebnis eine stabile Struktur ist.

[0048] Beispiele geeigneter Heterocycloalkylgruppen schließen Pyrroliny, Pyrrolidiny, Dioxalany, Imidazolinyl, Imidazolidiny, Pyrazolinyl, Pyrazolidiny, Piperidiny, Dioxany, Morpholinyl, Dithianyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl, Trithianyl, Indoliny, Chromenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Dihydrobenzofuryl und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt.

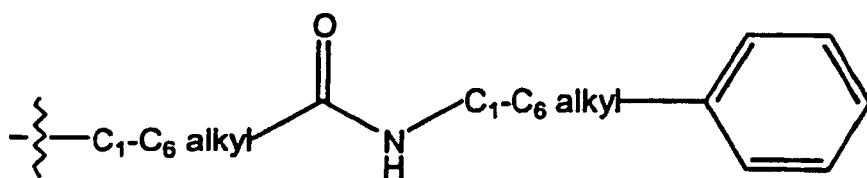
[0049] Wie hierin verwendet, soll die Bezeichnung "*" das Vorhandensein eines stereogenen Zentrums bezeichnen.

[0050] Wo die Verbindungen gemäß dieser Erfindung wenigstens ein chirales Zentrum besitzen, können sie entsprechend als Enantiomere vorkommen. Wo die Verbindungen zwei oder mehr chirale Zentren besitzen, können sie zusätzlich als Diastereomere vorkommen. Man sollte verstehen, daß alle solche Isomere und Mischungen davon im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind. Überdies können einige der kristallinen Formen für die Verbindungen als Polymorphe vorkommen und sollen als solche in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sein. Zusätzlich können einige der Verbindungen Solvate mit Wasser (d.h. Hydrate) oder üblichen organischen Lösemitteln bilden, und solche Solvate sollen im Schutzzumfang dieser Erfindung eingeschlossen sein.

[0051] Wenn eine bestimmte Gruppe "substituiert" ist (z.B. Cycloalkyl, Aryl, Alkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl), kann diese Gruppe einen oder mehrere Substituenten besitzen, vorzugsweise von einem bis fünf Substituenten, bevorzugter von einem bis drei Substituenten, am bevorzugtesten von einem bis zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus der Liste von Substituenten.

[0052] Es ist beabsichtigt, daß die Definition jedes Substituenten oder jeder Variablen an einer bestimmten Stelle in einem Molekül unabhängig von seinen/ihren Definitionen an anderer Stelle in diesem Molekül ist. Man sollte verstehen, daß Substituenten und Substitutionsmuster auf den Verbindungen dieser Erfindung von einem Durchschnittsfachmann ausgewählt werden können, um Verbindungen bereitzustellen, die chemisch stabil sind und die leicht mit im Stand der Technik bekannten Techniken sowie denjenigen Verfahren, die hierin angegeben sind, synthetisiert werden können.

[0053] Unter Standardnomenklatur, die in dieser gesamten Offenbarung verwendet wird, wird der Endabschnitt der bezeichneten Seitenkette als erstes beschrieben, gefolgt von der benachbarten Funktionalität in Richtung auf den Bindungspunkt. So bezieht sich zum Beispiel ein "Phenyl-C₁-C₆-alkylaminocarboxyl-C₁-C₆-alkyl"-Substituent auf eine Gruppe der Formel



[0054] Der Begriff "Person", wie hierin verwendet, bezieht sich auf ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, am bevorzugtesten einen Menschen, der der Gegenstand von Behandlung, Beobachtung und Experiment ist oder gewesen ist.

[0055] Wie hierin verwendet, soll der Begriff "Zusammensetzung" ein Produkt umfassen, das die spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen umfaßt, sowie jedes Produkt, das direkt oder indirekt, aus Kombinationen der spezifizierten Inhaltsstoffe in den spezifizierten Mengen resultiert.

[0056] Der Begriff "therapeutisch wirksame Menge", wie hierin verwendet, bedeutet diejenige Menge an aktiver Verbindung oder pharmazeutischem Mittel, die die biologische oder medizinische Reaktion in einem Gewebesystem, Tier oder Menschen hervorruft, die von einem Forscher, Tierarzt, Mediziner oder anderen Kliniker beabsichtigt ist, was die Linderung der Symptome der zu behandelnden Krankheit oder Störung einschließt.

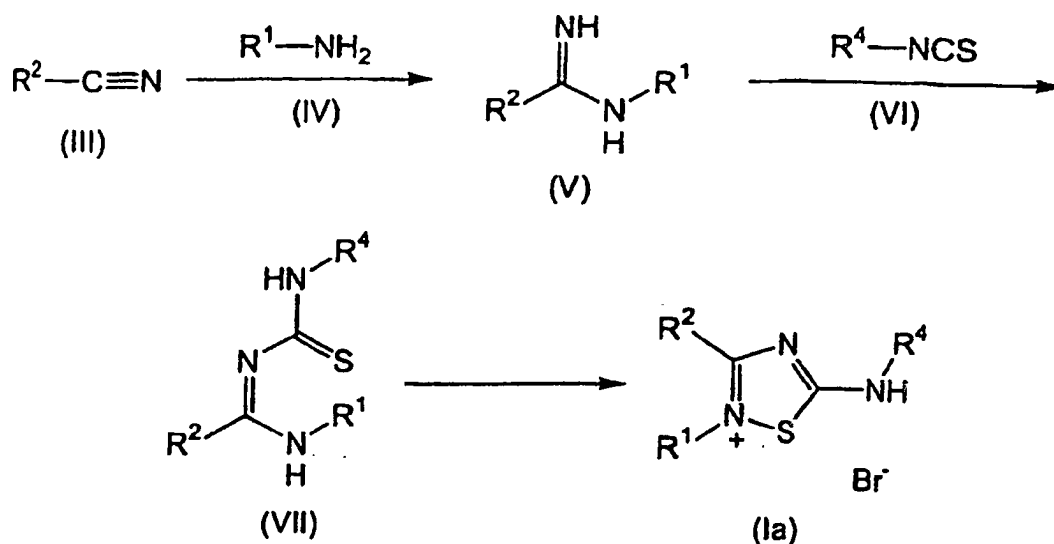
[0057] Zur Verwendung in der Medizin beziehen sich die Salze der Verbindung dieser Erfindung auf nicht-toxische "pharmazeutisch annehmbare Salze". Andere Salze können jedoch bei der Herstellung von Verbindungen gemäß dieser Erfindung oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze nützlich sein. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen dieser Erfindung schließen Säureadditionssalze ein, die zum Beispiel hergestellt werden können durch Vermischen einer Lösung der Verbindung mit einer Lösung einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, wie etwa Salzsäure, Schwefelsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Benzoesäure, Zitronensäure, Weinsäure, Kohlensäure oder Phosphorsäure.

[0058] Abkürzungen, die in der vorliegenden Beschreibung, insbesondere den Schemata und Beispielen, verwendet sind, sind wie folgt:

BHT	= 2,6-Bis-(t-butyl)-4-methylphenol
BSA	= Rinderserumalbumin
cAMP or	= cyclisches Adenosin-Monophosphat cyclisches AMP
DCE	= 1,2-Dichlorethan
DEAD	= Diethylazodicarboxylat
DM	= Differentiationsmedium
DMF	= Dimethylformamid
DMEM	= Dulbeccos Minimal Essential Medium
DMSO	= Dimethylsulfoxid
DPBS	= Dulbeccos phosphatgepufferte Kochsalzlösung
EDTA	= Ethylendiamintetraessigsäure
FBS	= Fötales Rinderserum
GDP	= Guanosin-Diphosphat
GTP	= Guanosin-Triphosphat
GM	= Wachstumsmedium
HBSS	= Hanks gepufferte Salzlösung
HEPES	= 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure
HS	= Humanserum
IgG	= Immunglobulin G
% Inh	= Prozentuale Hemmung
MEM	= Minimum Essential Medium
NBS	= N-Bromsuccinimid
NCS	= N-Chlorsuccinimid
NDP αMSH	= [Nle ⁴ , D-Phe ⁷]αMSH, ein Analog von αMSH
PBS	= Phosphatgepufferte Salzlösung
PEG	= Polyethylenglykol

PNC	= Penicillin
rt oder RT	= Raumtemperatur
SPA	= Szintillationsproximitätstest
STM	= Streptomycin
TLC	= Dünnschichtchromatographie
TM	= Übergangsmedium
TMS	= Trimethylsilyl

[0059] Verbindungen von Formel (I), in denen R¹ Wasserstoff ist, können gemäß den in Schema 1 umrissenen Verfahren hergestellt werden.



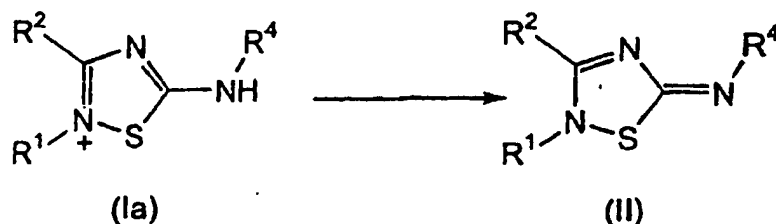
Schema 1

[0060] Insbesondere wird eine in geeigneter Weise substituierte Cyanoverbindung von Formel (III), eine bekannte Verbindung oder mit bekannten Verfahren hergestellte Verbindung, mit einem in geeigneter Weise substituierten primären Amin von Formel (IV), einer bekannten Verbindung oder mit bekannten Verfahren hergestellten Verbindung, in Gegenwart einer Base, wie etwa $NaNH_2$, NaH , $NaN(TMS)_2$ und dergleichen, vorzugsweise $NaNH_2$, bei einer erhöhten Temperatur, vorzugsweise bei etwa Rückfluß, umgesetzt, um die entsprechende Verbindung von Formel (V) zu liefern.

[0061] Die Verbindung von Formel (V) wird mit einem in geeigneter Weise substituierten Thiocyanat von Formel (VI), einer bekannten Verbindung oder mit bekannten Verfahren hergestellten Verbindung, in Gegenwart von DCE bei einer erhöhten Temperatur, vorzugsweise etwa $45^\circ C$, umgesetzt, um die entsprechende Verbindung von Formel (VII) zu liefern.

[0062] Die Verbindung von Formel (VII) wird Ringschluß/Oxidation in Gegenwart von Br_2 bei Raumtemperatur unterworfen, um die entsprechende Verbindung von Formel (Ia) zu liefern.

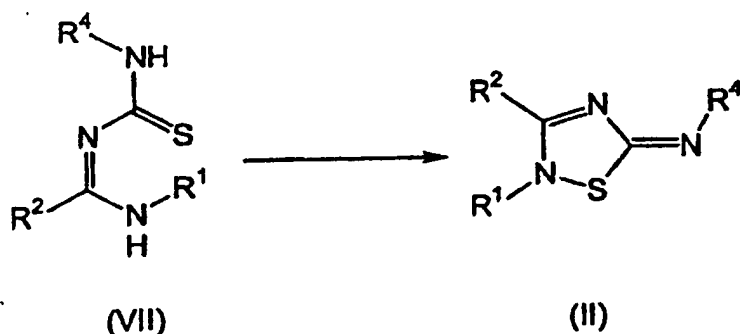
[0063] Verbindungen von Formel (II) können aus in geeigneter Weise substituierten Verbindungen von Formel (Ia) gemäß dem in Schema 2 umrissenen Verfahren hergestellt werden.



Schema 2

[0064] Insbesondere wird eine in geeigneter Weise substituierte Verbindung von Formel (Ia) mit einer Base,

wie etwa NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH und dergleichen, vorzugsweise NaHCO_3 , bei Raumtemperatur behandelt, um die entsprechende Verbindung von Formel (II) zu liefern. Verbindungen von Formel (II) können aus in geeigneter Weise substituierten Verbindungen von Formel (VII) gemäß dem in Schema 3 umrissenen Verfahren hergestellt werden.

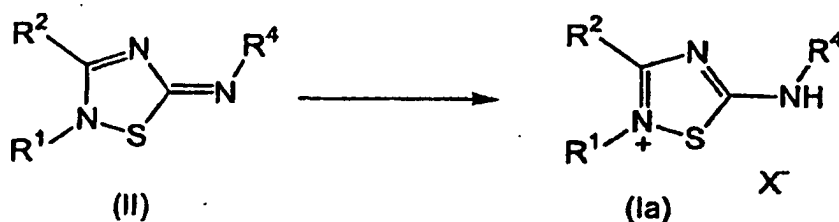


Schema 3

[0065] Insbesondere wird eine in geeigneter Weise substituierte Verbindung von Formel (VII) mit einem Oxidationsmittel, wie etwa NBS, NCS, DEAD und dergleichen, vorzugsweise NBS, bei Raumtemperatur umgesetzt, um die entsprechende Verbindung von Formel (II) zu liefern.

[0066] Vorzugsweise wird die Verbindung von Formel (II) aus einer basischen wässrigen Lösung, wie etwa NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH und dergleichen, extrahiert.

[0067] Verbindungen von Formel (Ia) können aus einer in geeigneter Weise substituierten Verbindung von Formel (II) gemäß dem in Schema 5 umrissenen Verfahren hergestellt werden.



Schema 5

[0068] Demgemäß wird eine in geeigneter Weise substituierte Verbindung von Formel (II) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure, wie etwa HCl , HBr , HNO_3 und dergleichen, vorzugsweise HCl , bei Raumtemperatur umgesetzt, um die entsprechende Verbindung von Formel (Ia) zu liefern, worin X^- Cl^- , Br^- , NO_3^- und dergleichen ist.

[0069] Wo die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung zu Mischungen von Stereoisomeren führen, können diese Isomere durch herkömmliche Techniken, wie etwa präparative Chromatographie, getrennt werden. Die Verbindungen können in racemischer Form hergestellt werden, oder einzelne Enantiomere können entweder durch enantiospezifische Synthese oder durch Trennung hergestellt werden. Die Verbindungen können zum Beispiel in ihre Komponenten-Enantiomere durch Standardtechniken getrennt werden, wie etwa die Bildung diastereomerer Paare durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure, wie etwa (-)-Di-p-toluoyl-d-weinsäure und/oder (+)-Di-p-toluoyl-l-weinsäure, gefolgt von fraktionierter Kristallisation und Regeneration der freien Base. Die Verbindungen können auch durch Bildung diastereomerer Ester oder Amide, gefolgt von chromatographischer Trennung und Entfernung des chiralen Hilfsstoffes, getrennt werden. Alternativ können die Verbindungen durch Verwendung einer chiralen HPLC-Säule getrennt werden.

[0070] Während aller Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann es notwendig und/oder wünschenswert sein, empfindliche oder reaktive Gruppen auf allen betroffenen Molekülen zu schützen. Dies kann erreicht werden mittels herkömmlicher Schutzgruppen, wie etwa derjenigen, die beschrieben sind in Protective Groups in Organic Chemistry, Hrg. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, und T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Die Schutzgruppen können in einem geeigneten anschließenden Schritt unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Ver-

fahren abgespalten werden.

[0071] Die Nützlichkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, um Erkrankungen zu behandeln, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden, kann gemäß den in den Beispielen 4-11 hierin beschriebenen Verfahren bestimmt werden. Die Verbindung kann einem Patienten, der von einer solchen Erkrankung befallen ist, über jeden herkömmlichen Verabreichungsweg verabreicht werden, einschließlich intravenös, oral, subkutan, intramuskulär, intradermal, parenteral und transdermal, aber nicht hierauf beschränkt.

[0072] Die vorliegende Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine oder mehrere Verbindungen dieser Erfindung zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfassen.

[0073] Um die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung herzustellen, wird/werden eine oder mehrere Verbindungen von Formel (II) oder ein Salz davon (als der aktive Inhaltsstoff) innig mit einem pharmazeutischen Trägerstoff gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierungstechniken vermischt, wobei dieser Trägerstoff eine breite Vielfalt von Formen annehmen kann, in Abhängigkeit von der Form der Zubereitung, die zur Verabreichung gewünscht ist, z.B. oral oder parenteral, wie etwa intramuskulär. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform können alle üblichen pharmazeutischen Medien eingesetzt werden. So schließen, für flüssige orale Zubereitungen, wie etwa zum Beispiel Suspensionen, Elixiere und Lösungen, geeignete Trägerstoffe und Zusatzstoffe Wasser, Glykole, Öle, Alkohole, Geschmacksstoffe, Konservierungsstoffe, Färbemittel und dergleichen ein; für feste orale Zubereitungen, wie etwa zum Beispiel Pulver, Kapseln, Caplets, Gelcaps und Tabletten, schließen geeignete Trägerstoffe und Zusatzstoffe Stärken, Zucker, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Desintegrationsmittel und dergleichen ein. Wegen der Einfachheit ihrer Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosierungseinheitsform dar, wobei in diesem Falle offensichtlich feste pharmazeutische Trägerstoffe eingesetzt werden. Falls gewünscht, können Tabletten mit Standardtechniken mit Zucker oder magensaftresistent beschichtet werden. Für parenterale Verabreichungsformen wird der Trägerstoff üblicherweise steriles Wasser umfassen, obgleich andere Inhaltsstoffe, zum Beispiel für solche Zwecke wie der Unterstützung der Löslichkeit oder für Konservierung, eingesetzt werden können. Injizierbare Suspensionen können ebenfalls hergestellt werden, wobei in diesem Falle geeignete flüssige Trägerstoffe, Suspensionsmittel und dergleichen eingesetzt werden können.

[0074] Topische Formulierungen, die in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind, schließen Cremes, Lotionen, Mehrfachemulsionen, Mikroemulsionen, liposomale Cremes oder Gele, Gele, Lösungen, Suspensionen, Salben, Schaumaerosole, Hart- oder Weichgelatine kapseln, Masken, Sticks, Roll-ons, Pulver, Sprühformen und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Die topischen Formulierungen können, zusätzlich zu dem (den) aktiven Inhaltsstoff(en), ein oder mehrere nicht-aktive Komponenten enthalten, einschließlich Chelatbildnern, Pufferungsmitteln, Färbemitteln, Konservierungsstoffen, Duftstoffen, Emulgatoren, Tensiden, Trübungsmitteln, Erweichungsmitteln, Lösemitteln, Sonnenschutzmitteln, viskositätsmodifizierenden Mitteln, Antioxidationsmitteln, Feuchthaltemitteln, Permeationsverstärkern, Filmbildnern und dergleichen, sind aber nicht hierauf beschränkt.

[0075] Topische Formulierungen für Aknebehandlung, die in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind, können auch eine oder mehrere der folgenden Komponenten enthalten, einschließlich komedolytischen/keratolytischen Mitteln, antimikrobiellen Mitteln und steroiden oder nicht-steroiden entzündungshemmenden Mitteln. (Komedolytische Mittel beziehen sich auf jede Verbindung, die in der Lage ist, ein Komedo aufzubrechen. Keratolytische Mittel beziehen sich auf jede Verbindung, die in der Lage ist, Keratinocyten auseinanderzubrechen, was zu Exfoliation der Epidermis führt.) Geeignete komedolytische/keratolytische Mittel schließen Retinoide, Salicylsäure, Glykolsäure, Cetylbetain und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Geeignete antimikrobielle Mittel schließen Benzoylperoxid, Erythromycin, Tetracyclin, Clindamycin, Azelainsäure und dergleichen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Topische Formulierungen enthalten typischerweise 0,01-1% aktiven Inhaltsstoff.

[0076] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen hierin werden, pro Dosierungseinheit, z.B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Teelöffelvoll und dergleichen, eine Menge des aktiven Inhaltsstoffes enthalten, die notwendig ist, um eine wirksame Dosis zuzuführen, wie oben beschrieben. Die nicht-topischen pharmazeutischen Zusammensetzungen hierin werden, pro Einheitsdosierungseinheit, z.B. Tablette, Kapsel, Pulver, Injektion, Suppositorium, Teelöffelvoll und dergleichen, von etwa 0,03 mg bis 100 mg/kg (bevorzugt 0,1 – 30 mg/kg) enthalten und werden mit einer Dosierung von etwa 0,1 – 300 mg/kg/Tag (bevorzugt 1 – 50 mg/kg/Tag) gegeben. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Erfordernissen der Patienten, der Schwere des zu

behandelnden Zustandes und der einzusetzenden Verbindung variiert werden. Die Verwendung entweder täglicher Verabreichung oder postperiodischer Dosierung kann eingesetzt werden.

[0077] Vorzugsweise liegen diese Zusammensetzungen in Einheitsdosierungsformen vor, wie etwa Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulver, Granülen, sterile parenterale Lösungen oder Suspensionen, Dosierungs-Aerosol- oder -Flüssigsprays, Tropfen, Ampullen, Autoinjektorvorrichtungen oder Suppositorien; für orale, parenterale, intranasale, sublinguale oder rektale Verabreichung oder für Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation. Alternativ kann die Zusammensetzung in einer Form präsentiert werden, die für einmal wöchentliche oder einmal monatliche Verabreichung geeignet ist; zum Beispiel kann ein unlösliches Salz der aktiven Verbindung, wie etwa das Decanoatsalz, so angepaßt werden, daß es eine Depotzubereitung für intramuskuläre Injektion bereitstellt. Zur Herstellung fester Zusammensetzungen, wie etwa Tabletten, wird der hauptsächlich aktive Inhaltsstoff mit einem pharmazeutischen Trägerstoff vermischt, z.B. herkömmlichen Tablettierungshilfsstoffen, wie etwa Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder Gummis, mit anderen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, z.B. Wasser, um eine feste Vorformulierungszusammensetzung zu bilden, die eine homogene Mischung einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon enthält. Wenn wir uns auf diese Vorformulierungszusammensetzung als homogen beziehen, ist damit gemeint, daß der aktive Inhaltsstoff gleichmäßig in der Zusammensetzung dispergiert ist, so daß die Zusammensetzung leicht in gleichwirksame Dosierungsformen unterteilt werden kann, wie etwa Tabletten, Pillen und Kapseln. Diese feste Vorformulierungszusammensetzung wird dann in Einheitsdosierungsformen des oben beschriebenen Typs unterteilt, die von 0,1 bis etwa 500 mg des aktiven Inhaltsstoffes der vorliegenden Erfindung enthalten. Die Tabletten oder Pillen der neuartigen Zusammensetzung können beschichtet oder in anderer Weise compoundiert werden, um eine Dosierungsform bereitzustellen, die den Vorteil verlängerter Wirkung liefert. Die Tablette oder Pille kann zum Beispiel eine innere Dosierungs- und eine äußere Dosierungskomponente umfassen, wobei die letztere in Form einer Umhüllung über der ersteren vorliegt. Die zwei Komponenten können durch eine magensaftresistente Schicht getrennt sein, die dazu dient, der Desintegration im Magen zu widerstehen, und erlaubt, daß die innere Komponente intakt in den Zwölffingerdarm übergeht oder in der Freisetzung verzögert wird. Eine Vielzahl von Material kann für solche magensaftresistenten Schichten oder Beschichtungen verwendet werden, wobei solche Materialien eine Reihe von polymeren Säuren einschließen, mit solchen Materialien wie Schellack, Cetylalkohol und Celluloseacetat.

[0078] Die flüssigen Formen, in die die neuartigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur oralen Verabreichung oder durch Injektion eingearbeitet werden können, schließen wäßrige Lösungen, geeignet aromatisierte Sirupe, wäßrige oder ölige Suspensionen und aromatisierte Emulsionen mit eßbaren Ölen, wie etwa Baumwollsaatöl, Sesamöl, Kokosnußöl oder Erdnußöl, sowie Elixiere und ähnliche pharmazeutische Vehikel ein. Geeignete Dispergier- oder Suspendiermittel für wäßrige Suspensionen schließen synthetische und natürliche Gummis, wie etwa Tragacanthgummi, Akaziengummi, Alginat, Dextran, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine ein.

[0079] Das Behandeln von Erkrankungen, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden, kann auch unter Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung durchgeführt werden, die irgendeine der hierin definierten Verbindungen und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfaßt. Die nicht-topische pharmazeutische Zusammensetzung kann zwischen etwa 0,01 mg und 100 mg, vorzugsweise etwa 5 bis 50 mg der Verbindung enthalten und kann in jeder Form konstituiert sein, die für den ausgewählten Verabreichungsmodus geeignet ist. Trägerstoffe schließen notwendige und inerte pharmazeutische Hilfsstoffe ein, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Bindemittel, Suspendiermittel, Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel, Konservierungsstoffe, Farbstoffe und Beschichtungen. Zusammensetzungen, die für orale Verabreichung geeignet sind, schließen feste Formen, wie etwa Pillen, Tabletten, Caplets, Kapseln (jeweils einschließlich Formulierungen mit sofortiger Freisetzung, zeitgesteuerter Freisetzung und verzögerter Freisetzung), Granülen und Pulver, und flüssige Formen, wie etwa Lösungen, Sirupe, Elixiere, Emulsionen und Suspensionen, ein. Für parenterale Verabreichung nützliche Formen schließen sterile Lösungen, Emulsionen und Suspensionen ein.

[0080] Vorteilhafterweise können Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer einzelnen täglichen Dosis verabreicht werden, oder die gesamte tägliche Dosis kann in aufgeteilten Dosen von zwei-, drei- oder viermal täglich verabreicht werden. Überdies können Verbindungen der vorliegenden Erfindung in intranasaler Form über topische Verwendung geeigneter intranasaler Vehikel oder über transdermale Hautpflaster, die den Durchschnittsfachleuten auf diesem Gebiet gut bekannt sind, verabreicht werden. Um in Form einer transdermalen Abgabesystems verabreicht werden zu können, wird die Dosierungsverabreichung natürlich kontinuierlich statt intermittierend während des gesamten Dosierungsregimes sein.

[0081] Für orale Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel kann die aktive Arzneistoffkomponente zum Beispiel mit einem oralen, nicht-toxischen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägerstoff kombiniert werden, wie etwa Ethanol, Glycerol, Wasser und dergleichen. Überdies können, wenn gewünscht oder notwendig, geeignete Bindemittel, Gleitmittel, Desintegrationsmittel und Färbemittel ebenfalls in die Mischung eingearbeitet werden. Geeignete Bindemittel schließen, ohne Beschränkung, Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie etwa Glucose oder Beta-Lactose, Maissüßungsmittel, natürliche und synthetische Gummis, wie etwa Akaziengummi, Tragacanthgummi oder Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid und dergleichen ein. Desintegratoren schließen, ohne Beschränkung, Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi und dergleichen ein.

[0082] Die flüssigen Formen in geeignet aromatisierten Suspendier- oder Dispergiernitteln, wie etwa den synthetischen und natürlichen Gummis, zum Beispiel Tragacanthgummi, Akaziengummi, Methylcellulose und dergleichen. Für parenterale Verabreichung sind sterile Suspensionen und Lösungen erwünscht. Isotonische Zubereitungen, die im allgemeinen geeignete Konservierungsstoffe enthalten, werden eingesetzt, wenn intravenöse Verabreichung gewünscht ist.

[0083] Die Verbindung der vorliegenden Erfindung kann auch in Form von Liposomen-Abgabesystemen verabreicht werden, wie etwa kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln. Liposomen können aus einer Vielzahl von Phospholipiden gebildet werden, wie etwa Cholesterol, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen.

[0084] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch die Verwendung monoklonaler Antikörper als individueller Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt sind, zugeführt werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch mit löslichen Polymeren als an zielbaren Arzneistoffträgern gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylrest, einschließen. Überdies können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an eine Klasse biologisch abbaubarer Polymere gekoppelt werden, die nützlich sind zum Erreichen gesteuerter Freisetzung eines Arzneistoffes, zum Beispiel Polymilchsäure, Polyepsiloncaprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipathische Blockcopolymere von Hydrogelen.

[0085] Verbindungen dieser Erfindung können in irgendeiner der vorstehenden Zusammensetzungen und gemäß Dosierungsregimes verabreicht werden, die auf diesem Gebiet etabliert sind, wann immer Behandlung von Erkrankungen erforderlich ist, die durch einen Melanocortin-Rezeptor vermittelt werden.

[0086] Die tägliche Dosierung der Produkte kann über einen breiten Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro erwachsenem Menschen pro Tag variiert werden. Für orale Verabreichung werden die Zusammensetzungen vorzugsweise in Form von Tabletten bereitgestellt, die 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 und 500 Milligramm des aktiven Inhaltsstoffes für die symptomatische Einstellung der Dosierung an den zu behandelnden Patienten enthalten. Eine wirksame Menge des Arzneistoffes wird üblicherweise bei einem Dosierungsniveau von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag zugeführt. Vorzugsweise ist der Bereich von etwa 0,03 bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Verbindungen können in einem Regime von 1- bis 4-mal pro Tag verabreicht werden.

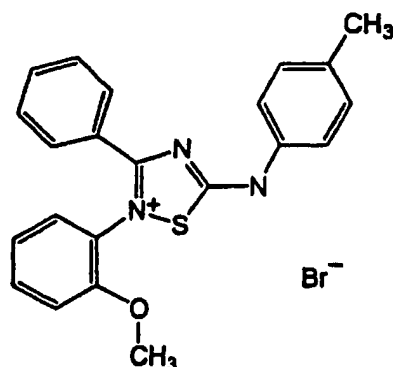
[0087] Optimale zu verabreichende Dosierungen können leicht von den Fachleuten bestimmt werden und werden mit der besonderen verwendeten Verbindung, dem Verabreichungsmodus, der Stärke der Zubereitung, dem Verabreichungsmodus und dem Fortschritt des Erkrankungszustandes variieren. Zusätzlich werden Faktoren, die mit den besonderen zu behandelnden Patienten assoziiert sind, einschließlich Patientenalter, Gewicht, Ernährung und Zeitpunkt der Verabreichung, zur Notwendigkeit führen, Dosierungen einzustellen.

[0088] Die folgenden Beispiele sind angegeben, um beim Verständnis der Erfindung zu helfen, und sind nicht dazu gedacht und sollten nicht ausgelegt werden, um die Erfindung, die in den Ansprüchen angegeben ist, die hierauf folgen, in irgendeiner Weise zu beschränken.

BEISPIEL 1

2-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-5-p-tolylamino-[1,2,4]thiadiazol-2-ium

Verbindung #31



SCHRITT A:

[0089] Eine Mischung von o-Anisidin (15,0 g, 121,8 mmol) und Natriumamid (50 Gew.-% Suspension in Toluol) (11,40 g, 146,2 mmol) in wasserfreiem Toluol (200 ml) wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Mischung wurde Benzonitril (9,86 ml, 96,6 mmol) zugegeben und unter Rückfluß für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und 1,0N HCl (150 ml) wurde zugegeben, um die Reaktion zu quenchen. Aktivkohle wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde durch ein Celite-Kissen filtriert. Der pH der Mischung wurde durch Zugabe von 1,0N NaOH (200 ml) auf etwa 14 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert (3 × 150 ml). Die vereinigte organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der resultierende Feststoff wurde mit Hexan gewaschen und über dem Vakuum getrocknet, um das Produkt als einen blassweißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,96 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,93 (d, 2H).
MS (APCI, MH⁺) 227

SCHRITT B:

[0090] Eine Mischung von N-Arylbenzamidin (3,0 g, 13,27 mmol), hergestellt wie in Schritt A, und 4-Tolylisothiocyanat (2,18 g, 14,60) in wasserfreiem Chloroform (30 ml) wurde unter Rückfluß für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und das Lösemittel wurde verdampft. Der resultierende Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie mit einer mobilen Phase aus 25% Hexan in Dichlormethan gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden eingedampft; und der resultierende Feststoff wurde über Vakuum getrocknet, um das Produkt als einen gelben Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,36 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,17-7,39 (m, 7H), 7,47 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 14,18 (s, 1H).
MS (ES, MH⁺) 376,29

SCHRITT C:

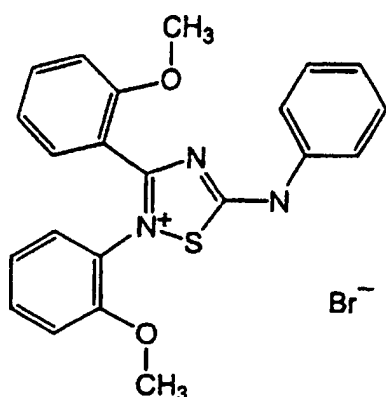
[0091] Zur Lösung von Thioharnstoff (2,90 g, 7,73 mmol), hergestellt wie in SCHRITT B, in wasserfreiem Chloroform (15 ml) wurde langsam Brom (438 µl, 8,51 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 16 Stunden wurde das Lösemittel verdampft. Der resultierende Feststoff wurde mit wasserfreiem Ethylether gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 20% Wasser in Ethanol umkristallisiert, um das Produkt als einen gelben Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,20-8,07 (m, 7H), 7,61 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 12,40 (s, 1H).
MS (ES, MH⁺) 374,25

BEISPIEL 2

2-(2-Methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-phenylamino-[1,2,4]thiadiazol-2-ium

Verbindung #74



SCHRITT A:

[0092] Eine Mischung von o-Anisidin (13,5 g, 110,0 mmol) und Natriumamid (50 Gew.-% Suspension in Toluol) (9,40 g, 120,0 mmol) in wasserfreiem Toluol (200 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Mischung wurde 2-Methoxybenzonitril (16 ml, 131,0 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde dann unter Rückfluß für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und 1,0N HCl (150 ml) wurde zugegeben, um die Reaktion zu quenchen. Aktivkohle wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde durch ein Celite-Kissen filtriert. Der pH der Mischung wurde durch Zugabe von 1,0N NaOH (200 ml) auf etwa 14 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde mit Chloroform extrahiert (3 × 150 ml). Die vereinigte organische Schicht wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der resultierende Feststoff wurde mit Hexan gewaschen und über dem Vakuum getrocknet, um das Produkt als einen blassweißen Feststoff zu liefern.

MS (APCI, MH^+) 257

SCHRITT B:

[0093] Eine Mischung von N-Arylbenzamidin (15,5 g, 60,6 mmol), hergestellt wie in SCHRITT A, und Phenylisothiocyanat (8,70 ml, 72,7 mmol) in wasserfreiem Chloroform (30 ml) wurde bei 45°C für 16 Stunden erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und das Lösemittel wurde verdampft. Der resultierende Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie mit einer mobilen Phase aus 25% Hexan in Dichlormethan gereinigt. Die vereinigten Fraktionen wurden eingedampft und der resultierende Feststoff wurde über Vakuum getrocknet, um das Produkt als einen gelben Feststoff zu liefern.

MS (ES, MH^+) 391,50

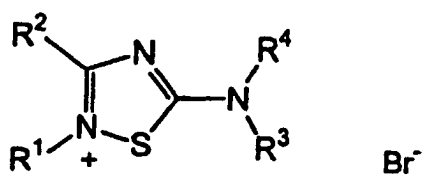
SCHRITT C:

[0094] Zu einer Lösung von Thioharnstoff (12,95 g, 33,1 mmol), hergestellt wie in SCHRITT B, in wasserfreiem Chloroform (15 ml) wurde langsam Brom (1,78 ml, 34,75 mmol) zugegeben. Nach Rühren für 16 Stunden wurde das Lösemittel verdampft. Der resultierende Feststoff wurde in wasserfreiem Ethylether gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 20% Wasser in Ethanol umkristallisiert, um das Produkt als einen gelben Feststoff zu liefern.

MS (ES, MH^+) 390,1

[0095] Unter Befolgung der hierin offenbarten Verfahren wurden repräsentative Verbindungen von Formel (I) der vorliegenden Erfindung hergestellt, wie aufgelistet in Tabelle 1.

TABELLE 1



ID Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	4-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
2	4-Methylphenyl	Phenyl	H	Phenyl
3	4-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
4	4-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
5	4-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
6	4-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
7	4-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
8	2-Methylphenyl	Phenyl	H	Phenyl
9	2-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
10	2-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
11	2-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
12	2-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
13	2-Methylphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
14	2-Methylphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
15	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	Phenyl
16	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
17	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
18	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
19	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
20	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
21	4-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
22	Phenyl	Phenyl	H	Phenyl
23	Phenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl

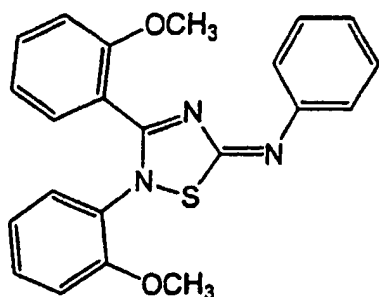
24	Phenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
25	Phenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
26	Phenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
27	Phenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
28	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	Phenyl
29	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
30	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
31	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
32	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
33	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
34	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
35	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	Phenyl
36	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
37	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
38	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
39	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
40	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
41	4-Methoxyphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
42	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	Phenyl
43	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Methoxyphenyl
44	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Methoxyphenyl
45	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Methylphenyl
46	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Methylphenyl
47	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	4-Chlorphenyl
48	2-Chlorphenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
49	Phenyl	Phenyl	H	2-Chlorphenyl
51	Phenyl	Phenyl	H	4-Methoxybenzyl
52	Phenyl	Phenyl	H	2-Methoxybenzyl
53	Phenyl	Phenyl	H	4-Methylbenzyl
54	Phenyl	Phenyl	H	2-Methylbenzyl
55	Phenyl	Phenyl	H	4-Chlorbenzyl

56	Phenyl	Phenyl	H	2-Chlorbenzyl
57	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	Phenyl
58	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	4-Methoxyphenyl
59	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	2-Methoxyphenyl
60	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	4-Methylphenyl
61	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	2-Methylphenyl
62	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	4-Chlorphenyl
63	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	2-Chlorphenyl
64	4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	H	3-Pyridyl
65	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	Phenyl
66	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	4-Methoxyphenyl
67	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	2-Methoxyphenyl
68	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	4-Methylphenyl
69	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	2-Methylphenyl
70	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	4-Chlorphenyl
71	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	2-Chlorphenyl
72	2-Methoxyphenyl	4-Methylphenyl	H	3-Pyridyl
73	2-Methoxyphenyl	Phenyl	H	3-Pyridyl
74	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	Phenyl
75	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	4-Methoxyphenyl
76	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	2-Methoxyphenyl
77	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	4-Methylphenyl
78	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	2-Methylphenyl
79	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	4-Chlorphenyl
80	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	2-Chlorphenyl
81	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	3-Pyridyl
84	Phenyl	Phenyl	H	Benzyl
85	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	4-Bromphenyl
86	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	2,6-Difluorphenyl
87	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	2-Chlor-6-methylphenyl
88	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	H	3,5-Difluorphenyl

BEISPIEL 3

2-(2-Methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-5-phenylamino-{1,2,4}-thiadiazol

Verbindung #89



[0096] Zu einer Lösung der Verbindung, die hergestellt worden ist wie in Schritt B von Beispiel 2, (0,921 g, 2,36 mmol) in wasserfreiem Chloroform (10 ml) wurde N-Chlorsuccinimid (326 mg, 2,71 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 16 Stunden gerührt und dann gestoppt und zweimal mit wässrigem NaHCO_3 gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das restliche Lösemittel unter Vakuum abgezogen, um das Titelprodukt als einen Feststoff zu liefern.

MS (ES, MH^+) 390,1

[0097] Unter Befolgung der hierin beschriebenen Verfahren wurde repräsentative Verbindungen von Formel (II) der vorliegenden Erfindung hergestellt, wie aufgelistet in Tabelle 2.

TABELLE 2

ID Nr.	R^1	R^2	R^4
82	4-Methylphenyl	Phenyl	Phenyl
83	4-Methylphenyl	Phenyl	4-Methoxyphenyl
89	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	Phenyl
90	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	2,6-Difluorphenyl
91	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	2-Chlor-6-methylphenyl
92	2-Methoxyphenyl	2-Methoxyphenyl	3,5-Difluorphenyl

[0098] Sofern nicht anders angegeben, wurden NMR-Spektren auf einem 300-MHz-NMR-Spektrometer Bruker Avance gemessen. Sofern nicht anders angegeben, wurden Molekulargewichte unter Verwendung eines Plattform-Elektrospray-Massenspektrometers Micromass LC gemessen, wie aufgelistet in Tabelle 3.

TABELLE 3

ID Nr.	MW 1 (als ⁺ Ion)	MW 2 (w/Br ⁻)	Gem. MG
1	374,49	454,39	374,0
2	344,46	424,36	344,0
3	374,49	454,39	374,3
4	358,49	438,39	358,3
5	358,49	438,39	358,4
6	378,91	458,81	378,1, 380,3
7	378,91	458,81	378,2, 380,2
8	344,46	424,36	344,3
9	374,49	454,39	374,2
10	374,49	454,39	374,2

11	358,49	438,39	358,3
12	358,49	438,39	358,3
13	378,91	458,81	378,2, 380,2
14	378,91	458,81	378,2, 380,2
15	364,88	444,78	346,2, 366,2
16	394,90	474,81	394,1, 396,1
17	394,90	474,81	394,1, 396,1
18	378,91	458,81	378,2, 380,2
19	378,91	458,81	378,2, 380,2
20	399,32	479,23	398,1, 400,1
21	399,32	479,23	398,1, 400,0
22	330,43	410,34	330,3
23	360,46	440,37	360,3
24	360,46	440,37	360,3
25	344,46	424,37	344,4
26	344,46	424,37	344,3
27	364,88	444,78	364,2, 366,2
28	360,46	440,37	360,3
29	390,49	470,39	390,2
30	390,49	470,39	390,2
31	374,49	454,39	374,3
32	374,49	454,39	374,3
33	394,90	474,81	394,1, 396,1
34	394,90	474,81	394,1, 396,1
35	360,46	440,37	360,3
36	390,49	470,39	390,3
37	390,49	470,39	390,3
38	374,49	454,39	374,3
39	374,49	454,39	374,3
40	394,90	474,81	394,2, 396,2
41	394,90	474,81	394,2, 396,2

42	364,88	444,78	364,3, 366,3
43	394,90	474,81	394,2, 396,2
44	394,90	474,81	394,2, 396,2
45	378,91	458,81	378,2, 380,2
46	378,91	458,81	378,2, 380,2
47	399,32	479,23	398,1 400,1
48	399,32	479,23	398,1 400,1
49	364,88	444,78	364,2, 366,2
50	388,51	537,58	388,3
51	374,49	454,39	374,3
52	374,49	454,39	374,3
53	358,49	438,39	358,4
54	358,49	438,39	358,4
55	378,91	458,81	378,3, 380,3
56	378,91	458,81	378,3, 380,3
57	390,49	470,39	390,1
58	420,51	500,42	420,1
59	420,51	500,42	420,1
60	404,51	484,42	404,1
61	404,51	484,42	404,0
62	424,93	504,83	424,0, 426,0
63	424,93	504,83	424,0, 426,0
64	391,47	471,38	391,0
65	374,49	454,39	374,2
66	404,51	484,42	404,2
67	404,51	484,42	404,1
68	388,51	468,42	388,3
69	388,51	468,42	388,2
70	408,93	488,84	408,6, 410,0
71	408,93	488,84	408,1, 410,0
72	375,47	455,38	375,2

73	361,45	441,35	361,0
74	390,49	470,39	390,2
75	420,51	500,42	420,2
76	420,51	500,42	420,2
77	404,51	484,42	404,1
78	404,51	484,42	404,1
79	424,93	504,84	424,1, 426,1
80	424,93	504,84	424,1, 426,1
81	391,47	471,38	391,1
82	343,45		344,3
83	373,48		374,3
84	344,46	424,36	344,3
85	469,38	549,29	
86	426,5	506,4	426,3
87	439,0	518,9	438,3, 440,3
88	426,5	506,4	426,2
89	389,5		390,1
90	425,5		426,2
91	437,9		438,3, 440,3
92	425,5		426,2

BEISPIEL 4

Melanocortin-MC-4-Rezeptor-Bindungstest

[0099] Melanocortin[MC-4]-Membran [bezogen von Receptor Biology Inc.] wurde an mit Weizenkeimagglutinin beschichtete Polyvinyltoluol-Szintillationsproximitätstests-Perlen [bezogen von Amersham Pharmacia Inc.] für 30 min bei 25°C gekoppelt. In jede Vertiefung einer Opti-Platte mit 96 Vertiefungen [bezogen von Packard, CA] wurden 2,5 µg Membran und 0,25 mg Perlen in einem Volumen von 100 µl Medium eingemischt. Das Medium war 50 mM HEPES, pH 7,4, das 0,1 % Rinderserumalbumin, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂ und Proteaseinhibitoren enthielt. Testverbindungen (1,5 µl) bei 1 mM in Puffer aus 30% DMSO – 50 mM HEPES, pH 7,4, wurden zu separaten Vertiefungen auf der Platte zugegeben. Radioaktiver Ligand ¹²⁵I-NDP-Melanozytenstimulierungshormon [NEN, 2000 Ci/mmol] wurde zu jeder Vertiefung zugegeben (48,5 µl pro Vertiefung, 40 pM Endkonzentration). Die Platte wurde dann versiegelt und für 16 h bei 25°C stehengelassen. NDP-Melanozytenstimulierungshormonpeptid und α-Melanozytenstimulierungshormonpeptid [bezogen von Palomar Research Inc., 1 µM] wurden als Referenz-Inhibitorverbindungen verwendet, um nicht-spezifische Bindung (N) zu definieren. Gesamtbindung (T) wurde unter Verwendung von Puffer 30% DMSO – 50 mM HEPES, pH 7,4, definiert. Gebundene Radioaktivität für jede Vertiefung (Y), gemessen in Zählungen pro Minute (CPM), wurde in einem TopCount [Packard, CA] gemessen. Prozentuale Hemmung wurde berechnet als:

$$[(T - Y)/(T - N)] \cdot 100\%$$

BEISPIEL 5

Test zur Stimulierung von cyclischem Adenosin-Monophosphat [cAMP]

[0100] Menschliche Bowes-Melanomzellen, die menschlichen Melanocortin-MC-4-Rezeptor exprimieren, wurden bis zur Konfluenz in einer Kulturplatte mit 24 Vertiefungen angezogen. Das Wachstumsmedium wurde verworfen und zu jeder Vertiefung wurden 0,5 ml Hank-Lösung zugegeben. Testverbindungen wurden zu Vertiefungen einer Platte mit 96 Vertiefungen zugegeben. NDP-Melanozytenstimulierungshormonpeptid (1 μ M) wurde zu den positiven Kontrollvertiefungen zugegeben, während negative Kontrollvertiefungen Vehikel aus Puffer aus 30% DMSO – 50 mM HEPES, pH 7,4, erhielten. Die Platte wurde bei 37°C und 5% CO₂ für 30 min inkubiert. Der Überstand wurde verworfen und die Zellen wurden zweimal mit Hank-Lösung gewaschen. Ethanol (80%, 0,5 ml) wurde zu jeder Vertiefung zugegeben und die Platten wurden bei 4°C für 30 Min inkubiert. Gehalt an cyclischem AMP wurde unter Verwendung des NEN-Flashplate-Kits [NEN] gemessen. Ein Melanocortin-Rezeptor-Agonist wird als eine Testverbindung definiert, die zu einem Anstieg in der cAMP-Produktion in diesem Test führte.

BEISPIEL 6

G-Protein-Aktivierungstest

[0101] Für jeden Test wurden Membranen, die den Melanocortin-MC-4-Rezeptor exprimieren, (5 μ g) für 5 min bei 25°C mit 0,5 nM ³⁵S-GTP γ S in 100 μ L 25 mM HEPES-Puffer, pH 7,5, der 100 mM NaCl, Proteaseinhibitoren, 0,5 μ M GDP, 5 mM 2-Mercaptoethanol, 1 mM MgCl₂ zusammen mit Testverbindung, 1 μ M NDP-Melanozytenstimulierungshormon oder einer Kombination aus NDP-Melanozytenstimulierungshormon und Testverbindung enthielt, inkubiert. Basale ³⁵S-GTP γ S-Bindung wurde definiert durch 10 mM HEPES-Puffer, pH 7,4, der 30% DMSO enthielt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe von 50 μ L Terminationspuffer, der 25 mM HEPES, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, Proteaseinhibitoren, 100 μ M GDP, 100 μ M GTP, 5 mM 2-Mercaptoethanol mit Detergentien (0,5% Digitonin, 0,2% Natriumdeoxycholat und 0,5% NP-40) enthielt. Die Membranen wurden für 30 Minuten bei 25°C löslich gemacht. Das ³⁵S-GTP γ S-gebundene Gas-Protein wurde unter Verwendung von anti-G α S (0,5 μ g) immungefällt, das mit anti-Kaninchen-IgG-Protein-A-konjugiertem SPA verknüpft war. Gebundene Radioaktivität wurde in einem Topcount [Packard] gemessen. Nicht-spezifische ³⁵S-GTP γ S-Bindung wurde durch ³⁵S-GTP γ S definiert, das durch normales Kaninchen-IgG (0,5 μ g) immungefällt wurde.

Basale Bindung (B)	= Durchschnittliche Zählungen/Minute (cpm), immungefällt durch anti-G α S.
Nicht-spezifische Bindung (NSB)	= Durchschnittliche cpm, immungefällt durch normalen Kaninchen-IgG.
Spezifische basale Bindung (SB)	= B-NSB
Cpm in jeder Vertiefung	= C
Netto cpm in jeder Vertiefung (N)	= C-NSB
%Stimulation	= [(N-SB)/SB] \times 100%

[0102] Die oben für den Melanocortin-MC-4-Rezeptor beschriebenen Verfahren wurden für den Melanocortin-MC-3-Rezeptor wiederholt. Unter Befolgung der beschriebenen Verfahren wurden repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf Bindung im MC-4- und/oder MC-3-Test getestet, wie aufgelistet in Tabelle 4.

TABELLE 4

ID Nr.	IC ₅₀ MC-4 (µM) (Filtration)	IC ₅₀ MC-4 (nM) (SPA)
1	1,1	174
2	1,5	234
3	0,7	159
4	inaktiv	297
5	1,3	207
6	2,5	293
7	2,2	218
8	1,4	201
9	1,1	217
10	2,3	130 (90)
11	2,4	243
12	unlöslich	unlöslich
13	3,4	347
14	5,6	234
15	4,5	482
16	4,3	424

17	7,7	351
18	6,0	463
19	3,9	460
20	3,5	636
21	7,8	392
22		124
23		124
24		76
25		57
26		63
27		89
28		68
29		48
30		103
31		22
32		48
33		91
34		46
35		100
36		79
37		72
38		159
39		146

40		133
41		483
42		482
43		237
44		89
45		246
46		368
47		874
48		444
49		96
50		30.000
51		1.000
52		1.000
53		1.000
54		800
55		800
56		3.000
57		inaktiv
58		inaktiv
59		inaktiv
60		inaktiv
61		inaktiv
62		inaktiv

63		1.000
64		1.200
65		114
66		120
67		130
68		110
69		139
70		566
71		234
72		155
73		725
74		194
75		103
76		332
77		4,4
78		99
79		216
80		378
81		672
82	1,5	826
83	1,9	833
84	82 nm	
85		

BEISPIEL 7

Nagetierfütterung: Nahrungsaufnahme bei Ratten mit Nahrungsentzug (MC-4)

[0103] Männliche Long-Evans-Ratten (180-200 Gramm) wurden einzeln untergebracht und nach einem Einmal-Täglich-Fütterungsschema (d.h. 10 Uhr bis 16 Uhr) für fünf Tage im Anschluß an eine Quarantäne gehalten, um zu ermöglichen, daß die Tiere sich an eine Fütterung mit pulverisiertem Futter [#5002 PMI Certified

Rodent Meal] während der zugeordneten Zeit gewöhnten. Das Futter wurde in einem offenen Gefäß verfügbar gemacht, das im Käfig durch einen Draht verankert war, mit einem Metallfolger, der das Futter abdeckte, um Verteilung zu minimieren. Wasser war ad libitum verfügbar.

[0104] Tiere wurden für 18 Stunden vor dem Test gefastet. Am Ende des Fastenzeitraums wurde den Tieren entweder eine Testverbindung oder Vehikel verabreicht. Vehikel und Testverbindung wurden entweder oral (5 ml/kg) 60 Minuten vor dem Experiment, subkutan (1 ml/kg) 30 Minuten vor dem Experiment oder intraperitoneal (1 ml/kg) 30 Minuten vor dem Experiment verabreicht. Testverbindungen wurden oral als eine Suspension in wäßriger 0,5% Methylcellulose – 0,4% Tween 80 oder intraperitoneal als eine Lösung oder Suspension in PEG 200 verabreicht; wobei die Verbindungskonzentrationen typischerweise in einem Bereich von 1 mg/kg bis 100 mg/kg, vorzugsweise von 10-30 mg/kg lagen. Futteraufnahme wurde gemessen 2, 4 und 6 Stunden nach Verabreichung durch Wiegen des speziellen Gefäßes, das das Futter enthielt, vor dem Experiment und zu den spezifizierten Zeitpunkten. Nach Abschluß des Experimentes erhielten alle Tiere einen einwöchigen Auswaschzeitraum vor erneutem Testen.

[0105] Unter Befolgung des oben beschriebenen Verfahrens wurden ausgewählte Verbindungen der vorliegenden Erfindung getestet, um die Wirkung auf die Futteraufnahme bei gefasteten Ratten zu messen, wie aufgelistet in Tabelle 5 und 6.

TABELLE 5

ID Nr.	[mg/kg], Weg	Futteraufnahme 0-2 Std.	Futteraufnahme 2-6 Std.
PEG-200	ip	8,25 g	13,38 g
1	10 μ , ip	7,29 g	8,43 g

TABELLE 6

ID Nr.	[mg/kg], Weg	Veränderung der Futterraufnahme 0-2 Std. (%)	Veränderung der Futterraufnahme 2-6 Std. (%)
MCT-Kontrolle	po	0	0
PEG-200	ip	0	0
1	10, ip	-11,60%	-37,00%
1	30, po	-21,2	-6,7
84	10, ip	-7	-24,5
84	10, ip	3,9	-17,8
84	30, po	-7	32
26	10, ip	-12,7	-32,3
27	30, ip	-27,4	-29,1
29	30, po	-26,3	-3,7
29	10, ip	-62,3	-70,7
31	3, ip	-37,8	-50
31	1, ip	-20,6	-71,2
31	30, po	-23,6	31,5

31	10, po	-10,1	39,7
31	3, po	-9	52,1
31	1, po	1,2	19,5
32	10, ip	-29,6	-60,2
32	30, po	-12,5	-15
32	10, po	-20	-1
32	3, po	-11,5	31,17
32	1, po	-13,8	26
34	10, ip	-38	-72
34	30, po	-7,5	2
34	10, po	-1,3	-6
49	30, ip	-20,6	-21,2

BEISPIEL 8

Test auf das Herauswachsen von Neuritzellen

Zellkultur:

[0106] Dissoziierte Hippocampus- und Cortex-Zellkulturen wurden aus embryonischen Rattenföten am Tag 18 etabliert, wie beschrieben von Mattson, M.P., Barger, S.W., Begley, J. und Mark, R.J., Methods Cell Biol., 1994, 46:087-216. Kurz gesagt wurden Föten über Kaiserschnitt aus schwangeren Muttertieren (Sprague-Dawley) entnommen und mit Halothan gemäß dem AVMA Panel on Euthanasia anästhesiert. Die Jungtiere wurden dekapitiert und die Hirne wurden entfernt und in HEPES-gepufferte Hank's Balanced Salt Solution (HBSS; Gibco) gegeben. Die Hippocampi und Cortices wurden herausseziert und nach Gewebetyp gepoolt. Gewebe wurde für 15 min trypsinisiert (1 mg/ml Trypsin-HBSS; Worthington), mit frischer HBSS gespült, in Trypsininhibitor (1 mg/ml; Sigma) für 5 min inkubiert, wieder mit frischer HBSS gespült und dann in 1 ml frischer HBSS mit einer feuerpolierten Glaspipette trituriert. Dissoziierte Zellen wurden mit 30.000 Zellen/Vertiefung auf mit Poly-D-lysin beschichtete Platten mit 96 Vertiefungen (Collaborative BioScience) beimpft. Jede Vertiefung enthielt 100 µl Eagle's Minimal Essential Media (MEM; Gibco), supplementiert mit 26 mM NaHCO₃ (Sigma), 56 mM Glucose (Sigma), 15 mM KCl (Sigma), 1 mM Natriumpyruvat (Sigma), 1,1 mM L-Glutamin (Sigma), 10% (v/v) hitzeinaktiviertes fötales Rinderserum (Hyclone) und 0,001 % Gentamicinsulfat (Sigma) (pH 7,4). Zellen ließ man sich für 24 h in einem befeuchteten 37°C warmen Inkubator mit 5% CO₂ vor der experimentellen Behandlung binden. Das Kulturmedium wurde alle 3 Tage angesaugt und durch frisches Medium ausgetauscht.

Test:

[0107] Vierundzwanzig Stunden nach Plattierung wurden Kulturen mit Vehikel (PBS + 0,1% BSA), alpha-Melanozytenstimulierungshormon (α -MSH) oder Testverbindung (verdünnt in DPBS) behandelt. Jede Behandlungsbedingung wurde vierfach laufen gelassen. Am dritten Tag in Kultur wurde das Medium abgesaugt und durch frisches Medium und Testverbindung ausgetauscht. Nach einer Woche in Kultur wurden die Zellen mit 10% phosphatgepuffertem Formalin für 15 min fixiert, dann mit DPBS (Sigma) gespült und für 30 min in blockierendes Serum gegeben (Pferdeserum; 1:50-Verdünnung in DPBS; Vector Labs). Die Kulturen wurden erneut mit DPBS gespült und dann in primärem Antikörper für 2 Std. inkubiert (Mikrotubuli-assoziiertes Protein-2

(MAP-2) ist ein selektiver Marker für dendritische Prozesse; anti-Mausmonoklonal (Chemicon); 1:1000-Verdünnung von MAP-2 in Antikörper-Verdünnungsmittel (Zymed)). Negative Kontrollvertiefungen wurden in Antikörperverdünnungsmittel allein inkubiert. Hintergrundsignal wurde bestimmt durch Leervertiefungen (zellfrei), inkubiert mit oder ohne Antikörper. Kulturen wurden erneut mit DPBS gespült und dann für 1 Std. in Fluorescein gegeben (FITC; anti-Maus-IgG; rattenadsorbiert; 1:50-Verdünnung in DPBS; Vector Labs). Kulturen wurden ein letztes Mal mit DPBS gespült und die Platten wurden dann auf einem Fluoreszenz-Plattenlesegerät Cytofluor 4000 abgelesen. Das Herauswachsen von Neuriten wurde als prozentuale Veränderung von der Kontrolle (Vehikel) ausgedrückt.

[0108] Ausgewählte Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden im obigen Test mit Ergebnissen, wie aufgelistet in Tabelle 7, getestet. Die Daten sind ausgedrückt als prozentuale Veränderung gegenüber der Vehikelreaktion. Alle Verbindungen wurden bei 50 nM gescreent. Die Abkürzung NA gibt keine Veränderung/nicht aktiv an; die Abkürzung ND gibt eine nicht getestete Verbindung/nicht bestimmte Reaktion an.

TABELLE 7: Herauswachsen von Neuriten

Verb. #	Hippocampus-Zellen	Cortex-Zellen
Vehikel	19%	4%
1	6%	NA
2	18%	18%
3	17%	23%
4	20%	21%
5	28%	9%
6	23%	24%
7	NA	11%
8	NA	12%
9	NA	NA
10	7%	11%
11	9%	10%
12	28%	20%
13	29%	32%
14	30%	19%

15	18%	31%
16	8%	18%
17	8%	17%
18	17%	17%
19	22%	NA
20	17%	NA
21	27%	2%
22	NA	30%
23	10%	20%
24	10%	16%
25	NA	23%
26	16%	47%
27	17%	52%
28	NA	25%
29	NA	8%
30	NA	NA
31	NA	16%
32	NA	6%
33	NA	21%
34	NA	22%
35	NA	28%
36	NA	16%
37	NA	26%

38	NA	NA
39	NA	ND
40	26%	NA
41	36%	5%
42	26%	NA
43	30%	37%
44	43%	19%
45	46%	25%
46	40%	19%
47	20%	13%
48	NA	19%
49	16%	51%
50	46%	NA
51	74%	28%
52	65%	NA
53	67%	NA
54	45%	NA
55	19%	NA
56	33%	NA
57	9%	NA
58	72%	10%
59	61%	21%
60	66%	14%

61	66%	17%
62	13%	13%
63	20%	17%
64	22%	12%
82	14%	15%
83	11%	9%
84	ND	17%

[0109] Die obigen Daten zeigen, daß mit ausgewählten Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelte Kulturen zu einem signifikanten Anstieg des Herauswachsens von Neuriten führten, gemessen durch MAP2-FITC-Immunfluoreszenz. Ein Vergleich zwischen den Testverbindungen und α -MSH zeigt, daß viele der Testverbindungen α -MSH bei der Förderung des Herauswachsens von Neuriten bei der getesteten Konzentration überlegen waren. Zusätzlich zeigten mehrere der Testverbindungen selektive Wirkungen auf das Herauswachsen von Neuriten in Hippocampus- oder Cortex-Zellen.

BEISPIEL 9

In-vivo-Gesichtsnerv-Kompressionsmodell

[0110] Die Fähigkeit von Testverbindung, neuroprotektive oder neuroregenerative Wirkungen bereitzustellen, wurde in einem Gesichtsnerv-Kompressionsmodell untersucht. Gesichtsnerv-Motoraxone stammen ausschließlich aus Neuronen innerhalb des Pons in einem gut definierten Kern. Gesichtsnerv-Kompression führt zu retrograden Reaktionen proximal zur Läsionsstelle und Waller'scher Degeneration in seinem distalen Abschnitt, was verringerte Whisker-Bewegung auf der läsionierten Seite bewirkt.

[0111] Männliche Long-Evans-Ratten (150-180 g) wurden mit 3-5 % Isofloran für Induktion und 2% für Aufrechterhaltung während der chirurgischen Eingriffe anästhesiert. Der rechte Gesichtsnerv wurde freigelegt und mit Forceps für 30 s an seinem Ausgang aus dem stylomastoiden Foramen zusammengedrückt. Der linke Gesichtsnerv wurde scheinoperiert und diente als eine interne Kontrolle. Nervenkompression bewirkt Paralyse von Whiskermuskeln, daher die verringerte Whisker-Bewegung auf der läsionierten Seite, die unmittelbar nach Erwachen aus der Anästhesie beobachtet wird. Die folgenden morphologischen Abnormitäten, die mit dem funktionalen Defizit assoziiert sind, wurden beobachtet:

- (1) ein Anstieg der Anzahl perineuronaler Gliazellen im Gesichtskern der läsionierten Seite, wobei beobachtet wurde, daß der Anstieg eine Spitze um D3-6 erreichte;
- (2) eine dünnere Myelinummantelung und weniger Anfärbung vom basischem Myelinprotein im komprimierten Gesichtsnerv ungefähr eine Woche nach der Läsion;
- (3) morphologische Veränderungen um die N-M-Verbindung und Whisker-Follikelregionen herum und allmähliche Degeneration von Motoneuronen in den Gesichtskernen.

[0112] Nach Erwachen aus der Anästhesie wurden die Ratten zufällig eingeteilt in Gruppen für eine Dosierung mit Vehikel, α -MSH oder Testverbindung, mit 6 Tieren pro Gruppe. α -MSH (s.c., 70 μ g/alle 48 Std.) wurde als eine Positivkontrolle verwendet. Testverbindungen wurden p.o. mit 20 mg/kg Bissen für 14 Tage dosiert. Wiederherstellung der Whisker-Bewegung wurde täglich nach der Operation unter Verwendung von zwei Kriterien überwacht:

- (1) Häufigkeit der Whisker-Bewegung auf der läsionierten Seite relativ zur gegenüberliegenden Seite (scheinoperiert), die als Basislinienkontrolle diente
- (2) halbquantitative Messungen (0 bis 4+) der Stärke der Whiskermuskeln, charakterisiert auf der Grundlage der Beobachtung des Prozentanteils von bewegten Whiskern, Muskeltonus von Whiskermuskeln und der Position der Nase. Für alle Beobachtungen war das experimentelle Design blind gegenüber dem Verhaltensbeobachter.

[0113] Die Ergebnisse der Verhaltensbeurteilung zeigten, daß beide Testverbindungen, Verbindungen #31 und #84, die Erholungszeit, um Whiskermuskel-Bewegung in den läsierten Ratten wiederherzustellen, beschleunigten, verglichen mit den Vehikelkontrollen ($p < 0,05$). Die Erholungsrate der Whisker-Bewegung wurde als Prozentanteil seiner eigenen internen Kontrolle (scheinoperiert) ausgedrückt, wie aufgelistet in Tabelle 8.

TABELLE 8

Funktionelle Erholung der Whisker-Bewegung nach oraler Verabreichung von Verbindung #31 und #84 im Gesichtsnerv-Kompressionsmodell

	Prozent Erholung					
	D9	D10	D11	D12	D13	D14
Nicht-läsionierte Stelle	100	100	100	100	100	100
Vehikel	0	5,0 ± 6,8	27,6 ± 15,9	72,5 ± 21,2	86,4 ± 14,5	91,3 ± 8,3
α-MSH	2,0 ± 2,8	24,6 ± 15,8	60,1 ± 19,3	93,8 ± 14,0	98,1 ± 5,3	100 ± 0,0
Vbd #31 (246377)	0	3,5 ± 3,1	67,8 ± 9,5	98,5 ± 3,7	100 ± 0,0	100 ± 0,0
Vbd #84 (153791)	0	4,8 ± 4,3	35,1 ± 12,9	90,0 ± 10,9	98,3 ± 4,1	100 ± 0,0

BEISPIEL 10

In-Vitro-Test: Messung der Regulation der Talglipidsynthese

SCHRITT A: Herstellung einer Feederschicht

[0114] Halbkongfluente Kulturen von 3T3-Mäusefibroblasten (Schweizer Albinomäuse, ATCC CCL-92) wurden mit Mitomycin C (4 µg/ml) für 3 Stunden behandelt, trypsinisiert und mit einer Dichte von $2,5 \times 10^5/9,5 \text{ cm}^2$ Gewebekulturplatte in Dulbeccos Minimal Essential Medium (DMEM), das 10 % Colorado Calf Serum, PNC (100 U/ml), STM (100 µg/ml), L-Glutamin (0,3 mg/ml), Natriumpyruvat (1mM) und nicht-essentielle Aminosäuren (100µM) enthielt, eingepflegt. Die Zellen wurden bei 37°C für 24 Stunden vor ihrer Verwendung als eine Feederschicht für Sebozyten inkubiert.

SCHRITT B: Isolierung menschlicher Sebozyten

[0115] Menschliche Sebozyten wurden aus Dermatom-Abhobungen postoperativer Stücke menschlicher Haut bei 0,4-0,8 mm Tiefe isoliert (es wurde zuvor gezeigt, daß dieser Teil der Haut an Talgdrüsen angereichert war). So erhaltene Abhobungen wurden mit 1 % Dispase in Iscove-Medium, das 10% Serum enthielt, für 20 min bei 37°C behandelt. Das Gewebe wurde dann in 0,3% Trypsin/1% EDTA in phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) für 10 Minuten bei 37° C gegeben. Im Anschluß an diese Inkubation wurden die Zellen vorsichtig vom Gewebe in Wachstumsmedium (GM) abgeschabt, das DMEM/F12-Medienmischung (3:1) enthielt, supplementiert mit 8% hitzeinaktiviertem FBS, 2% hitzeinaktiviertem menschlichen Serum (HS), 1mM Natriumpyruvat, Epidermiswachstumsfaktor (10 ng/ml), Insulin (10 µg/ml), Hydrocortison (0,4 µg/ml) und +/-Choleratoxin (100 µg/ml), L-Glutamin und Antibiotika. So erhaltene Zellen wurden durch Nylongitter (100 µ Porengröße) filtriert, bei 750 UPM zentrifugiert, erneut in GM suspendiert und ausgezählt.

SCHRITT C: Kulturen menschlicher Sebozyten

[0116] Resultierende Zellen aus dem obigen Isolierungsverfahren wurden auf 3T3-Feederschichten mit $2 \times 10^5/9,5 \text{ cm}^2$ in Wachstumsmedium plattiert und bei 37°C und $5\% \text{ CO}_2$ für 3 Tage gehalten (Phase I). Im Anschluß an die anfängliche Wachstumsperiode wurden sie in ein Übergangsmedium (TM) überführt, das aus DMEM/F12-Medium bestand, supplementiert mit 1mM Natriumpyruvat, Insulin ($10 \mu\text{g/ml}$), Transferrin ($6,7 \text{ ng/ml}$) und Selen ($5,5 \mu\text{g/ml}$) (ITS), 2% hitzeinaktiviertem FBS und 2% hitzeinaktiviertem menschlichen Serum sowie $+/-$ Choleratoxin (ch.t.) ($100 \mu\text{g/ml}$), L-Glutamin und Antibiotika (Phase II). Drei Tage später wurden die Zellen in Differentiationsmedium (DM) überführt, DMEM/F12, supplementiert mit ITS, $3,3',5$ -Triido-L-thyronin-Natrium (3 nM), 1% (v/v) Spurenelementegemisch und die Auswahl an Differentiationsmittel, d.h. Rinderhirnanhangdrüsenextrakt ($10 \mu\text{g/ml}$). Dieses Medium wurde alle 3 Tage gewechselt (Phase III).

SCHRITT D: Testen von Stimulatoren oder Inhibitoren der Sebozytendifferenzierung und Lipidproduktion

[0117] Hormone, Mischungen von Hormonen, d.h. Rinderhirnanhangdrüsenextrakt, oder zu testende Verbindungen wurden zur Kultur zu Beginn von Phase III zugegeben. Zwei Kriterien wurden verwendet, um die Wirkung dieser Materialien auf die Talgkulturen zu bewerten: 1) visuelle Beobachtungen und 2) Bewertung der Talglipidakkumulation und -synthese. Die Bewertung von Lipidakkumulation wurde durchgeführt unter Verwendung der Nilrot-Methode. Diese Methode beruht auf der Visualisierung neutraler Lipide durch Nilrot und Quantifizierung durch Ablesen der Fluoreszenz bei 535 nm Anregung, 580 nm Emission, unter Verwendung eines Plattenablesgerätes. Die Lipidsynthese wurde durch radioaktive Markierung unter Verwendung von ^{14}C -Acetat bewertet und mit Bio Rad Phosphoimager (Molecular Imager, FX) unter Verwendung von 4.1 Software quantifiziert.

SCHRITT E: Visuelle Beobachtungen & Nilrot-Bewertung von Lipidakkumulation

[0118] Morphologische Bewertung von Lipidakkumulation wurde leicht erkannt, da die Zellen Lipidgranülen vergrößerten und zeigten, die in Hellfeld-Lichtmikroskopie als gelbliche Kreise in den Zellen erschienen. Quantifizierung von Akkumulation/Inhibition von neutralen Lipiden in Sebozyten wurde durch Nilrot-Bindungstest durchgeführt. Kurz gesagt ließ man die Zellen, im Anschluß an die Einwirkung von Testverbindungen auf Sebozyten, mit $1 \mu\text{M}$ Nilrot in Hanks gepufferter Kochsalzlösung, die DMSO und Pluronic F127 enthielt, in Wechselwirkung treten. Nach 4 Stunden Inkubation, Waschen und Inkubation über Nacht wurde die Fluoreszenz bei 535 nm Anregung und 580 nm Emission unter Verwendung eines Fluoreszenz-Plattenablesgerätes abgelesen. Um zu bestimmen, ob die Verbindungen eine inhibitorische Wirkung auf das Zellwachstum hatten, wurden Zellzählungen durchgeführt.

[0119] Unter Befolgung des oben beschriebenen Verfahrens wurden ausgewählte Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf visuelle und Nilrot-Bewertung der Lipidakkumulation getestet, wobei die Ergebnisse in Tabelle 9 aufgelistet sind.

TABELLE 9

ID Nr.	% Hemm. 0,4 μM	% Hemm. 0,8 μM	Visuell* 0,4 μM	Visuell* 0,8 μM	MC5-R IC ₅₀
74	72	100	+++	++++	154nM
76	48	88	++	+++	317nM
80	61	91	++	++++	138nM
67	N.T.	N.T.	++	+++	246nM
50	0	0	0	0	keine Bindung
84	0	0	0	0	keine Bindung

* Erhöhte Anzahl von +-Zeichen gibt den Grad der Hemmung an mit ++++ = 100%, +++ = 75%, ++ = 50% und + = 25% Hemmung der Lipidgranülenbildung.

SCHRITT F: Bewertung der Talglipidsynthese durch Talgzellen

[0120] Am Tag 11 der Kultur wurden Sebozyten mit ^{14}C -Acetat bei einer Endkonzentration von 2 $\mu\text{Ci/ml}$ für 24 Stunden in serumfreiem Kulturmedium markiert. Die Zellen wurden dann von Platten abgekratzt und bei -80°C in Glasampullen eingefroren. Lipidextraktion wurde durchgeführt unter Verwendung der Bligh-Dyer-Methode (Bligh, E.G. und Dyer, W.J., Can. J. Biochem. Physiol., 1959, 37, Seiten 911-916) mit einer leichten Modifikation, wie im Detail hierin dargestellt. Kurz gesagt wurden Zellen in einer 2:1 Chloroform-Methanol-Mischung in Gegenwart von KCl homogenisiert. Die organische Phase wurde aus der Mischung entfernt, die abgetrennten Lipide wurden unter Argon getrocknet und auf Hochleistungsdünnschichtchromatographie(HPTLC)-Platten aufgetüpfelt. Die Platten wurden mit drei getrennten mobilen Phasen entwickelt. Die erste war Hexan (oben auf die Platte), gefolgt von Toluol (obendrauf) und schließlich einer 70:30:1-Mischung aus Hexan : Ether Essigsäure (Hälfte der Platte – 10 cm). Die Platten wurden dann zur Visualisierung radioaktiver Lipidspezies radiographischem Film ausgesetzt. Zur Visualisierung nicht-markierter Lipide wurden die Platten mit 8% Kupfer(II)-acetat besprüht und auf einer heißen Platte verkohlt. Quantifizierung der Ergebnisse wurde durchgeführt mit Image Pro Plus 3.0 (Media Cybernetics, Silver Springs, MD).

[0121] Unter Befolgung des oben beschriebenen Verfahrens wurden ausgewählte Verbindungen der vorliegenden Erfindung auf ihre hemmende Wirkung auf die Differenzierung von menschlichen Sebozyten getestet. Visuell zeigten die angefärbten Zellkulturen, die mit Verbindung #74 behandelt worden waren, vollständiges Verschwinden von Lipidgranülen in Sebozytenkulturen im Anschluß an eine siebentägige Behandlung. Dieselben Zellen, untersucht auf Lipidsynthese, zeigten Hemmung von Squalen, Cholesterolestern und Wachsestern, gemessen durch radioaktiv markierte Lipide, getrennt durch HPTLC. Die Zellpanels wurden durch Messung der Intensität von Banden quantifiziert, unter Verwendung von Image Pro Plus (Version 5.0). % Hemmung wurde berechnet auf der Basis des Unterschiedes zwischen behandelten Proben und mit Vehikel behandelten Kontrollen, wobei die Ergebnisse in Tabelle 10 aufgelistet sind.

Tabelle 10

Lipid	Inducer	Zellgeschlecht	% Hemm. @	% Hemm. @
			0,4 μM	0,6 μM
Squalen	Choleratoxin & Rinderhirnanhangdrüsenextrakt	F/M	100/100	100/100
Cholesterolester	"	F/M	85/64	88/76
Unbekannt	"	F/M	75/68	85/80
Wachsester	"	F/M	70/50	67/42
Triglycerid	"	F/M	0	0

In-Vivo-Bewertung der Testverbindungswirkung auf die Talgproduktion:

Menschliche Haut – SCID-Mäusechimären-Modell

[0122] Mäuse mit schwerem kombinierten Immundefekt (SCID) stellen ein unschätzbares Modell für Haut-Xenotransplantation bereit. Diesen Tieren fehlt sowohl T- als auch B-Zell-Immunität. Menschliche Hauttransplantate in SCID-Mäusen erhalten menschliche zelluläre Gewebekomponenten, einschließlich Haut-Immunzellen, d.h. Langerhanssche-Zellen, Makrophagen und Lymphozyten, und auch einen Teil des transplantierten Endothels (Kaufman R., et al., Exp. Dermatol. 1993: 2: 209-216, 1993). Diese Eigenschaften erlauben die Untersuchung physiologischer und/oder pathologischer Reaktionen menschlicher Hautzellen auf eine Testverbindung.

SCHRITT A: Transplantationsmethode:

[0123] C.B-17-scid/scid-Mäuse (Taconic, Germantown, N.Y.) wurden für die Transplantation im Alter von 5-6 Wochen verwendet. Menschliche Gesichtshaut vollständiger Dicke wurde auf ~0,4 mm unter Verwendung eines Formen-Dermatoms abgehobelt. Die Hautabhobelungen wurden 3-mal in Antibiotika und Antimycotika (Penicillin, Streptomycin, Fungizon) (Life Technologies) in Dulbeccos Modified Eagle Medium (DMEM, Life Technologies) gewaschen. Elliptische Haut ~2,0-2,5 × 1,0-1,5 wurde auf das präparierte Transplantatbett transplantiert und unter Verwendung von 4.0-Seide angenäht. Während der chirurgischen Eingriffe wurden die Mäuse unter Verwendung einer Mischung aus Ketaset (0,16 mg/g Körpergewicht) und Rompun (8,0 µg/g Körpergewicht) anästhesiert.

[0124] Es ist gut akzeptiert, daß der Wundheilungsprozeß der transplantierten Haut in der SCID-Maus einen Monat dauert, wobei zu diesem Zeitpunkt die menschliche Haut für experimentelle Zwecke verwendet werden kann. Wir haben auch festgestellt, daß es eine allmähliche Regeneration von Talgdrüsen in der transplantierten menschlichen Haut gibt und daß diese Drüsen nach 7 Wochen vollständig regeneriert sind und Talg sekretieren, wie gezeigt durch Sebutape und Histomorphometrie. Die maximale Größe der Drüsen wurde 3 Monate nach der Transplantation beobachtet. Die Drüsen behielten ihre Fähigkeit bei, menschlichen spezifischen Talg zu produzieren, und das Drüsengewebe exprimierte menschliche spezifische Marker, einschließlich MC5-R. Da die Drüsen ihre maximale Größe 2-3 Monate nach Transplantation erreichten, wurden die Wirkungen von Inhibitoren auf die Talgsekretion zu diesem Zeitpunkt getestet.

SCHRITT B: Behandlungsmethode:

[0125] Mäuse 2-3 Monate nach Transplantation mit menschlicher Gesichtshaut wurden für die Studien verwendet. Die Transplantatfläche wurde mit der Testverbindung in der (den) gewünschten Konzentration(en), gelöst in Polyethylenglycol-Ethanol, behandelt (20 µl/2 cm²). Kontrollen wurden mit Vehikel allein behandelt. Die Testverbindungen wurden täglich aufgebracht, ausschließlich der Wochenenden. Talgsekretion wurde unter Verwendung von Sebutape 15 Tage und 30 Tage im Anschluß an die Behandlung bestimmt.

SCHRITT C: Beendigung des Experiments:

[0126] Die Beendigung des Experiments wurde bestimmt durch vorläufige klinische Bewertung der Talgproduktion unter Verwendung von SEBUTAPE. Zu diesem Zeitpunkt wurden die menschlichen Hauttransplantate herausgeschnitten und repräsentative Proben wurden für histologische Bewertung gesammelt. Insbesondere wurden 2 mm-Stanzbiopsien präpariert und für Bewertung der Lipidsynthese und Gesamtlipidakkumulation in den behandelten Geweben verwendet.

SCHRITT D: Bewertung der Lipidsynthese und Gesamtlipidakkumulation in den untersuchten Geweben.

[0127] Die gesammelten 2 mm-Stanzbiopsien wurden einzeln in Platten mit 96 Vertiefungen in Krebs-Puffer gegeben und mit 10 µCi ¹⁴C-Acetat für 3 Stunden markiert. Am Anschluß an diese Markierungsperiode wurden die Proben in Medium gewaschen und 5 Biopsien gepoolt, gewogen und für Lipidextraktion verwendet. Die Lipidextraktion und -analyse mit HPTLC war die gleiche, wie beschrieben für aus Gewebekultur gewonnene Zellen.

[0128] Unter Befolgung des oben beschriebenen Verfahrens wurde Verbindung #74 der vorliegenden Erfindung auf die Hemmung der Talgdrüsenaktivität im Anschluß an 11 Tage Behandlung menschlicher Haut, die

auf die SCID-Maus transplantiert worden war, getestet.

[0129] Visuelle Bewertung der Talgdrüse im Anschluß an topische Behandlung mit 0,1%-Lösung von Verbindung #74 führte zu sichtbarer Schrumpfung der Talgdrüse und Herunterregulierung von Talglipiden. Topische Behandlung für 15 Tage mit 0,05%- und 0,005%-Lösungen war nicht ausreichend, um die Lipide herunterzu-regulieren. Die numerische Bewertung der Hemmung menschlicher Talglipide für diese Zellen wurde unter Verwendung von HPTLC analysiert, wobei die Ergebnisse in Tabelle 11, 12 und 13 aufgelistet sind. Zahlen für %Hemmung sind relativ zu Kontrolle aufgelistet.

Tabelle 11

Wirkung von Verbindung #74 auf menschliche Talglipide (11 Tage-Behandlung)

Lipid	%Hemm. @ 0,1%	%Hemm. @ 0,5%	%Hemm. @ 0,01%
Squalen	70	0	0
W/E	80	10	25
Triglyceride	50	0	0

Tabelle 12

Wirkung von Verbindung #74 auf Lipidakkumulation (30 Tage-Behandlung)

Lipid	%Hemm. @ 0,05%	%Hemm. @ 0,01%
Squalin	73	82
Cholesterolester	21	44
Wachsester	93	86
Triglyceride	90	75
Cholesterol	82	33

Tabelle 13

Wirkung von Verbindung #74 auf Talglipidsynthese (30 Tage-Behandlung)

Lipid	%Hemm. @ 0,05%	%Hemm. @ 0,01%
Squalin	90	80
Wachsester	93	86
Triglyceride	90	75
Cholesterol	82	33

[0130] Wie dargestellt in den Tabellen 12 und 13 oben war sowohl die Gesamttalglipidakkumulation als auch

die de-novo-Synthese von Talglipiden signifikant verringert im Anschluß an 30 Tage topische Behandlung mit einer 0,05%- und 0,01%-Lösung von Verbindung #74.

BEISPIEL 12

Orale Formulierung

[0131] Als eine spezifische Ausführungsform einer oralen Zusammensetzung werden 100 mg der Verbindung #74 von Beispiel 2 mit ausreichend fein verteilter Lactose formuliert, um eine Gesamtmenge von 580 bis 590 mg bereitzustellen, um eine Hartgelkapsel der Größe O zu füllen.

BEISPIEL 13

Topische Formulierungen

A: Mikroemulsion

[0132] Als eine spezifische Ausführungsform einer Mikroemulsionszusammensetzung werden die folgenden Komponenten vermischt, bei Bedarf mit Erhitzen:

Polysorbat 60 (z.B. Tween 60 von ICI Surfactants)	20 Teile
Isopropylpalmitat	20 Teile
Sorbitanoleat (z.B. Span 80 von ICI Surfactants)	13 Teile
2-Ethylhexandiol-1,3	4 Teile
Butyliertes Hydroxytoluol	0,05 Teile
Verbindung #74	0,05 Teile

[0133] Zu der vermischten Mischung wird dann langsam Wasser zugegeben (42,9 Gewichtsteile), mit Mischen, falls erforderlich, um die Emulsion zu liefern.

B: Hydroalkoholisches Gel

[0134] Als eine spezifische Ausführungsform einer hydroalkoholischen Gelzusammensetzung werden das Polypropylenglykol (10 Gewichtsteile), Butylenglykol (10 Gewichtsteile), Benzylalkohol (2 Gewichtsteile), EDTA (0,05 Gewichtsteile) und BHT (0,05 Gewichtsteile) mit Wasser (74,85 Gewichtsteile insgesamt) vermischt. Die Mischung wird durchmischt, bis alle Komponenten gelöst sind. Carbomer (z.B. Carbopol 934P von Goodrich) (3 Gewichtsteile) wird dann langsam mit konstantem Drehen zugegeben, um ein Gel zu liefern. Verbindung #74 (0,05 Gewichtsteile) wird dann mit Mischen in das Gel hineindispersiert. Der Gel-pH wird auf etwa pH 3-4 eingestellt.

C: Wasserfreies Gel

[0135] Als eine spezifische Ausführungsform eines wasserfreien Gels wird Isopropanol (20 Gewichtsteile) zu Butylenglykol (20 Gewichtsteile) zugegeben. BHT (0,05 Gewichtsteile) und Benzylalkohol (1,0 Gewichtsteile) werden dann zur Isopropanol/Butylenglykol-Mischung zugegeben. Zur resultierenden Mischung wird dann Cycloctetrasiloxan (D₄) und Organopolysiloxan-11 (z.B. Gransil GSM Gel von Grant Industries) (58,85 Gewichtsteile) mit kontinuierlichem Mischen zugegeben. Verbindung #74 (0,1 Gewichtsteile) wird mikronisiert und mit kontinuierlichem Mischen in das Gel hineindispersiert, bis sie gleichmäßig verteilt ist.

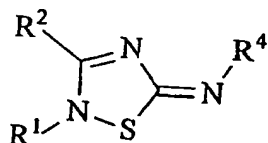
D: Creme

[0136] Als eine spezifische Ausführungsform einer o/w(Öl/Wasser)-Creme werden die folgenden Komponenten in den Mengen (Gewichtsteile), wie angegeben, vermischt. Die Endmischung wird mit Salzsäure auf etwa pH 2 eingestellt.

Cetearylalkohol	4,3 Teile
Mikrokristallines Wachs	9,0 Teile
Ceteth-20-Tensid (z.B. Brij 58 von ICI Surfactants)	1,1 Teile
Caprin-/Caprylsäuretriglyceride (z.B. Tegosoft CT von GoldSchmidt)	3,6 Teile
Glycin	0,6 Teile
Verbindung #74	0,1 Teile
BHT	0,05 Teile
Wasser	81,25 Teile

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (II), zur Verwendung bei der Behandlung einer Erkrankung, die durch den Melanocortin-Rezeptor vermittelt wird, insbesondere den Melanocortin-3-Rezeptor, den Melanocortin-4-Rezeptor oder den Melanocortin-5-Rezeptor, wie etwa eine Stoffwechselerkrankung, eine ZNS-Erkrankung oder eine dermatologische Erkrankung, zum Beispiel Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhter Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, diabetische Retinopathie, eine akute neurodegenerative Erkrankung, eine chronische neurodegenerative Erkrankung, eine Plexopathie, männliche erektile Dysfunktion, trockene Augen, Akne, trockene Haut, gealterte Haut, Dermatitis seborrhoica, Rosacea, übermäßiges Ohrschmalz, Erkrankung der Meibom'schen Drüse, Pseudofolliculitis, eine Hefeinfektion, Schuppen, Hiradenitis suppurativa, Augenrosacea oder eine Erkrankung der ekkrinen Drüse, insbesondere Fettleibigkeit, beeinträchtigte orale Glucosetoleranz, erhöhter Blutglucosespiegel, Diabetes Typ II, Syndrom X, Akne, trockene Haut oder Dermatitis seborrhoica,



(Formel II)

worin R¹ Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

entweder

R² Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist, wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

R⁴ Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist, wobei die Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

oder

R² Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl ist,

wobei die Aryl-, Aralkyl-, Heteroaryl-, Heteroarylalkyl-, Heterocycloalkyl-, Heterocycloalkylalkyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und

R⁴ Heteroaryl, Heterocycloalkyl, Cycloalkylalkyl, substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben,

wobei:

Alkyl C₁₋₈-Alkyl ist;

Cycloalkyl C₃₋₈-Alkyl ist;

Aralkyl Aryl-C₁₋₄-alkyl ist;

Heteroaryl: (i) eine fünf- oder sechsgliedrige monocyclische aromatische Ringstruktur, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, die fakultativ ein bis drei zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, und gebunden an irgendein Kohlenstoffatom des Rings, so daß das Resultat eine stabile Struktur ist; oder (ii) eine neun- oder zehngliedrige bicyclische aromatische Ringstruktur ist, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, die fakultativ ein bis vier zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, und gebunden an irgendein Kohlenstoffatom des Rings, so daß das Resultat eine stabile Struktur ist; und

Heterocycloalkyl: (i) eine fünf- bis siebengliedrige monocyclische, gesättigte, teilweise ungesättigte oder teilweise aromatische Ringstruktur, die wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, die fakultativ ein bis drei zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, und gebunden an irgendein Kohlenstoffatom des Rings, so daß das Resultat eine stabile Struktur ist; oder (ii) ein neun- oder zehngliedriges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder teilweise aromatisches bicyclisches Ringsystem ist, das wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, das fakultativ ein bis vier zusätzliche Heteroatome enthält, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus O, N und S, und gebunden an irgendein Kohlenstoffatom des Rings, so daß das Resultat eine stabile Struktur ist.

2. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 1 und die „entweder“-Option ist ausgewählt, wobei

R¹ substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist,

wobei das Aryl oder Aralkyl unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trihalomethyl-, Trihalomethoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist;

R² substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist,

wobei das Aryl oder Aralkyl unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trihalomethyl-, Trihalomethoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist;

R⁴ Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl ist,

wobei die Aryl-, Aralkyl- oder Heteroarylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, Trihalomethyl-, Trihalomethoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist,

und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben.

3. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 1 und die „oder“-Option ist ausgewählt, wobei R¹ substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; R² Aryl oder Aralkyl ist, wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe fakultativ mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; R⁴ substituiertes Aryl oder substituiertes Aralkyl ist, wobei die Aryl- oder Aralkylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben.

4. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ substituiertes Aryl ist, wobei die Arylgruppe fakultativ mit einem bis zwei Halogen-, Alkyl- oder Alkoxy-Substituenten substituiert ist; R² substituiertes Aryl ist, wobei die Arylgruppe mit einem bis zwei Alkyl- oder Alkoxy-Substituenten substituiert ist; R⁴ Aryl oder substituiertes Aryl ist, wobei die Substituenten auf dem Aryl unabhängig einer von Halogen-, Alkyl- oder Alkoxy-Substituenten sind; und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben.

5. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ 2-Methoxyphenyl ist; R² 2-Methoxyphenyl ist; R⁴ Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 3,5-Difluorphenyl oder 2-Chlor-6-methylphenyl ist; und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben.

6. Verbindung zur Verwendung nach Anspruch 4, die [2-(2-Methoxyphenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-2H-[1,2,4]-thiadiazol-5-yliden]-phenylamin ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, und pharmazeutisch annehmbare Salze oder Solvate derselben, vorausgesetzt, daß wenn die „entweder“- oder die „oder“-Option in Anspruch 1 ausgewählt ist, wenn R¹ Aryl ist, das mit einem Halogen substituiert ist, und R⁴ Aryl ist, das mit einem Halogen substituiert ist, dann R² nicht Morpholinyl ist, wenn die „oder“-Option in Anspruch 1 ausgewählt ist, wenn R¹ Methylphenyl ist und R⁴ Methoxyphenyl ist, dann R² Aralkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heterocycloalkyl, Heterocycloalkylalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl oder substituiertes Aryl ist, wobei die Aralkyl-, Heteroaryl-, Heterocycloalkyl- oder Cycloalkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist und wobei die Arylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; in den in Anspruch 3 angegebenen Definitionen, wenn R¹ Methylphenyl ist und R⁴ Methoxyphenyl ist, dann R² Aralkyl oder substituiertes Aryl ist, wobei die Aralkylgruppe fakultativ unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist, wobei die Arylgruppe unabhängig mit einem oder mehreren Halogen-, Hydroxy-, Alkyl-, Alkoxy-, halogenierten Alkyl-, halogenierten Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Di(alkyl)amino-Substituenten substituiert ist; und das Salz nicht 2-p-Bromphenyl-3-morpholino-5-p-methoxyphenylimino-1,2,4-thiadiazolin-Hydrobromid ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel II, wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert, und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen