



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 27 502 T2** 2006.07.06

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 093 453 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 319/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 27 502.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/15128**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 932 229.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/001668**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.07.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.01.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.09.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **06.07.2006**

(30) Unionspriorität:

110262 **06.07.1998** **US**

110186 **06.07.1998** **US**

228391 **12.01.1999** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

**MGI GP, Inc. (n.d.Ges.d. Staates Delaware),
Baltimore, Md., US**

(72) Erfinder:

**JACKSON, F., Paul, Bel Air, US; MACLIN, M., Keith,
Baltimore, US; WANG, Eric, Baltimore, US;
SLUSHER, S., Barbara, Kingsville, US; LAPIDUS,
S., Rena, Baltimore, US; MAJER, Pavel, Sykesville,
US**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: **NAALADASE-HEMMER ANWENDBAR ALS PHARMAZEUTISCHE VERBINDUNGEN UND ZUSAMMENSETZUNGEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung ist eine Ausscheidungsanmeldung aus der US-Patentanmeldung Nr. 09/110,262, eingereicht am 06. Juli 1998, und aus der US-Patentanmeldung Nr. 09/228,391, eingereicht am 12. Januar 1999, die ihrerseits wiederum eine Ausscheidungsanmeldung aus der US-Patentanmeldung Nr. 09/110,186, eingereicht am 06. Juli 1998, ist.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft N-Acetylierte α -(Verbundene(Linked) Saure (Acidic) Dipeptidase-(NAALADase)-Inhibitoren, pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Inhibitoren umfassen, sowie Verfahren zu deren Verwendung zur Inhibierung einer NAALADase-Enzymaktivität, um dadurch auf neuronale Aktivitäten einzuwirken, die eine Angiogenese inhibieren und dadurch Glutamat-Abnormitäten, zwanghafte Störungskrankheiten, Prostata-Krankheiten sowie schmerzhafte und diabetische Neuropathien zu behandeln.

[0003] Kürzliche Studien haben nahe gelegt, dass NAALADase bei der Pathogenese Glutamat-medierter Störungen eine Rolle spielt. Neuropathologische Studien auf post-mortem-Gewebe von Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) zeigen große Absenkungen der N-Acetylasparaginat-(NAA)- und N-Acetylasparagylglutamat-(NAAG)-Gewebekonzentrationen, die zusammen mit einer neuronalen Degeneration auftreten, sowie Steigerungen von NAA und NAAG in Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (cerebral spinal fluid = CSF) von Patienten mit ALS an. Damit einhergehend, sind abnorme NAAG-Spiegel und NAALADase-Aktivitäten auch in präfrontalem und limbischem post-mortem-Gehirngewebe von schizophrenen Patienten beobachtet worden. Autopsiestudien legen ebenfalls eine starke Korrelation zwischen NARG/NAA und der Alzheimer-Krankheit nahe. In post-mortem-Gehirngewebe wurde für NAA- und NAAG-Spiegel herausgefunden, dass sie selektiv in Gehirnoflächen (Hippocampus und Amygdala), die von einer Alzheimer-Krankheitspathologie befallen sind, abgesenkt sind.

[0004] Glutamat dient als der vorherrschende erregende Neurotransmitter im Zentralnervensystem (CNS). Neuronen setzen Glutamat in großen Mengen frei, wenn sie unter Entzug von Sauerstoff stehen, wie dies bei einer ischämischen Gehirnverletzung (Blutsturz im Hirn) wie bei einem Schlaganfall oder einer Herzattacke vorkommen kann. Diese überschüssige Glutamat-Freisetzung verursacht ihrerseits eine Über-Stimulierung (Exzitotoxizität) von N-Methyl-D-asparaginat (NMDA), AMPA, Kainat und von metabotropischen Glutamat-(mGlu)-Rezeptoren. Wird Glutamat an diese Rezeptoren gebunden, werden Ionen-Kanäle in den Rezeptoren geöffnet oder Zweitbotschaftersysteme stimuliert, was einen Ionen-Fluss durch deren Zellmembranen, z.B. von Ca^{2+} und Na^+ in die Zellen und von K^+ aus den Zellen, ermöglicht. Diese Ionen-Flüsse, insbesondere das Hineinfließen von Ca^{2+} , verursachen eine Über-Stimulierung der Neuronen. Die überstimulierten Neuronen scheiden mehr Glutamat aus, was einen Domino-Effekt erzeugt, der letztendlich zum Zelltod über die Produktion von Proteasen, Lipasen und freier Radikale führen soll.

[0005] Überschüssige Aktivierung der Glutamat-Rezeptoren hat bei verschiedenen neurologischen Krankheiten bzw. entsprechenden Bedingungen, einschließlich Rückenmarksverletzungen, Epilepsie, Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Amyotropher Lateraler Sklerose (ALS), Huntington-Krankheit, diabetischer Neuropathie, akuten und chronischen Schmerzzuständen, Ischämie (Blutsturz) und neuronalem Verlust in der Folge von Hypoxie, Hypoglycämie, Trauma und von Nervenverletzungen, eine Rolle gespielt.

[0006] Insbesondere sind glutamatergische Abnormitäten mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht worden. Beispielsweise induzieren Phencyclidin (PCP) und weitere Antagonisten von N-Methyl-D-asparaginat-(NMDA)-Rezeptoren psychomotorische Eigenschaften bei gesunden Personen und verschlimmern bereits vorab bestehende Symptome von Schizophrenie, wodurch nahegelegt wird, dass ein Herabdrücken der Glutamat-Übertragung einen Beitrag zu Schizophrenie leisten könnte. Außerdem ist berichtet worden, dass Antagonisten von nicht-NMDA-Rezeptoren oder Vorbehandlungen, die die Glutamat-Freisetzung abschwächen, Gedächtnis- und weitere Verhaltenseffekte von NMDA-Rezeptorantagonisten herabsetzen. Studien haben auch gezeigt, dass eine Stimulierung bestimmter Subtypen von mGlu-Rezeptoren eine präsynaptische Depression medieren und entsprechende Absenkungen eine Freisetzung von Glutamat hervorrufen. Im Jahre 1998 ist darüber berichtet worden, dass ein mGlu-Rezeptoragonist den PCP-induzierten Glutamat-Ausfluss in Ratten verringerte, was nahe legt, dass der Agonist die Verhaltenseffekte von PCP durch Abschwächung der präsynaptischen glutamatergischen Aktivität verbesserte.

[0007] Neuere Studien haben ebenfalls Vorschub für eine glutamatergische Basis zwanghafter Störungskrankheiten, insbesondere einer Drogenabhängigkeit, geleistet. Beispielsweise ist bei den neurophysiologi-

schen und pathologischen Auswirkungen von Ethanol herausgefunden worden, dass sie durch das glutamatergische System mediert bzw. vermittelt werden. In spezifischer Weise wird durch akute Einnahme/Einwirkung von Ethanol die glutamatergische Neurotransmission durch Inhibierung des Ionen-Flusses durch Kanäle in Glutamat-Rezeptoren unterbrochen, wogegen durch chronische Einnahme/Einwirkung von Ethanol die Zahl von Glutamat-Rezeptoren hoch-gefahren und dadurch der Ionen-Fluss gesteigert werden. Akuter Entzug von Ethanol führt zu Übererregbarkeit und Schlaganfällen bei Vorliegen hoch-gefährdeter Kanäle, wodurch postsynaptische Neuronen anfällig für exzito(erregungs-)toxische Beschädigung werden.

[0008] Post-mortem-Untersuchungen von histologisch normalen Gehirnen von Alkoholikern haben gezeigt, dass ein chronischer Alkoholismus die Dichte des NMDA-Subtyps von Glutamat-Rezeptoren im frontalen Kortex moderat ansteigen lässt. Dieses Hoch-Fahren kann eine Stufe Ethanol-induzierter chronischer Neurotoxizität darstellen. Als solche, können neurobiologische Auswirkungen von Alkoholismus, einschließlich Intoxikation, Entzugs-Schlaganfällen, Delirium tremens, Wernicke-Korsakoff-Syndrom und fötalem Alkohol-Syndrom, als Spektrum der Konsequenzen einer Ethanol-Auswirkung auf das glutamatergische System verstanden werden. Diesbezüglich kann Alkoholismus als weiteres Glied der sich ausbreitenden Familie von Glutamat-bezogenen neurologischen Störungen und Krankheiten angesehen werden.

[0009] Das glutamatergische System hat auch eine Rolle bei den Verhaltensauswirkungen weiterer missbrauchter Drogen gespielt. Beispielsweise haben Studien gezeigt, dass glutamatergische Antagonisten Motor-stimulierende Aktivitäten blockieren, die durch Amphetamin und Kokain induziert werden, und glutamatergische Agonisten verursachen die gleiche Stereotypie wie die durch Amphetamin selbst erzeugte. Diese Ergebnisse stellen einen pharmakologischen Beleg dafür dar, dass die Ausprägung der stereotypen Auswirkung von Psychomotor-Stimulanzien das glutamatergische System betrifft.

[0010] Epidemiologische Studien haben eine starke Korrelation zwischen Drogenabhängigkeit und weiteren zwanghaften Störungen und Krankheiten enthüllt. Außerdem ist eine gemeinsame genetische Anomalie unter Leuten mit Alkoholismus, Kokain-Abhängigkeit, Nikotin-Abhängigkeit, pathologischer Spielsucht, Störungen durch Aufmerksamkeitsdefizite (attention deficit disorder = ADD), Tourette-Syndrom sowie mit zwanghafter Fresssucht und Fettleibigkeit herausgefunden und festgestellt worden. Derartige Störungen und Krankheitszustände werden als Manifestationen der Auswirkungen von Exzitotoxizität (Über-Stimulation/Erregungsstimulierung) angesehen.

[0011] Auf der Grundlage der obigen Erkenntnisse haben die hier auftretenden Erfinder NAALADase-Inhibitoren getestet und herausgefunden, dass sie in der Pharmakotherapie von Glutamat-Abnormitäten, wie von Drogenabhängigkeit, diabetischer Neuropathie, Schmerzkrankheiten und von Schizophrenie, wirkungsvoll sind.

[0012] Die meiste Forschungs- und Entwicklungstätigkeit hat sich bisher auf die Blockierung postsynaptischer Glutamat-Rezeptoren mit Verbindungen wie mit NMDA-Antagonisten, Glycin-Antagonisten und mit weiteren postsynaptischen Erregungs-Aminosäure- (excitatory amino acid = EAA)-Rezeptorblockern gerichtet. Leider erzeugen diese Mittel ernsthafte Toxizitäten sogar unter normalen Bedingungen, wodurch ihre klinische Anwendbarkeit eingeschränkt ist. Obwohl nicht an eine besondere Theorie gebunden, wird davon ausgegangen, dass NAALADase-Inhibitoren die Glutamat-Freisetzung präsynaptisch blockieren, ohne mit postsynaptischen Glutamat-Rezeptoren wechselzuwirken. Da NAALADase-Inhibitoren basale Glutamat-Spiegel nicht zu ändern scheinen, können sie frei von Verhaltenstoxizitäten sein, die mit postsynaptischen Glutamat-Antagonisten zusammenhängen.

[0013] Zusätzlich zu Glutamat, ist NAALADase auch mit Prostata-spezifischem Membran-Antigen (PSMA) in Zusammenhang gebracht worden. Insbesondere ist gezeigt worden, dass PSMA-cDNA NAALADase-Aktivität überträgt und dass NAALADase und PSMA eine mindestens 86%ige homologe Sequenzidentität aufweisen, Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci., Band 93, S. 749-753 (1996). Über das molekulare Klonen von PSMA ist als potenzieller Prostatakarzinom-Marker berichtet und die Hypothese aufgestellt worden, als Zielpunkt für Abbildungs- und zytotoxische Behandlungsmodalitäten für Prostata-Krebs zu dienen. Außerdem sind PSMA-Antikörper, insbesondere Indium-111- und Yttrium-markierte PSMA-Antikörper, beschrieben und zur Diagnose und Behandlung von Prostata-Krebs klinisch untersucht worden. PSMA wird in prostaticem duktalen Epithelium exprimiert und ist in Seminalplasma, prostatischer Flüssigkeit und Urin vorhanden.

[0014] Die hier auftretenden Erfinder haben bei den NAALADase-Inhibitoren herausgefunden, dass sie zur Behandlung von Prostata-Krankheiten, insbesondere von Prostata-Krebs, wirkungsvoll sind. Obwohl nicht an eine besondere Theorie gebunden, wird davon ausgegangen, dass NAALADase-Inhibitoren die PSMA-Aktivi-

tät inhibieren. Da mAbs zu PSMA aufgefunden worden sind, die auf 23 Nicht-Prostata-Karzinome abzielen (Lui et al., Science Research, Band 57, S. 3629-34 (1997)), stellen die hier auftretenden Erfinder die Hypothese auf, dass NAALADase-Inhibitoren zur Behandlung von Nicht-Prostata-Krebsfällen, insbesondere in Geweben, wo NAALADase verweilt, wie in Gehirn, Niere und Darm, wirkungsvoll sein würden.

[0015] NAALADase ist in Neovaskulatur (neuen Blutgefäßen) vorgefunden worden. Die hier auftretenden Erfinder haben herausgefunden, dass NAALADase-Inhibitoren das Wachstum von Neovaskulatur (die Angiogenese/Gefäßbildung) inhibieren oder verhindern, wodurch sich potenzielle therapeutische Anwendungen zur Behandlung von Krankheiten ergeben, die von einer Angiogenese abhängig sind. Beispiele Angiogeneseabhängiger Krankheiten schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre Krankheiten, neovaskuläre Krankheiten des Auges, periphere vaskuläre Störungskrankheiten und dermatologische Geschwüre ein. Angiogenese ist auch wesentlich für normale physiologische Prozesse, wie für Wachstum, Fruchtbarkeit und Weichgewebe-Wundheilung.

[0016] Krebs ist eine weitere von Angiogenese abhängige Krankheit. Krebs-Tumorzellen scheiden angiogene Substanzen, die nahe gelegene Endothelialzellen aktivieren, aus oder setzen diese frei. Diese Endothelialzellen reagieren dann durch Ausprägung eines Zell-autonomen Verhaltensmusters, das in der Bildung neuer Blutgefäße kulminiert. Da Forschungsarbeiten belegt haben, dass Angiogenese notwendig ist, um das Wachstum, das Eindringen und die Metastase von Krebstumoren zu ergeben, stützt eine die Neovaskulatur (Gefäßneubildung) inhibierende Aktivität der NAALADase-Inhibitoren ferner deren Brauchbarkeit zum Behandlung aller Typen von Krebsarten.

[0017] Bis vor wenigen Jahren sind lediglich einige wenige NAALADase-Inhibitoren identifiziert worden, und sie wurden in nicht-klinischer Forschung eingesetzt. Beispiele dieser Verbindungen schließen allgemeine Metallopeptidase-Inhibitoren wie o-Phenanthrolin, Metall-Chelatoren, wie EGTA und EDTA, und Peptid-Analoga wie Quisqualsäure und β -NAAG ein. Diese Verbindungen weisen ebenfalls toxische Nebenwirkungen auf oder können nicht in pharmazeutisch wirkungsvollen Mengen verabreicht werden.

[0018] NAALADase-Inhibitoren wie Glutamat-stämmige Hydroxyphosphinyl-Derivate sind in WO 98/13 094 beschrieben worden. Sie sind als nützlich zur Behandlung einer zwanghaften Störung beschrieben worden.

[0019] Im Hinblick auf den breiten Bereich möglicher Anwendungen besteht ein Bedarf für neue NAALADase-Inhibitoren, pharmazeutische Zusammensetzungen, die solche Inhibitoren umfassen, sowie für Verfahren zu deren Verwendung.

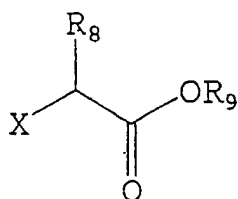
[0020] US 4,927,966 beschreibt 2-Mercaptomethylglutarsäure-Derivate und Verfahren zur Verwendung dieser Derivate zur Verstärkung der biologischen Aktivität von Folat-Antagonisten, wie von Methotrexat und weiterer Arzneien. Gemäß dem Patent sind diese Verbindungen zur Behandlung von Krebs, Psoriasis und von Arthritis von Nutzen.

[0021] EP-A-0 002 219 betrifft Arzneien, die mindestens eine schwefelhaltige Carbonsäure oder einen Ester einer spezifischen allgemeinen Formel enthalten. Diese Arzneien sollen eine antiphlogistische Wirkung aufweisen und sind, als solche, zur Behandlung von Entzündungen von Nutzen.

Zusammenfassung der Erfindung

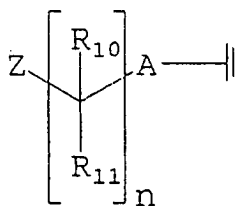
[0022] Die vorliegende Erfindung betrifft N-Acetylierte α -Verbundene (Linked) Saure (Acidic) Dipeptidase-(NAALADase)-Enzyminhibitoren und Zusammensetzungen zur Bewirkung neuronaler Aktivitäten, zur Inhibierung von Angiogenese und zur Behandlung von Glutamat-Abnormitäten, zwanghaften Störungen und Krankheiten, Prostata-Krankheiten sowie von schmerzhafter und diabetischer Neuropathie.

[0023] Spezifischer betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I:

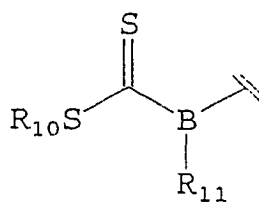


oder ein pharmazeutisch zulässiges bzw. geeignetes Äquivalent, worin gilt.

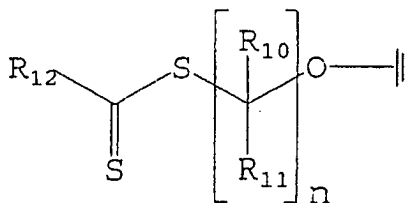
X ist ein Rest der Formel II, III oder IV:



II



III



IV;

m und n sind, unabhängig von einander, 0, 1, 2, 3 oder 4;

Z ist SR_{13} , SO_3R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ oder $\text{S}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})_2\text{R}_{15}$;

B ist N oder CR_{16} ;

A ist O, S, $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$;

R_9 und R_{13} sind Wasserstoff;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} und R_{18} sind, unabhängig von einander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyan, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halo, Haloalkyl, Trifluormethyl oder Oxi, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste, unabhängig von einander, unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind; und

Ar_1 ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert ist,

mit der Maßgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel II und A O sind, n dann 2, 3 oder 4 ist, wenn X ein Rest der Formel II und A S sind, n dann 2, 3 oder 4 ist, und wenn X ein Rest der Formel II und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ sind, n dann 0, 2, 3 oder 4 ist.

[0024] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält und wirkungsvoll zur Behandlung eines Schlaganfalls bei einem Säuger ist, wenn sie mehr als 60 min nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht wird.

[0025] Die vorliegende Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Inhibierung der NAALADase-Enzymaktivität in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung einer Glutamat-Abnormität in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0027] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung einer Glutamat-Abnormität, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus einer zwanghaften Störung, Schlaganfall, Demyelinatierkrankheit, Schizophrenie, Parkinson-Krankheit und aus ALS, bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0028] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Bewirken einer neuronalen Aktivität in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0029] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer Prostata-Krankheit bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0030] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krebs bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

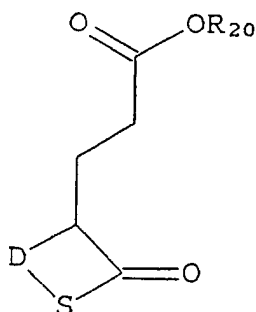
[0031] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Schlaganfällen bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, mehr als 60 min nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht.

[0032] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Inhibierung einer Angiogenese in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge eines NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0033] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge eines NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0034] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von diabetischer Neuropathie bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge des NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0035] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, wobei das Verfahren die Stufe umfasst, in der man ein Thiolacton mit einem substituierten Ester zur Reaktion bringt, um eine Verbindung der Formel VI zu bilden:



VI,

worin gilt:

D ist $(CR_2R_{22})_n$;

N ist 0, 1, 2, 3 oder 4; und

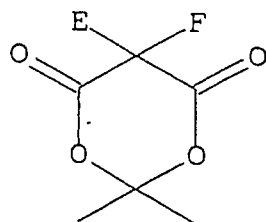
R_{20} , R_{21} und R_{22} sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem C_{1-9} -Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocycano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halo, Haloalkyl, Trifluormethyl oder Oxi, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste, unabhängig von einander, unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind; und

Ar_1 ist ein carbocyclischer heterocyclischer Rest, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert ist.

[0036] Die vorliegende Erfindung betrifft auch das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, wobei das Verfahren die Stufen umfasst, in denen:

(i) Meldrumsäure mit einem schwefelhaltigen Reaktionsteilnehmer zur Bildung eines schwefelhaltigen Meldrumsäure-Derivats und

(ii) das schwefelhaltige Meldrumsäure-Derivat mit einem Ester zur Bildung einer Verbindung der Formel VII zur Reaktion bringt:



VII,

worin gilt:

E ist ein schwefelhaltiger Rest; und

F ist ein Rest, der einen Propionsäureester enthält.

- [0037] Schließlich betrifft die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:
- (i) eine wirkungsvolle Menge einer Verbindung der Formel I und
 - (ii) einen pharmazeutisch zulässigen bzw. geeigneten Träger.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

- [0038] [Fig. 1A](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur;
- [0039] [Fig. 1B](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur in der Folge einer Behandlung mit Ascorbinsäure;
- [0040] [Fig. 1C](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur in der Folge einer Behandlung mit Ascorbinsäure und mit Verbindung 3.
- [0041] [Fig. 2A](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur.
- [0042] [Fig. 2B](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur in der Folge einer Behandlung mit Ascorbinsäure.
- [0043] [Fig. 2C](#) ist ein Mikrofoto einer immunogefärbten Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kultur in der Folge einer Behandlung mit Ascorbinsäure und mit Verbindung 2.
- [0044] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm, worin das in vivo-Mittelwert-LNCaP-Tumorzellen-Volumen gegen die Zahl der Tage nach subkutaner Behandlung mit verschiedenen Dosismengen der Verbindung 3 aufgetragen ist.
- [0045] [Fig. 4](#) ist ein Balken-Diagramm, worin das Tumor:Vergleich-Verhältnis in mit einem Vehikel oder mit Verbindung 3 subkutan behandelten Mäusen in der Folge einer Injektion mit LNCaP-Zellen aufgetragen ist.
- [0046] [Fig. 5](#) ist ein Diagramm, worin das in vivo-Mittelwert-Dunning-G-Tumorzellen-Volumen gegen die Zahl der Tage nach subkutaner Behandlung mit verschiedenen Dosismengen der Verbindung 3 aufgetragen ist.
- [0047] [Fig. 6](#) ist ein Balken-Diagramm, worin das Tumor:Vergleich-Verhältnis in mit Vehikel oder mit Verbindung 3 subkutan behandelten Ratten in der Folge einer Injektion mit Dunning-G-Zellen aufgetragen ist.
- [0048] [Fig. 7](#) ist ein Diagramm, worin das in vivo-Mittelwert-Dunning G-Tumorzellen-Volumen gegen die Zahl der Tage nach intratumoraler Behandlung mit verschiedenen Dosismengen der Verbindung 3 aufgetragen ist.
- [0049] [Fig. 8A](#) ist ein Satz von Mikrofotos eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit einem Vehikel allein nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0050] [Fig. 8B](#) ist ein Satz von Mikrofotos eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit täglich 3 mg/kg Dosierungen der Verbindung 3 nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0051] [Fig. 8C](#) ist ein Satz von Mikrofotos eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit täglich 30 mg/kg Dosierungen der Verbindung 3 nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden;
- [0052] [Fig. 9](#) ist ein Mikrofoto eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit einer kontinuierlichen Konzentrationsdosierung eines Vehikels allein nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0053] [Fig. 10](#) ist ein Mikrofoto eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit einer 1 µg/Tag kontinuierlichen Dosierung der Verbindung 3 nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0054] [Fig. 11](#) ist ein Mikrofoto eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit einer 10 µg/Tag kontinuierlichen Dosierung der Verbindung 3 nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0055] [Fig. 12](#) ist ein Mikrofoto eines MatrigelTM-Pflöps, subkutan injiziert in Mäuse, die mit einer 100 µg/Tag kontinuierlichen Dosierung der Verbindung 3 nach Injektion eines angiogenen Faktors behandelt wurden.
- [0056] [Fig. 13](#) ist ein Diagramm, worin die Entzugslatenz diabetischer Ratten gegen die Tage nach einer Be-

handlung mit Verbindung 2 aufgetragen ist.

[0057] [Fig. 14](#) ist ein Diagramm, worin das Formalin-induzierte Zuckerverhalten von mit Vehikel oder mit der Verbindung 3 behandelten Ratten gegen die Zeit nach der Behandlung aufgetragen ist.

[0058] [Fig. 15](#) ist ein Balken-Diagramm, worin das Essigsäure-induzierte Krümmverhalten von Ratten gegen Dosismengen eines Vehikels oder der Verbindung 3 aufgetragen ist, mit denen die Ratten behandelt wurden.

[0059] [Fig. 16](#) ist ein Balken-Diagramm, worin das Essigsäure-induzierte Krümmverhalten von Ratten gegen Dosismengen eines Vehikels oder der Verbindung 2 aufgetragen ist, mit denen die Ratten behandelt wurden.

[0060] [Fig. 17](#) ist ein Balken-Diagramm, worin das Essigsäure-induzierte Krümmverhalten von Ratten gegen Dosismengen eines Vehikels oder der Verbindung 1 aufgetragen ist, mit denen die Ratten behandelt wurden.

[0061] [Fig. 18](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die mit einer chronischen Behinderungsverletzung induzierte Hyperalgesie von Ratten, behandelt mit Vehikel oder Verbindung 3, gegen die Tage nach der Dosierung aufgetragen ist.

[0062] [Fig. 19A](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die Entzugslatenz-Differenz-Punktwerte nicht-diabetischer und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit einem Vehikel oder mit Verbindung 2, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen sind.

[0063] [Fig. 19B](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die Entzugslatenz-Differenz-Punktwerte nicht-diabetischer und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit einem Vehikel oder mit Verbindung 1, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen sind.

[0064] [Fig. 20](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die Entzugslatenz-Differenz-Punktwerte normaler (nicht operierter) Ratten und von mit einer chronischen Behinderungsverletzung induzierten Ratten, behandelt mit Vehikel oder mit Verbindung 3, gegen die Tage nach dem chirurgischen Eingriff aufgetragen sind.

[0065] [Fig. 21A](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die Motor-Neuronenleitungsgeschwindigkeit nicht-diabetischer Ratten und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel oder mit Verbindung 2, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen ist.

[0066] [Fig. 21B](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die sensorische Neuronenleitungsgeschwindigkeit nicht-diabetischer und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel oder mit Verbindung 2, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen ist.

[0067] [Fig. 22A](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die Motor-Neuronenleitungsgeschwindigkeit nicht-diabetischer und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel oder mit Verbindung 1, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen ist.

[0068] [Fig. 22B](#) ist ein Balken-Diagramm, worin die sensorische Neuronenleitungsgeschwindigkeit nicht-diabetischer und STZ-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel oder mit Verbindung 1, gegen die Tage nach der Verabreichung mit STZ aufgetragen ist.

[0069] [Fig. 23](#) ist ein Diagramm, worin die Kokain (20 mg/kg)-induzierte Lokomotoraktivität von Ratten gegen die Tage nach einer Behandlung mit Verbindung 3 mit Kokain, Kochsalzlösung mit Kokain und mit Kochsalzlösung mit Kochsalzlösung aufgetragen ist.

[0070] [Fig. 29](#) ist ein Diagramm, worin die Entzugslatenz nicht-diabetischer und BB/W-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel, Verbindung 1 oder mit Verbindung 2, gegen die Behandlungswochen aufgetragen ist.

[0071] [Fig. 25](#) ist ein Diagramm, worin die Nervenleitungsgeschwindigkeit nicht-diabetischer und BB/W-diabetischer Ratten, behandelt mit Vehikel, Verbindung 1 oder mit Verbindung 2, gegen die Behandlungswochen aufgetragen ist.

[0072] [Fig. 26](#) ist ein Diagramm, worin die Durchschnitts-Kopfroll-Punktwerte PCP-behandelter Ratten, ferner behandelt mit Wasser oder mit Verbindung 2, gegen die Zeit nach der PCP-Verabreichung aufgetragen sind.

[0073] [Fig. 27](#) ist ein Diagramm, worin die Durchschnitts-Kopfroll-Punktwerte PCP-behandelter Ratten, ferner behandelt mit Wasser oder mit Verbindung 1, gegen die Zeit nach der PCP-Verabreichung aufgetragen sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0074] "Saure Gruppe" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNH}$, $-\text{PO}_2\text{H}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHOH}$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{H}$, $-\text{COHNSO}_2\text{H}$ und $-\text{CONHCN}$ ein.

[0075] "Verbindung 1" betrifft reine und unreine Formen von 2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure oder die in Beispiel 10 hergestellte Verbindung.

[0076] "Verbindung 2" betrifft 2-[[2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure.

[0077] "Verbindung 3" betrifft 2-(Phosphonomethyl)pentandicarbonsäure (PMPA).

[0078] "Wirkungsvolle Menge" betrifft die Menge, die erforderlich ist, um die gewünschte Wirkung zu erzeugen. "Therapeutisch wirkungsvolle Menge" betrifft die Menge, die erforderlich ist, um NAALADase-Enzymaktivität zu inhibieren, neuronale Aktivität zu bewirken, Angiogenese zu inhibieren und/oder Glutamat-Abnormität, zwanghafte Störung, Prostata-Krankheit, Schmerz und/oder diabetische Neuropathie zu behandeln.

[0079] "IP" oder "i.p." bedeuten intraperitoneal.

[0080] "Isostere" bedeuten Elemente, Moleküle oder Ionen mit ähnlichen oder identischen physikalischen Eigenschaften. In typischer Weise haben zwei isostere Moleküle gleiche oder identische Volumina und Formen. Im Idealfall sollten isostere Verbindungen isomorph und fähig sein zu kokristallisieren. Zu den weiteren physikalischen Eigenschaften, die isostere Verbindungen gewöhnlich teilen, gehören Siedepunkt, Dichte, Viskosität und Wärmeleitfähigkeit. Allerdings sind bestimmte Eigenschaften gewöhnlich unterschiedlich: Dipolmomente, Polarität, Polarisierung, Größe und Form, da die äußeren Orbitale unterschiedlich hybridisiert sein können. Der Begriff "Isostere" umfasst auch "Bioisostere".

[0081] "Bioisostere" sind Isostere, die, zusätzlich zu ihren physikalischen Ähnlichkeiten, einige gemeinsame biologische Eigenschaften teilen. In typischer Weise Wechselwirken Bioisostere mit der gleichen Erkennungsstelle oder erzeugen weitgehend ähnliche biologische Effekte und Wirkungen.

[0082] "Carbonsäure-Isostere" schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, direkte Derivate, wie Hydroxamsäuren, Acylcyanamide und Acylsulfonamide, Planare saure Heterocyclen, wie Tetrazole, Mercaptoazole, Sulfinylazole, Sulfonylazole, Isoxazole, Isothiazole, Hydroxythiadiazole und Hydroxychrome, und nicht-planare Schwefel- oder Phosphor-stämmige saure Funktionen, wie Phosphinate, Phosphonate, Phosphonamide, Sulfonate, Sulfonamide und Acylsulfonamide, ein.

[0083] "Derivat" betrifft eine Substanz, die aus einer weiteren Substanz entweder direkt oder durch Modifikation oder Teil-Substitution erzeugt wird.

[0084] "Meldrumsäure" betrifft 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion.

[0085] "Metabolit" betrifft eine Substanz, die durch Metabolismus oder ein metabolisches Verfahren erzeugt wird.

[0086] "Pharmazeutisch zulässiges bzw. geeignetes Äquivalent" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, pharmazeutisch zulässige bzw. geeignete Salze, Hydrate, Metabolite, Vorarzneien und carboxylische Isostere ein. Von vielen pharmazeutisch zulässigen bzw. geeigneten Äquivalenten wird erwartet, dass sie die gleiche oder ähnliche in vitro- oder in vivo-Aktivität wie die Verbindungen der Formel I bis V aufweisen.

[0087] "Pharmazeutisch zulässiges bzw. geeignetes Salz" betrifft ein Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen, welches die gewünschte pharmakologische Aktivität besitzt und weder biologisch noch auf sonstige Weise unerwünscht ist. Das Salz kann mit (an)organischen Säuren wie als Acetat, Adipat, Alginat, Asparaginat bzw. Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Zitrat, Kampforat, Kampfersulfonat, Cyclopentanpro-

pionat, Digluconat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Oxalat, Thiocyanat, Tosylat und als Undecanoat gebildet werden. Beispiele eines Basensalzes schließen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen wie Dicyclohexylamin-salze, N-Methyl-D-glucamin und Salze mit Aminosäuren wie mit Arginin und Lysin, ein. Auch können die basischen stickstoffhaltigen Gruppen mit Mitteln quaterniert werden, die einschließen: Niederalkylhalogenide wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloride, -bromide und -jodide, Dialkylsulfate wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfate, langkettige Halogenide wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloride, -bromide und -jodide, sowie Aralkylhalogenide, wie Benzyl- und Phenethylbromide.

[0088] "Pharmazeutisch zulässige bzw. geeignete Vorarznei" betrifft ein Derivat der erfindungsgemäßen Verbindungen, das vor der Ausübung ihres bzw. ihrer pharmakologischen Effekte oder Wirkungen biotransformiert wird. Die Vorarznei wird im Hinblick auf die Zielsetzung(en) verbesserter chemischer Stabilität, verbesserter Patientenakzeptanz und -verträglichkeit, verbesserter Bioverfügbarkeit, verlängerter Wirkdauer, verbesserter Organselektivität, verbesserter Formulierung (z.B. erhöhter Wasserlöslichkeit) und/oder verringerter Nebenwirkungen (z.B. Toxizität) formuliert und zubereitet. Die Vorarznei kann unmittelbar und ohne Weiteres aus den erfindungsgemäßen Verbindungen mit im Stand der Technik bekannten Verfahren, wie den von Burger's Medicinal Chemistry and Drug Chemistry, 5. Ausgabe, Band 1, S. 172-178, 949-982 (1995) beschriebenen, oder mit Verfahren hergestellt werden, die dem Fachmann unmittelbar geläufig sind. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Vorarzneien durch Umwandlung einer oder mehrerer der Hydroxy- oder Carboxygruppen in Ester überführt werden.

[0089] "Radiosensibilisierer" betrifft eine Verbindung mit niedrigem Molekulargewicht, die Lebewesen in therapeutisch wirkungsvollen Mengen verabreicht wird, um die Behandlung von Krankheiten zu begünstigen, die mit elektromagnetischer Strahlung behandelbar sind. Krankheiten, die mit elektromagnetischer Strahlung behandelbar sind, schließen neoplastische Krankheiten gut- und bösartige Tumoren und Krebszellen ein. Elektromagnetische Strahlungsbehandlungen weiterer Krankheiten, die hierin nicht aufgelistet sind, werden ebenfalls durch die vorliegende Erfindung in Betracht gezogen.

[0090] "Alkyl" betrifft eine verzweigte oder unverzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette, die eine bezeichnete Anzahl von Kohlenstoffatomen umfasst, beispielsweise enthält eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkyl-Kohlenwasserstoffkette 1 bis 6 Kohlenstoffatome und schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Substituenten, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und dgl., ein, wenn nichts Anderes ausgesagt ist.

[0091] "Alkenyl" betrifft eine verzweigte oder unverzweigte ungesättigte Kohlenwasserstoffkette, die eine bezeichnete Anzahl von Kohlenstoffatomen umfasst. Beispielsweise enthält eine geradkettige oder verzweigte C₂₋₆-Alkenyl-Kohlenwasserstoffkette 2 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei die Kette mindestens eine Doppelbindung aufweist, und sie schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Substituenten, wie Ethenyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, t-Butenyl, n-Pentenyl, n-Hexenyl und dgl., ein, wenn nichts Anderes ausgesagt ist.

[0092] "Alkoxy" betrifft die Gruppe -OR, worin R ein hierin definiertes Alkyl ist, vorzugsweise ist R eine verzweigte oder unverzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

[0093] "Halo" oder "Halogen" betreffen Fluor, Chlor, Brom und Jod.

[0094] "Isomere" betreffen Verbindungen mit der gleichen Zahl und Art von Atomen und somit mit demselben Molekulargewicht, die sich aber bezüglich der Anordnung oder Konfiguration der Atome unterscheiden.

[0095] "Stereoisomere" betreffen Verbindungen, die einen identisch chemischen Aufbau aufweisen, sich aber bezüglich der Anordnung der Atome oder Gruppen im Raum unterscheiden.

[0096] "Optische Isomere" betreffen beide von zwei Arten von Stereoisomeren. Eine Art ist durch als Spiegelbildstrukturen bezeichnete Enantiomere dargestellt, die aus dem Vorliegen eines oder mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome in der Verbindung (wie in Glycerinaldehyd, Milchsäure, Zuckern, Weinsäure, Aminosäuren) resultieren. Die andere Art ist durch Diastereoisomere als Beispiel dargestellt, die keine Spiegelbilder sind. Diese treten in Verbindungen mit 2 oder mehr asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf; somit weisen solche Verbindungen 2ⁿ optische Isomere auf, worin n die Zahl asymmetrischer Kohlenstoffatome ist.

- [0097]** "Enantiomere" betreffen Stereoisomere, die sich nicht wie Bild und Spiegelbild zu einander darstellen lassen.
- [0098]** "Enantiomer-angereichert" betrifft eine Mischung, in der 1 Enantiomer überwiegend vorhanden ist.
- [0099]** "Razemisch" betrifft eine Mischung, die gleiche Anteile individueller Enantiomere enthält.
- [0100]** "Nicht-razemisch" betrifft eine Mischung, die ungleiche Anteile individueller Enantiomere enthält.
- [0101]** "Lebewesen" betrifft einen lebenden Organismus mit Gefühl und der Machtvollkommenheit zu freiwilliger Bewegung und dem Bedürfnis für seine Existenz nach Sauerstoff und organischer Nahrung. Beispiele schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, einen Säuger, wie ein Mitglied aus der Spezies Mensch, Pferd, Schwein, Rind, Maus, Hund oder Katze, ein. Im Fall eines Menschen betrifft der Begriff "Lebewesen" auch einen "Patient".
- [0102]** "Krankheit" betrifft jede Abweichung von oder Unterbrechung der normalen Struktur oder Funktion eines Teils, Organs oder Systems (oder einer Kombination davon) des Körpers, welche durch einen charakteristischen Satz von Symptomen und Anzeichen manifestiert werden und deren Etiologie, Pathologie und Prognose bekannt oder unbekannt sein mag; Dorland's Illustrated Medical Dictionary (W.B. Saunders Co., 27. Ausgabe, 1988).
- [0103]** "Störung" betrifft jede Entartung oder Abnormität einer Funktion, einen morbid (krankhaften) körperlichen oder geistigen Zustand; Dorland's Illustrated Medical Dictionary (W.B. Saunders Co., 27. Ausgabe, 1988).
- [0104]** "Glutamat-Abnormität" betrifft jede Krankheit, Störung oder Bedingung, in denen Glutamat eine Rolle spielt, einschließlich pathologischer Zustände und Bedingungen, an denen erhöhte Glutamat-Spiegel beteiligt sind. Beispiele von Glutamat-Abnormitäten schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Rückenmarksverletzungen, Epilepsie, Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS), Huntington-Krankheit, Schizophrenie, akuten Schmerz, chronischen Schmerz, Ischämie (Blutsturz), neuronale Verletzungen und zwanghafte Störungen ein.
- [0105]** "Ischämie" betrifft lokalisierte Gewebeanämie durch Hemmung des Einfließens von arteriellem Blut. Globale Ischämie tritt auf, wenn das Blut zum gesamten Hirn eine Zeit lang aufhört zu fließen, wie dies aus einem Herzstillstand resultieren mag. Fokale Ischämie tritt auf, wenn ein Teil des Gehirns von seiner normalen Blutversorgung entledigt ist, wie dies aus einem thromboembolytischen Verschluss eines Gehirngefäßes, einer traumatischen Kopfverletzung, durch Ödeme oder Gehirntumor resultieren mag. Sogar falls nur vorübergehend, können sowohl globale als auch fokale Ischämie einen weit gestreuten neuronalen Schaden erzeugen. Obwohl eine Nervengewebschädigung erst nach Stunden oder sogar Tagen nach dem Einsetzen der Ischämie auftritt, kann sich ein dauerhafter Nervengewebschaden in den anfänglichen Minuten nach Unterbrechung des Blutflusses zum Gehirn entwickeln. Viele dieser Beschädigungen werden einer Glutamat-Toxizität und Sekundärfolgen einer Reperfusion (erneuten Durchblutung) des Gewebes zugeschrieben, wie der Freisetzung vasoaktiver Produkte durch beschädigtes Endothelium sowie der Freisetzung zytotoxischer Produkte, wie freier Radikale und von Leukotrienen, durch das beschädigte Gewebe.
- [0106]** "Nervenfunktion" betrifft die verschiedenen Funktionen des Nervensystems, welche u.a. eine Bewusstwerdung der auf den Körper einwirkenden inneren und äußeren Umgebungseinflüsse ergeben, freiwillige und reflexartige Tätigkeiten zwischen den verschiedenen Strukturelementen des Organismus ermöglichen und die Reaktion des Organismus auf Umgebungsveränderungen ausgleichen.
- [0107]** "Nervenverletzung" betrifft eine Schädigung am Nervengewebe sowie jegliches Unvermögen oder den Tod, welche daraus resultieren. Die Ursache von Nervenverletzungen kann metabolischer, toxischer, neurotoxischer, iatrogen (vom Arzt verschuldeter), thermaler oder chemischer Natur sein und schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Ischämie, Hypoxie (verringerte Zellatmung), Hirngefäßunfälle, Traumata, Folgen chirurgischer Eingriffe, Druck, Masseneffekt, Hämorrhage (Blutungen), Verstrahlung, Gefäßspasmen, neurodegenerative Krankheiten, neurodegenerative Abläufe, Infektionen, Parkinson-Krankheit, ALS, Myelinier-Entmyelinier-Abläufe, Epilepsie, Wahrnehmungsstörungen, Glutamat-Abnormitäten und Sekundäreffekte davon ein. Derzeit gibt es keine bekannte wirkungsvolle Behandlung für eine Nervengewebschädigung.
- [0108]** "Nervengewebe" betrifft die verschiedenen Komponenten, aus denen das Nervensystem aufgebaut

ist, unter Einschluss, ohne darauf eingeschränkt zu sein, von Neuronen, neuronalen Trägerzellen, Glia (Stützgewebe zwischen Nervenzellen und Blutgefäßen), Schwann-Zellen, Vaskulatur (Gefäßbildung), enthalten innerhalb dieser Strukturen und diese versorgend, vom zentralen Nervensystem, dem Gehirn, dem Gehirnstamm, dem Rückenmark, der Verbindung des Zentralnervensystems mit dem peripheralen Nervensystem, dem peripheralen Nervensystem sowie von verbundenen Strukturen.

[0109] "Neuroprotektiv" betrifft den Effekt zur Verringerung, zum Aufhalten oder zur Verbesserung einer Nervenverletzung sowie zum Schutz, zur erneuten Anregung oder Wiederbelebung des Nervengewebes, das eine Nervenverletzung erlitten hat.

[0110] "Schmerz" betrifft lokalisierte Empfindungen von Unwohlsein, Überlastung oder Agonie, die aus der Stimulierung spezialisierter Nervenenden resultieren. Er dient insofern als Schutzmechanismus, als er den unter Schmerzen Leidenden dazu veranlasst, die Quelle des Schmerzes zu beseitigen oder sich davon zu entziehen; Dorland's Illustrated Medical Dictionary (W.B. Saunders Co., 27. Ausgabe, 1988). Beispiele von Schmerz schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, akute, chronische, Krebs-, Verbrennungs-, Schnitt-, Entzündungs-, diabetische, neuropatische und Rückenschmerzen ein.

[0111] "Geistesstörung" betrifft jedes klinisch signifikante Verhaltens- oder Psychosyndrom, das durch das Vorliegen von Überlastungssymptomen oder durch signifikante Beeinträchtigung von Funktionsweisen gekennzeichnet ist. Bezüglich der Geistesstörungen wird angenommen, dass sie aus irgendeiner psychologischen oder organischen Fehlfunktion des Individuums bzw. der Einzelpersonen resultieren; das Konzept schließt Irritationen nicht ein, die im Wesentlichen Konflikte zwischen dem Individuum bzw. der Einzelperson und der Gesellschaft sind (soziales Abweichverhalten).

[0112] "Zwangsstörung" betrifft jede Störung, die durch ein unwiderstehbares zwanghaftes Verhalten gekennzeichnet ist. Beispiele zwanghafter Störungen schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Drogenabhängigkeit, Essstörungen, pathologische Spielsucht, ADD und Tourette-Syndrom ein.

[0113] "Aufmerksamkeitsmangel-Störung" betrifft eine Störung, die durch entwicklungsmäßig unangemessene Unaufmerksamkeit und Impulsivität, mit oder ohne Überaktivität, gekennzeichnet ist. Unaufmerksamkeit bedeutet den Misserfolg, begonnene Aufgaben zu beenden, leichte Ablenkbarkeit, scheinbares Fehlen von Aufmerksamkeit sowie die Schwierigkeit, sich auf Aufgaben zu konzentrieren, die einer nachhaltigen Aufmerksamkeit bedürfen. Impulsivität bedeutet Handeln vor Denken, Schwierigkeiten, Dinge zu wenden, Probleme, die Arbeit zu organisieren, und fortwährendes Verschieben der einen Aktivität auf die andere. Überaktivität bedeutet die Schwierigkeit, ruhig sitzen zu bleiben und zu sitzen, sowie exzessives Rennen oder Klettern.

[0114] "Drogenabhängigkeit" betrifft eine psychologische Addiktion (Sucht) oder eine körperliche Toleranz gegenüber einer Droge. Toleranz bedeutet die Notwendigkeit zur fortschreitenden Steigerung der Dosis zur Erzeugung der gleichen Wirkung, die ursprünglich mit geringeren Mengen erreicht wurde. "Entzugssyndrom" bedeutet eine Störung, die durch unglückliche körperliche Veränderungen gekennzeichnet ist, die auftreten, wenn die Droge abgesetzt oder ihrer Wirkung durch einen spezifischen Antagonist entgegengewirkt wird.

[0115] "Essstörung" betrifft zwanghaftes übermäßiges Essen, Fettleibigkeit oder ernsthafte Fettleibigkeit. Fettleibigkeit bedeutet ein Körpergewicht von 20 % über dem in Größe-Gewicht-Tabellen angegebenen Standard. Ernsthafte Fettleibigkeit bedeutet mehr als 100 % Übergewicht.

[0116] "Pathologisches Spielen" betrifft eine Bedingung, die durch eine Vorbelastung zu Spieltrieb/sucht gekennzeichnet ist. Ähnlich psychoaktivem Substanzmissbrauch, schließen deren Auswirkungen die Entwicklung von Toleranz gegenüber der Notwendigkeit, mit immer größeren Geldbeträgen zu spielen, Entzugssymptome und fortgesetzte Spielsucht trotz ernsthafter negativer Auswirkungen auf Familie und Beruf ein.

[0117] "Schizophrenie" betrifft eine Geistesstörung oder eine Gruppe von Geistesstörungen, die durch Verwirrungen bei Form und Inhalt des Denkens bzw. der Gedanken (Lockerung von Assoziationen, Wahnvorstellungen, Halluzinationen), durch Stimmungen (abgestumpfter, abgeflachter, unangemessener Affekt), durch das Selbstwertgefühl und die Beziehungen zur Außenwelt (Verlust von Ich-Grenzen, dereistisches (realitätsfernes) Denken und durch autistischen Entzug) sowie durch ein Verhalten (bizarre, offensichtlich ziellose und stereotype Aktivität oder Inaktivität) gekennzeichnet sind. Beispiele von Schizophrenie schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, akute, ambulatorische, grenzwertige, katatonische, kindheitliche, fehlorganisierte, hebephrene, latente, nukleare, paranoide, paraphrene, präpsychotische, prozessartige, pseudoneurotische, pseudopsychopathische, reaktive, restliche, Schizo-affektive und undifferenzierte Schizophrenie ein; siehe

Dorland's Illustrated Medical Dictionary (W.B. Saunders Co., 27. Ausgabe, 1988).

[0118] "Tourette-Syndrom" betrifft eine autosomale multiple Tickstörung, die durch zwanghaftes Fluchen und Schimpfen, multiple Muskelticks und laute Geräusche gekennzeichnet ist. Die Ticks sind kurze, rasche, unfreiwillige Bewegungen, die einfach oder komplex sein können; sie sind stereotyp und repetitiv, aber nicht rhythmisch. Einfache Ticks, wie Augenzwinkern, beginnen oft als nervöse Eigenheiten bzw. Mannierismen. Komplexe Ticks ähneln oft Brüchen im Normalverhalten.

[0119] "Angiogenese" betrifft einen Prozess, bei welchem neue Kapillarien gebildet werden.

[0120] "Angiogenese-abhängige Krankheit" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Krebs, rheumatoide Arthritis, Herzgefäßkrankheiten, Gefäßneubildungskrankheiten des Auges, periphere Gefäßstörungen und dermatologische Geschwüre ein.

[0121] "Inhibierung" von Angiogenese kann gemäß der vorliegenden Erfindung mit vielen Parametern gemessen und beispielsweise durch ein verzögertes Auftreten von Gefäßneubildungsstrukturen, eine verlangsamte Entwicklung von Gefäßneubildungsstrukturen, ein abgesenktes Auftreten von Gefäßneubildungsstrukturen, verlangsamer oder abgesenkter Strenge von Angiogenese-abhängigen Krankheitseffekten, angehaltenes angiogenes Wachstum oder durch den Rückgang eines vorhergehenden angiogenen Wachstums bewertet werden. Im Extremfall wird eine vollständige Inhibierung hierin als Prävention bzw. Vorbeugung bezeichnet.

[0122] Bezüglich Angiogenese oder angiogenem Wachstum betrifft "Prävention" keine wesentliche Angiogenese oder kein angiogenes Wachstum, falls vorher keines vorlag, oder keine wesentliche weitere Angiogenese oder kein wesentliches weiteres angiogenes Wachstum, falls ein derartiges Wachstum bereits vorher aufgetreten ist.

[0123] "Krebs" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ACTH-erzeugende Tumoren, akute lymphozytische Leukämie, akute nicht-lymphozytische Leukämie, Krebs der Nierenrinde, Blasenkrebs, Hirnkrebs, Brustkrebs, Nackenkrebs, chronische lymphozytische Leukämie, chronische myelozytische Leukämie, colorektalen Krebs, kutane T-Zell-Lymphome, endometrialen Krebs, esophagealen Krebs, Ewing-Sarkome, Gallenblasenkrebs, Haarzell-Leukämie, Kopf- und Halskrebs, Hodgkin-Lymphome, Kaposi-Sarkome, Nierenkrebs, Leberkrebs, Lungenkrebs (kleine und/oder nicht-kleine Zellen), bösartigen peritonealen Ausfluss, bläsartigen Brustfellausfluss, Melanome, Mesotheliome, multiple Myelome, Neuroblastome, Nicht-Hodgkin-Lymphome, Knochensarkome, Eierstockkrebs, Eierstock(Keimzell)krebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Peniskrebs, Prostatakrebs, Retinoblastome, Hautkrebs, Weichgewebe-Sarkome, schuppige Zellkarzinome, Magenkrebs, Darmkrebs, Schilddrüsenkrebs, trophoblastische Neoplasmen, Gebärmutterkrebs, Vaginalkrebs, Krebs der Vulva (Schamhaut) sowie Wilm-Tumor ein.

[0124] "Metastase" betrifft "[die] Fähigkeit von Krebszellen zu streuen und neue Wachstumsherde an nicht angrenzenden Stellen zu bilden (d.h. zur Bildung von Metastasen)"; siehe R.P. Hill, Kapitel 11, "Metastasis", S. 178-195, in The Basic Science of Oncology, Tannock et al., Herausgeber, McGraw-Hill, New York (1992), hierin durch Bezugnahme aufgenommen. "Der Übergang von in situ-Tumorstadium zu metastatischer Krankheit ist durch die Fähigkeit der Tumorzellen der Primärstelle, lokales Gewebe zu befallen und Gewebebarrieren zu durchqueren, definiert... Zur Auslösung des metastatischen Prozesses müssen Karzinomzellen zuerst in die epitheliale Grundmembran eindringen und dann das Zwischenraumgrundgewebe befallen ... Für entfernte Metastasen wird eine Intravasation durch Tumorzelleninvasion der subendothelialen Grundmembran benötigt, die auch bei der Tumorzellenextravasation erfolgen muss ... Die Entwicklungen der Bösartigkeit hängt auch mit Tumor-induzierter Angiogenese zusammen, [die] nicht nur eine Ausbreitung der Primärtumoren, sondern auch einen leichten Zugang zum Gefäßkompartiment wegen Defekten in den Grundmembranen neu gebildeter Gefäße ermöglicht"; siehe Aznavoorian et al., Cancer 71: 1368-1383 (1993), hierin durch Bezugnahme aufgenommen.

[0125] "Elektromagnetische Strahlung" schließt, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Strahlung mit der Wellenlänge von 10^{-20} bis 10^0 m ein. In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gelangt eine elektromagnetische Strahlung von γ -Strahlung (10^{-20} bis 10^{-13} m), von Röntgenstrahlung (10^{-11} bis 10^{-9} m), von UV-Licht (10 bis 400 nm), von sichtbarem Licht (400 bis 700 nm), von IR-Strahlung (700 nm bis 1,0 mm) und von Mikrowellenstrahlung 81 mm bis 30 cm) zur Anwendung.

[0126] "Prostata-Krankheit" betrifft jede Krankheit, die die Prostata beeinflusst. Beispiele von Prostata-Krankheit schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Prostatakrebs, wie Adenokarzinome und metastatische

Krebsarten der Prostata, sowie Krankheitsbedingungen ein, die durch ein abnormes Wachstum prostaticer Epithelialzellen wie eine gutartige prostatiche Hyperplasie gekennzeichnet sind.

[0127] "Behandeln" betrifft das Verabreichen einer Verbindung oder Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung, um dadurch:

- (i) eine Krankheit, Störung oder Bedingung am Auftreten in einem Lebewesen, das für die Krankheit, Störung und/oder Bedingung prädisponiert sein kann, bisher aber noch nicht diesbezüglich diagnostiziert worden ist, zu hindern oder diesem vorzubeugen;
- (ii) die Krankheit, Störung oder Bedingung zu inhibieren, d.h., deren Entwicklung anzuhalten; und/oder
- (iii) die Krankheit, Störung oder Bedingung zu lindern, d.h. den Rückgang der Krankheit, Störung und/oder Bedingung zu verursachen.

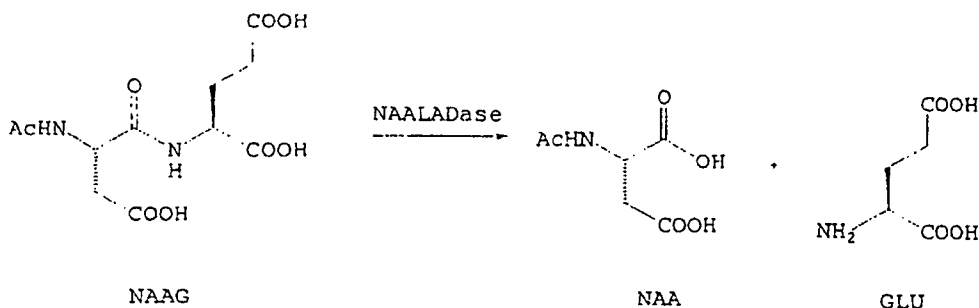
[0128] Bezüglich Drogenabhängigkeit, schließt "Behandlung" das Verabreichen einer Verbindung oder Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung zur Unterdrückung der psychologischen Addiktion oder körperlichen Toleranz gegenüber der Missbrauchsdroge und/oder zur Linderung und/oder zur Verhinderung/Vorbeugung eines Entzugssyndroms ein, das aus der Drogenabhängigkeit resultiert.

[0129] Bezüglich Schlaganfall betreffen "Fenster der therapeutischen Günstigkeit/Opportunität" oder "Fenster" die maximale Verzögerung zwischen dem Einsetzen der Ischämie (des Blutsturzes) und dem Anbeginn einer wirkungsvollen Therapie.

[0130] "NAAG" betrifft N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat, eine wichtige Peptid-Komponente des Gehirns, mit Gehaltsspiegeln, die vergleichbar mit dem Hauptinhibitor-Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) sind. NAAG ist Neutron-spezifisch, liegt in synaptischen Gefäßen vor und wird bei neuronaler Stimulierung in mehreren Systemen freigesetzt, von denen angenommen wird, dass sie glutamatergisch sind. Studien legen es nahe, dass NAAG als Neurotransmitter und/oder Neuromodulator im Zentralnervensystem oder als Vorstufenverbindung eines Neurotransmitter-Glutamats fungieren kann.

[0131] "NAALADase" betrifft N-acetylierte α -verbundene saure Dipeptidase, eine Membran-gebundene Metallopeptidase, die NAAG zu N-Acetylaspartat (N-Acetylasparaginat) ("NAA") und Glutamat ("GLU") katabolisiert:

Katabolismus von NAAG mit NAALADase



[0132] Auf der Grundlage ihrer Aminosäure-Sequenzhomologie ist NAALADase der M28-Peptidase-Familie zugeordnet worden. NAALADase wird auch als Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) oder als menschliche Gutamat-Carboxypeptidase II (GCP II) mit der EC-Nummer 3.4.17.21 bezeichnet. Es wird davon ausgegangen, dass NAALADase eine co-katalytische Zink/Zink-Metallopeptidase ist. NAALADase zeigt eine hohe Affinität für NAAG mit einem K_m von 540 nM. Wenn NAAG ein bioaktives Peptid ist, kann dann die NAALADase dazu dienen, die synaptische Wirkung des NAAG zu inaktivieren. Alternativ dazu, kann es, wenn NAAG als Vorstufenverbindung für Glutamat fungiert, die Primärfunktion von NAALADase sein, die synaptische Glutamat-Verfügbarkeit zu regulieren.

[0133] "NAALADase-Inhibitor" betrifft jede Verbindung, die eine NAALADase-Enzymaktivität inhibiert.

[0134] "Inhibierung" betrifft im Zusammenhang mit Enzymen eine reversible Enzym-Inhibierung wie eine konkurrierende, unkonkurrierende und nicht-konkurrierende Inhibierung. Konkurrierende, unkonkurrierende und nicht-konkurrierende Inhibierung können durch die Effekte eines Inhibitors auf die Reaktionskinetik eines Enzyms unterschieden werden. Konkurrierende Inhibierung tritt auf, wenn der Inhibitor reversibel mit dem Enzym so kombiniert wird, dass er mit einem normalen Substrat zur Bindung an der aktiven Stelle konkurriert. Die Af-

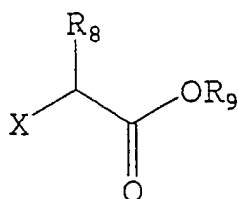
finität zwischen Inhibitor und Enzym kann durch die Inhibitor-Konstante K_i gemessen werden, die wie folgt definiert ist:

$$K_i = \frac{[E] \times [I]}{[EI]}$$

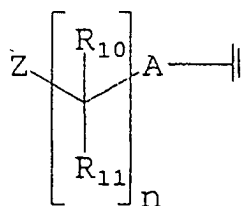
worin $[E]$ die Konzentration des Enzyms, $[I]$ die Konzentration des Inhibitors und $[EI]$ die Konzentration des durch die Reaktion des Enzyms mit dem Inhibitor gebildeten Enzym-Inhibitor-Komplexes sind. Wenn nichts Anderes ausgesagt ist, betrifft die hierin verwendete " K_i " die Affinität zwischen den erfindungsgemäßen Verbindungen und der NAALADase. " IC_{50} " ist ein entsprechender Begriff und Wert zur Definition der Konzentration der Menge einer Verbindung, welche benötigt wird, um eine 50%ige Inhibierung des Ziel-Enzyms zu verursachen.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung

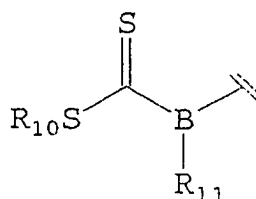
[0135] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verbindung der Formel I:



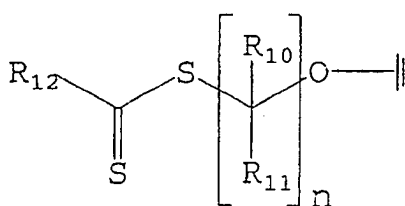
oder ein pharmazeutisch zulässiges bzw. geeignetes Äquivalent, worin gilt:
X ist ein Rest der Formel II, III oder IV



II



III



IV;

m und n sind unabhängig von einander 0, 1, 2, 3 oder 4;

Z ist SR_{13} , SO_3R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $SO(NR_{13})R_{14}$ oder $S(NR_{13}R_{14})_2R_{15}$;

B ist N oder CR_{16} ;

A ist O, S, $CR_{17}R_{18}$ oder $(CR_{17}R_{18})_mS$;

R_9 und R_{13} sind Wasserstoff;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} und R_{18} sind, unabhängig von einander, Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyan, Formanilido, thioformamido, Sulfhydryl, Halo, Haloalkyl, Trifluormethyl oder Oxi, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste, unabhängig von einander, unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind; und

Ar_1 ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Sub-

stituent(en) substituiert ist,

mit der Maßgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel II und A O sind, n dann 2, 3 oder 4 ist, wenn X ein Rest der Formel II und A S sind, n dann 2, 3 oder 4 ist, und wenn X ein Rest der Formel II und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ sind, n dann 0, 2, 3 oder 4 ist.

[0136] Mögliche Substituenten der genannten Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenylreste und von Ar_1 schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{1-9} -Alkoxy, C_{2-9} -Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkenyl, Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Nitroso, Nitrilo, Isonitrilo, Amino, Azo, Diazo, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halo, Haloalkyl, Trifluormethyl und carbocyclische und heterocyclische Reste ein. Die carbocyclischen Reste schließen alicyclische und aromatische Strukturen ein.

[0137] Beispiele geeigneter carbocyclischer und heterocyclischer Reste schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Indenyl, Azulenyl, Fluorenyl, Anthracenyl, Indolyl, Isoindolyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiophenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Purinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Chinolizinyl, Furyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl, Isotriazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Trithianyl, Indolizinyl, Pyrazolyl, Pyrazolinyl, Pyrazolidinyl, Thienyl, Tetrahydroisochinolinyl, Cinnolinyl, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalyl, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl und Phenoxazinyl ein.

[0138] Bevorzugt ist X ein Rest der Formel II; n ist 0, 1, 2 oder 3; Z ist SH, SO_3H , SO_2H , SOH oder $\text{S}(\text{NRHR}_{14})_2\text{R}_{15}$; und A ist O, S oder $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$.

[0139] Bevorzugter ist Z SH.

[0140] Am meisten bevorzugt ist, wenn Z SH ist, R_8 dann $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$.

[0141] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist, wenn X ein Rest der Formel II, $\text{R}_8\text{-(CH}_2)_2\text{COOR}_{19}$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHR}_{19}$, A CH_2 , n O und Z SR_{13} sind, R_{13} dann nicht Wasserstoff oder COR_{19} ; und wenn X ein Rest der Formel III, B N und $\text{R}_8\text{-(CH}_2)_2\text{COOH}$ sind, ist R_{11} dann nicht Wasserstoff.

[0142] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus:

2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure;
 3-(2-Sulfanylethyl)-1,3,5-pentantricarbonsäure;
 2-(2-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure;
 2-(2-Sulfanylbutyl)pentandicarbonsäure;
 2-(2-Sulfanyl-2-phenylethyl)pentandicarbonsäure;
 2-(2-Sulfanyleexyl)pentandicarbonsäure;
 2-(2-Sulfanyl-1-methylethyl)pentandicarbonsäure;
 2-[1-(2-Sulfanylmethyl)propyl]pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanylpentyl)pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanyl-2-phenylpropyl)pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanylbutyl)pentandicarbonsäure;
 2-[3-Sulfanyl-2-(phenylmethyl)propyl]pentandicarbonsäure;
 2-[2-(Sulfanylmethyl)butyl]pentandicarbonsäure;
 2-[2-(Sulfanylmethyl)pentyl]pentandicarbonsäure;
 2-(3-Sulfanyl-4-methylpentyl)pentandicarbonsäure;
 und aus
 pharmazeutisch zulässigen bzw. geeigneten Äquivalenten.

[0143] Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel I sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure, 2-(2-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure, 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure und aus pharmazeutisch zulässigen bzw. geeigneten Äquivalenten. Im Idealfall sind die Verbindungen der Formel I Enantiomere oder Enantiomer-angereicherte Mischungen.

[0144] Repräsentative Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel III, $\text{R}_8\text{-(CH}_2)_2\text{COOH}$, R_9 Was-

serstoff und B CR₁₆ sind, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein:

2-(Dithiocarboxymethyl)pentandicarbonsäure;

2-(1-Dithiocarboxyethyl)pentandicarbonsäure; und

pharmazeutisch zulässige und geeignete Äquivalente.

[0145] Repräsentative Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel III, R₈-(CH₂)₂COOH, R₉ Wasserstoff und B N sind, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein:

2-Dithiocarboxyaminopentandicarbonsäure;

2-[(N-Methyldithiocarboxy)amino]pentandicarbonsäure; und

pharmazeutisch zulässige und geeignete Äquivalente.

[0146] Repräsentative Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel II ist, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein:

2-Benzyl-9-sulfanylbutansäure;

2-Benzyl-9-sulfanylpentansäure;

2-(3-Pyridylmethyl)-4-sulfanylpentansäure;

2-(3-Pyridylmethyl)-4-sulfanylhexansäure;

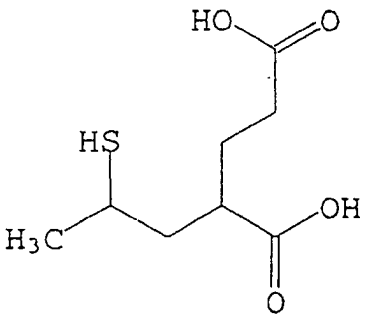
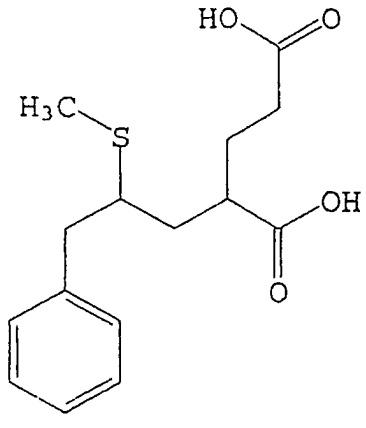
2-Benzyl-3-sulfanylpropansäure;

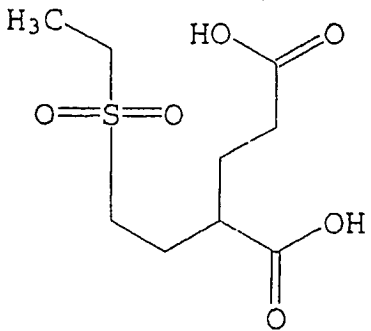
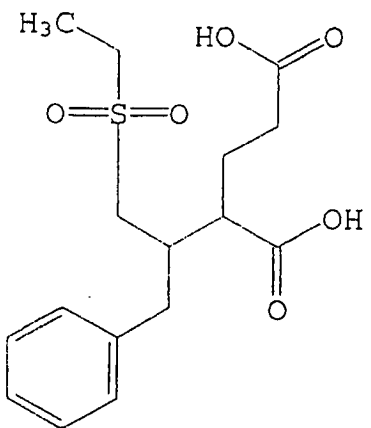
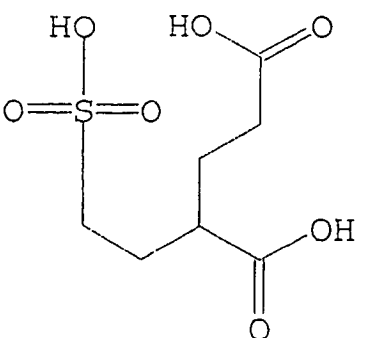
2-Benzyl-3-sulfanylpentansäure;

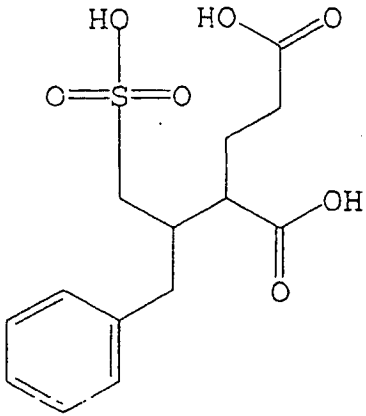
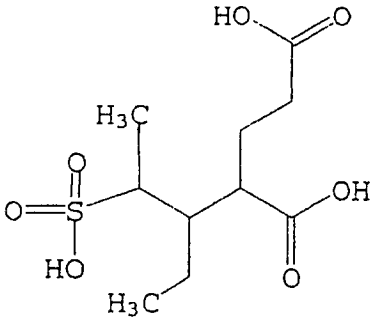
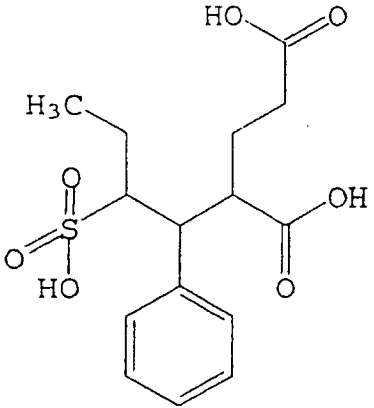
2-(4-Pyridylmethyl)-3-sulfanylpentansäure; und

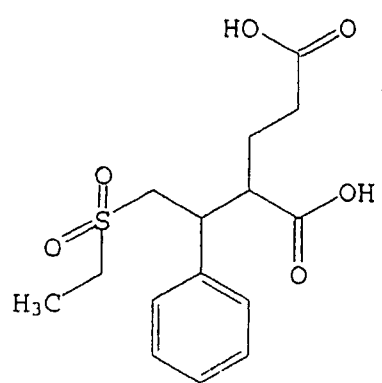
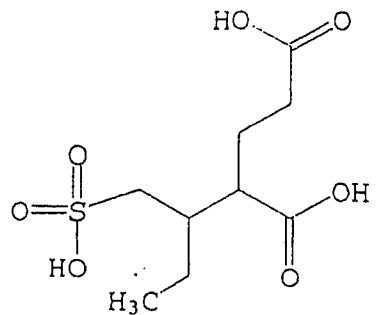
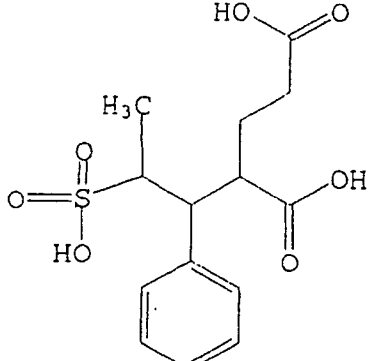
pharmazeutisch zulässige und geeignete Äquivalente.

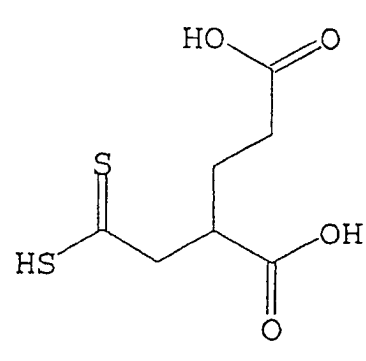
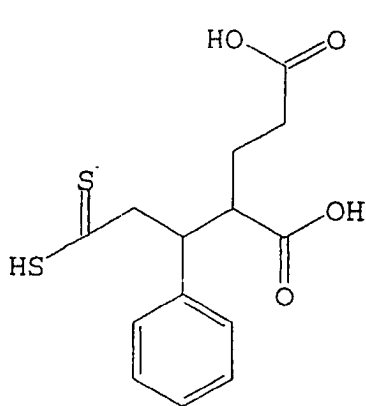
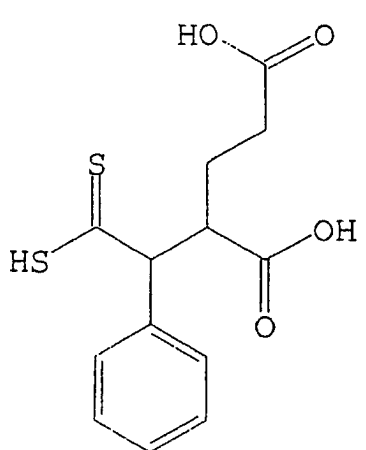
[0147] Die Strukturen einiger repräsentativer Verbindungen der Formel I sind im Folgenden angegeben:

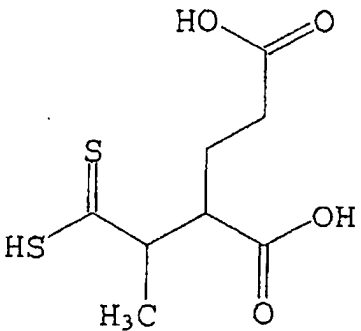
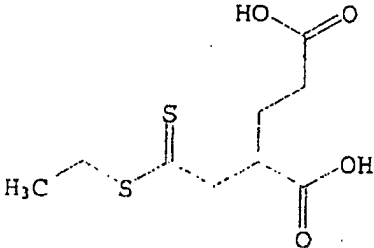
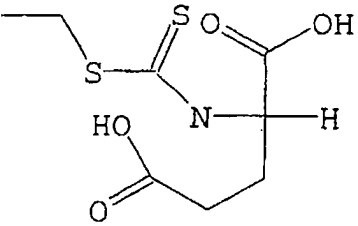
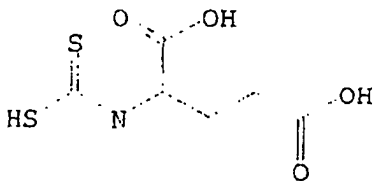
Struktur	Name
	2-(2-Sulfanylpropyl)-pentandicarbonsäure
	2-[2-Methylsulfanyl]-3-phenylpropyl]pentandicarbonsäure

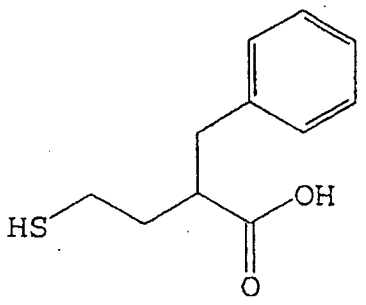
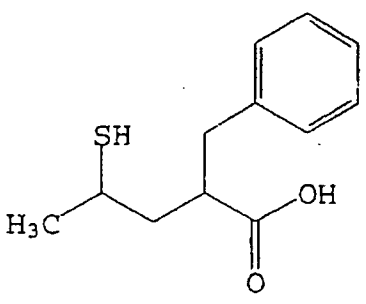
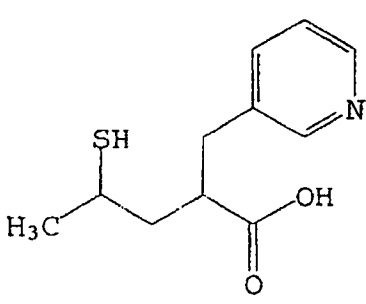
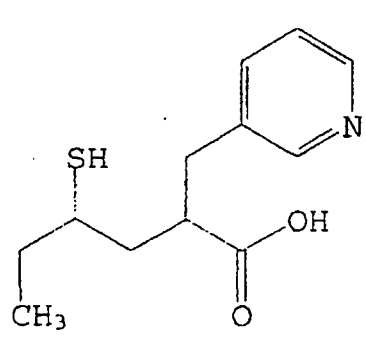
	2-[2-(Ethylsulfonyl)-ethyl]pentandicarbonsäure
	2-[1-Benzyl-2-(ethylsulfonyl)ethyl]pentandicarbonsäure
	2-(2-Sulfoethyl)pentandicarbonsäure

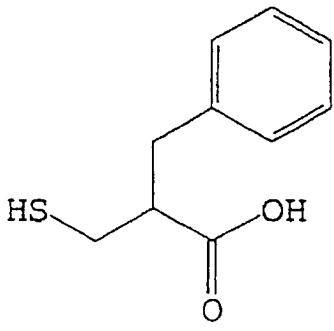
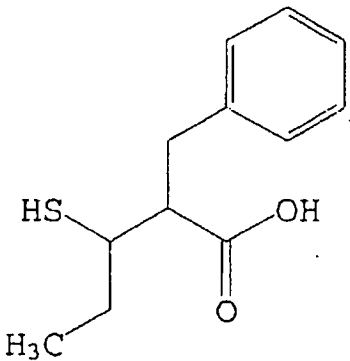
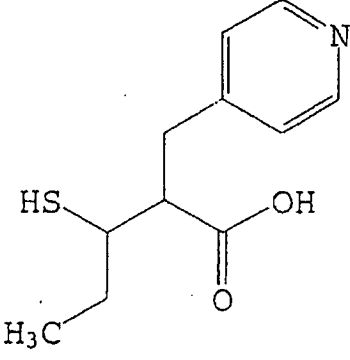
	2-(1-Benzyl-2-sulfoethyl)- pentandicarbonsäure
	2-(1-Ethyl-2-sulfo- propyl)pentandicarbonsäure
	2-(1-Phenyl-2-sulfo-butyl)- pentandicarbonsäure

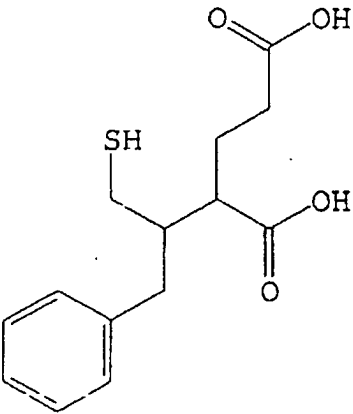
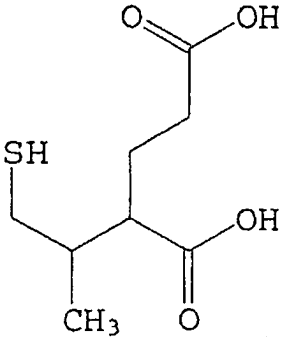
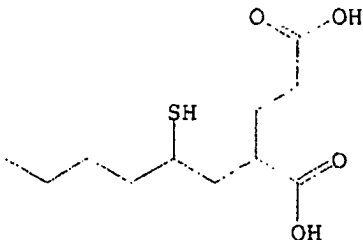
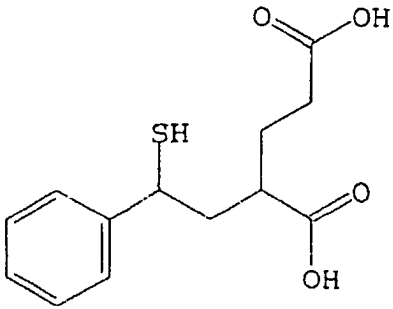
 <chem>CCS(=O)CC(C(=O)O)C(C(=O)O)Cc1ccccc1</chem>	2-[2-(Ethylsulfonyl)-1-phenylethyl]pentandicarbonsäure
 <chem>CC(C(=O)O)C(C(=O)O)CC(S(=O)(=O)O)C</chem>	2-[1-(Sulfomethyl)-propyl]pentandicarbonsäure
 <chem>CC(C(=O)O)C(C(=O)O)CC(S(=O)(=O)O)C(C)Cc1ccccc1</chem>	2-(1-Phenyl-2-sulfo-propyl)pentandicarbonsäure

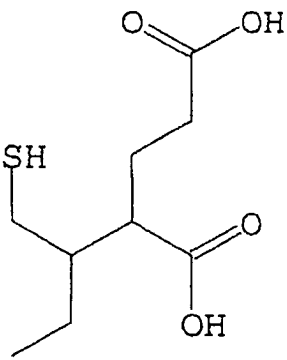
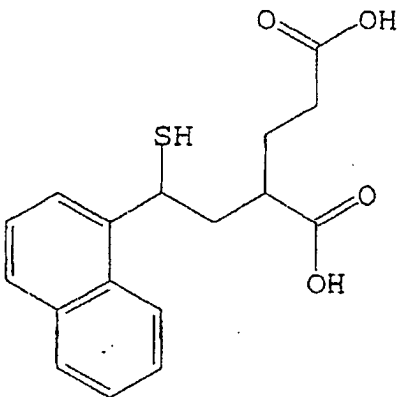
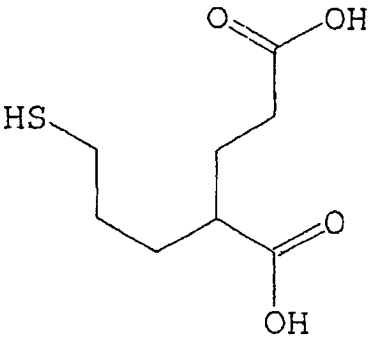
 <chem>OS(=O)(=O)CCCC(=O)O</chem>	2-(Dithiocarboxymethyl)- pentandicarbonsäure
 <chem>OS(=O)(=O)CCCC(=O)O</chem>	2-(2-Dithiocarboxy-1- phenylethyl)pentan- dicarbonsäure
 <chem>OS(=O)(=O)CCCC(=O)O</chem>	2-[Dithiocarboxy(phenyl)- methyl]pentandicarbonsäure

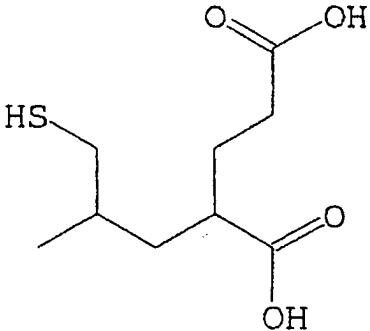
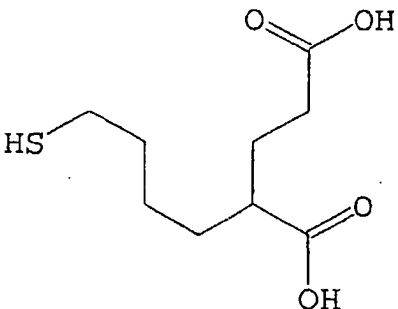
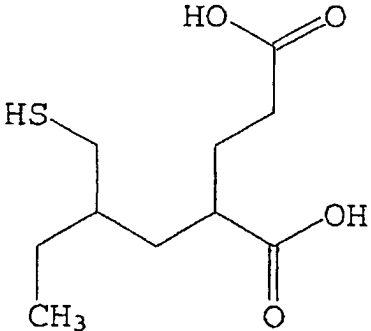
	2-(1-Dithiocarboxyethyl)- pentandicarbonsäure
	2-([Ethylthio(thio- carbonyl)]methyl)- pentandicarbonsäure
	2-[(Ethylsulfanyltio- carbonyl)amino]- pentandicarbonsäure
	2-[(Dithiocarboxy)amino]- pentandicarbonsäure

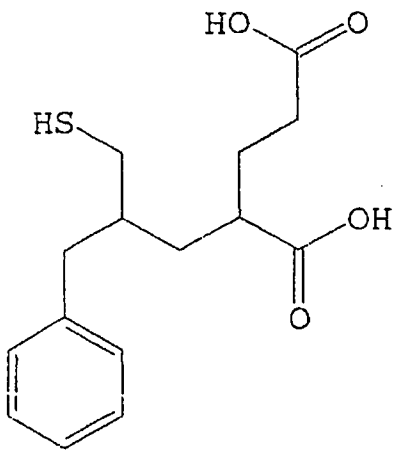
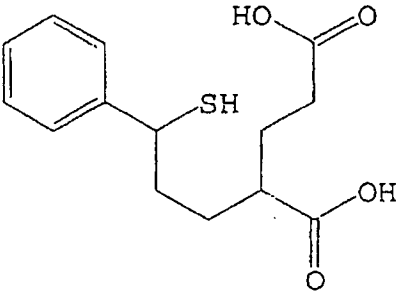
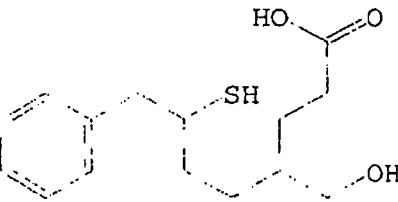
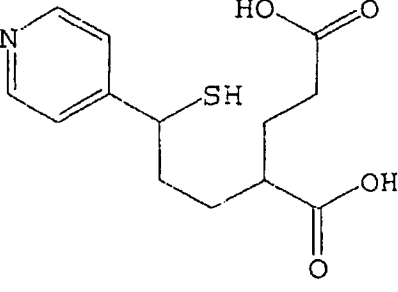
	2-Benzyl-4-sulfanyl- butansäure
	2-Benzyl-4-sulfanyl- pentansäure
	2-(3-Pyridylmethyl)-4- sulfanypentansäure
	2-(3-Pyridylmethyl)-4- sulfanylhexansäure

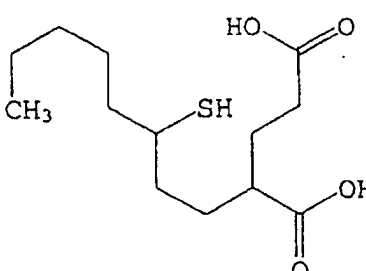
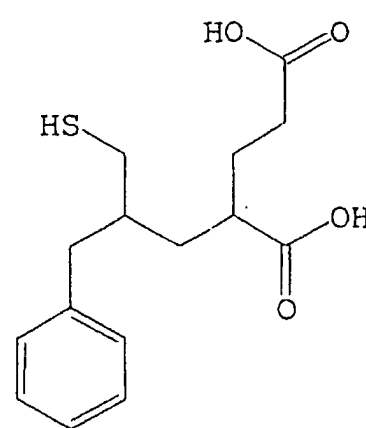
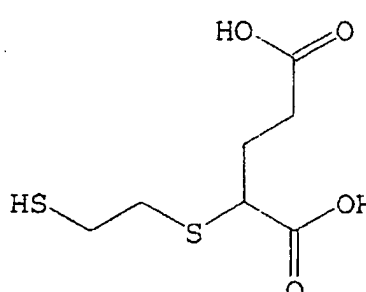
 <chem>OC(=O)C(CS)Cc1ccccc1</chem>	2-Benzyl-3-sulfanyl- propansäure
 <chem>OC(=O)C(CS)C(CC)Cc1ccccc1</chem>	2-Benzyl-3-sulfanyl- pentansäure
 <chem>OC(=O)C(CS)C(CC)Cc1cccnc1</chem>	2-(4-Pyridylmethyl)-3- sulfanypentansäure

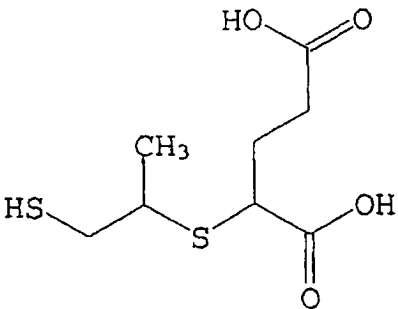
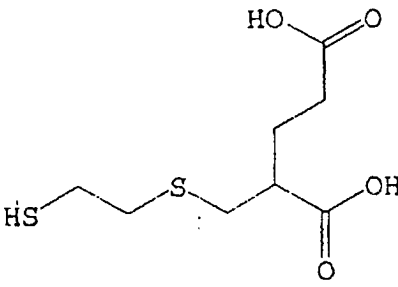
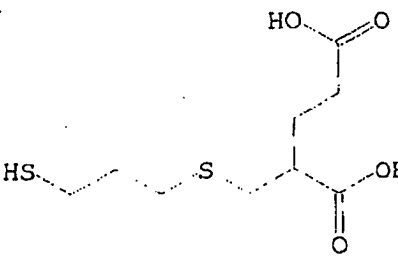
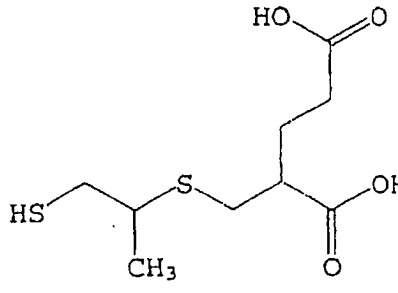
	2-(1-Benzyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure
	2-(1-Methyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure
	2-(2-Sulfanyloctyl)pentandicarbonsäure
	2-(2-Phenyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure

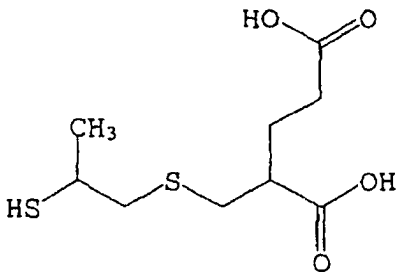
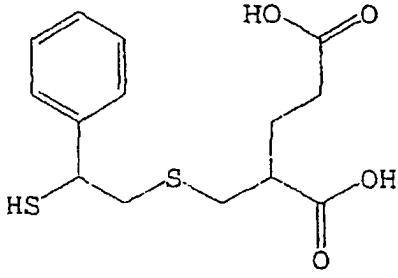
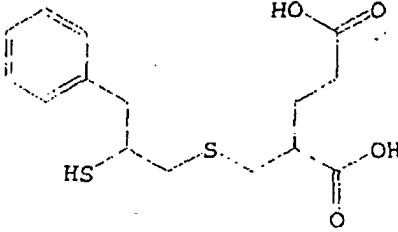
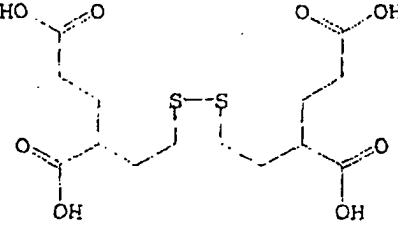
	2-(1-Ethyl-2-sulfanylethyl)- pentandicarbonsäure
	2-(2-Naphthyl-2-sulfanylethyl)- pentandicarbonsäure
	2-(3-Sulfanylpropyl)- pentandicarbonsäure

 <chem>CC(CS)CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)-pentandicarbonsäure
 <chem>CCCCSCC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	2-(4-Sulfanylbutyl)-pentandicarbonsäure
 <chem>CC(CS)CC(C(=O)O)CC(=O)O</chem>	2-[2-(Sulfanylmethyl)-butyl]pentandicarbonsäure

	2-[3-Sulfanyl-2-(phenylmethyl)propyl]- pentandicarbonsäure
	2-(3-Sulfanyl-3-phenyl- propyl)pentandicarbonsäure
	2-(3-Sulfanyl-4-phenyl- butyl)pentandicarbonsäure
	2-[3-Sulfanyl-4-(4- pyridinyl)butyl]- pentandicarbonsäure

 <chem>CCCCC(CS)CCC(=O)O</chem>	2-(3-Sulfanyloctyl)- pentandicarbonsäure
 <chem>CCCC(=O)OCCSCC1=CC=CC=C1</chem>	2-[3-Sulfanyl-2-(phenylmethyl)propyl]- pentandicarbonsäure
 <chem>CCCC(=O)OCCSCC</chem>	2-[(2-Sulfanylethyl)- thio]pentandicarbonsäure

	2-[(2-Sulfanyl-1-methylethyl)thio]-pentandicarbonsäure
	2-[[2-Sulfanylethyl]-thio]methyl]pentandicarbonsäure
	2-[[3-Sulfanylpropyl)-thio]methyl]pentandicarbonsäure
	2-[[2-Sulfanyl-1-methylethyl)thio]methyl]-pentandicarbonsäure

	2-[[[(2-Sulfanylmethyl)-thio]methyl]pentandicarbonsäure
	2-[[[(2-Sulfanylmethyl-2-phenylethyl)thio]methyl]pentandicarbonsäure
	2-[[[(2-Sulfanylmethyl-3-phenylpropyl)thio]methyl]pentandicarbonsäure
	2-[2-[(3,5-Dicarboxypentyl)dithio]ethyl]pentandicarbonsäure

[0148] Einige Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffzentren auf und sind somit befähigt, in der Form von optischen Isomeren sowie in der Form racemischer oder nicht-racemischer Mischungen von optischen Isomeren vorzuliegen. Die optischen Isomeren sind durch Auftrennung der racemischen Mischungen gemäß im Stand der Technik gut bekannter herkömmlicher Verfahren, z.B. durch Bildung von diastereoisomeren Salzen durch Behandlung mit einer optisch aktiven Säure oder Base erhältlich. Beispiele geeigneter Säuren sind Wein-, Diacetylwein-, Dibenzoylwein-, Ditoluoylwein- und Kampfersulfonsäure, worauf die Mischung der Diastereoisomeren durch Kristallisation und anschließende Freisetzung der optischen aktiven Basen aus diesen Salzen aufgetrennt wird. Ein anderes Verfahren zur Auftrennung von optischen Isomeren betrifft die Verwendung einer chiralen Chromatografie-Säule, die optimal ausgewählt wird, um die Auftrennung der Enantiomeren zu maximieren. Noch ein weiteres verfügbares Verfahren betrifft die Synthese kovalenter diastereoisomerer Moleküle, z.B. von Estern, Amiden, Acetalen, Keta-

len und dgl., durch Reaktion der in den erfindungsgemäßen Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen eingesetzten Verbindungen mit einer optisch aktiven Säure in aktivierter Form, mit einem optisch aktiven Diol oder mit einem optisch aktiven Isocyanat. Die synthetisierten Diastereoisomeren können mit herkömmlichen Verfahren wie mit Chromatografie, Destillation, Kristallisation oder mit Sublimation und dann durch Hydrolyse aufgetrennt werden, um die enantiomere reine Verbindung zu ergeben. In einigen Fällen ist die Hydrolyse zur optisch aktiven Stammарznei vor der dosierten Verabreichung an den Patient nicht notwendig, da sich die Verbindung als Vorarznei verhalten kann. Die optisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind ebenso durch Verwendung optisch aktiver Ausgangsmaterialien erhältlich.

[0149] Es ist selbstverständlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen optische Isomere sowie racemische und nicht-racemische Mischungen umfassen.

[0150] Wie weiter unten in größerem Detail noch diskutiert wird, besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedene pharmakologische und pharmazeutische Eigenschaften. Insbesondere inhibieren die erfindungsgemäßen Verbindungen die NAALADase-Enzymaktivität. Es wird postuliert, dass durch Inhibierung der NAALADase-Enzymaktivität die erfindungsgemäßen Verbindungen die präsynaptische Freisetzung von Glutamat regulieren und steuern, das während einer Neurodegeneration auftritt.

[0151] Die erfindungsgemäßen Verbindungen schützen auch vor Neurodegeneration in in vitro- sowie in in vivo-Lebewesenmodellen. Mehrere erfindungsgemäße Verbindungen haben sich als neuroprotektiv in Gewebekultur-Modellen von Ischämie erwiesen, als sie sowohl vor als auch nach einer Ischämie verabreicht wurden. Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen ergeben signifikante neuroprotektive Effekte, wenn sie bis zu 60 Minuten nach der ischämischen Schädigung im in vitro-Modell verabreicht werden.

[0152] Außerdem ist bei einigen der erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt worden, dass sie einen signifikanten Schutz in einem in vivo-Ratten-MCAO-Schlaganfall-Modell ergeben und Schutzwirkung zeigen, wenn sie 60, 120, 180 und 360 Minuten nach der Ischämie verabreicht werden. In solchen Fällen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirkungsvoll zur Behandlung eines Schlaganfalls bei einem Lebewesen, wenn sie mehr als 60, mehr als 120, mehr als 180 und sogar mehr als 360 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht werden. Der Fachmann würde von solchen Verbindungen erwarten, dass sie gleich, wenn nicht sogar mehr wirkungsvoll sind, wenn sie innerhalb 60 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht werden. Gleichfalls sollte von Verbindungen, die wirkungsvoll zur Behandlung des Schlaganfalls sind, wenn sie mehr als 360 Minuten nach Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht werden, erwartet werden, dass sie Verbindungen darstellen, die auch wirkungsvoll sind, wenn sie zu jeder Zeit vor den 360 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht werden. Zusätzlich zum Neuroschutz ist es möglich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen wirkungsvoll zur Behandlung eines Schlaganfalls sind, indem sie eine Rückgewinnung von Verhaltensfunktionen nach dem Schlaganfall ergeben.

[0153] Somit betrifft die vorliegende Erfindung ferner eine Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, die zur Behandlung von Schlaganfall in einem Säuger wirkungsvoll ist, wenn sie mehr als 60 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht wird.

[0154] Vorzugsweise ist die Verbindung zur Behandlung des Schlaganfalls in einem Säuger wirkungsvoll, wenn sie mehr als 120 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht wird, noch bevorzugter ist die Verbindung zur Behandlung des Schlaganfalls in einem Säuger wirkungsvoll, wenn sie mehr als 180 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht wird. Am meisten bevorzugt ist die Verbindung zur Behandlung des Schlaganfalls in einem Säuger wirkungsvoll, wenn sie mehr als 360 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht wird.

Pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung

[0155] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend:

- (i) eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I; und
- (ii) einen pharmazeutisch zulässigen und geeigneten Träger.

[0156] Bevorzugt ist die Verbindung der Formel I in einer wirksamen Menge zum Inhibieren der NAALADase-Enzymaktivität, zum Behandeln einer Glutamat-Abnormität, zum Bewirken einer neuronalen Aktivität, zum Behandeln einer zwanghaften Störung, zum Behandeln einer Prostata-Krankheit oder zum Inhibieren von Angiogenese in einem Säuger vorhanden.

[0157] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind oben dargelegt.

Verfahren der vorliegenden Erfindung

Verfahren zur Inhibierung der NAALADase-Enzymaktivität

[0158] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Inhibierung der NAALADase-Enzymaktivität in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht.

Verfahren zur Behandlung einer Glutamat-Abnormität

[0159] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer Glutamat-Abnormität in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht.

[0160] Die Glutamat-Abnormität kann jede Krankheit, Störung oder Bedingung sein, bei denen Glutamat eine Rolle spielt, einschließlich pathologischer Bedingungen, bei denen erhöhte Glutamat-Spiegel involviert sind. Beispiele von Glutamat-Abnormitäten schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Epilepsie, Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS), Huntington-Krankheit, Schizophrenie, akuten Schmerz, chronischen Schmerz, Ischämie, periphere Neuropathie (einschließlich diabetischer Neuropathie), traumatische Gehirnverletzungen und körperliche Schädigungen am Rückgrat ein. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist die Glutamat-Abnormität aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Ischämie, Schlaganfall, Parkinson-Krankheit, Amyotropher Lateraler Sklerose (ALS) und aus Rückenmarkverletzungen.

[0161] Obwohl nicht auf eine besondere Theorie eingeschränkt, wird davon ausgegangen, dass die Verbindungen der Formel I den Glutamat-Spiegel durch Einwirkung auf eine Speicherform von Glutamat moduliert, welche, als Hypothese, stromaufwärts der durch den NMDA-Rezeptor mediierten Effekte vorliegt.

[0162] Die Eigenschaften der funktionellen Thiol-Gruppen zum Abfangen freier Radikale können ebenfalls zum Wirkvermögen der Verbindungen beitragen. Fänger freier Radikale haben eine Rolle in verschiedenen Typen von akuten und chronischen pathologischen Bedingungen im Hirn- und Neuralgewebe gespielt. Neue Studien zeigen, dass Fänger freier Radikale neuroprotektive Effekte bei zerebraler Ischämie-Reperfusion, erregungstoxischer Aminosäure-Hirnverletzung, mitochondrialer Fehlfunktion, Diabetes, diabetischer Neuropathie, angeborenen Metabolismusfehlern und bei weiteren Ursachen akuter oder chronischer Schädigungen des Hirn- oder Neuralgewebes zeigen und ergeben; siehe Krishan et al., Pharmacological Research, Band 37, Nr. 1, S. 23-9 (Januar 1998); Noda et al., Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology, Band 96, Nr. 2, S. 125-36 (Mai 1997); Anderson et al., Canadian Journal of Cardiology, Band 12, Nr. 10, S. 1099-104 (Oktober 1996); Mizuno et al., General Pharmacology, Band 30, Nr. 4, S. 575-8 (April 1998); de la Torre et al., Brain Research, Band 779, Nr. 1-2, S. 285-8 (Januar 1998); Yuki et al., Molecular and Chemical Neuropathology, Band 32, Nr. 1-3, S. 123-8 (September bis Dezember 1997); Yamamoto et al., Brain Research, Band 762, Nr. 1-2, S. 240-2 (11. Juli 1997). Demgemäß könnten die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders wirkungsvoll zur Behandlung von Störungen im Gehirn sein, bei denen Verletzungen durch freie Radikale involviert sind.

Verfahren zur Behandlung zwanghafter Störungen

[0163] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer zwanghaften Störung, wobei man einem Patient, der einer solchen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge der Verbindung der Formel I verabreicht.

[0164] Die zwanghafte Störung kann jede Störung sein, die durch ein unwiderstehbares impulsives Verhalten gekennzeichnet ist. Beispiele zwanghafter Störungen, die mit den Verfahren der vorliegenden Verfahren handelbar sind, schließen Drogenabhängigkeit, Essstörungen, pathologisches Spielen, ADD und Tourette-Syndrom ein.

[0165] Vorrangig wird die zwanghafte Störung durch eine Drogenabhängigkeit dargestellt. Allgemein eingenommene Drogen mit Potenzial zur Abhängigkeit schließen CNS-Depressiva (Opiate, Synthese-Narkotika, Barbiturate, Glutethimid, Methyprylon, Ethchlorvynol, Methaqualon, Alkohol), Anxiolytika (Diazepam, Chlordiazepoxid, Alprazolam, Oxazepam, Temazepam), Stimulanzien (Amphetamin, Methamphetamin, Kokain) und Halluzinogene (LSD, Meskalin, Peyote, Marihuana) ein.

[0166] Noch bevorzugter ist die erfindungsgemäß behandelbare Drogen-Abhängigkeit eine Alkohol-, Nikotin-, Heroin- oder Kokainabhängigkeit.

Verfahren zum Bewirken neuronaler Aktivitäten

[0167] Die Erfinder haben auch herausgefunden, dass die Inhibierung von NAALADase die Nervenregeneration und Myelinbildung begünstigt.

[0168] Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung ferner ein Verfahren zum Bewirken einer neuronalen Aktivität bei einem Säuger, wobei man eine wirksame Menge der Verbindung der Formel I dem Säuger verabreicht.

[0169] Die neuronale Aktivität, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bewirkt wird, kann aus der Gruppe ausgewählt sein, bestehend aus:

Stimulierung geschädigter Neuronen, Förderung neuronaler Regeneration, Verhinderung und Vorbeugung einer Neurodegeneration und aus der Behandlung neurologischer Störungen.

[0170] Beispiele der neurologischen Störungen, die mit den Verfahren der vorliegenden Erfindung behandelbar sind, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein: Trigeminalneuralgie; glossopharyngeale Neuralgie; Bell's Palsy; Myasthenie gravis; Muskeldystrophie; amyotrophe laterale Sklerose; fortschreitende Muskelatrophie; fortschreitende bulbare vererbte Muskelatrophie; herniierte, gebrochene oder vorgefallene wirbellose Scheiben-Syndrome; cervikale Spondylose; Plexus-Störungen; thorakische Ausfluss-Destruktionssyndrome; periphere Neuropathien wie die durch Blei, Dapson (4,4'-Diaminodiphenylsulfon, DADPS), Ticks, Porphyrin oder durch das Guillain-Barré-Syndrom verursachten; Alzheimer-Krankheit; und Parkinson-Krankheit.

[0171] Das erfindungsgemäße Verfahren ist besonders nutzbringend zur Behandlung einer neurologischen Störung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: peripherer Neuropathie, verursacht durch körperliche Verletzung oder Krankheitsstatus, traumatischer Hirnverletzung, körperlicher Schädigung des Rückenmarks, Schlaganfall im Zusammenhang mit einer Hirnschädigung, Demyelinierkrankheiten und aus neurologischen Störungen, die eine Neudegeneration betreffen. Beispiele von Demyelinierkrankheiten schließen multiple Sklerose und periphere Demyelinierkrankheit wie periphere Neuropathien und Charcot-Marie-Zahnkrankheit ein. Beispiele neurologischer Störungen, die eine Neurodegeneration betreffen, schließen Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und amyotrophe laterale Sklerose (ALS) ein.

Verfahren zur Behandlung einer Prostata-Krankheit

[0172] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer Prostata-Krankheit bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I verabreicht.

[0173] In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren wird die Prostata-Krankheit durch Prostatakrebs wie Adenokarzinome und metastatische Krebsarten der Prostata oder durch eine Bedingung dargestellt, die durch ein abnormes Wachstum prostaticher Epithelialzellen wie bei gutartiger prostaticher Hyperplasie gekennzeichnet ist.

Verfahren zur Krebsbehandlung

[0174] Zusätzlich zu Prostatakrebs, schließen weitere Formen von Krebs, die mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein: ACTH-erzeugende Tumoren, akute lymphozytische Leukämie, akute nicht-lymphozytische Leukämie, Krebs der Nierenrinde, Blasenkrebs, Hirnkrebs, Brustkrebs, Hals/Rachenkrebs, chronische lymphozytische Leukämie, chronische myelozytische Leukämie, colorectalen Krebs, kutane T-Zell-Lymphome, endometrialen Krebs, esophagealen Krebs, Ewing-Sarkome, Gallenblasenkrebs, Haarzell-Leukämie, Kopf- und Nackenkrebs, Hodgkin-Lymphome, Kaposi-Sarkome, Nierenkrebs, Leberkrebs, Lungenkrebs (kleine und/oder nicht kleine Zellen), bösartigen peritonealen Ausfluss, bösartigen Brustfellausfluss, Melanome, Mesotheliome, multiple Myelome, Neuroblastome, Nicht-Hodgkin-Lymphome, Knochensarkome, Eierstockkrebs, Eierstock(Keimzell)krebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Peniskrebs, Retinoblastome, Hautkrebs, Weichgewebe-Sarkome, schuppige Zellkarzinome, Magenkrebs, Hodenkrebs, Schilddrüsenkrebs, trophoblastische Neoplasmen, Gebärmutterkrebs, Vaginalkrebs, Krebs der Schamhaut und Wilm-Tumor.

[0175] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind besonders nutzbringend zur Behandlung eines

Krebses von Geweben, wo NAALADase-Enzyme verweilen. Solche Gewebe schließen die Prostata sowie das Gehirn, die Niere und die Hoden ein.

Verfahren zur Behandlung eines Schlaganfalls

[0176] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung eines Schlaganfalls bei einem Säuger, wobei man eine wirksame Menge einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, dem Säuger mehr als 60 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht.

[0177] Vorzugsweise wird die Verbindung dem Säuger mehr als 180 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht.

[0178] Bevorzugter wird die Verbindung dem Säuger mehr als 360 Minuten nach dem Einsetzen des Schlaganfalls verabreicht.

[0179] Beispiele der Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, Verbindungen der Formel I ein.

Verfahren zur Inhibierung von Angiogenese

[0180] Die hier auftretenden Erfinder haben in unerwarteter Weise herausgefunden, dass NAALADase-Inhibitoren die Angiogenese in Geweben, die NAALADase enthalten, zu beeinflussen vermögen. Frühere Forschung zeigte, dass NAALADase in synaptischen Plasmamembranen angereichert vorliegt und in erster Linie an Neural- und Nierengewebe lokalisiert ist. NAALADase ist auch in Geweben der Prostata und der Hoden aufgefunden worden. Außerdem haben frühere Erkenntnisse ergeben, dass NAALADase in der Neovaskulatur (Gefäßneubildung) vorhanden ist. Da ferner NAALADase weiterhin in weiteren Geweben des Körpers entdeckt werden wird, werden NAALADase-Inhibitoren höchstwahrscheinlich ebenfalls ein Wirkvermögen zur Inhibierung einer Angiogenese in diesen Geweben zeigen und ergeben.

[0181] Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Inhibierung von Angiogenese in einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirkungsvolle Menge eines NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0182] Angiogenese kann notwendig zur Fruchtbarkeit oder Metastase von Krebstumoren sein oder im Zusammenhang mit einer Angiogen-abhängigen Krankheit stehen. Somit schließt die Angiogen-abhängige Krankheit, die mit den erfindungsgemäßen Verfahren behandelbar ist, ohne darauf eingeschränkt zu sein, rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre Krankheiten, neovaskuläre Krankheiten des Auges, periphere vaskuläre Störungen und krebsartiges Tumorwachstum, Eindringen und Metastase ein.

[0183] Die erfindungsgemäßen Verfahren sind besonders nutzbringend zur Inhibierung einer Angiogenese in kebsartigen Tumoren von Geweben, wo NAALADase-Enzyme verweilen. Solche Gewebe schließen, ohne aber darauf eingeschränkt zu sein, das Hirn, die Niere, die Prostata, die Hoden sowie Blutgefäße ein.

Verfahren zur Schmerzbehandlung

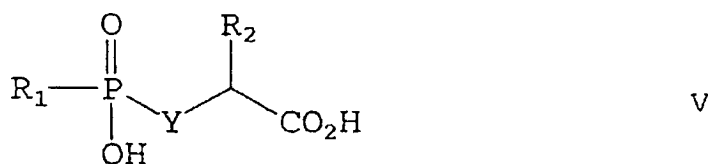
[0184] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirksame Menge eines NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0185] NAALADase-Inhibitoren sind besonders wirkungsvoll zur Blockierung der Toleranz gegenüber Morphin und zur Verringerung der zur Schmerzbehandlung nötigen Menge von Morphin.

[0186] Beispiele der Schmerzen, die mit den erfindungsgemäßen Verfahren behandelbar sind, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, akute, chronische, Krebs-, Verbrennungs-, Schnitt-, Entzündungs-, diabetische neuropatische und Rückenschmerzen ein.

[0187] Ein bevorzugter NAALADase-Inhibitor ist eine Verbindung der Formel I, von denen Beispiele oben angegeben sind.

[0188] Ein weiterer bevorzugter NAALADase-Inhibitor ist eine Verbindung der Formel V:



oder ein pharmazeutisch zulässiges und geeignetes Äquivalent, worin gilt:

Y CR₃R₄, NR₅ oder O;

R₁ ist aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₉-Alkyl, C₂₋₉-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Ar, COOR, NR₆R₇ und aus OR, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Halo, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₉-Alkoxy, C₂₋₉-Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, COOR, NR₆R₇ und aus Ar;

R₂ ist aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Ar, Halo und aus Carboxy, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Halo, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₉-Alkoxy, C₂₋₉-Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, NR₆R₇ und aus Ar;

R₃ und R₄ sind, unabhängig von einander, Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl;

R₅ ist Wasserstoff oder C₁₋₃-Alkyl;

R, R₆ und R₇ sind, unabhängig von einander, aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, C₁₋₉-Alkyl, C₂₋₉-Alkenyl, C₃₋₉-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl und aus Ar, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Halo, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₉-Alkoxy, C₂₋₉-Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und aus Ar; und

Ar ist aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 4-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyryl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl und aus Phenyl, worin das genannte Ar unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert ist, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Halo, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, Carboxy und aus NR₁R₂.

[0189] Bevorzugt ist Y CH₂.

[0190] Noch bevorzugter gilt, dass, wenn Y CH₂ ist, R₂ dann -(CH₂)₂COOH ist.

[0191] Am meisten bevorzugt gilt, dass, wenn Y CH₂ und R₂-(CH₂)₂COOH sind, R₁ dann Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Benzyl, Phenyl oder OR ist, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Benzyl- und Phenylreste unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus Carboxy, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₅₋₇-Cycloalkenyl, Halo, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋₆-Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy, NR₆R₇, Benzyl und aus Phenyl.

[0192] Bevorzugte Verbindungen der Formel V sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus:

- 2-(Phosphonomethyl)pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(2-Carboxyethyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[(Benzylhydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[(Phenylhydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(Hydroxy)phenylmethyl]hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[(Butylhydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(3-Methylbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(3-Phenylpropyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(4-Fluorphenyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[(Methylhydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[(Phenylethylhydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(4-Methylbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(4-Fluorbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(4-Methoxybenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;
- 2-[[[(3-Trifluormethylbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure;

2-[[4-Trifluormethylbenzyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Fluorbenzyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure; und aus pharmazeutisch zulässigen und geeigneten Äquivalenten.

[0193] Bevorzugter ist die Verbindung der Formel V 2-[[[(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure oder ein pharmazeutisch zulässiges und geeignetes Äquivalent. Am meisten bevorzugt ist die Verbindung der Formel V ein Enantiomer oder eine Enantiomerangereicherte Mischung.

[0194] Repräsentative Verbindungen der Formel V, worin R_1 mit COOR substituiert ist, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein

(2-[[[(2-Carboxypropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Carboxybutyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Carboxypentyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Carboxy-3-phenylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Carboxy-3-naphthylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Carboxy-3-pyridylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Benzoyloxycarbonyl-3-phenylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(2-Methoxycarbonyl-3-phenylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(3-Carboxy-2-methoxycarbonylpropyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(4-Carboxy-2-methoxycarbonylbutyl)hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure; und pharmazeutisch zulässige und geeignete Äquivalente.

[0195] Repräsentative Verbindungen der Formel V, worin R_1 mit NR_6R_7 substituiert ist, schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein:

2-[[[Benzyldiamino]benzyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[Carboxyamino]benzyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[Benzyldiamino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[Acetyldiamino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[Diphenyldiamino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[Phenyldiamino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(Phenylcarboxamido)methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(Phenylsulfonamido)methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(4-Fluorphenyl)amino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(4-Methoxyphenyl)amino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(4-Methylphenyl)amino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(4-t-Butylphenyl)amino]methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[(Thioformanilido)amino]benzyl)(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure;
 2-[[[1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1H-2-isoindolyl)methyl]hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure; und pharmazeutisch zulässige und geeignete Äquivalente.

[0196] Weitere NAALADase-Inhibitoren sind in US 5,672,592, 5,795,877, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817, in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist, und in WO 97/48 399, WO 97/48 400, WO 97/48 409 und in WO 98/53 812 zu finden.

[0197] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird der NAALADase-Inhibitor in Kombination mit Morphin verabreicht.

Verfahren zur Behandlung einer diabetischen Neuropathie

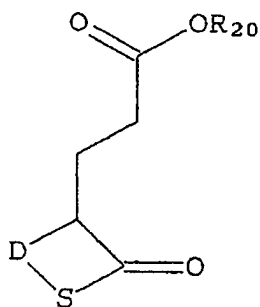
[0198] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Behandlung einer diabetischen Neuropathie bei einem Säuger, wobei man dem Säuger eine wirksame Menge eines NAALADase-Inhibitors verabreicht.

[0199] Beispiele geeigneter NAALADase-Inhibitoren sind oben angegeben.

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält

[0200] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, wobei man ein Thiolacton mit einem substituierten Ester zur Bil-

ung einer Verbindung der Formel VI reagieren lässt:



VI,

worin gilt:

D ist $(CR_{21}R_{22})_n$;

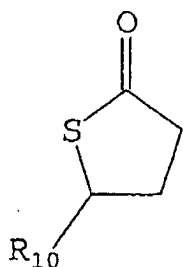
n ist 0, 1, 2, 3 oder 4; und

R_{20} , R_{21} und R_{22} sind unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem C_{1-9} -Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocycano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halo, Haloalkyl, Trifluormethyl oder aus Oxi, worin die genannten Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylreste unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert sind; und

Ar_1 ist ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest, welcher unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituent(en) substituiert ist.

[0201] Vorzugsweise umfasst das Verfahren ferner die Stufe zur Umsetzung der Verbindung der Formel VI mit einem Alkylierungsmittel, um ein Pentandicarbonsäure-Derivat zu bilden.

[0202] Bevorzugter weist das Thiolacton die Formel auf:



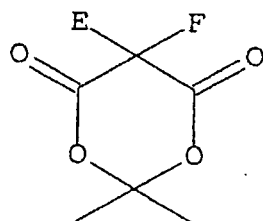
worin R_{10} wie oben definiert ist.

[0203] Am meisten bevorzugt ist der genannte Ester 3-(Brom)propionsäureethylester.

[0204] Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine saure Gruppe enthält, welches die Stufen umfasst, in denen man:

(i) Meldrumsäure mit einem schwefelhaltigen Reaktionsteilnehmer zur Reaktion bringt, um ein schwefelhaltiges Derivat der Meldrumsäure zu bilden, und man

(ii) das schwefelhaltige Meldrumsäure-Derivat mit einem Ester zur Reaktion bringt, um eine Verbindung der Formel VII zu bilden:



VII,

worin gilt:

E ist ein schwefelhaltiger Rest; und

F ist ein einen Propionsäureester enthaltender Rest.

[0205] Vorzugsweise umfasst das Verfahren ferner die Stufe, in der man die Verbindung der Formel VII funk-

tionell derivatisiert.

[0206] Noch bevorzugter ist der Thio-enthaltende Reaktionsteilnehmer 3-[(Triphenylmethyl)thio]propionsäure.

[0207] Am meisten bevorzugt ist der Ester 3-(Brom)propionsäuremethylester.

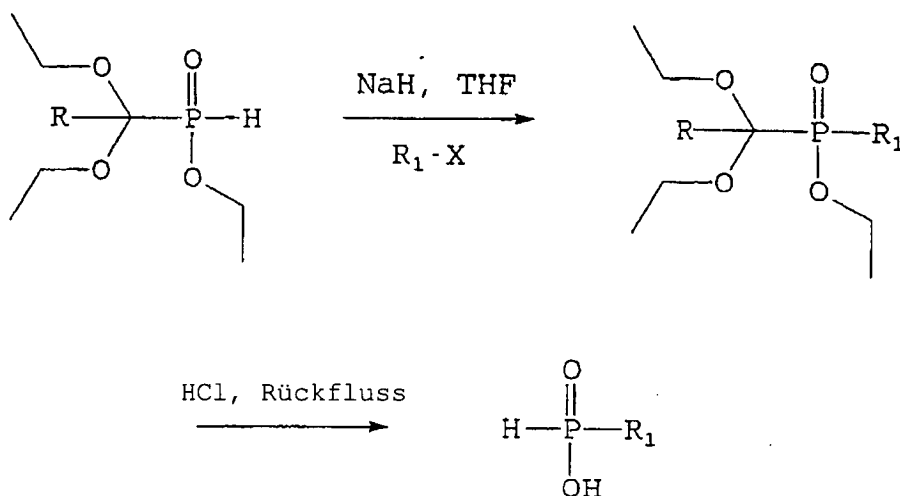
[0208] Die vorliegende Erfindung betrifft auch eine Verbindung, die mit einem jeden der obigen Verfahren hergestellt wird. Beispiele einer solchen Verbindung schließen Verbindungen der Formel I ein.

Synthese von NAALADase-Inhibitoren

[0209] Einige der NAALADase-Inhibitoren, die in den erfindungsgemäßen Behandlungsverfahren verwendet werden, können unmittelbar und ohne Weiteres mit Standardverfahren der organischen Chemie hergestellt werden, wobei die allgemeinen Synthesewege angewandt werden, dargestellt in US 5,672,592, 5,795,877, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817 und in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, für die die Erteilungsgebühr bereits gezahlt wurde, und in WO 97/48 399, WO 97/48 400, WO 97/48 409 und WO 98/53 812, deren gesamter Inhalt der entsprechenden Patente, Anmeldungen und Veröffentlichungen hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird.

[0210] NAALADase-Inhibitoren der Formel V sind unmittelbar und ohne Weiteres durch Standardverfahren der organischen Chemie herstellbar, wobei die allgemeinen Synthesewege zur Anwendung gelangen, die im Folgenden in den Schemata I bis IX dargestellt sind. Vorstufenverbindungen sind mit im Stand der Technik bekannten Verfahren herstellbar, wie den von Jackson et al., J. Med. Chem., Band 39, Nr. 2, S. 619-622 (1996), und Froestl et al., J. Med. Chem., Band 38, S. 3313-3331 (1995) beschriebenen.

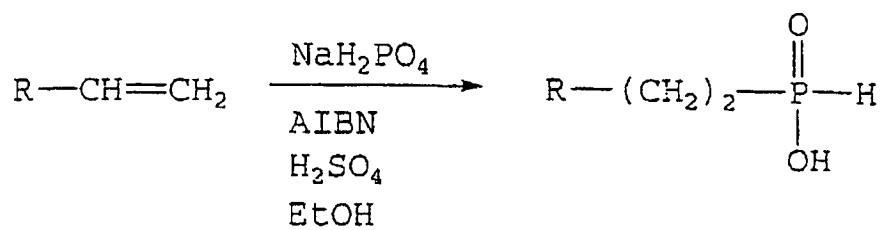
Schema I



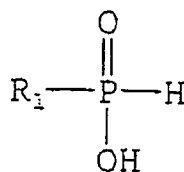
[0211] Verfahren zum Substituieren der Gruppen R sind im Stand der Technik bekannt. Weitere Verfahren zur Synthese von Phosphinsäureestern sind in J. Med. Chem., Band 31, S. 204-212 (1988) beschrieben und im folgenden Schema II dargestellt:

Schema II

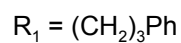
Verfahren A



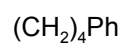
|||



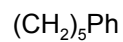
A.



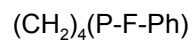
B.



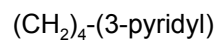
C.



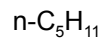
D.



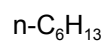
E.



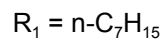
F.



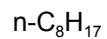
G.



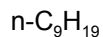
H.



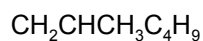
I.



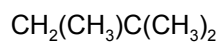
J.



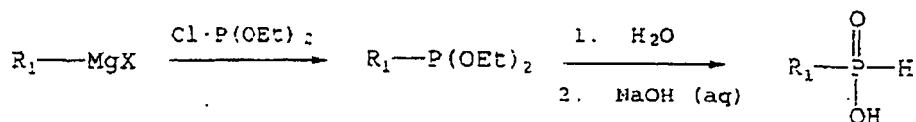
K.



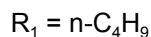
L.



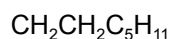
Verfahren B



N.

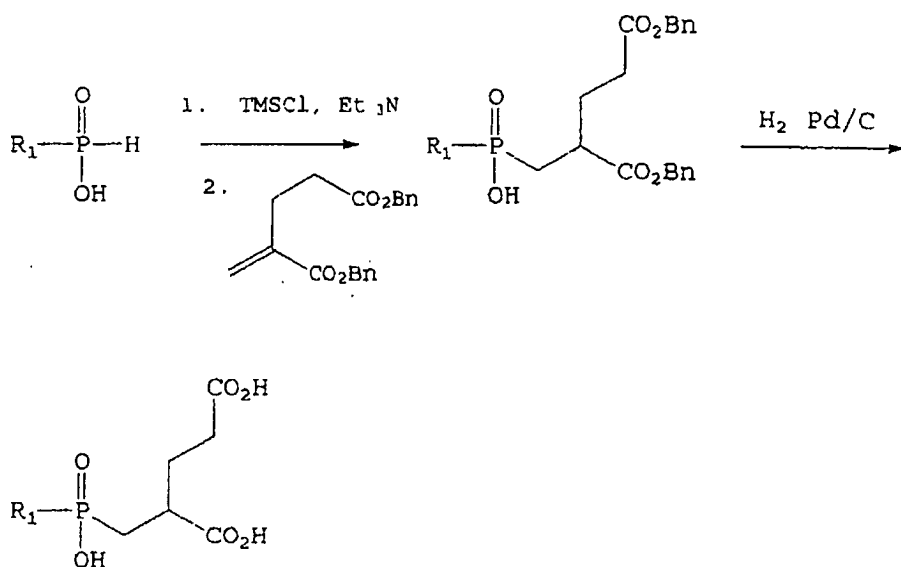


O.



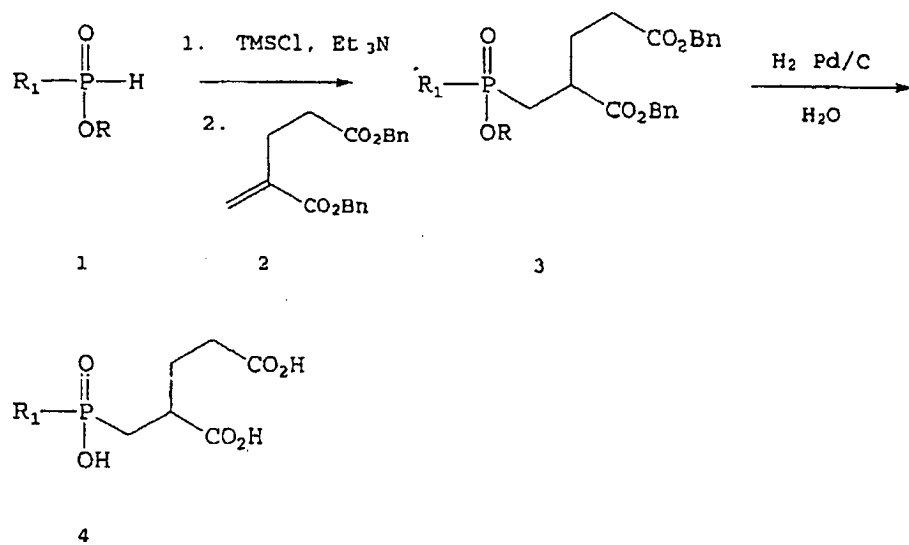
[0212] Mit den vorgenannten Phosphinsäureestern als Ausgangsverbindungen gibt es eine Vielzahl von Wegen zur Herstellung der Verbindungen der Formel V. Beispielsweise ist ein allgemeiner Weg in J. Med. Chem., Band 39, S. 619-622 (1996) beschrieben worden und im folgenden Schema III dargestellt:

Schema III

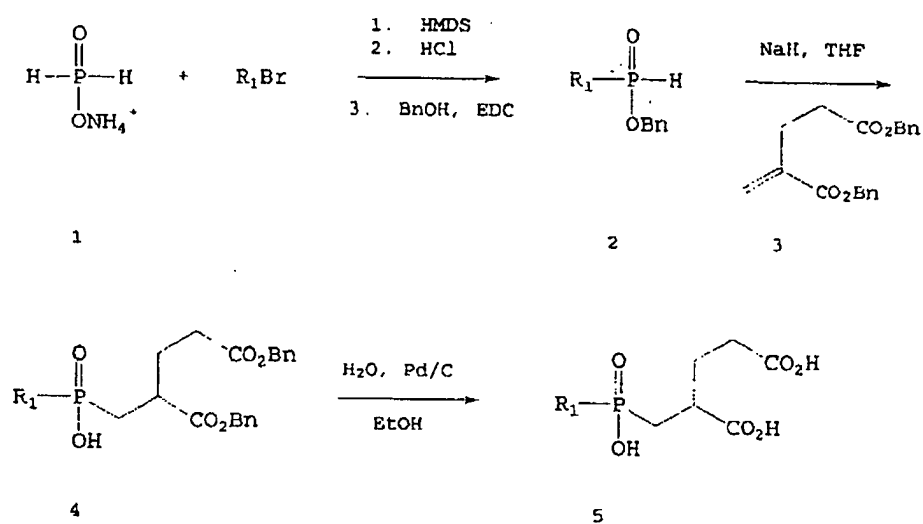


[0213] Weitere Wege zur Herstellung der Verbindungen der Formel V sind im folgenden Schema IV und V dargestellt. Schema IV und V zeigen das Ausgangsmaterial als Phosphinsäurederivat und die Gruppe R als jeden vernünftigen chemischen Substituent, der, ohne darauf eingeschränkt zu sein, die im Schema II und über die gesamte vorliegende Beschreibung hinweg aufgelisteten Substituenten einschließt.

Schema IV

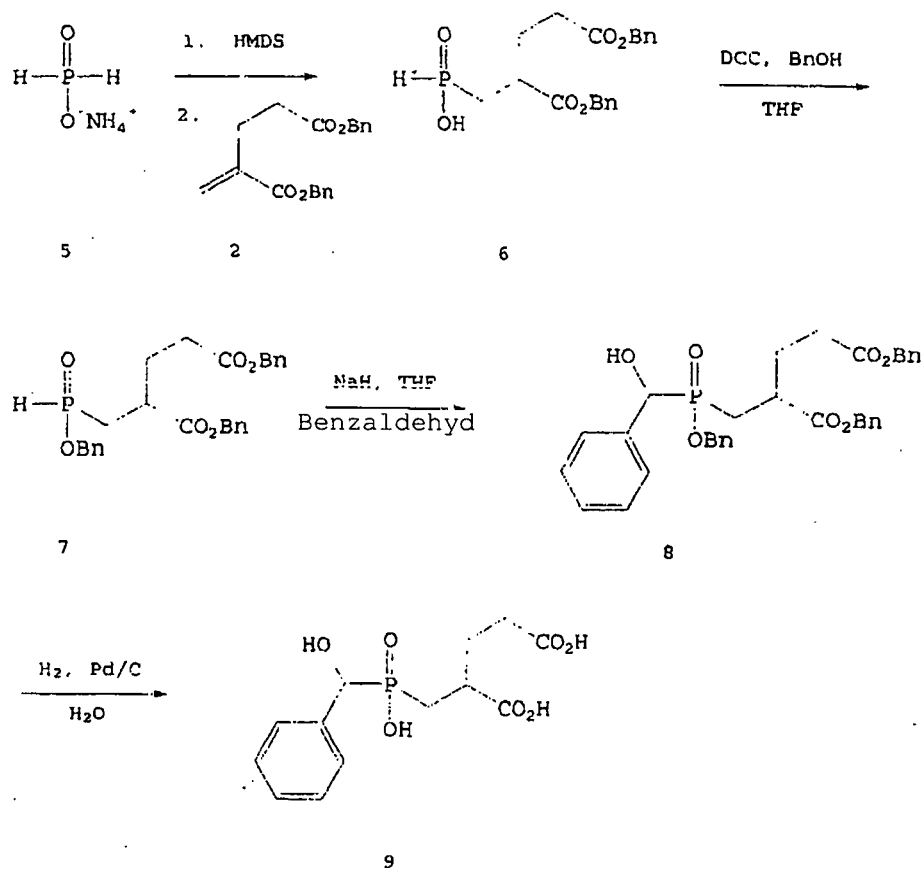


Schema V



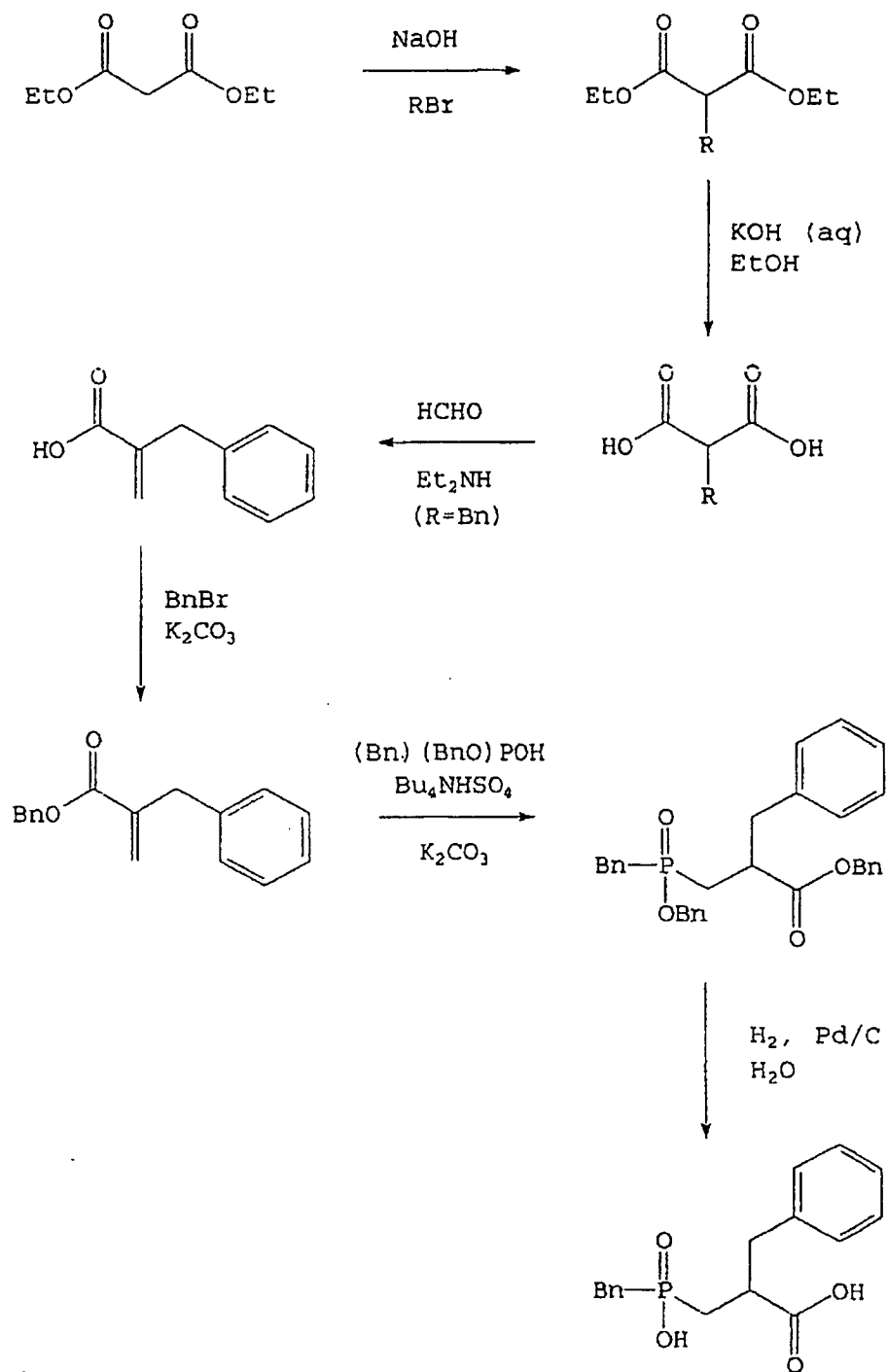
[0214] Ein weiterer Weg zur Herstellung der Verbindungen der Formel V ermöglicht eine aromatische Substitution an R₁ und ist im folgenden Schema VI dargestellt:

Schema VI



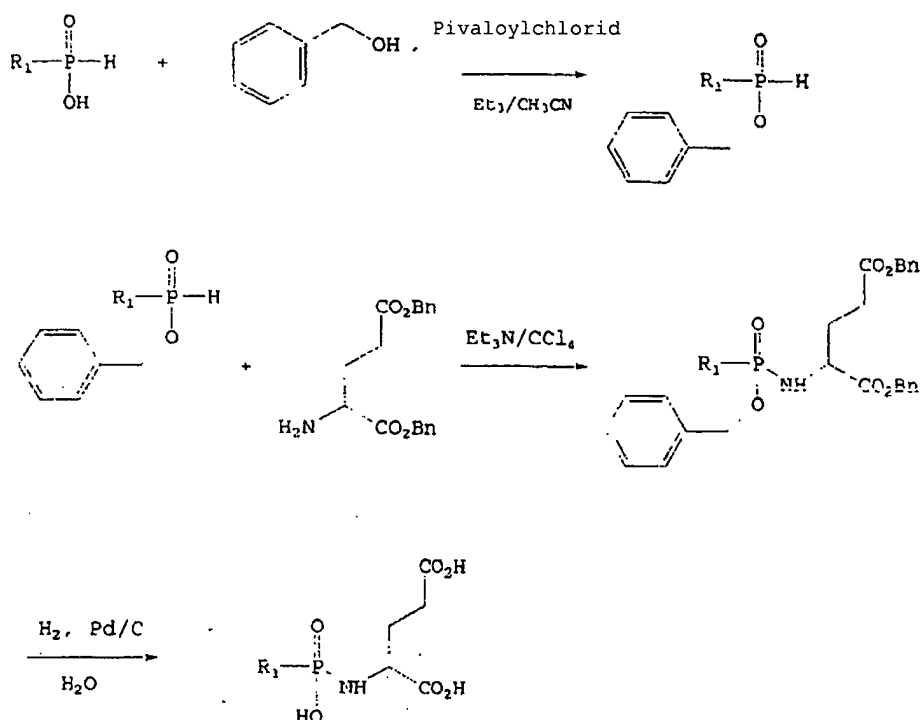
[0215] Ein weiterer Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel V ermöglicht eine aromatische Substitution an der R_2 -Position und ist im folgenden Schema VII dargestellt:

Schema VII



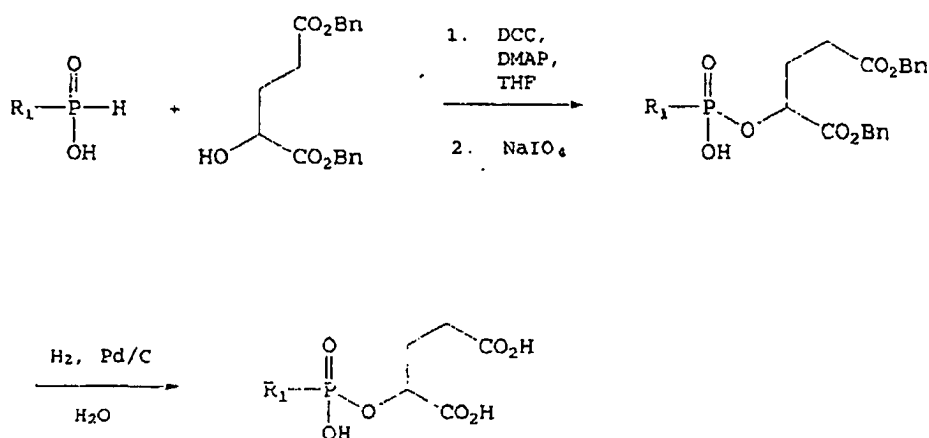
[0216] Ein weiterer Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel V, worin Y NR_5 ist, ist im folgenden Schema VIII dargestellt:

Schema VIII



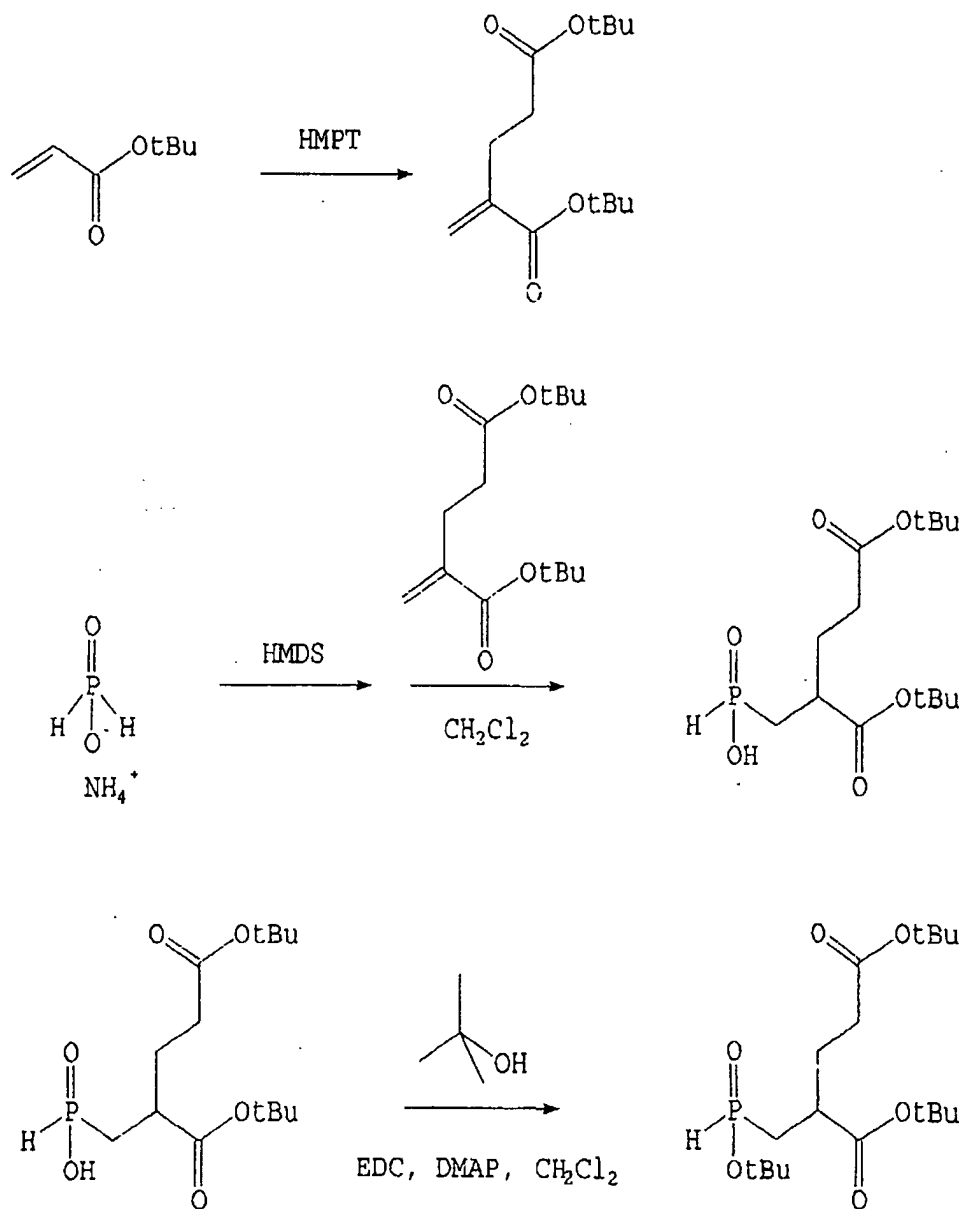
[0217] Ein weiterer Weg zur Herstellung der Verbindungen der Formel V, worin Y Sauerstoff ist, ist im folgenden Schema IX dargestellt:

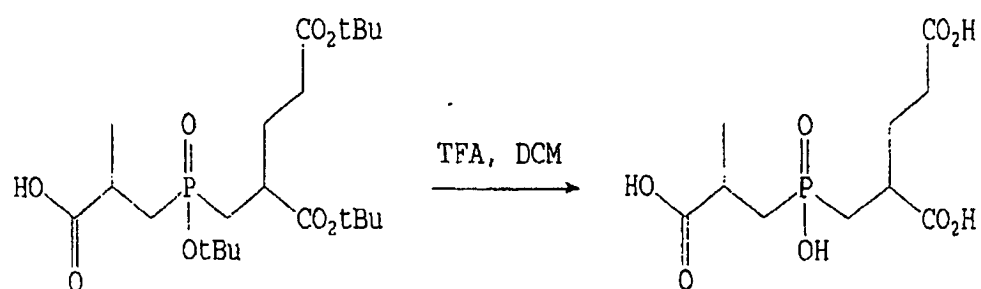
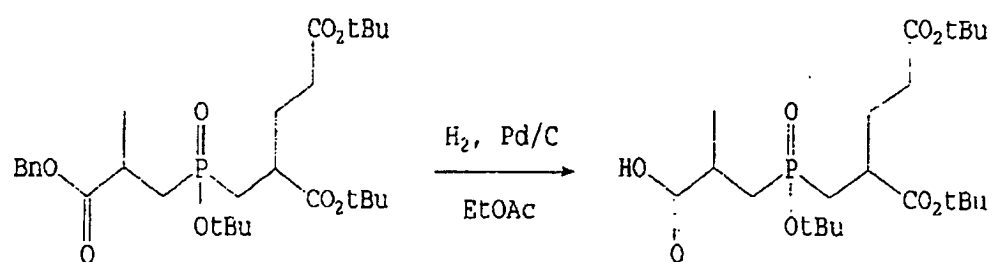
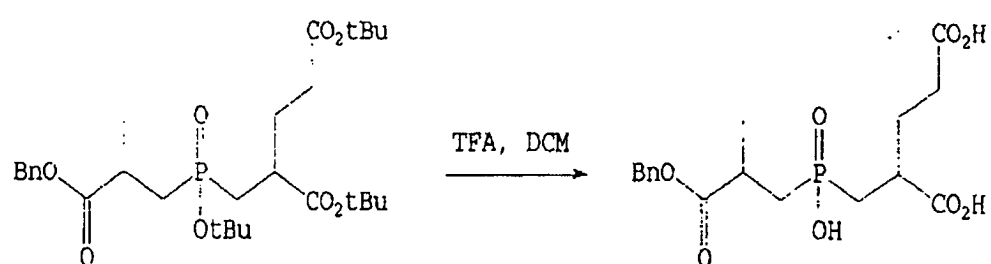
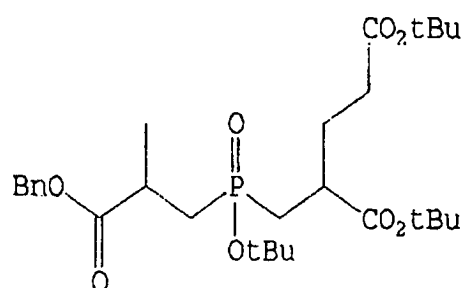
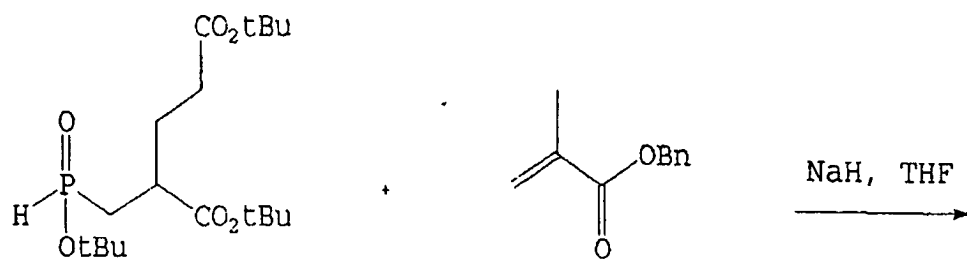
Schema IX



[0218] Die Verbindungen der Formel V, worin R_1 mit COOR substituiert ist, sind unmittelbar und ohne Weiteres durch Standardverfahren der organischen Chemie herstellbar, wobei die allgemeinen Synthesewege zur Anwendung gelangen, die im folgenden Schema X dargestellt sind. Die Vorstufenverbindungen können mit im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden, wie den von Jackson et al., J. Med. Chem., Band 39, Nr. 2, S. 619-622 (1996), und von Froestl et al., J. Med. Chem., Band 38, S. 3313-3331 (1995) beschrieben.

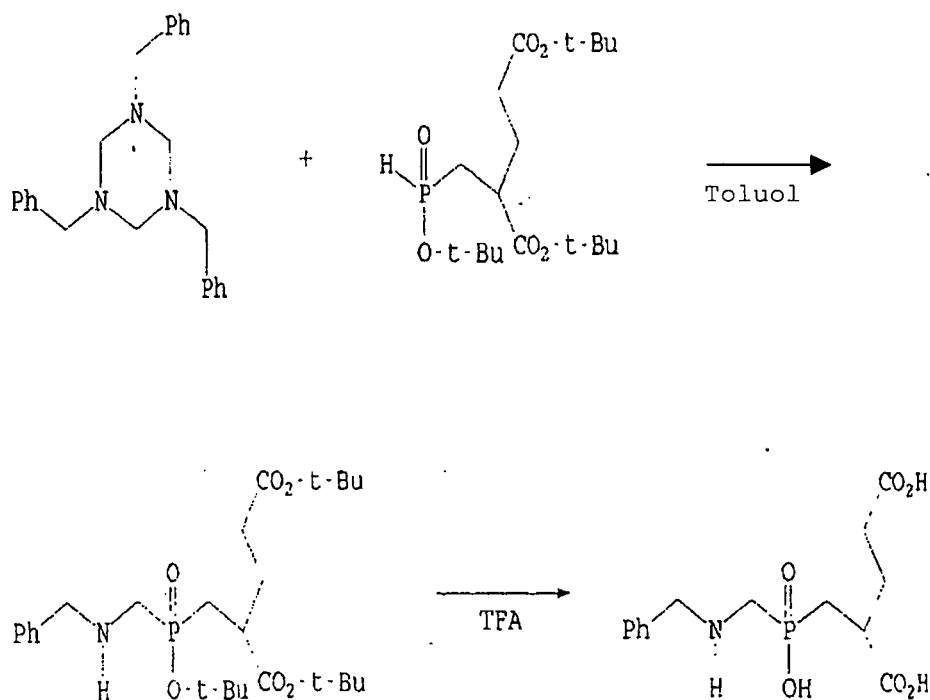
Schema X



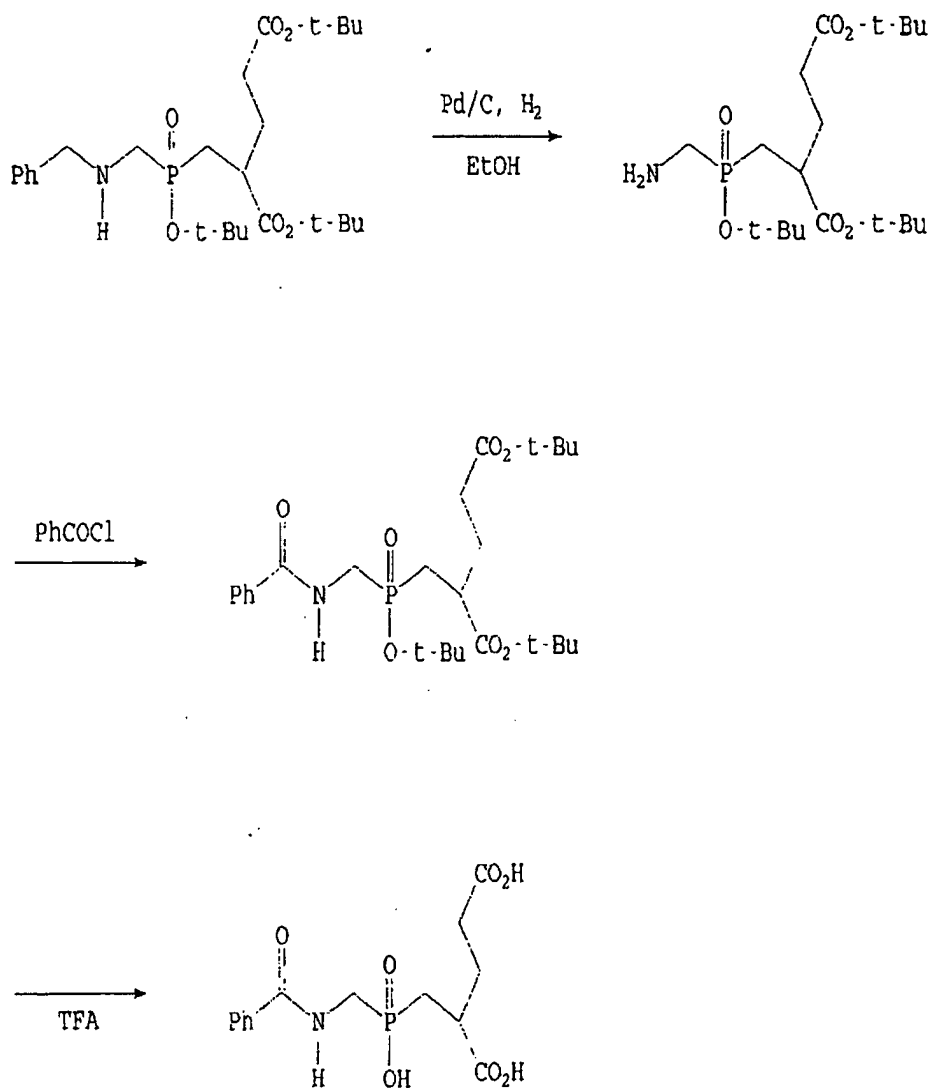


[0219] Die Verbindungen der Formel V, worin R_1 mit NR_6R_7 substituiert ist, sind unmittelbar und ohne Weiteres mit Standardverfahren der organischen Chemie unter Anwendung der allgemeinen Synthesewege herstellbar, die in den folgenden Schemata XI und XII dargestellt sind. Die Vorstufenverbindungen können mit im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden.

Schema XI

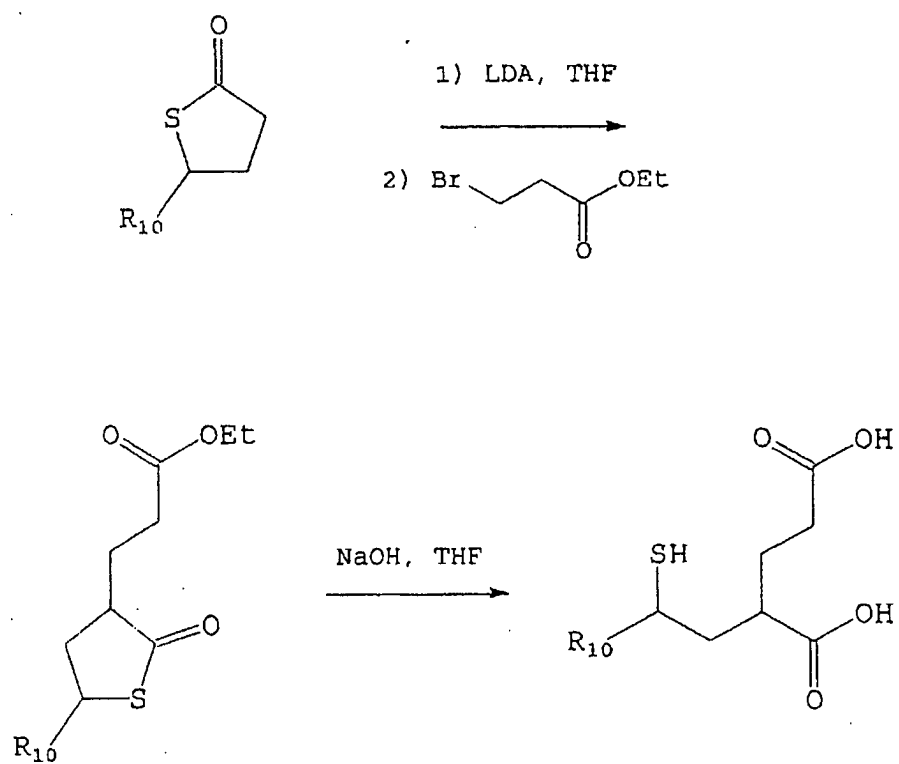


Schema XII

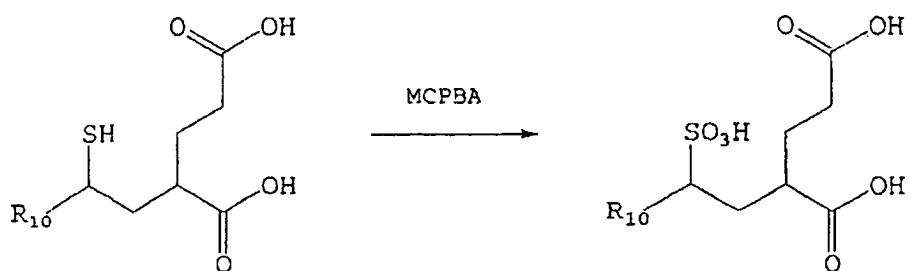


[0220] Die Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel II und A O oder $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ sind, sind unmittelbar und ohne weiteres mit Standardverfahren der organischen Chemie unter Anwendung der allgemeinen Synthesewege herstellbar, die in den folgenden Schemata XIII bis XXII dargestellt sind. Die Vorstufenverbindungen sind mit im Stand der Technik bekannten Verfahren herstellbar.

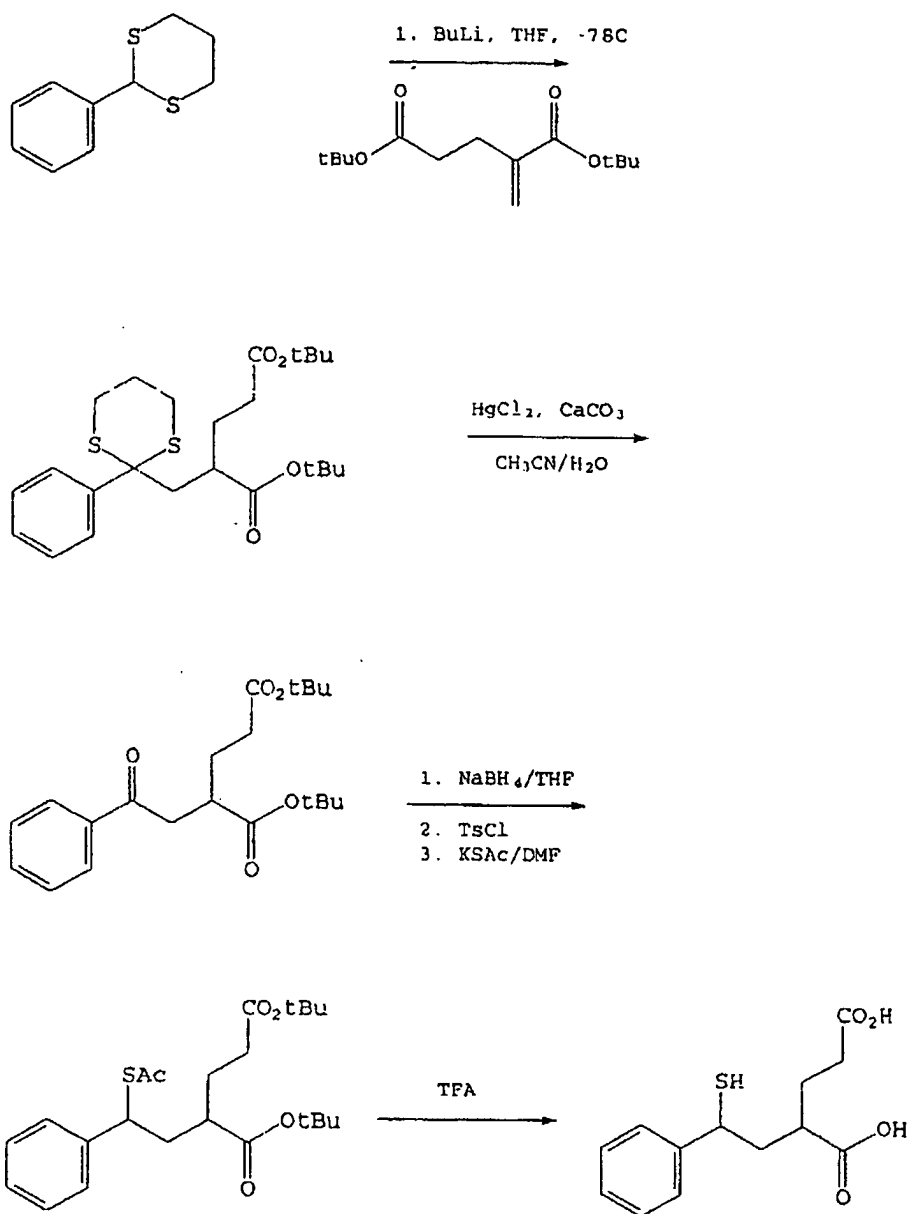
Schema XIII



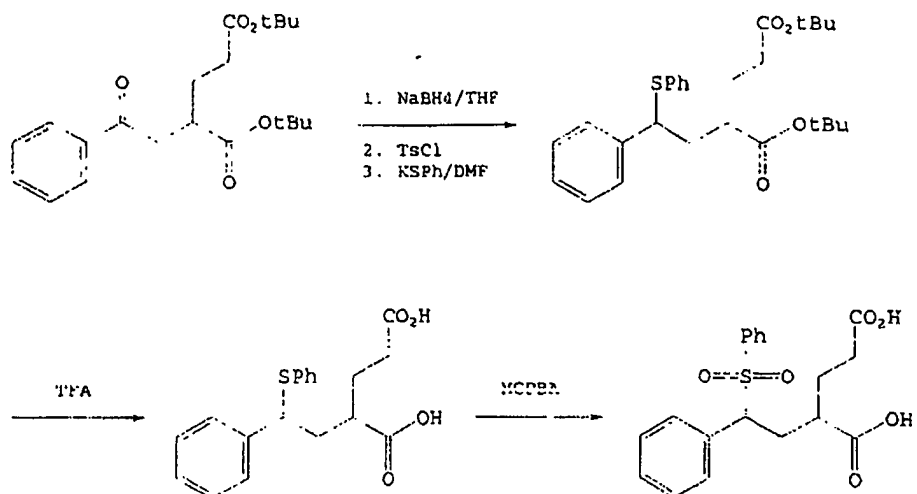
Schema XIV



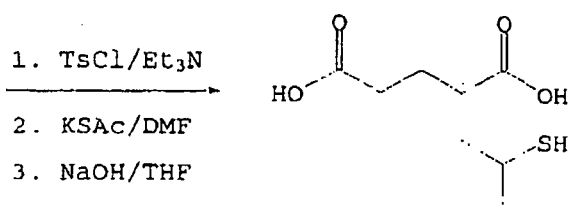
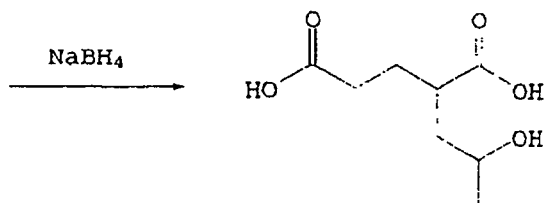
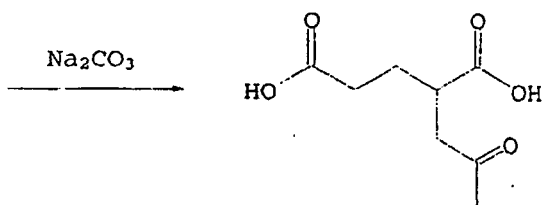
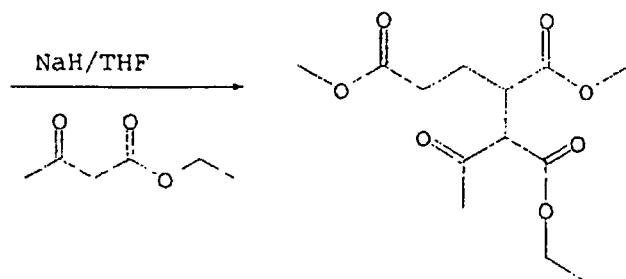
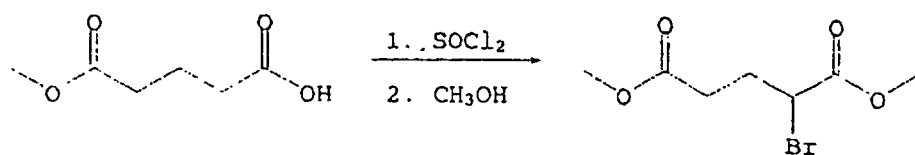
Schema XV



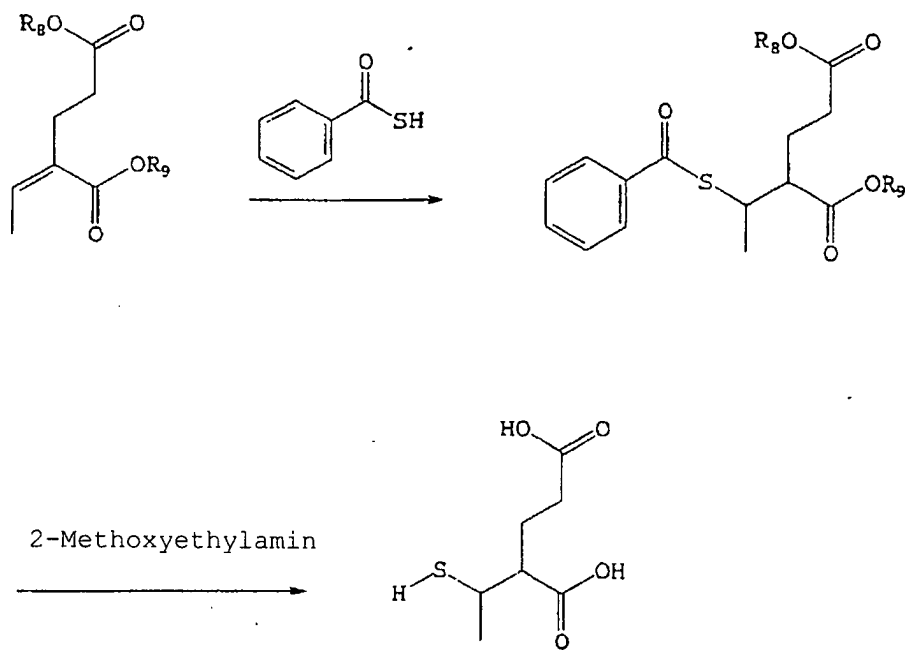
Schema XVI



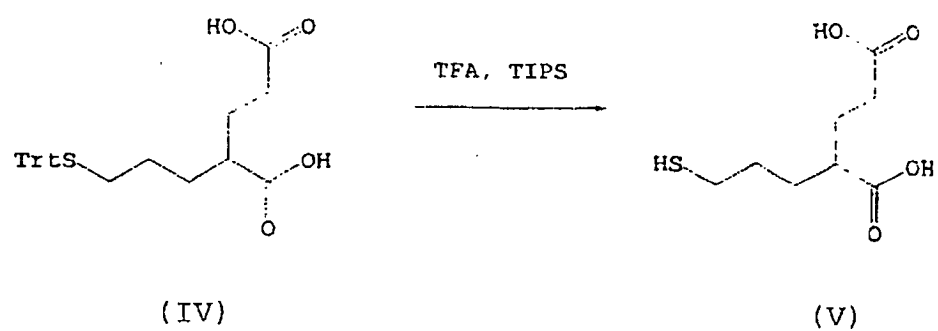
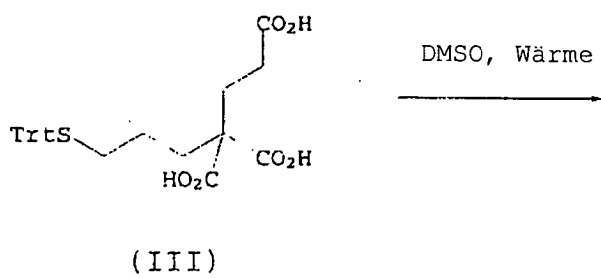
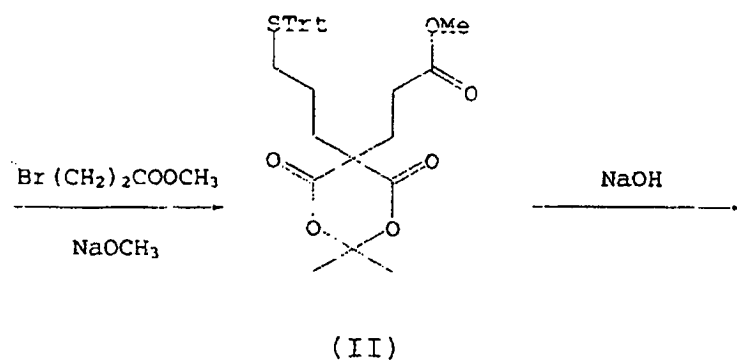
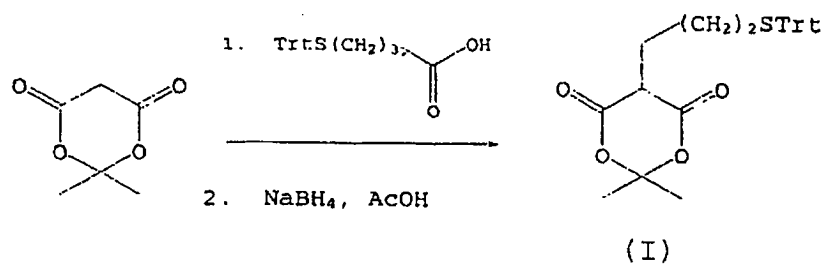
Schema XVII



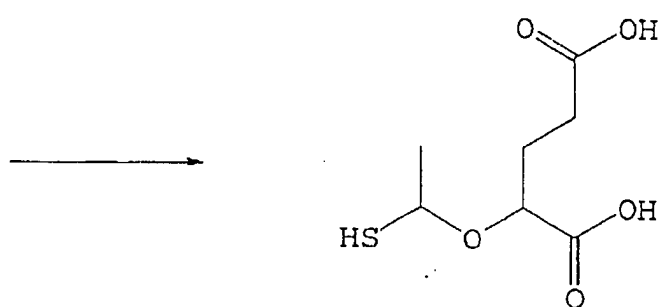
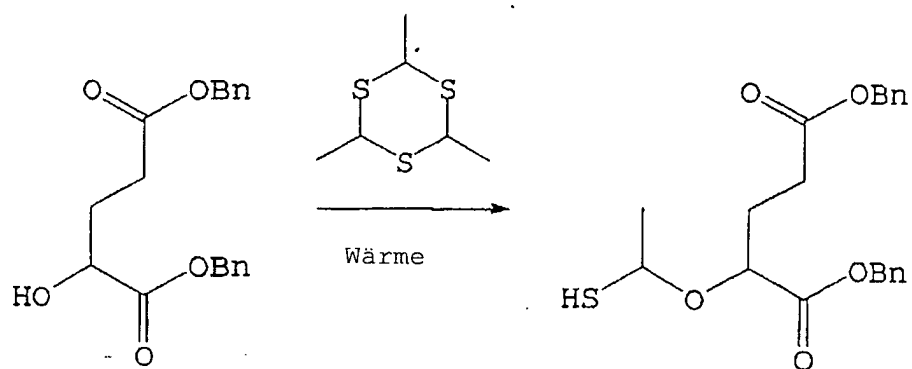
Schema XVIII



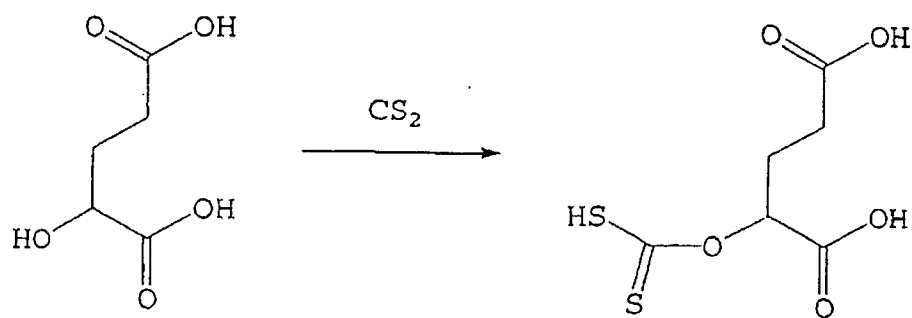
Schema XIX



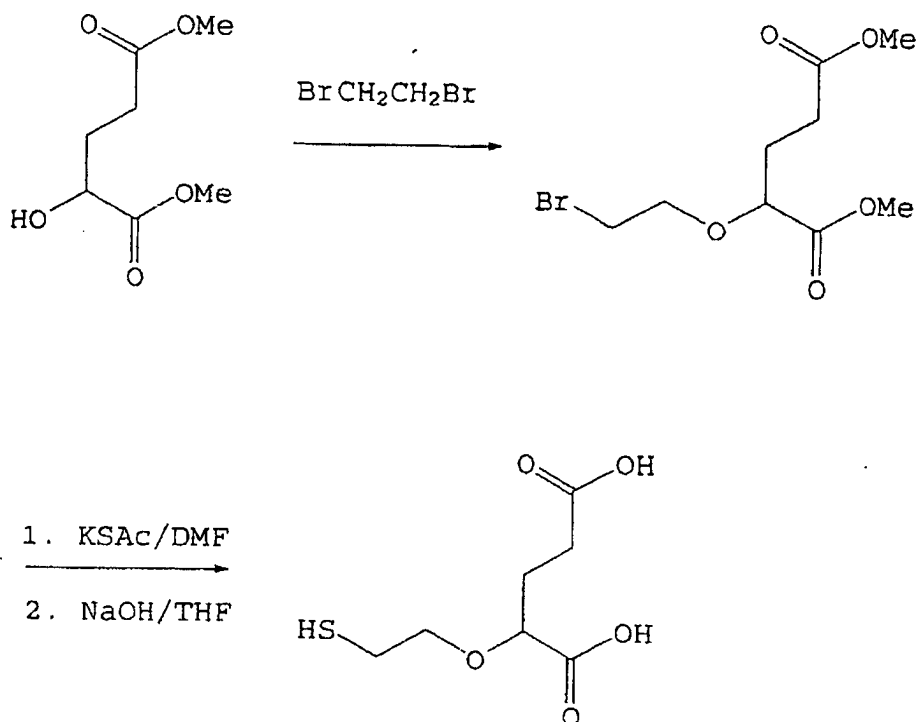
Schema XX



Schema XXI



Schema XXII



[0221] Die Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel II und A ($\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$)_mS sind, sind unmittelbar über Standard-Syntheseverfahren wie die Oxidation des entsprechenden Thiois herstellbar.

[0222] Die Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel II und A S sind, sind unmittelbar über Standard-Syntheseverfahren herstellbar. Beispielsweise kann das Schema XXII modifiziert werden, wobei man von einer entsprechend substituierten Thioverbindung ausgeht. Außerdem sind die Verbindungen dieser Klasse auch mit einer Michael-Addition eines entsprechend substituierten Thioisderivats zu einem α,β -ungesättigten Ester herstellbar.

[0223] Die Verbindungen der Formel I, worin X ein Rest der Formel III ist, sind unmittelbar mit Standard-Synthesewegen, wie durch Reaktion eines Glutamatderivats mit Schwefelkohlenstoff, herstellbar.

Verabreichungsweg

[0224] In den Verfahren der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen mit jeder Anwendungsweise verabreicht werden, die im Stand der Technik als wirkungsvoll bekannt ist, einschließlich: oral, parenteral, durch Inhalationsspray, topisch, rektal, nasal, buccal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir in Dosierungsformulierungen, die herkömmliche, nicht-toxische pharmazeutisch geeignete Träger, Hilfsstoffe und Vehikel enthalten. Der hierin verwendete Begriff "parenteral" schließt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, intrathekale, intraventrikuläre, intrasternale, intrakraniale oder intraossöse Injektions- und Infusionsverfahren ein. Invasive Anwendungen sind bevorzugt, insbesondere die direkte Verabreichung zum geschädigten Neuralgewebe.

[0225] Um therapeutisch besonders wirkungsvoll als Mittel zu sein, das auf das Zentralnervensystem abzielt, sollten die Verbindungen in bevorzugter Weise rasch und mittelbar durch die Blut-Hirn-Schranke bei Verabreichung von außen hindurch gehen. Verbindungen, die nicht rasch unmittelbar durch die Blut-Hirn-Schranke hindurch gehen, können wirkungsvoll auf intraventrikularem Weg verabreicht werden.

[0226] Die Verbindungen können auch in Form steriler injizierbarer Zubereitungen, z.B. als sterile injizierbare wässrige oder ölige Suspensionen, verabreicht werden. Diese Suspensionen können gemäß im Stand der Technik bekannter Verfahren mit geeigneten Dispergier- oder Benetzungs- und Suspensionsmitteln formuliert und zubereitet werden. Die sterilen injizierbaren Zubereitungen können auch sterile injizierbare Lösungen oder Suspensionen in nicht-toxischen parenteral geeigneten Verdünnungs- oder Lösungsmitteln, z.B. Lösungen in 1,3-Butandiol, sein. Unter den geeigneten Vehikeln und Lösungsmitteln, die zur Anwendung gelangen können, sind Wasser, Ringer's Lösung und isotonische Natriumchlorid-Lösung zu nennen. Außerdem werden sterile fi-

xierte Öle in üblicher Weise als Lösungsmittel oder Suspendiermedien verwendet. Zu diesem Zweck kann jedes milde fixierte Öl wie ein synthetisches Mono- oder Diglycerid zur Anwendung gelangen. Fettsäuren wie Ölsäure und ihre Glyceridderivate, einschließlich Oliven- und Rizinusöl, besonders in ihren polyoxethylierten Formen, eignen sich zur Herstellung injizierbarer Zubereitungen. Diese Öl-Lösungen oder -Suspensionen können auch langkettige Alkohol-Verdünnungs- oder Dispergiermittel enthalten.

[0227] Außerdem können die Verbindungen oral in der Form von Kapseln, Tabletten, wässrigen Suspensionen oder Lösungen verabreicht werden. Die Tabletten können Träger, wie Lactose und Maisstärke, und/oder Gleitmittel wie Magnesiumstearat enthalten. Die Kapseln können Verdünnungsmittel, einschließlich Lactose und getrockneter Maisstärke, enthalten. Die wässrigen Suspensionen können Emulgier- und Suspendiermittel zusammen mit den Wirkbestandteilen enthalten. Die oralen Dosierungsformen können ferner Süßungs- und/oder Geschmacks- und/oder Färbemittel enthalten.

[0228] Die Verbindungen können ferner rektal in der Form von Suppositorien verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen sind durch Vermischen der Arznei mit geeigneten nicht-reizenden Exzipienten herstellbar, die bei Raumtemperatur fest, aber bei der Rektaltemperatur flüssig sind, so dass sie im Rektum schmelzen, um die Arznei dann freizusetzen. Solche Exzipienten schließen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole ein.

[0229] Außerdem können die Verbindungen topisch verabreicht werden, besonders wenn die zur Behandlung vorgesehenen Bedingungen Bereiche oder Organe betreffen, die einer topischen Anwendung unmittelbar zugänglich sind, einschließlich neurologischer Störungen des Auges, der Haut oder des unteren Darmtrakts.

[0230] Zur typischen Anwendung am Auge bzw. zur ophthalmischen Anwendung können die Verbindungen als mikronisierte Suspensionen in isotonischer, pH-eingestellter steriler Kochsalzlösung oder bevorzugt als Lösung in isotonischer, pH-eingestellter steriler Kochsalzlösung, entweder mit oder ohne Konservierungsmittel wie Benzylalkoniumchlorid, formuliert und zubereitet werden. Alternativ dazu, können die Verbindungen zu Salben, wie auf Basis von Petrolatum, formuliert werden.

[0231] Zur topischen Aufbringung auf die Haut können die Verbindungen zu geeigneten Salben formuliert werden, die die Verbindungen suspendiert oder gelöst in z.B. Mischungen mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen enthalten: Mineralöl, flüssiges Petrolatum, weißes Petrolatum, Propylenglykol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Kompound, Emulgierwachs und Wasser. Alternativ dazu, können die Verbindungen zu geeigneten Lotionen oder Creme-Zubereitungen formuliert werden, die die Wirkverbindung suspendiert oder gelöst in z.B. einer Mischung aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen enthalten: Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylestearwachs, Cetarylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

[0232] Eine topische Anwendung am unteren Darmtrakt kann mit rektalen Suppositorien-Formulierungen (siehe oben) oder mit geeigneten Klistier/Zäpfchen-Formulierungen erfolgen.

[0233] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit einer Einzeldosis, diskreten Mehrfach-Dosismengen oder mit kontinuierlichen Infusionen verabreicht werden. Da die Verbindungen klein, leicht diffundierbar und relativ stabil sind, eignen sie sich gut zur kontinuierlichen Infusion. Pumpen, insbesondere subkutane Pumpen, sind zur kontinuierlichen Infusion bevorzugt.

Dosierung

[0234] Dosisspiegel in der Größenordnung von ca. 0,1 bis ca. 10.000 mg der Wirkbestandteilverbindung eignen sich zur Behandlung der obigen Bedingungen, mit bevorzugten Gehaltsspiegeln von ca. 0,1 bis ca. 1.000 mg. Die spezifische Dosierung für einen besonderen Patienten hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, einschließlich der Wirksamkeit der angewandten spezifischen Verbindung, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht und der Diät des Patienten, der Verabreichungszeit, der Ausscheidungsrate, der Arznei-Kombination, der Strenge der besonderen Krankheit, die behandelt wird, sowie der Verabreichungsform. In typischer Weise ergeben die in vitro-Dosierung-Wirkung-Ergebnisse eine nützliche Leitlinie der geeigneten Dosismengen zur Verabreichung an den Patient. Studien in Lebewesen-Modellen sind ebenfalls hilfreich. Die Überlegungen zur Bestimmung geeigneter Dosisspiegel sind im Stand der Technik gut bekannt.

[0235] In einer bevorzugten Ausgestaltung gelangen die Verbindungen in lyophilisierter Form zur Verabrei-

chung. In diesem Fall können 1 bis 100 mg einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in individuellen Röhrchen, zusammen mit einem Träger und einem Puffer, wie mit Mannit und Natriumphosphat, lyophilisiert vorliegen. Die Verbindungen können dann in den Röhrchen mit bakteriostatischem Wasser vor der Verabreichung rekonstituiert werden. Zur Behandlung einer globalen Ischämie werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung vorzugsweise oral, rektal, parenteral oder topisch mindestens 1 bis 6 Mal täglich verabreicht und können auf eine anfängliche Pillendosis einer höheren Konzentration folgen.

[0236] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit einem oder mehreren therapeutischen Mitteln, einschließlich chemotherapeutischer Mittel, verabreicht werden. In Tabelle I sind bekannte mittlere Dosierungen für ausgewählte chemotherapeutische Mittel angegeben. Spezifische Dosisspiegel für diese Mittel und für weitere therapeutische Mittel hängen von Überlegungen wie den oben für die Verbindungen der vorliegenden Erfindung angegebenen ab.

Tabelle I

Chemotherapeutisches Mittel	Mittlere Dosierung
Aldesleukin	22 Millionen Einheiten
Asparaginase	10.000 Einheiten
Bleomycinsulfat	15 Einheiten
Carboplatin	50-450 mg
Carmustin	100 mg
Cis-Platin	10-50 mg
Cladribin	10 mg
Cyclophosphamid (lyophilisiert)	100 mg - 2 g
Cyclophosphamid (nicht-lyophilisiert)	100 mg - 2 g
Cytarabin (lyophilisiertes Pulver)	100 mg - 2 g
Dacarbazin	100 mg - 200 mg
Dactinomycin	0,5 mg
Daunorubicin	20 mg
Diethylstilbestrol	250 mg
Doxorubicin	10 - 150 mg
Epotin Alfa	2.000 bis 10.000 Einheiten
Etidronat	300 mg
Etoposid	100 mg
Filgrastim	300-480 mcgm
Floxuridin	500 mg
Fludarabinphosphat	50 mg
Fluoruracil	500 mg - 5 g
Goserelin	3,6 mg
Granisetron-Hydrochlorid	1 mg
Idarubicin	5-10 mg
Ifosfamid	1-3 g
Immunoglobulin	500 mg - 10 g
Interferon Alpha-2a	3 bis 36 Millionen Einheiten
Interferon Alpha-2b	3 bis 50 Millionen Einheiten
Leucovorin-Calcium	50-350 mg

Leuprolid	3,75-7,5 mg
Levamisol	50 mg
Mechlorethamin	10 mg
Medroxyprogesteron	1 g
Melphalan	50 g
Methotrexat	20 mg - 1 g
Mitomycin	5-40 mg
Mitoxantron	20-30 mg
Octreotid	1.000-5.000 mcgm
Ondansetron-Hydrochlorid	40 mg
Paclitaxel	30 mg
Pamidronat-Dinatrium	30-*90 mg
Pegaspargase	750 Einheiten
Plicamycin	2.500 mcgm
Sargramostim	250-500 mcgm
Streptozocin	1 g
Teniposid	50 mg
Thiotepa	15 mg
Vinblastin	10 mg
Vincristin	1-5 mg

Verabreichungsregimen

[0237] Für die Verfahren der vorliegenden Erfindung kann jedes Verabreichungsregimen, das den Zeitplan und die Abfolge der Arznei-Verabreichung regelt und steuert, angewandt und wiederholt werden, wie sich dies für den Behandlungseffekt als notwendig erweist. Ein derartiges Regimen kann eine Vorbehandlung und/oder Co-Verabreichung mit weiteren therapeutischen Mitteln einschließen.

[0238] Zur Maximierung des Schutzes des Nervengewebes vor einer Nervenverletzung sollten die Verbindungen den betroffenen Zellen so früh wie möglich verabreicht werden. In Situationen, wo eine Nervenverletzung antizipiert wird, sollten die Verbindungen vor der erwarteten Nervenverletzung verabreicht werden. Solche Situationen einer gesteigerten Wahrscheinlichkeit der Nervenverletzung schließen chirurgische Maßnahmen (Kartoid-Endarterektomie, kardisch, vaskulär, aortisch, orthopädisch), endovaskuläre Maßnahmen wie arterielle Katheterung (kartoid, vertebral, aortisch, kardisch, renal, spinal, Adamkiewicz), Injektionen von Embolie-Mitteln, Spulen oder Ballone zur Hämostase, Unterbrechungen der Vaskularität zur Behandlung von Hirnverletzungen und prädisponierte medizinische Bedingungen wie anwachsende vorübergehende ischämische Attacken, Embolie und sequenzielle Schlaganfälle ein. Ist eine Vorbehandlung für einen Schlaganfall oder eine Ischämie unmöglich oder inpraktikabel, ist es wichtig, die Verbindungen zu den betroffenen Zellen so früh wie möglich während oder sofort nach dem Anfall zu bringen. Im Zeitraum zwischen den Schlaganfällen, der Diagnose und Behandlung sollten die Maßnahmen minimiert werden, um die Zellen vor einer weiteren Schädigung und dem Tod zu schützen.

[0239] Es ist klar, dass sich sowohl in Lebewesen-Modellen von Schlaganfällen als auch bei den Menschen die Auswirkungen zerebraler Ischämie auf den zerebralen Metabolismus schnell manifestieren, mit einem zeitlichen Maßstab, der in Minuten oder Stunden zu bemessen ist. Jede Form einer möglichen neuroprotektiven Behandlung sollte daher auf dem am schnellsten wirksamen Weg erfolgen, was in der Praxis intravenös bedeutet. Die optische Dauer und der optimale Weg der Verabreichung oder Behandlung hängen von den individuellen pharmakokinetischen Eigenschaften der neuroprotektiven Verbindung, vom Gegenwirkungsprofil der Arznei und von der Natur der Verletzung ab, die den Anlass zum Schlaganfall gab. Exzitotoxische Verletzungen in der Folge eines Schlaganfalls entwickeln sich über mindestens 4 h bei Nagetieren und möglicher Weise jen-

seits 48 h bei Menschen; siehe Dyker et al., "Duration of Neuroprotective Treatment for Ischemic Stroke", Stroke, Band 29, S. 535-542 (1998). Somit wäre es wünschenswert, den Neuroschutz über diese kritische Zeitdauer hinweg bereitzustellen. Im Idealfall sollte jede Verbindung für die Behandlung des Schlaganfalls die Blut-Hirn-Schranke angemessen durchqueren, um hinreichend therapeutische Mengenspiegel in Hirn und CSF zu erhalten.

[0240] Für Patienten mit Prostatakrebs, der weder fortgeschritten noch metastatisch ist, können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung (i) vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Behandlung durch Bestrahlung zur Verringerung des Metastase-Risikos, (ii) während dem chirurgischen Eingriff oder zusammen mit der Bestrahlungsbehandlung und/oder (iii) nach dem chirurgischen Eingriff oder der Bestrahlungstherapie verabreicht werden, um das Risiko eines erneuten Auftretens zu verringern und das Wachstum jeglicher Rest-Tumorzellen zu inhibieren.

[0241] Für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastatischem Prostatakrebs können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als kontinuierliche Ergänzung zur hormonellen Ablation oder als Ersatz dafür verabreicht werden, um das Tumorzellwachstum sowohl im unbehandelten Primärtumor als auch in den existierenden metastatischen Verletzungen zu verlangsamen.

[0242] Die Verfahren der vorliegenden Erfindung sind von besonderem Nutzen, wo versprengte Zellen durch chirurgische Eingriffe nicht entfernt werden konnten. Nach einer nach-chirurgischen Erholung wären die Verfahren der vorliegenden Erfindung wirkungsvoll zur Verringerung der Chancen eines erneuten Auftretens eines durch solche versprengte Zellen verursachten Tumors.

Kombination mit weiteren Behandlungen

a. Nervenverletzung

[0243] Bei Verfahren zur Behandlung einer Nervenverletzung (insbesondere bei akutem ischämischen Schlaganfall und globaler Ischämie, verursacht durch Ertrinken und ein Kopftrauma) können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einem oder mehreren therapeutischen Mitteln, vorzugsweise mit Mitteln, die das Risiko eines Schlaganfalls zu verringern vermögen (wie Aspirin), und bevorzugter mit Mitteln gemeinsam verabreicht werden, die das Risiko eines zweiten ischämischen Anfalls zu verringern vermögen (wie Ticlopidin).

[0244] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit einem oder mehreren therapeutischen Mitteln entweder (i) zusammen in einer Einzelformulierung oder (ii) getrennt in individuellen Formulierungen gemeinsam verabreicht werden, die im Hinblick auf optimale Freisetzzraten ihres jeweiligen Wirkmittels planmäßig zubereitet sind. Ihre Formulierung kann ca. 0,01 bis ca. 99,99 und vorzugsweise ca. 3,5 bis ca. 60 Gew.-% der Verbindung der vorliegenden Erfindung sowie einen oder mehrere pharmazeutische Exzipienten, wie Benetzungs-, Emulgier- und pH-Puffermittel, enthalten.

b. Angiogenese-abhängige Krankheit

[0245] Die NAALADase-Inhibitoren können mit einem oder mehreren therapeutischen Mitteln entweder (i) zusammen in einer Einzelformulierung oder (ii) getrennt in individuellen Formulierungen gemeinsam verabreicht werden, die im Hinblick auf optimale Freisetzzraten ihres jeweiligen Wirkmittels planmäßig zubereitet sind. Jede Formulierung kann ca. 0,01 bis ca. 99,99 und vorzugsweise ca. 3,5 bis ca. 60 Gew.-% NAALADase-Inhibitor sowie einen oder mehrere pharmazeutische Exzipienten, wie Benetzungs-, Emulgier- und pH-Puffermittel, enthalten.

c. Krebs

Chirurgische und Bestrahlungsbehandlung

[0246] Im Allgemeinen werden chirurgische Maßnahmen und Strahlungsbehandlungen als potenzielle Heiltherapien für Patienten mit lokalisiertem Krebs angewandt, die unter 70 Jahre alt sind und eine Lebenserwartung von mindestens 10 weiteren Jahren haben.

[0247] Bei Behandlung mit Chirurgie allein werden allerdings viele Patienten ein erneutes Auftreten des Krebses zu erwarten haben. Eine Bestrahlungsbehandlung kann aber auch problematisch sein, da die radiothera-

peutischen Mittel toxisch für normale Gewebe sind und oft lebensbedrohende Nebenwirkungen erzeugen.

[0248] Die Anwendung der vorliegenden Erfindung im Zusammenwirken mit einem chirurgischen Eingriff und einer Bestrahlungsbehandlung könnten einem erneuten Befall bzw. Befund vorbeugen und niedrigere Dosierungsspiegel der toxischen radiotherapeutischen Mittel und Maßnahmen ermöglichen. Auf der Grundlage der obigen Statistiken eröffnen sich beachtliche Chancen bei Anwendung der vorliegenden Erfindung im Zusammenwirken mit oder als Alternative zu chirurgischen Eingriffen und/oder Bestrahlungsbehandlungen.

Radiosensibilisierer

[0249] Radiosensibilisiermittel sind dafür bekannt, die Empfindlichkeit krebsartiger Zellen gegenüber den toxischen Auswirkungen elektromagnetischer Strahlung zu steigern. Verschiedene Mechanismen für den Wirkmodus von Radiosensibilisiermitteln sind in der Literatur vorgeschlagen worden, einschließlich: hypoxische Zellradiosensibilisiermittel (z.B. 2-Nitroimidazol-Verbindungen und Benzotriazindioxidverbindungen), die die erneute Versorgung von hypoxischem Gewebe mit Sauerstoff begünstigen und/oder die Erzeugung schädigender Sauerstoff-Radikale katalysieren; nicht-hypoxische Zellradiosensibilisiermittel (z.B. halogenierte Pyrimidine), die Analoga von DNA-Basen darstellen können, vorzugsweise in die DNA von Krebszellen eingebaut werden können und dadurch das Strahlungsinduzierte Aufbrechen von DNA-Molekülen begünstigen und/oder die normalen DNA-Reparaturmechanismen behindern und diesen vorbeugen; und verschiedene weitere potenzielle Wirkmechanismen sind als Hypothese für Radiosensibilisiermittel zur Behandlung von Krankheiten aufgestellt worden.

[0250] Viele Krebsbehandlungsprotokolle wenden derzeit Radiosensibilisiermittel an, die durch die elektromagnetische Strahlung von Röntgenstrahlen aktiviert werden. Beispiele von mit Röntgenstrahlen aktivierten Radiosensibilisiermitteln schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein: Metronidazol, Misonidazol, Desmethylnisonidazol, Pimonidazol, Etanidazol, Nimorazol, Mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, Nicotinamid, 5-Bromdeoxyuridin (BudR), 5-Joddeoxyuridin (IudR), Bromdeoxycytidin, Fluordeoxyuridin (FdR), Hydroxyharnstoff, cis-Platin und therapeutisch wirksame Analoga und Derivate derselben.

[0251] Photodynamische Therapie (PDT) wendet sichtbares Licht als den elektromagnetischen Strahlungsaktivator des Sensibilisiermittels an. Beispiele photodynamischer elektromagnetischer Radiosensibilisiermittel schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein: Hämatoporphyrin-Derivate, Photofrin, Benzoporphyrin-Derivate, NPe6, Zinnetioporphyrin SnET2, Pheoborbid-a, Bakteriochlorophyll-a, Naphthalocyanine, Phthalocyanine, Zink-Phthalocyanin und therapeutisch wirksame Analoga und Derivate derselben.

[0252] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Kombination mit elektromagnetischen Radiosensibilisiermitteln zur Steigerung der Empfindlichkeit krebsartiger Zellen gegenüber den toxischen Auswirkungen elektromagnetischer Strahlung verabreicht werden. Die Anwendung der vorliegenden Erfindung in Zusammenarbeit mit elektromagnetischen Radiosensibilisiermitteln könnten einem erneuten Befall bzw. Befund vorbeugen bzw. diese verhindern und niedrigere Dosierungsspiegel bei der Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung ermöglichen. Das Kombinieren der elektromagnetischen Bestrahlung mit den Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung sollte wirkungsvoller als die elektromagnetische Bestrahlung allein zur Behandlung von Krebs sein.

[0253] Bei Kombination mit elektromagnetischen Strahlungssensibilisiermitteln können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung im Zusammenwirken mit einer oder mehreren der folgenden Verbindungen verabreicht werden: mit Verbindungen, die die Einverleibung von Strahlungssensibilisierern in die Ziel-Zellen begünstigen; mit Verbindungen, die den Fluss von Therapeutika, Nährstoffen und/oder von Sauerstoff zu den Ziel-Zellen steuern; mit chemotherapeutischen Mitteln, die auf den Tumor mit oder ohne zusätzliche elektromagnetische Bestrahlung einwirken; oder mit weiteren therapeutischen Mitteln zur Behandlung von Krebs oder weiteren Krankheiten. Beispiele derartiger therapeutischer Mittel schließen, ohne darauf eingeschränkt zu sein, ein: 5-Fluoruracil, Leukovorin, 5'-Amino-5'-deoxythymidin, Sauerstoff, Carbogen, Transfusionen roter Zellen, Perfluorkohlenstoffe (z.B. Fluosol-DA), 2,3-DPG, BW12C, Calcium-Kanal-Blocker, Pentoxifyllin, Hydralazin und L-BSO. Beispiele chemotherapeutischer Mittel sind in Tabelle I aufgelistet.

Hormonale Therapie

[0254] Hormonale Ablation (Ablösung) durch Medikation und/oder durch Orchidektomie (operative Hodenentfernung) wird zur Blockierung von Hormonen angewandt, die ansonsten ein weiteres Wachstum sowie Metastase von Krebs begünstigen würden. Mit der Zeit würden sowohl die primären als auch die metastatischen

Tumoren von eigentlich allen diesen Patienten Hormonunabhängig und gegen eine Therapie resistent. Eine kontinuierliche Ergänzung mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann angewandt werden, um diesem potenziell Metastase-permissiven Zustand vorzubeugen oder diesen umzukehren.

Chemotherapie

[0255] Chemotherapie ist erfolgreich zur Behandlung einiger Formen von Krebs gewesen. Allerdings ist zur Behandlung weiterer Formen von Krebs eine Chemotherapie lediglich einer letzten Zuflucht vorbehalten geblieben. Jedenfalls kann die Chemotherapie problematisch sein, da chemotherapeutische Mittel für normale Gewebe toxisch sind und oft lebensbedrohende Nebenwirkungen erzeugen. Außerdem weist die Chemotherapie oft hohe Misserfolgs- und/Wiederbefallsraten auf.

[0256] Die Anwendung der vorliegenden Erfindung im Zusammenwirken mit einer Chemotherapie könnten einem Wiederbefall vorbeugen und niedrigere Dosierungsspiegel der toxischen chemotherapeutischen Mittel ermöglichen. Das Kombinieren einer Chemotherapie mit den Verfahren der vorliegenden Erfindung sollte wirkungsvoller als die Chemotherapie allein zur Behandlung von Krebs sein.

Immunotherapie

[0257] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in Kombination mit monoklonalen Antikörpern zur Krebsbehandlung angewandt werden. Die vorliegende Erfindung kann auch mit Immunotherapien angewandt werden, die auf polyklonalen oder monoklonalen Antikörper-stämmigen Reagenzien beruhen. Diese Reagenzien sind im Stand der Technik gut bekannt und schließen radiomarkierte monoklonale Antikörper wie monoklonale Antikörper ein, die mit Strontium-89 konjugiert sind.

In Vivo-Toxizität von NAALADase-Inhibitoren

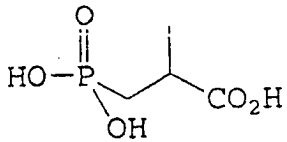
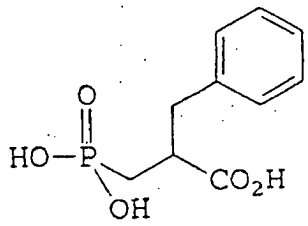
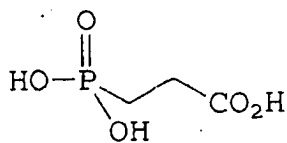
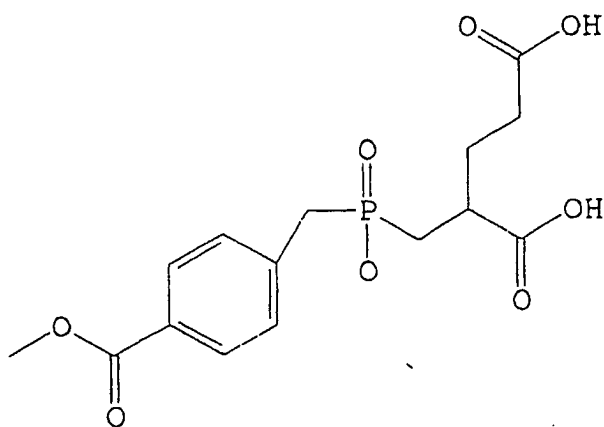
[0258] Der toxikologische in vivo-Effekt der NAALADase-Inhibierung ist bei Mäusen untersucht worden. Die Ergebnisse zeigen, dass NAALADase-Inhibitoren nicht-toxisch für Mäuse sind, was nahe legt, dass sie ebenso nicht-toxisch für Menschen bei Verabreichung in therapeutisch wirksamen Mengen sein würden. Repräsentative Offenbarung ist zu finden in US 5,672,592, 5,795,877, 5,804,602, 5,824,662, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817 bzw. in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, für die die Erteilungsgebühren bezahlt worden sind, deren gesamter Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird.

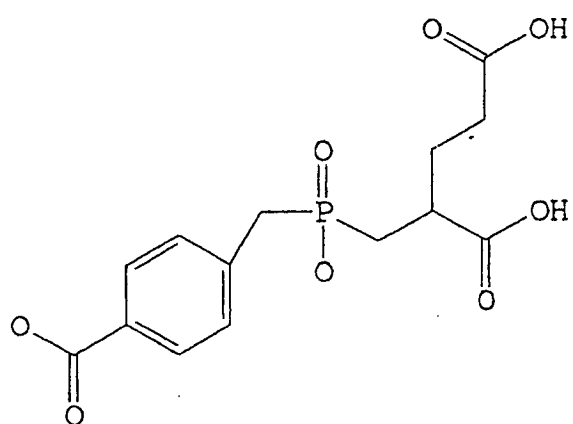
In Vitro-Inhibierung einer NAALADase-Aktivität

[0259] Verschiedene Verbindungen der Formeln I bis V wurden bezüglich einer in vitro-Inhibierung der NAALADase-Aktivität getestet. Einige Ergebnisse sind angegeben in US 5,672,592, 5,795,877, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817 und in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II angegeben:

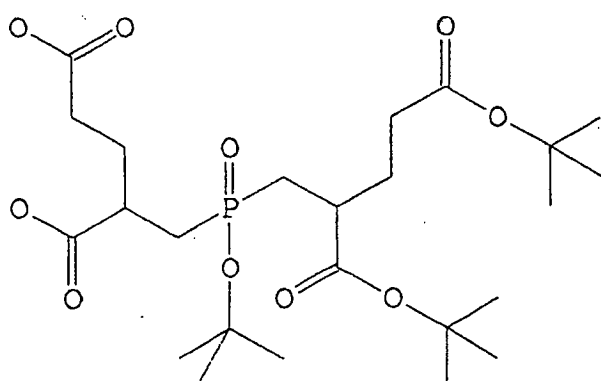
Tabelle II

In Vitro-Inhibierung der NAALADase-Aktivität

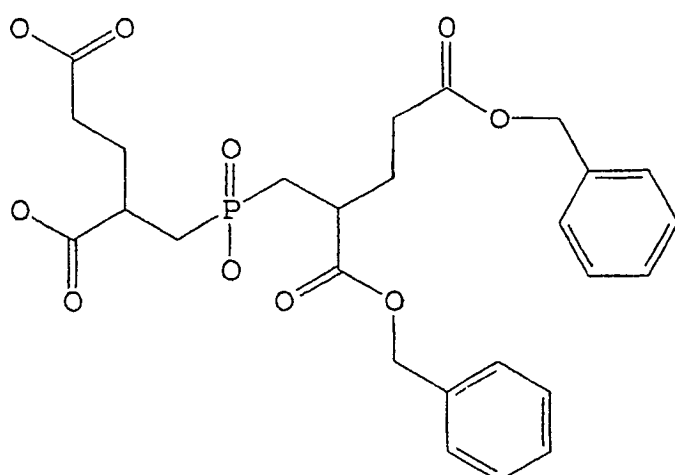
Verbindung	K _i (nM)
	2000
	548
	234
	740



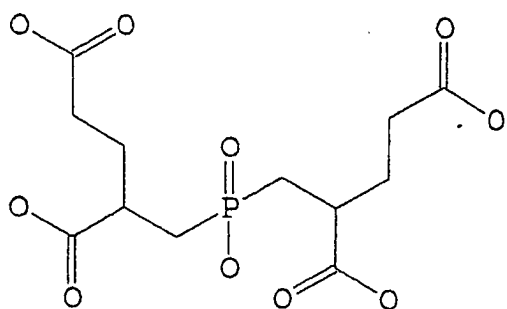
198



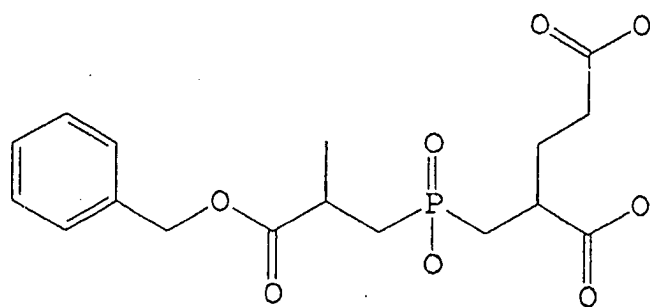
4250



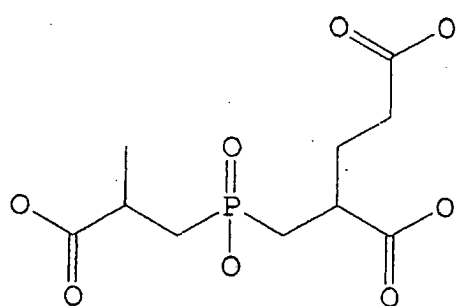
13



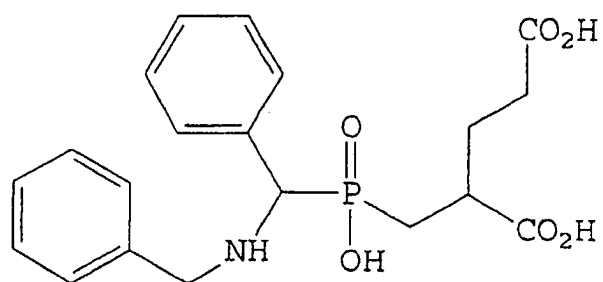
0.6



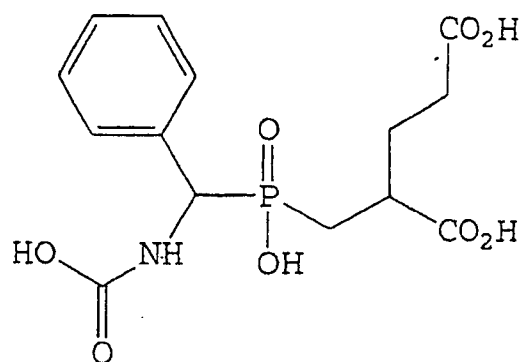
95



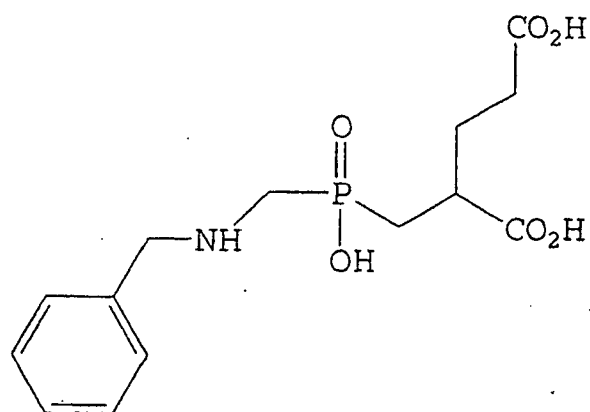
2



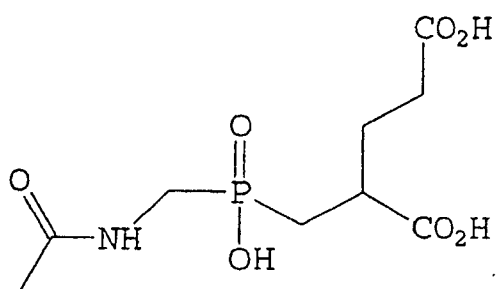
313



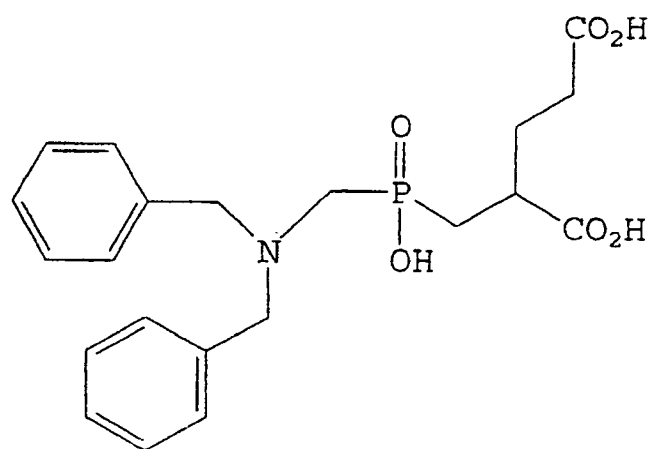
2000



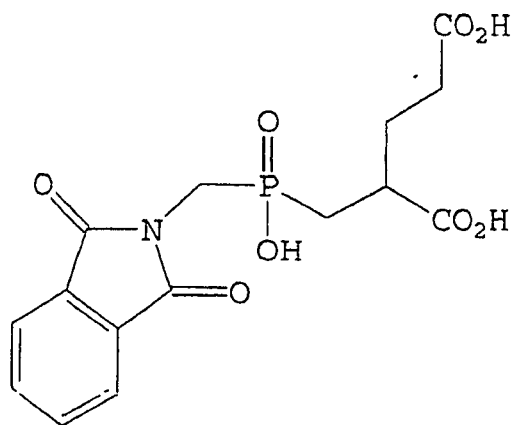
52



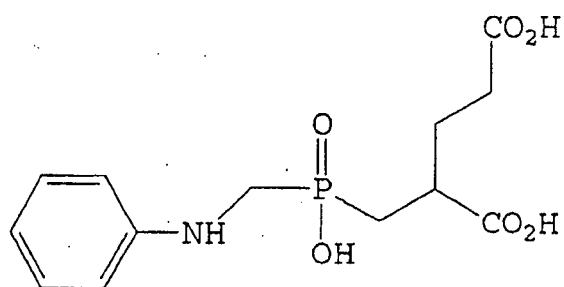
118



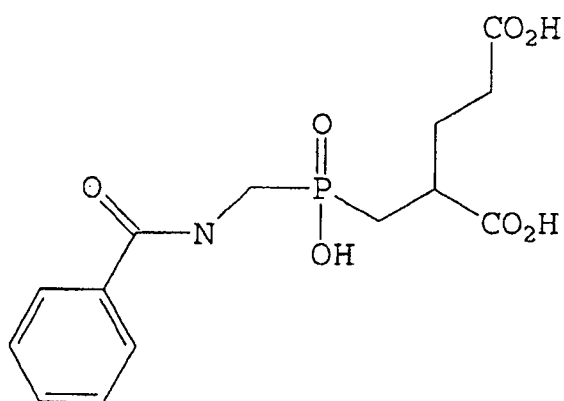
175



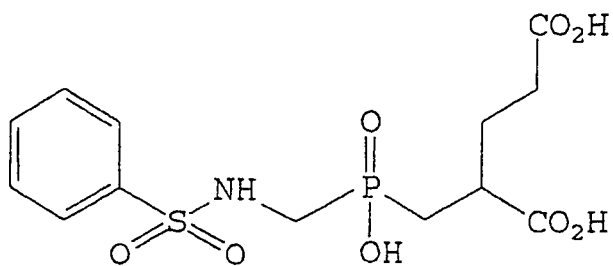
34



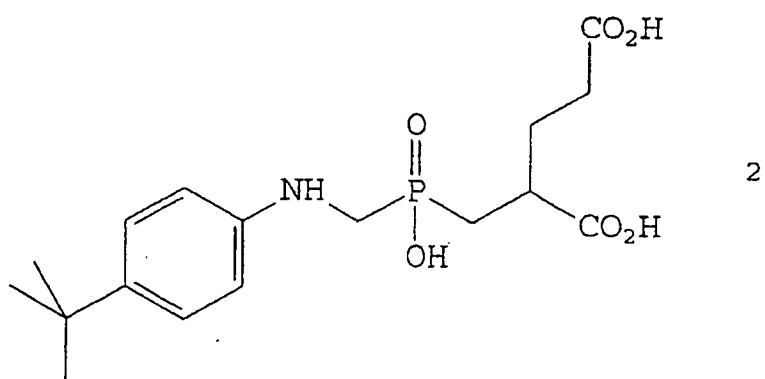
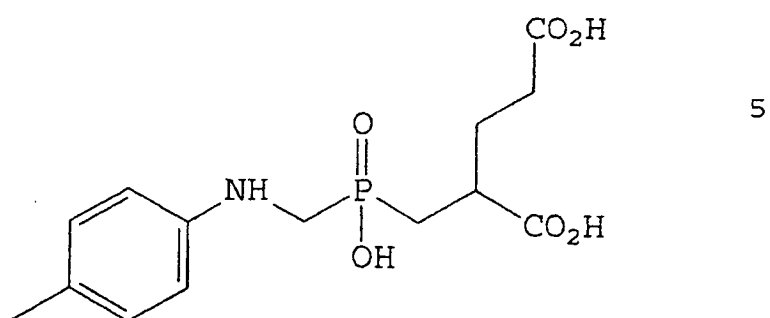
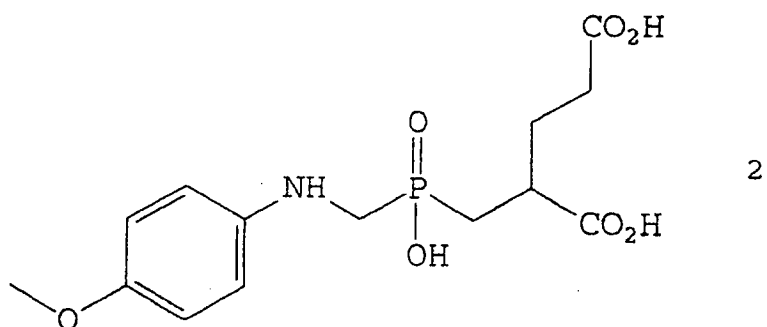
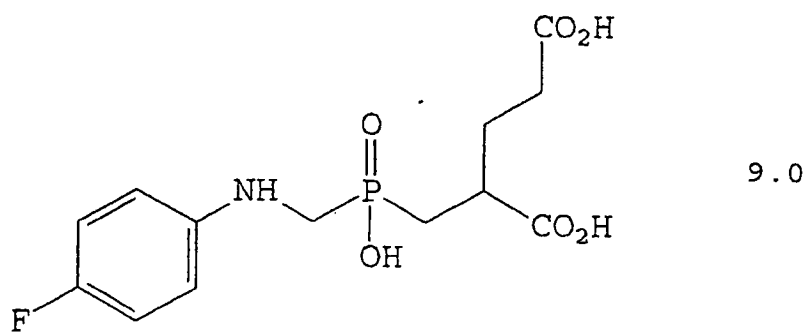
6

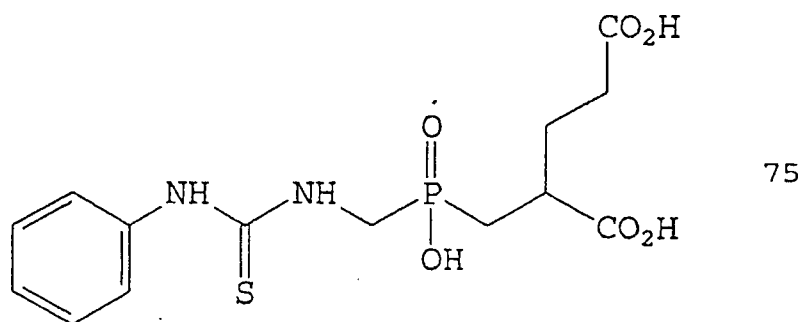


142

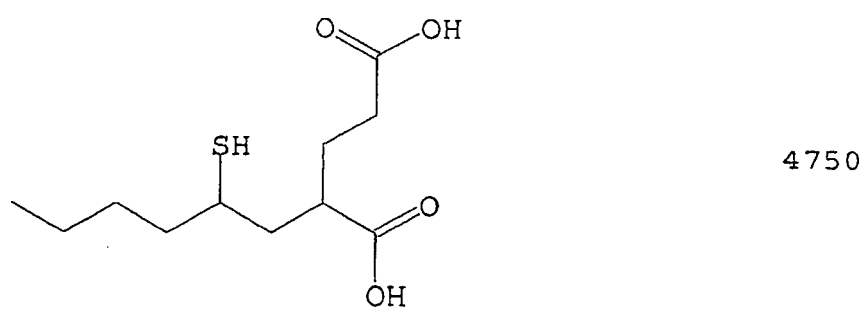


90.0

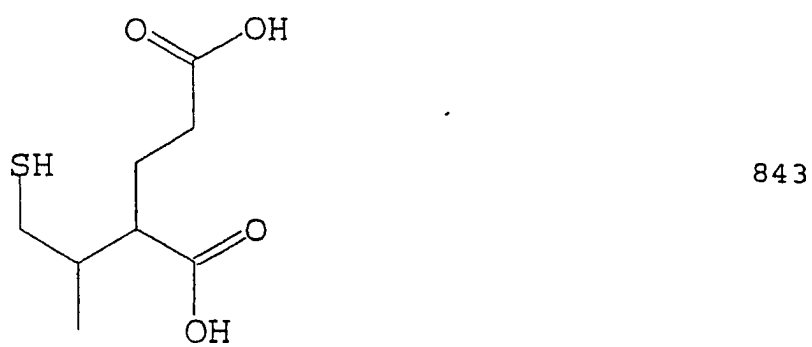




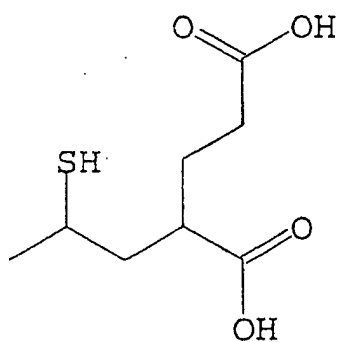
2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



2-(2-Sulfanylhexyl)pentandicarbonsäure

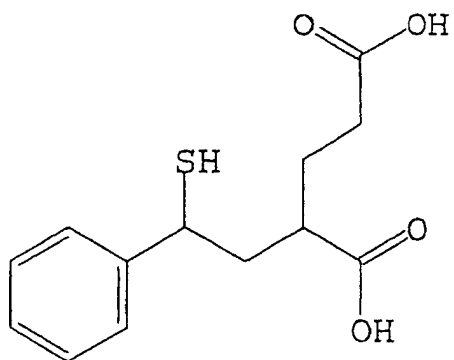


2-(1-Methyl-3-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



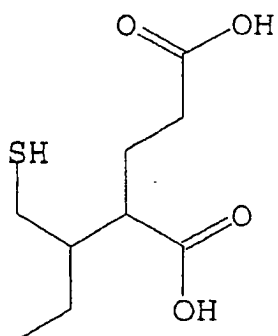
158

2-(2-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure



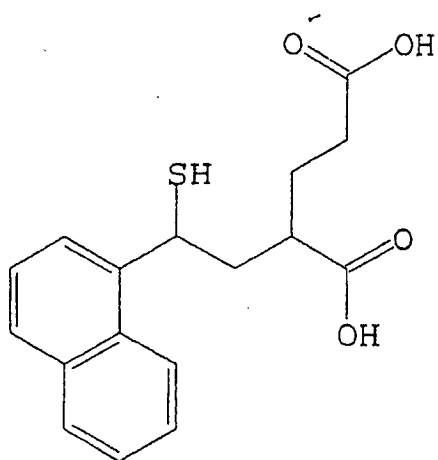
4650

2-(2-Phenyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



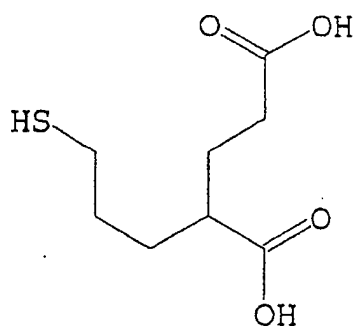
1550

2-(1-Ethyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



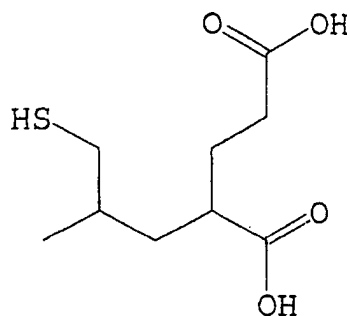
10000

2-(2-Naphthyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



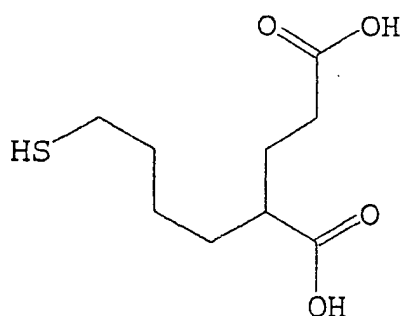
100

2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure



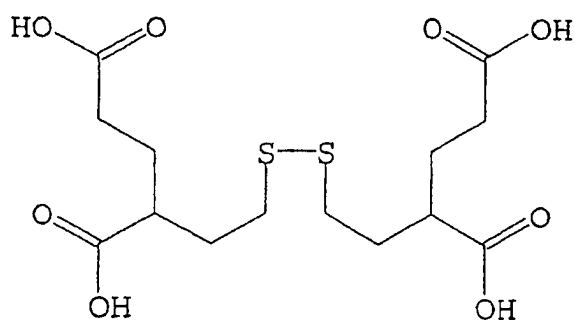
239

2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandicarbonsäure



1128

2-(4-Sulfanylbutyl)pentandicarbonsäure



16500

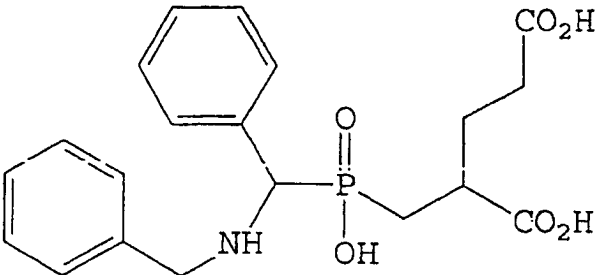
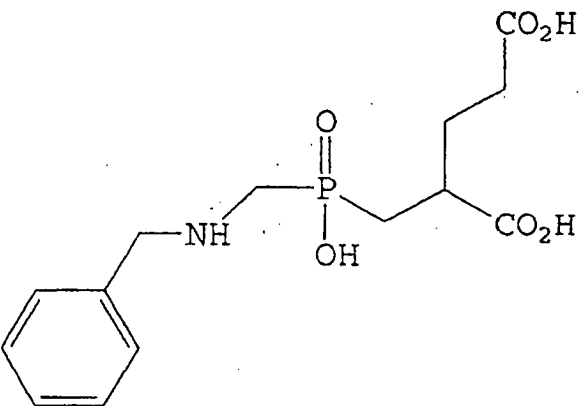
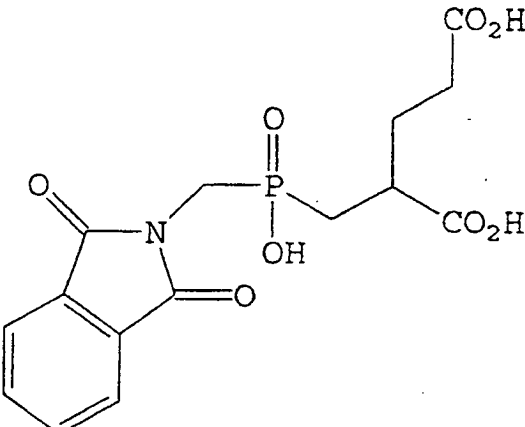
2-[2-[(3,5-Dicarboxypentyl)dithio]ethyl]pentandicarbonsäure

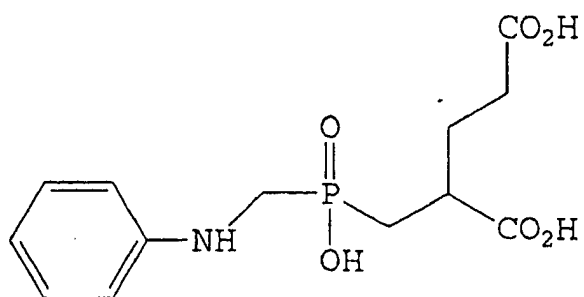
In vitro-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf Ischämie

[0260] Zur Untersuchung des in vitro-Effekts von NAALADase-Inhibitoren auf Ischämie (Blutsturz), wurden kortikale Zellkulturen mit verschiedenen NAALADase-Inhibitoren während einer ischämischen Verletzung (Kaliumcyanid und 2-Deoxyglucose) und 1 h danach behandelt (für experimentelle Details siehe Vornov et al., J. Neurochem., Band 65, Nr. 4, S. 1681-1691 (1995)). Einige Ergebnisse sind angegeben in US 5,672,592, 5,795,877, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817 und in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, für die die Erteilungsgebühren bezahlt worden sind, deren gesamter Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Weitere Ergebnisse sind in der folgenden

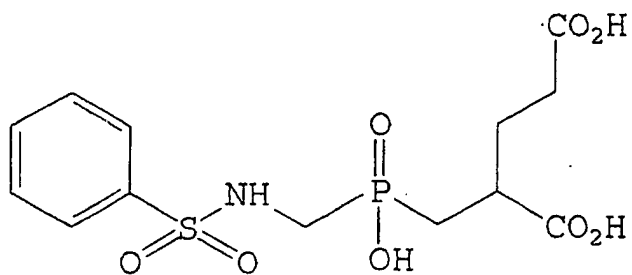
Tabelle III angegeben. Der neuroprotektive Effekt ist als EC_{50} , als die Konzentration, die erforderlich ist, um eine 50%ige Verringerung der Glutamat-Toxizität nach einer ischämischen Verletzung zu verursachen, ausgedrückt:

Tabelle III

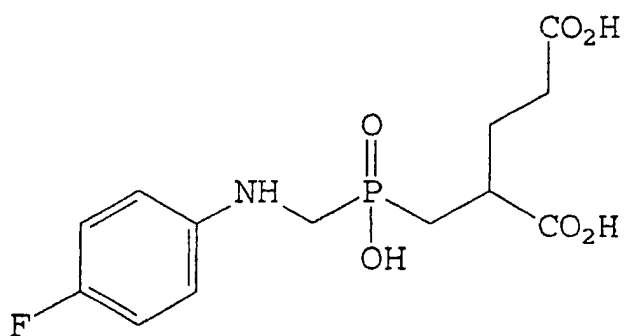
Verbindung	EC_{50} (nM)
	1
	0,9
	13



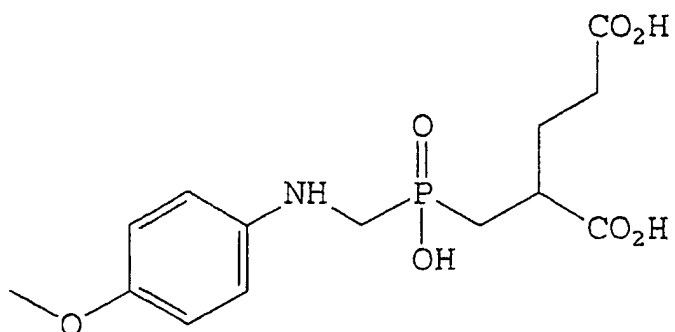
12



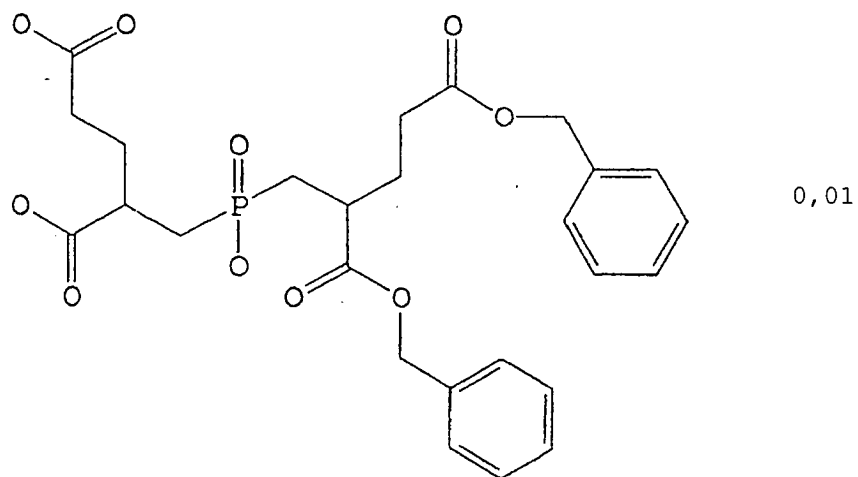
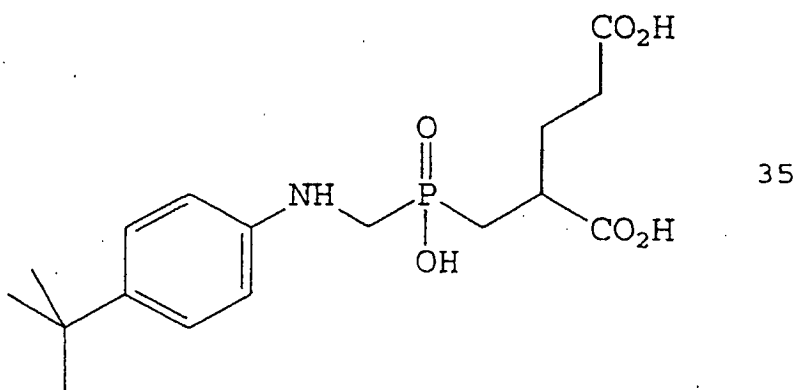
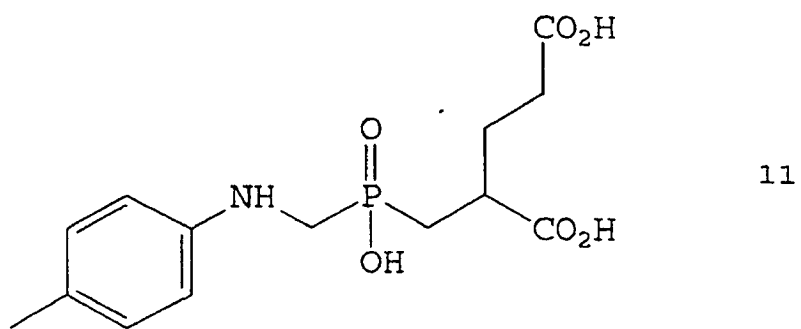
792

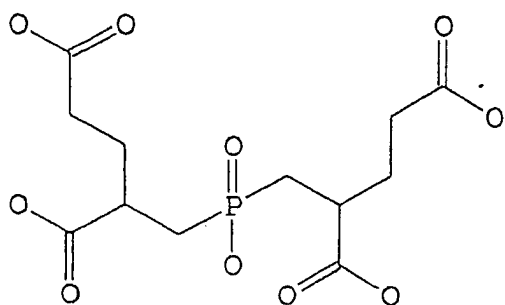


3

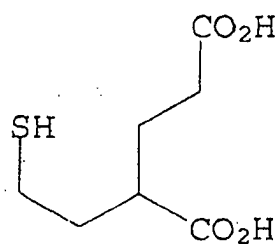


10



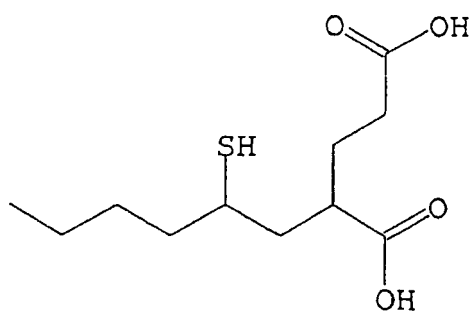


0,04



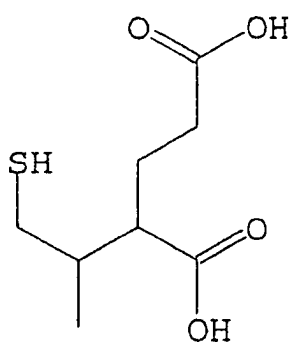
2

2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



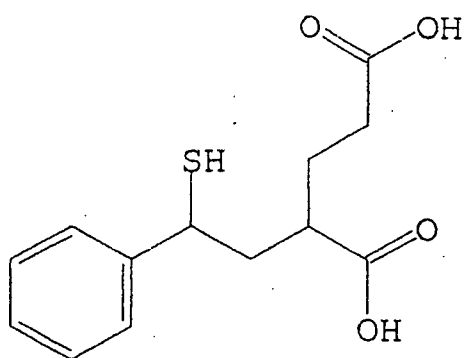
1000

2-(2-Sulfanylhexyl)pentandicarbonsäure



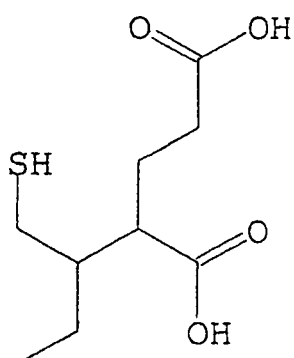
141

2-(1-Methyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



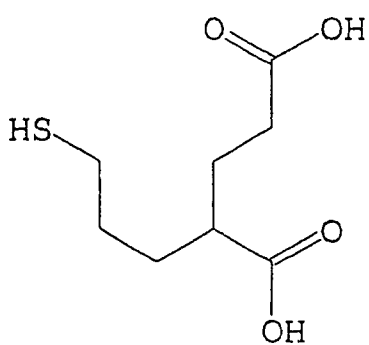
29

2-(2-Phenyl-2-sulfanylethyl)pentancarbonsäure



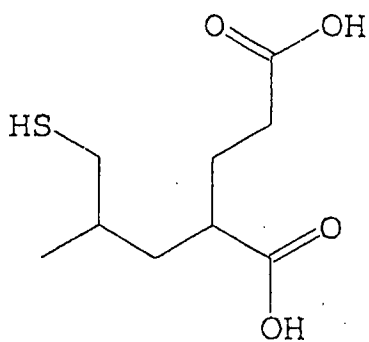
62

2-(1-Ethyl-2-sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



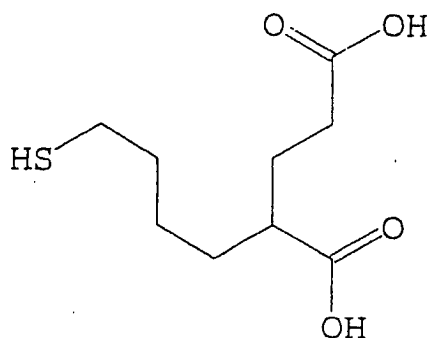
13

2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure



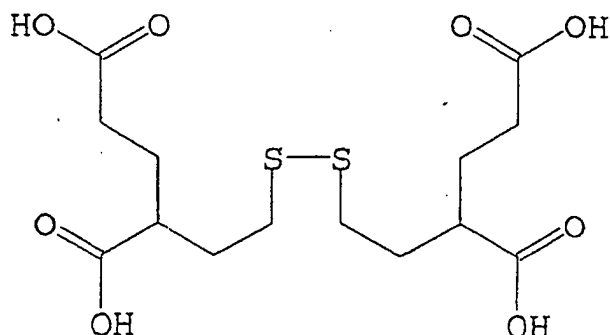
80

2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandicarbonsäure



36

2-(4-Sulfanylbtyl)pentandicarbonsäure



17

2-[2-[(3,5-Dicarboxypentyl)dithio]ethyl]pentandicarbonsäure

[0261] Die Dosis-Reaktion dieses Effekts gemäß Messung der %-Toxizität bei unterschiedlichen Konzentrationen des NAALADase-Inhibitors der Verbindung 3 ist angegeben in US 5,672,592, 5,795,877, 5,804,602, 5,824,662, 5,863,536, 5,880,112 und 5,902,817 und in den zugelassenen US-Patentanmeldungen 08/825,997, 08/833,628, 08/842,360 und 08/899,319, für die die Erteilungsgebühren bezahlt worden sind, deren gesamter Inhalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf eine Hirnverletzung in der Folge eines MCAO in Sprague-Dawley-Ratten

[0262] Zur Untersuchung des neuroprotektiven Effekts der NAALADase-Inhibitoren auf eine in vivo-Hirnverletzung wurden Sprague-Dawley-Ratten mit einem Vehikel und entweder mit der Verbindung 1 oder mit 2-(3-Sulfanylbtyl)pentandicarbonsäure behandelt.

[0263] Die Vergleichsgruppe erhielt Hapes-gepufferte Kochsalzlösung.

[0264] Vier mit Arznei behandelte Gruppen erhielten Verbindung 1.

[0265] Für jede Ratte wurde die Behandlung 60 min nach Verschluss der mittleren Hirnarterie (middle cerebral artery occlusion = MCAO) mit einer IV-Pille-Injektion gestartet, worauf unmittelbar eine IV-Infusion 4 h lang mit einer Menge von 0,5 mL/h erfolgte. Gruppe 1 (n = 9) erhielt eine Dosis von 100 mg/kg IV-Pille und dann 20 mg/kg/h IV-Infusion 4 h lang. Gruppe 2 (n = 11) erhielt eine Dosis von 30 mg/kg IV-Pille und dann 6 mg/kg/h IV-Infusion 4 h lang. Gruppe 3 (n = 9) erhielt eine Dosis von 10 mg/kg IV-Pille und dann 2 mg/kg/h IV-Infusion 4 h lang. Die Ratten der Gruppe 3 wurden auch noch 120, 180 und 360 min nach dem Verschluss behandelt. Gruppe 4 (n = 8) erhielt eine Dosis von 3 mg/kg IV-Pille und dann 3 mg/kg/h IV-Infusion 4 h lang.

[0266] 2 weitere mit Arznei behandelte Gruppen erhielten 2-(3-Sulfanylbtyl)pentandicarbonsäure. Für jede dieser Ratten wurde die Behandlung 120 min nach Verschluss der mittleren Hirnarterie (MCAO) mit einer IV-Pille-Injektion behandelt, worauf unmittelbar eine IV-Infusion 4 h lang mit einer Menge von 0,5 mL/h erfolgt. Die Gruppe 5 erhielt eine Dosis von 30 mg/kg IV-Pille und dann 6 mg/kg/h IV-Infusion 4 h lang. Die Gruppe 6 erhielt eine Dosis von 10 mg/kg IV-Pille und dann 2 mg/kg/h IV-Infusion.

[0267] 24 h nach der Reperfusion (erneuten Durchblutung) wurden die Ratten euthanisiert und ihre Gehirne entnommen. 7 coronale Schnitte (2 mm dick) wurden herangezogen und mit 1 % Lösung von 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid (TTC) 20 min lang gefärbt und dann in 10%igem Formalin fixiert. Die vordere und hintere

Oberfläche des schnabelförmigsten Hirnschnitts und die hintere Oberfläche eines jeden der restlichen 6 Schnitte wurden abgebildet. Die Quantifizierung der Infarktgröße eines jeden Hirns wurde mit einem Computer-gestützten digitalen Abbildungsanalysensystem (LOATS) erhalten. Die Hirnregionen, in denen die TTC-Färbung vollständig fehlte, wurde als repräsentativ für Infarkt-Gewebe gekennzeichnet. Das gesamte Infarktvolumen wurde für jede Ratte durch numerische Integration der jeweiligen sequenziellen Hirnflächen berechnet.

[0268] Das gesamte Infarktvolumen für jede Gruppe von Ratten ist in den folgenden Tabelle IV(a) und IV(b) angegeben:

Tabelle IV(a)

Ratten, behandelt mit der Verbindung 1

Dosis (mg/kg)	Verabreichungszeit (min)	%-Schutz	p-Wert
100	60 post	44	0,0142
30	60 post	52	0,0020
10	60 post	50	0,0058
10	120 post	33	0,021
10	180 post	47	0,014
10	360 post	50	0,002
3	60 post	52	0,0037
1	60 post	20	0,3611

Tabelle IV (b)

Ratten, behandelt mit 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure

Dosis (mg/kg)	Verabreichungszeit (min)	%-Schutz	p-Wert
30	120 post	52	0,0003
10	120 post	21	0,29

[0269] Die mit Vehikel behandelten Ratten ergaben ein mittleres Hirn-Infarktgesamtvolumen von 265 ± 33 mm³.

[0270] Die mit der Verbindung 1 behandelten Ratten zeigten eine signifikant kleinere Infarktgröße. Das mittlere Hirn-Infarktgesamtvolumen für die 4 mit der Verbindung 1 behandelten Gruppen waren: 123 ± 31 mm³ für die Gruppe 1 ($p = 0,019$ gegen Vehikel-Gruppe); 141 ± 78 mm³ für die Gruppe 2 ($p = 0,002$ gegen Vehikel-Gruppe); 152 ± 32 mm³ für die Gruppe 3 (behandelt 60 min nach dem Verschluss; $p = 0,0058$ gegen Vehikel-Gruppe); 117 ± 22 mm³ für die Gruppe 4 ($p = 0,0037$ gegen Vehikel-Gruppe). Diese Ergebnisse zeigen an, dass die Verbindung 1 neuroprotektiv im Ratten-MCAO-Schlaganfall-Modell bei Verabreichung 60, 120, 180 und 360 min nach dem Verschluss ist.

[0271] Die Ratten, die mit 30 mg/kg IV-Pille der 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure und dann mit 6 mg/kg/h IV-Infusion 9 h lang behandelt wurden, ergaben ebenfalls eine signifikant kleinere Infarktgröße als die mit Vehikel behandelten Ratten. Somit ist, bei diesem besonderen Dosisspiegel, 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure neuroprotektiv im Ratten-MCAO-Schlaganfall-Modell bei Verabreichung 120 min nach dem Verschluss.

[0272] Schlaganfall-Patienten machen oft die Erfahrung einer signifikanten zeitlichen Verzögerung zwischen dem Einsetzen von Ischämie (Blutsturz) und dem Zeitpunkt zum Start der Therapie. Somit besteht Bedarf für neuroprotektive Mittel in einem langen therapeutischen Opportunitätsfenster. Die obigen Daten zeigen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen ein therapeutisches Opportunitätsfenster von mindestens 6 h im Ratten-MCAO-Schlaganfall-Modell aufweisen. Der Durchschnittsfachmann würde erwarten, dass dieses Fenster beim Menschen sogar noch größer ist.

Protokoll für einen in vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf Hirnverletzung

[0273] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (260 bis 320 g) wurden herangezogen. Sie wurden individuell beherbergt, und es wurde ihnen freier Zugang zu Futter und Wasser gewährt. 2 Tage vor dem Versuch wurden die Futtergaben nötigenfalls eingeschränkt, um deren Körpergewicht beizubehalten. Jede Ratte wurde 2 chirurgischen Eingriffen unterzogen: Einsetzen einer Kanüle für IV-Infusion und MCAO in den Oberschenkel. Während der Eingriffe wurden die Ratten mit 1,5 %igem Halothan, geliefert in Sauerstoff, über eine Inhalationsmaske betäubt. Die Körpertemperatur wurde auf normothermem Niveau mit einem homeothermen Erwärmungssystem verfolgt und geregelt eingestellt. Zuerst wurde der Katheter in die linke Oberschenkelvene eingesetzt. 30 Minuten später wurden die Ratten zur MCAO-Chirurgie erneut betäubt. Der MCAO wurde mit dem endovaskulären Nahtverfahren bewerkstelligt, beschrieben von Long et al., *Stroke*, Bande 20, S. 84-91 (1989). In spezifischer Weise wurde die äußere Karotidarterie (external carotid artery = ECA) freigelegt, koaguliert und durchschnitten. Eine 3-0-Monofilament-Nylon-Naht mit abgestumpfter Spitze und einem Überzug aus 0,05 %igem Poly-1-Lysin wurde in den Proximalstumpf der ECA über eine Arteriotomie eingeführt. Sie wurde 22 mm von der Karotid-Zweigabteilung vorgetrieben, bis sie in der Proximalregion der vorderen Hirnarterie untergebracht war, wodurch der Ursprung der MCA verschlossen wurde. Die Ratten wurden wieder aufgeweckt; 2 h später wurden die Ratten zur erneuten Durchblutung wieder betäubt, währenddessen die Nylon-Naht zum Stumpf der MCA zurückgezogen wurde, um die Blut-Rezirkulation zur MCA wieder herzustellen.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf den Schlaganfall-induzierten Anstieg der Hirn-Glutamat-Spiegel

[0274] Die Verbindung 3 wurde bezüglich ihres Effekt auf die hyperglutamatergischen in vivo-Störungen in Ratten mit Schlaganfallinduzierten extrazellulären Glutamat-Steigerungen getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamtinhalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Behandlung mit der Verbindung 3 Schlaganfallinduzierte extrazelluläre Glutamat-Steigerungen im Striatum signifikant abgeschwächt und einhergehende Glutamatänderungen im Parietalcortex vollständig verhindert wurden.

In vitro-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf eine Myelinierung in Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kulturen

[0275] Eine NAALADase-Inhibierung führt zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl myelinierter Axone und der Myelindicke im Vergleich zu Vehikelbehandelten Mäusen in der Folge einer Ischiasnerv-Kryoverletzung (*Soc. Neurosci. Abstr.*, Band 23, Nr. 2, S. 2302 (1997)). Die Erfinder stellten die Hypothese auf, dass NAALADase eine Rolle zur Signalisierung einer Myelinbildung spielen und die Inhibierung von NAALADase die Myelinierung erleichtern können. Zum Test dieser Hypothese untersuchten die Erfinder die Effekte verschiedener NAALADase-Inhibitoren in einem gut entwickelten und eingeführten Myelinier-in vivo-Modellsystem. Rückenwurzel-Ganglien-Schwann-Zellen-Co-Kulturen wurden wie bereits früher beschrieben erstellt (Einheber et al., *J. Cell. Biol.*, Band 123, S. 1223). Nach 7 Tagen in der Co-Kultur wurde die Myelinierung nach Zugabe von Serum und Ascorbinsäure mit verschiedenen Dosismengen der NAALADase-Inhibitoren (1 nM bis 10 µM) oder von Progesteron (20 nM; Positiv-Vergleich) gestartet. Das Ausmaß der Myelinierung wurde zwischen den Tagen 14 bis 21 mit immunozytochemischer Färbung für das Myelin-basische Protein (MBP), einen bekannten Myelin-Marker, untersucht. Die qualitative Analyse der immunogefärbten Kulturen enthüllte einen signifikanten, auf die Dosis-Reaktion bezogenen Anstieg der Anzahl myelinierter Axone nach Zugabe der NAALADase-Inhibitoren im Vergleich zu den Axonen in den mit Vehikel behandelten Kulturen. Wie in [Fig. 1A](#) bis C und [Fig. 2A](#) bis C dargestellt, verursachte eine 2-wöchige Behandlung mit den NAALADase-Inhibitoren der Verbindungen 3 und 2 (1 nM) einen signifikanten Anstieg bei der Immunofärbung von MBP. Die mit einer hohen Dosis der Verbindung 3 oder 2 (1 µM) behandelten Kulturen wiesen ein größeres Ausmaß der Myelinierung als die mit maximalen Dosismengen von Ascorbinsäure und Progesteron behandelten Kulturen auf. Diese Ergebnisse legen es nahe, dass die NAALADase-Inhibierung die Myelinierung zu erleichtern vermag und klinisch von Nutzen für die Behandlung von Demyelinierkrankheiten sein kann.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf die Myelinbildung in der Folge einer Ischiasnerv-Kryoverletzung

[0276] Die Verbindung 3 wurde in vivo bezüglich ihres Effekts auf eine Nervenregeneration und -myelinierung nach einer Kryoverletzung des Ischiasnervs in männlichen Mäusen getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass Ischiasnerven in mit der Verbindung 3 behandelten Mäusen einen Anstieg der myelinisierten Axonzahl sowie der Myelindicke ergaben.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf Parkinson-Krankheit

[0277] Die Verbindung 3 wurde in vivo bezüglich ihres Effekts auf die Parkinson-Krankheit in MPTP-verletzten Mäusen getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass durch MPTP verletzte Mäuse, die die Verbindung 3 erhielten, eine signifikante Genesung TH-gefärbter dopaminergischer Neuronen zeigten, wodurch nahegelegt wird, dass die Verbindung 3 vor einer MPTP-Toxizität schützt.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf eine Dynorphin-induzierte Rückenmarksverletzung

[0278] Die Verbindung 3 wurde in vivo bezüglich ihres Effekts auf eine exzitotoxische Rückenmarksverletzung in Ratten mit einer durch Dynorphin induzierten Rückenmarksverletzung getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen ist. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Co-Verabreichung mit Dynorphin A die Verbindung 3 eine signifikante Verbesserung der Motor-Punktwerte 24 h nach der Injektion verursachte, was nahe legt, dass die Verbindung 3 einen wirksamen Schutz vor einer durch Dynorphin induzierten Rückenmarksverletzung ergibt.

In vitro-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS)

[0279] Die Verbindung 3 wurde in vitro bezüglich ihres Effekts auf die Amyotrophe Laterale Sklerose (ALS) in Rückenmark-organotypischen Kulturen getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung 3 einen Dosisabhängigen Schutz vor einer THA-induzierten Toxizität ergab.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf den Ethanol-Konsum in Ratten mit einer Bevorzugung für Alkohol

[0280] Die Verbindung 3 wurde in vivo bezüglich ihres Effekts auf den Ethanol-Konsum in Ratten mit einer Alkohol-Bevorzugung getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung 3 den Ethanol-Konsum signifikant reduzierte, ohne die Körpergewichte oder die Einnahmen von Wasser über 24 h zu beeinflussen, wodurch nahegelegt ist, dass die NAALADase in Neuronalsystemen involviert zu sein vermag, die das Alkohol-Trinkverhalten regulieren.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf eine Nikotin-Selbst-Verabreichung in männlichen Long-Evans-Ratten

[0281] Die Verbindung 3 wurde bezüglich ihres Effekts auf die Nikotin-Selbst-Verabreichung in Ratten getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in der zugelassenen US-Patentanmeldung 08/899,319 angegeben, für die die Erteilungsgebühr bezahlt worden ist und deren Gesamthalt durch Bezugnahme hierin aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verbindung 3 die Nikotin-Selbst-Verabreichung sowie kumulative Nahrungsaufnahmen verringerte. Obwohl die Ergebnisse es nahe legen, dass Faktoren, die sich vom NAALADase-Inhibitor unterscheiden, für die Verringerung der Nikotin-Selbst-Verabreichung verantwortlich sein können, widerlegen sie ein Eingreifen von NAALADase in die Neuronalsysteme nicht, die den Nikotingebrauch regulieren. Der Effekt auf die Nahrungsaufnahme der Ratten könnte einer durch eine übermäßige Arznei-Dosis verursachten Toxizität zugeschrieben werden.

In vivo-Assay von NAALADase-Inhibitoren auf die Verhaltenssensibilisierung gegenüber Kokain in Sprague-Dawley-Ratten

[0282] NAALADase hydrolysiert das im Überfluss vorhandene Neuropeptid NAAG, um Glutamat (GLU) freizusetzen. Die Erfinder stellten die Hypothese auf, dass eine Inhibierung der NAALADase Sensibilisierung durch Be- bzw. Verhinderung dieser GLU-Quelle abschwächen könnte. Die Erfinder bewerteten den Einfluss der Verbindung 3 auf die Sensibilisierung, die sich auf die psychomotorischen Stimulanzeffekte von Kokain entwickelt. Männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten Heimkäfig-Injektionen von Kokain (20 mg/kg/Tag $\times$ 5 Tage; i.p.) oder Kochsalzlösung (1,0 mL/kg). 15 min vor den Injektionen erhielten sie die Verbindung mit einer 10 und 50 mg/kg Dosis. Die mit Kokain (mit 20 mg/kg) induzierte Lokomotor-Aktivität wurde 3 Tage später bewertet. Akutes Kokain steigerte seinerseits die Wirksamkeit der Belastung gegenüber Kokain (z.B. die Sensibilisierung). Bei den Tieren, die die Verbindung 3 und Kokain empfangen hatten, wurde die Aktivitätssteigerung signifikant reduziert. Die Verbindung 3 selbst veränderte die basale Lokomotor-Aktivität oder die Reaktion gegenüber Kochsalzlösung nicht. Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 23](#) dargestellt. Die Daten zeigen, dass die Verbindung 3 die Entwicklung einer Kokain-induzierten Sensibilisierung abschwächt. Bei der postulierten Rolle von GLU zur Sensibilisierung, ist es nahegelegt, dass NAALADase-Inhibitoren Verhaltensaneignungen vorbeugen bzw. verhindern, die als Konsequenz wiederholter Kokain-Verabreichung auftreten.

In vitro-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf Krebs

[0283] Die Verbindung 3 und Quisqualsäure wurden auf LNCaP-Zellen bezüglich ihres Effekts gegenüber Prostatakrebs getestet. Das Protokoll und die Ergebnisse sind in US 5,804,602 angegeben, deren Gesamthalt hierin durch Bezugnahme aufgenommen wird. Die Ergebnisse zeigen, dass die LNCaP-Zellfortpflanzung signifikant absank, als die Konzentration der Verbindung 3 und der Quisqualsäure anstieg, wodurch nahegelegt ist, dass NAALADase-Inhibitoren wirkungsvoll zur Krebsbehandlung und insbesondere von Prostatakrebs sein würden.

Protokoll für einen in vitro-Krebs-Assay

[0284] Zellen in RPMI 1640-Medium, enthaltend 10 % fötales Kälberserum (FCS), werden in Platten mit 24 Lochvertiefungen plattiert und 24 h lang zum Anhaften gebracht, bevor Quisqualsäure (10^{-9} bis 10^{-6}) oder die Verbindung 3 (10^{-11} bis 10^{-8}) 7 Tage lang zugegeben werden. Am 7. Tag werden die Zellen mit ^3H -Thymidin 4 h lang gepulst, geerntet und bezüglich der Radioaktivität gemessen. Die Werte stellen Mittelwerte von $\pm$ SEM von 6 separaten Zell-Lochvertiefungen für jede Behandlung dar. Alle Versuche werden mindestens 2 Mal durchgeführt.

[0285] Zum Vergleich gegenüber nicht-spezifischen zytostatischen Effekten von Quisqualat/Säure und der Verbindung 3 werden die Mittel gleichzeitig auf einer Prostata-Zelllinie DU145, die keine NAALADase enthält, bewertet (Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (93) 749-753 (1996)). Üben die Behandlungen mit Quisqualat/Säure und mit der Verbindung 3 keinen signifikanten Effekt auf das Zellwachstum aus, ist die NAALADase-Inhibierungsaktivität der Mittel für deren zytostatische Effekte auf Zelllinien mit Prostata-Karzinomen alleinlich verantwortlich.

Zelllinien und Gewebekultur

[0286] LNCaP-Zellen wurden von Dr. William Nelson an der Johns Hopkins School of Medicine in Baltimore, MD, erhalten. DU145-Zellen wurden von der American Type Culture Collection (Rockville, MD) erhalten. Die Zellen werden in RPMI-1640-Medien, ergänzt mit 5 % Wärme-inaktiviertem fötales Kälberserum, 2 mM Glutamin, 100 Einheiten/mL Penicillin und mit 100 $\mu\text{g/mL}$ Streptomycin (Paragon) in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C in einer 5 % CO_2 /95 % Luft-Atmosphäre gezüchtet.

^3H -Thymidin-Einverleibungsassayverfahren

[0287] Die Zellen werden mit 1×10^3 Zellen/mL in RPMI-1640-Medien suspendiert und in Platten mit 24 Lochvertiefungen mit 500 μL pro Lochvertiefung ausgesät. Nach 24 h Inkubation werden verschiedene Konzentrationen von Quisqualsäure (Sigma) oder des potenten NAALADase-Inhibitors der Verbindung 3 (synthetisiert gemäß den Verfahren von Jackson et al., J. Med. Chem., Band 39, Nr. 2, S. 619-622) in die Lochvertiefungen gegeben und die Platten in den Inkubator zurückgestellt. An den Tagen 3, 5 und 7 werden die Medien und die Arznei erneuert. Am 8. Tag nach der Aussaat wird jede Lochvertiefung mit 1 μCi ^3H -Thymidin (New England Nuclear) 4 h lang gepulst. Die Medien werden dann entfernt und die Lochvertiefungen 2 Mal mit Phosphat-ge-

pufferter Kochsalzlösung (pH = 7,4) gewaschen. Die Inhaltsmengen jeder Lochvertiefung werden dann mit 250 µL 0,2 N NaOH solubilisiert und in Szintillationsröhrchen übertragen. 5 mL UltimaGold (Packard)-Szintillationscocktail werden zugegeben und die Radioaktivität quantitativ mit einem Beckman LS60001-Szintillationszähler bestimmt.

[0288] Die Reinheit und/oder Identität aller Syntheseverbindungen wurden mit Dünnschichtchromatografie, Hochdruck-Flüssigchromatografie (HPLC), Massenspektrometrie und Elementaranalyse analysiert und bestätigt. Protonkernmagnetische Resonanz (NMR)-Spektren wurden mit einem Bruker-Spektrometer erhalten. Die chemischen Verschiebungen sind in parts per million, bezogen auf Tetramethylsilan als innerem Standard, angegeben. Analytische Dünnschichtchromatografie (TLC) wurde auf beschichteten Silikagel-GHLF-Platten (Analtech, Newark, DE) durchgeführt. Die Sichtbarmachung der Platten erfolgte durch Entwicklung mit UV-Licht, Phosphomolybdänsäure-Ethanol und/oder mit Jodplatinat. Blitzchromatografie wurde an Kieselgel 60, 230-400 mesh (E. Merck, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt. Die Lösungsmittel waren entweder vom Reagens- oder HPLC-Grad. Die Reaktionen wurden bei Umgebungstemperatur und unter einer Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt, wenn nichts Anderes ausgesagt ist. Die Lösungen wurden unter verringertem Druck an einem Büchi-Rotationsverdampfer eingedampft.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf Krebs

[0289] Zur in vivo-Untersuchung des Effekts der NAALADase-Inhibitoren auf Krebs wurden männlichen ncr-Mäusen, denen LNCaP-Zellen gespritzt worden war, und syngenischen Kopenhagen-Ratten, denen Dunning G-Zellen gespritzt worden waren, subkutan und/oder intratumoral verschiedene Dosismengen der Verbindung 3 verabreicht. Das mittlere Tumolvolumen (mm³) und das Tumor:Vergleich-Verhältnis (%-T/C) nach der Behandlung sind grafisch in [Fig. 3](#) bis [Fig. 7](#) aufgetragen.

[0290] Die Ergebnisse zeigen, dass die LNCaP-Tumoren auf die subkutane Behandlung mit der Verbindung 3 reagierten. Die niedrigeren Dosismengen von 1 und 3 mg/kg und die höchste Dosis von 30 mg/kg übten erkennbar keinen Effekt auf das Tumorstadium aus ([Fig. 3](#)). Die Dosis von 10 mg/kg inhibierte das Tumorstadium signifikant auf 24 % der Vergleichswerte am Tag 86 (p = 0,006) ([Fig. 4](#)).

[0291] Die Dunning G-Tumoren reagierten ebenfalls auf die subkutane Behandlung mit der Verbindung 3. Die niedrigeren Dosismengen von 1 und 3 mg/kg übten keinen Effekt auf das Tumorstadium aus, wogegen die 2 höheren Dosismengen von 10 und 30 mg/kg die Tumorstadium signifikant absenkten ([Fig. 5](#)). Die Tumorstadium sank auf 38 % der Vergleichswerte (p = 0,03) mit der Dosis von 10 mg/kg und auf 22 % der Vergleichswerte mit der Dosis von 30 mg/kg ab ([Fig. 6](#)).

[0292] Die LNCaP-Tumoren reagierten ebenfalls auf die intratumorale Behandlung mit der Verbindung 3. Die 3 niedrigeren Dosisspiegel (0,025, 0,25 und 2,5 µg/Tag) verlangsamten das Tumorstadium wesentlich, obwohl die größte Verringerung mit der Dosis von 0,025 µg/Tag festzustellen war (Tabelle V). Das Tumorstadium nach 42 Tagen der Behandlung betrug in der Vergleichsgruppe 807,3 ± 197,3 mm³ gegenüber 465,7 ± 176 mm³ in der mit 0,025 µg/Tag behandelten Gruppe ([Fig. 7](#)).

Tabelle V

Antitumor-Aktivität der Verbindung 3

Behandlungsgruppe	optimaler %-T/C	Rückgänge
Vergleich	100	0/7
Intratumoral		
Verbindung 3		
25,0 µg/Tag	76	0/7
2,5 µg/Tag	45	0/7
0,25 µg/Tag	51	1/7
0,025 µg/Tag	42	1/7

Protokoll für einen in vivo-Krebs-Assay

Subkutane Arznei-Abgabe

LNCaP-Modell (Verbindung 3):

[0293] Nackten männlichen ncr-Mäusen, 5 bis 6 Wochen alt, wurden in die rechte Flanke 5×10^6 LNCaP-Zellen in Matrigel™ (0,1 mL Gesamtinjektionsvolumen) gespritzt. 2 Wochen nach der Zell-Injektion wurde täglich mit subkutanen (s.c.) Injektionen der Verbindung 3 mit den folgenden Dosismengen begonnen: 1, 3, 10 und 30 mg/kg. Die Vergleichsgruppen erhielten 50 mM HEPES s.c. täglich. Sobald die Tumoren tastbar waren, wurden sie 2 Mal wöchentlich vermessen.

Dunning G-Modell (Verbindung 3):

[0294] Männlichen syngenischen Kopenhagen-Ratten, 8 bis 10 Wochen alt, wurden in beide Flanken 10^7 Dunning G-Zellen gespritzt. 2 Wochen nach der Zell-Injektion wurde täglich mit s.c.-Injektionen der Verbindung 3 mit den Dosismengen von 1, 3, 10 und 30 mg/kg begonnen. Die Vergleichsgruppen erhielten 50 mM HEPES s.c. täglich. Die Tumoren wurden 2 Mal pro Woche vermessen.

Intratumorale Arznei-Abgabe:

LNCaP-Modell (Verbindung 3):

[0295] Nackten männlichen ncr-Mäusen, 5 bis 6 Wochen alt, wurden in die rechte Flanke 10^7 LNCaP-Zellen in Matrigel™ (0,1 mL Gesamtinjektionsvolumen) gespritzt. Als die Tumoren eine vorbestimmte Größe (50 bis 60 mm³) erreichten, wurden die Mäuse statistisch auf Behandlungsgruppen von jeweils 6 bis 8 Mäusen verteilt. Die Verbindung 3 wurde intratumoral täglich in einem Volumen von 0,05 mL in den Dosismengen von 25, 2,5, 0,25 und von 0,025 µg verabreicht. Die Vergleichsgruppen erhielten 50 µL 50 mM HEPES intratumoral täglich. Die Tumoren wurden 2 Mal pro Woche vermessen.

[0296] Die Reaktion auf die Behandlung wurde auf 2 Wegen verfolgt und aufgezeichnet. Als Erstes wurde das mittlere Tumolvolumen für jede Gruppe als Tumor-Vergleich-(tumor:control)-Verhältnis (%-T/C) dargestellt, und diese Werte wurden zu 1 Zeitpunkt verglichen. Als Zweites wurde das Tumolvolumen gegen die Zeit verfolgt und aufgetragen.

In vivo-Assay täglicher Dosierungen der NAALADase-Inhibitoren auf Angiogenese

[0297] Weiblichen C57B1-Mäusen, 8 bis 10 Wochen alt (5/Gruppe), wurden subkutan 0,5 mL Matrigel™, 150 ng/mL des angiogenen Faktors basisches FGF (bFGF) sowie 0, 0,47 oder 4,7 µM Verbindung 3 gespritzt. Das gespritzte Matrigel™ bildete rasch ein Gel. Am gleichen Tag wie dem der Matrigel™-Injektion wurde täglich mit subkutanen Injektionen der Verbindung 3 rund um den Matrigel™-Pfropf begonnen. 7 Tage nach der Matrigel™-Injektion wurden die Matrigel™-Pfropfe herausgeschnitten und histologisch untersucht.

[0298] Die Konzentrationen der täglichen Dosierungen sowie die damit zusammenfallenden anfänglichen Matrigel™-Pfropf-Zusammensetzungen sind in der folgenden Tabelle VI angegeben:

Tabelle VI

Konzentrationen täglicher Dosierungen der NAALADase-Inhibitoren

Tägliche subkutane Injektionskonzentration	Anfängliche Konzentrationen in Matrigel™
Vehikel	50 mM Hepes
3 mg/kg	0,47 µM Verbindung 3 in 50 mM Hepes
30 mg/kg	4,7 µM Verbindung 3 in 50 mM Hepes

[0299] Wie in [Fig. 8A](#) detailliert dargestellt, ist eine gute angiogene Reaktion in der Vehikeldosis-Gruppe beobachtbar. Die entstandene Absenkung der Blutgefäße oder der Angiogenese in den Matrigel™-Pfropfs aus

den Gruppen mit der täglichen Dosis von 3 und 30 mg/kg ist in [Fig. 8B](#) bzw. [Fig. 8C](#) dargestellt.

In vivo-Assay einer kontinuierlichen Dosierung der NAALADase-Inhibitoren auf Angiogenese

[0300] Miniosmose-Pumpen wurden in weiblichen C57B1-Mäusen (5/Gruppe) unter Abgabe der unten in Tabelle VII angegebenen Konzentrationen der Verbindung 3 implantiert. Mit Vehikel (50 mM Hepes) befüllte Minipumpen wurden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt implantiert. 24 h später wurden den Mäusen jeweils subkutan 0,5 mL Matrigel™ sowie die 150 ng/mL des angiogenen Faktors basisches FGF (bFGF) gespritzt. 13 Tage nach der Matrigel™-bFGF-Injektion wurden die Gele zurückgewonnen, in Formalin fixiert und Schnitte mit Trichrom-Masson-Färbung gefärbt.

Tabelle VII

Konzentrationen kontinuierlich verabreichter NAALADase-Inhibitoren

Verbindung 3, abgegeben mit Minipumpe

50 mM Hepes

1 µg/Tag

10 µg/Tag

100 µg/Tag

[0301] Eine starke angiogene Reaktion wurde in der Vehikel-Gruppe und in der Gruppe mit der Dosis von 1 µg/Tag beobachtet, wie dargestellt in [Fig. 9](#) bzw. 10. Wie detailliert dargestellt in [Fig. 11](#) bzw. 12, senkte die Abgabe von 10 und 100 µg/Tag der Verbindung 3 signifikant die Angiogenese in den Matrigel™/bFGF-Gelen ab.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf Diabetische Neuropathie

[0302] Die NAALADase-Inhibierung in einem in vivo-Streptozotocin (STZ)-induzierten peripheralen diabetischen Neuropathie-Modell wurde untersucht. Männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 200 bis 250 g wurden durch intravenöse Injektion von 60 mg/kg STZ in die Schwanzvene diabetisch gestellt. Plasma-Glucosespiegel wurden 3 Wochen nach der STZ-Verabreichung bestimmt. Nur STZ-Tiere mit Plasma-Glucosespiegeln > 300 mg/dL (17 mM) wurden für die Studie herangezogen. Die Wärmeschmerz-Schwelle und die Entzugslatenz wurden herangezogen, um den Status der kleinen Rückenwurzel-Überbein-(dorsal root ganglion = DRG)-Sensorneuronen zu bewerten. Der Schmerz wurde mit dem Plantar-Test (Hargreaves-Methode) in einem Basile-Plantar-Apparat, gebaut von Ugo Basil, Varese, Italien, verfolgt und aufgezeichnet.

[0303] 2 Monate nach der STZ-Verabreichung waren die diabetischen Tiere hyperalgetisch gegenüber nicht-diabetischen Vergleichstieren gemäß Bestimmung von deren Differenz der Entzugslatenz. Zu diesem Zeitpunkt wurden den Ratten entweder der NAALADase-Inhibitor der Verbindung 2 (50 mg/kg) oder Vehikel intraperitoneal einmal pro Tag 20 Tage lang verabreicht. Die Wärmeschmerz-Reaktionen wurden an den Tagen 3, 5, 12 und 19 nach der Dosierung gemessen. Wie in [Fig. 13](#) dargestellt, zeigten nach 5 Tagen der Dosierung die Tiere, denen die Verbindung 2 verabreicht wurde, einen signifikanten Anstieg bei ihrer Entzugslatenz im Vergleich zu den Vehikeltieren. Diese Differenz wurde über die gesamte Beobachtungsdauer hinweg beibehalten.

[0304] Diese Daten legen nahe, dass NAALADase-Inhibitoren vor experimenteller diabetischer Sensorneuropathie zu schützen und von Nutzen für die Behandlung peripheraler Neuropathien zu sein vermögen.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf Hyperalgesie in Formalin-, Essigsäure- und in Chronisch-Konstriktur-Induzierten (CCI)-Schmerz-Modellen

[0305] Neuere Belege legen es nahe, dass die erregende (exzitatorische) Aminosäure Glutamat eine Hauptrolle sowohl bei zentral als auch bei peripheral mediierter Verletzlichkeit (Wahrnehmung eines Verletzungsreizes) spielt. Von einer neuronalen Glutamat-Quelle wird angenommen, dass sie aus dem in Überfluss vorhandenen Neuropeptid NAAG stammt, das durch NAALADase zur Freisetzung von freiem Glutamat hydrolysiert wird. Die Erfinder stellten die Hypothese auf, dass die Inhibierung der NAALADase Schmerz durch Be- bzw. Verhinderung dieser Glutamat-Quelle einschränken könnte. Zum Test dieser Hypothese untersuchten die Erfinder die möglichen Anti-Schmerzwahrnehmungseffekte verschiedener NAALADase-Inhibitoren in den Formalin-, Essigsäure- und chronischen konstriktiven Verletzungs- (CCI; "Bennett-Modell")-Schmerz-Modellen.

Im Formalin-Modell wurden Ratten i.p. täglich mit der Verbindung 3 (50 mg/kg) oder mit Vehikel 7 Tage lang dosiert. Am 7. Tag wurde 5%iges Formalin in den Rücken der Hinterpfote der Ratten gespritzt. Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 14](#) bis 19 dargestellt. Die Vorbehandlung mit der Verbindung 3 schwächte robust das Zuckerverhalten sowohl in den frühen als auch späten Phasen des Formalin-Modells ab ($13,8 \pm 6,4$ gingen auf $2,5 \pm 3$ zurück, $p = 0,02$, bzw. $58,0 \pm 9,8$ gingen auf $0,5 \pm 0,58$ zurück, $p = 0,0001$; [Fig. 19](#)). Die Behandlung mit der Verbindung 3 war robuster als eine akute Vorbehandlung mit Morphin (5 mg/kg). Im Essigsäure-Schmerz-Modell wurde das durch Essigsäure (0,6 %) induzierte Krümmverhalten bei mit der Verbindung 3 ([Fig. 15](#)), mit der Verbindung 2 ([Fig. 16](#)) und mit der Verbindung 1 ([Fig. 17](#)) vorbehandelten Mäusen gegenüber Vehikel-Vergleichstieren signifikant abgeschwächt. Schließlich wurden im CCI-induzierten Schmerz-Modell die Tiere täglich mit der Verbindung 3 (50 mg/kg), beginnend 10 Tage nach der Chirurgie, 18 Tage lang i.p. dosiert. Die Verbindung 3 reduzierte die Hyperalgesie nach der Ischiasnerv-Konstruktion gemäß Bestimmung durch die Wärmeschmerz-Reaktion dramatisch. Am 18. Tag war der Schmerz um 98 % im Vergleich mit einer ähnlich operierten Vehikelgruppe von Ratten (Differenz-Punktwerte von $-0,2 \pm 1,9$ gegen $-4,75 \pm 2,4$; $p = 0,0001$; [Fig. 18](#)) abgeschwächt. Diese Daten legen es nahe, dass eine NAALADase-Inhibierung eine nutzbringende Behandlungsmodalität sowohl für akuten als auch chronischen Schmerz zu bieten vermag.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf neuropathischen Schmerz

[0306] Männliche Sprague-Dawley-Ratten (200 bis 225 g) wurden durch intravenöse Verabreichung von Streptozotocin (STZ, 70 mg/kg in Phosphatgepufferter Kochsalzlösung) diabetisch gestellt. Die diabetischen Tiere wurden auf 5 Gruppen verteilt: jeweils 1 Gruppe, erhaltend Verbindung 2 (10 oder 1 mg/kg), Verbindung 1 (10 oder 1 mg/kg) oder Vehikel. Eine weitere Gruppe von Tieren (nicht mit STZ behandelt) diente als nicht-diabetische Vergleichstiere. Die Behandlung mit Arznei/Vehikel wurde bei den diabetischen Tieren 95 Tage nach der STZ-Verabreichung gestartet. Die STZ-induzierten diabetischen Ratten wurden bezüglich ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer Wärmequelle getestet, sobald die Blutglucose-Spiegel auf 320 mg/dL oder darüber anstiegen (30 Tage nach STZ). Die Ratten wurden dann im Hargreaves-Apparat akklimatisiert und ihr Wahrnehmungsvermögen eines Wärmeschmerzes mit einer IR-Wärmequelle, die auf die rückwärtige Oberfläche der Hinterpfote gerichtet war, und die Zeit verfolgt und aufgezeichnet, die das Tier brauchte, seine Pfote zurückzuziehen, wobei die Zeit zu den nächsten 0,1 s festgestellt wurde (siehe Hargreaves et al., 1998, bezüglich der detaillierten Methode). Die Intensität der Strahlenquelle wurde so eingestellt, dass die mittlere Latenz für Vergleichstiere (nicht mit STZ behandelte) ca. 10 s betrug. Jedes Tier wurde 8 Mal getestet, und der mittlere Differenz-Punktwert (zwischen mittlerer nicht-diabetischer Vergleichslatenz und mittlerer diabetischer Latenz) ist grafisch in den [Fig. 19A](#) und [Fig. 19B](#) dargestellt. Die diabetischen Ratten zeigten eine Hyperalgesie (kürze Reaktionslatenz) gegenüber den nicht-diabetischen Vergleichstieren, beginnend 30 Tage nach der STZ-Behandlung und sich fortschreitend verschlechternd in den mit Vehikel behandelten Ratten. Diese hyperalgetische Reaktion wurde vollständig bei den diabetischen Ratten umgekehrt, die eine Behandlung mit der Verbindung 1 oder 2 (10 mg/kg i.p. täglich) erhielten. Somit zeigen die Ergebnisse, dass die NAALADase-Inhibierung den neuropathischen Schmerz lindert.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf das Fortschreiten von neuropathischem Schmerz

Verbindung 3

[0307] Eine Ischiasnerv-Ligation, bestehend aus 4 Ligaturen, lose vorgenommen rund um den Ischiasnerv in Abständen von 1 mm nahe der Nervendreibabelung, wurde an Ratten durchgeführt. In der Folge dieser Behandlung zeigten die Ratten eine thermische Hyperalgesie und Allodynie. Die Tiere wurden an den Hargreaves-Apparat gewöhnt und die IR-Quelle auf die rückseitige Oberfläche der Hinterpfote gerichtet, worauf die Zeit, die das Tier brauchte, um seine Pfote wegzuziehen, festgehalten wurde. Der Differenz-Punktwert (zwischen der Latenz der Reaktion für die Pfote auf der operierten Seite gegen die Vergleichsseite) wurde ermittelt. Die Tiere erhielten die Verbindung 3 (50 mg/kg i.p. täglich) oder Vehikel, beginnend 10 Tage nach der Chirurgie. Die Behandlung mit der Verbindung 3 normalisierte die Differenz-Punktwerte zwischen den beiden Pfoten dramatisch gegenüber den anhaltenden hyperalgetischen mit Vehikel behandelten Vergleichstieren. Die normalen (unoperierten) Ratten ergaben annähernd gleiche Latenzen für beide Pfoten. Dieser Effekt war signifikant vom Anbeginn des 11. Tages der Arznei-Behandlung und hielt bis zum Ende der Studie (über 21 Tage der täglichen Dosierung) an. Die Differenz-Punktwerte sind grafisch in [Fig. 20](#) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass eine NAALADase-Inhibierung die CCI-assoziierte Hyperalgesie abschwächt.

Verbindungen 1 und 2

[0308] Männliche BB/W-Ratten (BRI, Mass) entwickeln spontan eine Zellmedierte Autoimmun-Destruktion

pankreatischer B-Zellen, resultierend im Einsetzen Insulin-abhängiger (Typ I)-Diabetes (Guberski 1994). Diese Ratten sind charakterisiert worden und haben gezeigt, dass sie Neuropathien mit einhergehenden neuralen Defiziten wie einen Faserverlust und eine Degeneration zeigen und ergeben, wobei diese Änderungen mit denjenigen korrelieren, die in peripheralen Nerven menschlicher diabetischer Patienten festgestellt werden (Yagihashi 1997). Diese Tatsache macht sie für experimentelle Versuche an neuen Verbindungen für zukünftige Behandlungen dieser Hauptstörung wertvoll. In der vorliegenden Studie wurden die Verbindung 1 und 2 bezüglich ihrer Fähigkeit untersucht, das Fortschreiten diabetischer Neuropathie zu verändern. Die Ratten erhielten täglich eine Injektion der Verbindung 1 oder 2 (10 mg/kg i.p.) oder Vehikel, beginnend am Einsetzen der Diabetes (Hyperglycämie) und bis zu 6 Monaten danach. Eine weitere Gruppe nicht-diabetischer Ratten, die Vehikel erhielten, wurde ebenfalls getestet. Alle Tiere wurden kontinuierlich bezüglich Körpergewicht, Urinvolumen, Blutzucker und glyceriertem Hämoglobin überwacht. Im ersten Monat der Studie wurden alle Tiere bezüglich ihres Wärme-Schmerzempfindens in einem Hargreaves-Apparat wöchentlich getestet. Nach dem ersten Monat wurde dies alle Woche und dann monatlich durchgeführt. Das Testverfahren beruhte darauf, dass eine IR-Wärmequelle auf die rückseitige Oberfläche der Rattenhinterpfote gerichtet und die Zeit festgehalten wurden, die das Tier brauchte, um seine Pfote wegzuziehen (bezüglich der detaillierten Methode siehe Hargreaves et al., 1998). Jedes Tier wurde 8 Mal getestet, worauf die mittlere Entzugslatenz aufgeschrieben wurde.

[0309] Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 24](#) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass diabetische Ratten eine Hyperalgesie (kürzere Reaktionslatenz) gegenüber nicht-diabetischen Vergleichstieren zeigten. Diabetische Arzneibehandelte Ratten (sowohl mit Verbindung 1 als auch 2) zeigten längere Entzugslatenzen als diabetische Vehikel-behandelte Ratten, beginnend nach 4 Wochen der Behandlung und anhaltend über die 6 Monate der Behandlung.

[0310] Die Nervenleitungsgeschwindigkeit wurde ebenfalls alle 2 Wochen über die ersten 8 Wochen der Behandlung hinweg und jeden Monat danach über die 6 Monate der Behandlung hinweg gemessen (siehe De Koning et al., 1987, bezüglich Details der Methode). Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 25](#) dargestellt. Diabetische Tiere zeigen ganz allgemein eine Herabsetzung der Nervenleitungsgeschwindigkeit gegenüber nicht-diabetischen Vergleichstieren. Allerdings zeigten diabetische Tiere, die täglich Injektionen des NAALADase-Inhibitors (entweder Verbindung 1 oder 2 mit einer Dosis von 10 mg/kg) erhielten, signifikant weniger gravierende Nervenleitungsdefizite als die diabetischen Vergleichstiere, die eine Behandlung mit Vehikel erhielten. Dies wurde erkennbar vom Anbeginn der 8. Behandlungswoche und hielt auf ähnlichem Niveau bis zur Beendigung der Studie nach 6 Monaten an. Die diabetische Vehikelgruppe zeigte andererseits eine fortschreitende Verschlechterung der Nervenleitungsgeschwindigkeit 6 bis 16 Wochen lang nach dem Start der Vehikel-Verabreichung, was über 6 Monate lang anhielt.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf diabetische Neuropathie

[0311] Die motorische und sensorische Nervenleitungsgeschwindigkeit wurde in STZ-diabetischen Tieren nach 4, 8 und 12 Wochen der Behandlung ebenfalls gemessen (siehe De Koning und Gispén, 1987, bezüglich der detaillierten Methode). Kurz gesagt, wurden stimulierende Nadel-Elektroden nahe den Ischias- und Schienbein-Nerven mit aufzeichnenden Elektroden, die subkutan über den entfernten Fußmuskeln angeordnet wurden, in betäubte Ratten eingeführt. Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 21A](#), [Fig. 21B](#), [Fig. 22A](#) und [Fig. 22B](#) dargestellt. Diabetische Tiere, die Vehikel erhielten, zeigten eine signifikante Herabsetzung sowohl der motorischen als auch der sensorischen Nervenleitung im Vergleich mit den nicht-diabetischen Tieren. Die Behandlungen mit 10 mg/kg Verbindung 2 täglich über 4, 8 und 12 Wochen ergaben alle eine Tendenz zur Verbesserung (Steigerung) sowohl der motorischen als auch sensorischen Nervenleitungsgeschwindigkeiten, wobei eine signifikante Verbesserung nach 12 und 8 Wochen für die motorische und sensorische Nervenleitungsgeschwindigkeit jeweils beobachtet wurde ([Fig. 21A](#)). Die niedrigere Dosis der getesteten Verbindung 2 (1 mg/kg) ergab ähnliche Effekte ([Fig. 21B](#)). Die Behandlung der Tiere mit der Verbindung 1 mit jeder Dosis steigerte ebenfalls sowohl die motorischen als auch sensorischen Nervenleitungsgeschwindigkeiten über diejenigen der diabetischen Vergleichstiere signifikant nach 12 Wochen der Behandlung für die Gruppe mit der Behandlung von 10 mg/kg und zu früheren Zeiträumen nach der Behandlung mit der Dosis von 1 mg/kg ([Fig. 22A](#) und [Fig. 22B](#)). Somit zeigen die Ergebnisse, dass die NAALADase-Inhibierung das Fortschreiten diabetischer Neuropathie ändert.

In vivo-Assay der NAALADase-Inhibitoren auf Schizophrenie

[0312] Mit PCP behandelte Ratten entwickeln Symptome wie frenetisches Rennen und unaufhörliches Drehen des Kopfes, und dies verläuft parallel zu psychotischen Symptomen beim Menschen. Somit wurden zur Untersuchung der Effekte einer NAALADase-Inhibierung auf Schizophrenie Ratten intraperitoneal mit der Ver-

bindung 1 (50 mg/kg), der Verbindung 2 (50 mg/kg) oder mit Vehikel (H_2O) behandelt, bevor sie PCP (5 mg/kg) erhielten. Punktwerte für das Rollen mit dem Kopf wurden 2 h lang nach der PCP-Injektion gemessen. Die Ergebnisse sind grafisch in [Fig. 26](#) und [Fig. 27](#) dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Vorbehandlung mit der Verbindung 1 ([Fig. 27](#)) oder 2 ([Fig. 26](#)) signifikant die Lokomotor-Aktivierungseffekte von PCP herabsetzte. Da sich mit PCP erwiesen hat, dass der Glutamat-Ausfluss im präfrontalen Cortex gesteigert wird, legt es die Herabsetzung der PCP-induzierten Lokomotor-Aktivität nahe, dass eine NAALADase-Inhibierung die Verhaltenseffekte von PCP durch Abschwächung der präsynaptischen glutamatergischen Aktivität verbessert. Somit zeigten NAALADase-Inhibitoren ein Wirkvermögen im PCP-Modell der Schizophrenie.

BEISPIELE

[0313] Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung noch weiter, schränken sie jedoch nicht auf jene ein. Wenn nichts Anderes angegeben ist, beziehen sich alle Prozentsatzangaben auf 100 Gew.-% der Endzusammensetzung.

Beispiel 1

Herstellung von 2-[[[(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure

Schema V: $\text{R}_1 = 2,3,4,5,6\text{-Pentafluorbenzyl}$

[0314] Hexamethyldisilazan (21,1 mL, 100 mmol) wurde zu kräftig gerührtem Ammoniumphosphinat (8,30 g, 100 mmol) gegeben, worauf die entstandene Suspension bei 105°C 2 h lang gerührt wurde. Eine Lösung von 2,3,4,5,6-Pentafluorbenzylbromid (5,0 g, 27,0 mmol) wurde dann in die Suspension bei 0°C getropft. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 19 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann mit Dichlormethan (50 mL) verdünnt und mit 1 N HCl (50 mL) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt, um 4,72 g weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde in Dichlormethan (50 mL) gelöst, worauf Benzylalkohol (3,29 g, 30 mmol) zur Lösung gegeben wurde. 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (6,19 g, 30 mmol) wurden dann zur Lösung bei 0°C gegeben, worauf die Suspension bei Raumtemperatur 14 h lang gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde in EtOAc suspendiert. Die sich ergebende Suspension wurde filtriert, worauf das Filtrat eingengt wurde. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Chromatografie (Hexane:EtOAc, 4:1 bis 1:1) gereinigt, um 2-[[[(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure als weißen Feststoff zu ergeben (34 % Ausbeute).

$\text{R}_f = 0,69$ (i-PrOH: H_2O , 7:3)

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,8-2,0 (m, 3H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,29 (d, 2H)

Elementaranalyse:

Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{O}_6\text{P} \times 0,45 \text{ H}_2\text{O}$: C, 39,20; H, 3,26

Gefunden: C, 39,17; H, 3,28

Beispiel 2

Herstellung 2-(Phosphonomethyl)pentandicarbonsäure

Schema III

Dibenzyl-2-methylenpentandioat

[0315] Benzylacrylat (500 g, 3,0 mol) wurde in einem Öl-Bad bei 100°C erhitzt. Das Erhitzen wurde gestoppt, und HMPT (10 g, 61 mmol) wurde zugetropft, wobei die Innentemperatur unterhalb 140°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine Aufschlämmung aus Silika (5:1-Hexan/EtOAc) wurde zugegeben, worauf die Mischung auf eine Säule aufgebracht wurde, die einen Pfropf aus trockenem Kieselgel enthielt. Die Säule wurde mit 1:1-Hexan/EtOAc gewaschen, und die Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, um 450 g klare hellgoldene Flüssigkeit zu ergeben. Die Flüssigkeit wurde unter hohem Druck (200 μHg) bei 185°C destilliert, um 212 g (42 %) klare, farblose Flüssigkeit zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,3 ppm (m, 10H), 6,2 ppm (s, 1H), 5,6 ppm (s, 1H), 5,2 ppm (s, 2H), 5,1 ppm (s, 2H), 2,6 ppm (m, 4H)

Dibenzyl-2-[[bis(benzyloxy)phosphoryl]methyl]pentandioat

[0316] Dibenzylphosphit (9,5 g, 36 mmol) in 350 mL Dichlormethan wurde bei 0°C gekühlt. Zu dieser gerührten Lösung wurde Trimethylaluminium (18,2 mL, 2,0 M Lösung in Hexan, 36,4 mmol) gegeben. Nach 30 min wurde Dibenzyl-2-methylenpentandioat (2,60 g, 37 mmol) in 90 mL Dichlormethan 10 min lang zugetropft. Die klare, farblose Lösung wurde dann auf Raumtemperatur erwärmt und unter Rühren über Nacht stehen gelassen. Die Mischung wurde dann durch langsame Zugabe von 5 %iger HCl abgeschreckt. Nach Rühren über weitere 1,5 h wurde die untere organische Schicht beseitigt, worauf die wässrige Schicht 1 Mal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert wurde. Die organischen Anteile wurden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft, um eine klare hellgoldene Flüssigkeit zu ergeben. Die Flüssigkeit wurde an Kieselgel (4 cm × 30 cm) chromatografiert und mit einem Gradient (4:1 bis 1:1)-Lösungsmittelsystem (Hexan/EtOAc) eluiert. Die Fraktionen, enthaltend das gewünschte Produkt, wurden vereinigt und eingedampft, um Dibenzyl-2-[[bis(benzyloxy)phosphoryl]methyl]pentandioat (7,1 g, 42 %) als klare, farblose Flüssigkeit zu ergeben. Die Flüssigkeit wurde dann an einem Kugelrohr-Apparat bei 0,5 mm Hg bei 185 bis 200°C destilliert. Das Destillat wurde entsorgt, und das zurückbleibende hellgoldene Öl wurde an Kieselgel (1:1, Hexan/EtOAc) chromatografiert, um 2,9 g Dibenzyl-2-[[bis(benzyloxy)phosphoryl]methyl]pentandioat als klares, farbloses Öl zu ergeben.

TLC, $R_f = 0,5$ (1:1-Hexan/EtOAc)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,1-7,4 (m, 2=H), 5,05 (s, 2H), 9,8-5,03 (m, 6H), 2,8 (1H), 2,22-2,40 (m, 3H), 1,80-2,02 (m, 3H)

2-(Phosphonomethyl)pentandicarbonsäure

[0317] Das Benzylpentandioat (2,9 g, 4,9 mmol) wurde zu einer Mischung aus 20 mL Methanol, enthaltend 0,29 g (6 mol%) 10 % Pd/C, gegeben. Diese Mischung wurde auf einem Parr-Hydrierer bei 90 psi 24 h lang hydriert, filtriert und eingedampft, um ein klares leicht goldenes viskoses Öl zu ergeben (3,10 g, 90 %).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): 2,6-2,78 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,75-2,15 (m, 4H)

Beispiel 3

Herstellung von 2-[[[2-(Carboxy)propyl]hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure

Schema X

Di-t-butyl-2-methylenpentandioat

[0318] t-Butylacrylat (965 g, 3,628 mol) wurde auf 100°C unter Stickstoff erhitzt, worauf Hexamethylphosphorsäuretriamid (10 g, 61,2 mmol) zugetropft und die Tropfgeschwindigkeit so eingestellt wurden, dass die Reaktionstemperatur bei 100°C blieb. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, dann über einen Kieselgel-Pfropf (ca. 1000 mL) gegossen und vollständig vom Kieselgel mit 4:1-Hexan/Ethylacetat abgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und das entstandene Öl wurde destilliert. Etwas Material wurde von Raumtemperatur bis 50°C unter hohem Vakuum gesammelt und entsorgt. Die Temperatur wurde dann auf ca. 80°C angehoben, worauf das Produkt (300 g, 65 %, Sdp.: 67 bis 70°C bei 300 μ) als klares Öl gesammelt wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,4 (m, 18H), 2,4 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 5,5 (s, 1H), 6,0 (s, 1H)

Di-t-butyl-2-[(hydroxyphosphinyl)methyl]pentandioat

[0319] Eine Mischung aus Ammoniumphosphinat (162,6 g, 1,96 mol) und aus 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (316 g, 1,96 mol) wurde bei 105°C 2 h lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in einem Eis-Bad gekühlt, worauf Di-t-butyl-2-methylenpentan-1,5-dioat (251 g, 0,979 mol), gelöst in Dichlormethan (1000 mL), zugetropft wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur über Nacht erwärmt. Sie wurde dann mit destilliertem Wasser (500 mL) abgeschreckt, worauf die organische Schicht zurückbehalten wurde.

[0320] Die wässrige Schicht wurde ein zweites Mal mit Dichlormethan gewaschen, worauf die vereinigten organischen Schichten über Magnesiumsulfat getrocknet wurden. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt, wobei ein leicht gelbes Öl zurückblieb (315 g, 100 %). Dieses Produkt erwies sich zum Einsatz in der nächsten Reaktion als hinreichend rein.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,4 (m, 18H), 1,9 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 6,5 & 7,9 (d, 1H, das P-H), 11,0 (s, 1H)

Di-t-butyl-2-[(t-butoxyphosphinyl)methyl]pentandioat

[0321] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-[(hydroxyphosphinyl)methyl]pentan-1,5-dioat (315 g, 0,977 mol) in Dichlormethan (1000 mL) wurden unter Kühlung in einem Eis-Bad und unter Stickstoff t-Butanol (123,1 g, 1,66 mol), 4-Dimethylaminopyridin (1 g, 8,2 mmol) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid (281 g, 1,47 mol) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Wasser wurde zur Reaktionsmischung gegeben, und die Dichlormethan-Schicht wurde zurückbehalten und getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt wurde. Der entstandene Rückstand wurde durch Säulenchromatografie gereinigt, wobei das gewünschte Produkt mit 1:1- bis 2:3-Hexan/Ethylacetat eluiert wurde. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden unter verringertem Druck eingeengt, wobei ein klares Öl zurückblieb (260 g, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,4 (m, 27H), 1,8 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 1H), 6,7 & 8,0 (d, 1H, das P-H)

Di-t-butyl-2-[[[2-(benzylcarboxy)propyl]t-butoxyphosphinyl]methyl]pentandioat

[0322] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-[(t-butoxyphosphinyl)methyl]pentan-1,5-dioat (13,62 g, 36,0 mmol) und von Benzylmethacrylat (6,35 g, 36,0 mmol) in THF (100 mL) wurde unter Stickstoff Natriumhydrid (0,14 g, 60%ige Dispersion in Öl, 3,60 mmol) gegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung in Wasser (300 mL) gegossen, worauf Ether (100 mL) zugegeben wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt und zurückbehalten, und die wässrige Schicht wurde erneut mit Ether (100 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt wurde. Der entstandene Rückstand wurde durch Säulenchromatografie gereinigt, wobei das Produkt mit 2:3-EtOAc/Hexan eluiert wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, um ein klares Öl zurückzulassen (10,5 g, 53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,3 (m, 3H), 1,5 (m, 27H), 1,7 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 9H), 2,6 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 7,3 (m, 5H)

2-[[[2-(Benzylcarboxy)propyl]hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure

[0323] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-[[[2-(benzylcarboxy)propyl]t-butoxy-phosphinyl]methyl]pentan-1,5-dioat (1,6 g, 2,89 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde unter Stickstoff Trifluoressigsäure (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang gerührt und dann unter verringertem Druck eingeengt. Zusätzliches Dichlormethan wurde zum Reaktionsrückstand gegeben und dann unter verringertem Druck entfernt. Das Produkt wurde in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen, dann wurde die organische Schicht über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt wurde, um ein klares Öl zurückzulassen (800 mg, 72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,2 (m, 3H), 1,6-1,8 (m, 4H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 7,3 (m, 5H).

Analyse, berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{PO}_8 \times 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 50,50; H, 6,23

Gefunden: C, 50,52; H, 5,92

Di-t-butyl-2-[[[2-(carboxy)propyl]t-butoxyphosphinyl]methyl]pentandioat

[0324] Eine Lösung von Di-t-butyl-2-[[[2-(benzylcarboxy)propyl]t-butoxyphosphinyl]methyl]pentan-1,5-dioat (8,9 g, 16,1 mmol) und von Palladium-auf-Kohlenstoff-Katalysator (10 %, 1,0 g) in Ethylacetat (100 mL) wurde unter Stickstoff (60 psi) 16 h lang geschüttelt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert, und das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingeengt, um ein klares Öl zurückzulassen (7,5 g, 100 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,3 (d, 3H), 1,4-1,5 (m, 27H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,2 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 2,9 (m, 1H)

2-[[[2-(Carboxy)propyl]hydroxyphosphinyl]methyl]pentandicarbonsäure

[0325] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-[[[2-(carboxy)propyl]t-butoxyphosphinyl]methyl]pentan-1,5-dioat (2,1 g, 4,53 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde unter Stickstoff Trifluoressigsäure (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang gerührt und dann unter verringertem Druck eingeengt. Zusätzliches Dichlormethan wurde zum Reaktionsrückstand gegeben und dann unter verringertem Druck entfernt. Der entstandene Rückstand wurde mit Acetonitril verrieben und dann unter verringertem Druck getrocknet, um ein dickes klares Öl zurückzulassen (1,2 g, 89 %).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,2 (d, 3H), 1,9 (m, 4H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H)

Analyse, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{PO}_8 \times 0,2 \text{ CH}_3\text{CN}$: C, 41,03; H, 5,83,

Gefunden: C, 41,05; H, 5,92

Beispiel 4

Herstellung von 2-[[[Benzylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

Schema XI

Di-t-butyl-2-[[[t-butoxy]([benzylamino]methyl)phosphoryl)methyl]pentan-1,5-dioat

[0326] Eine Lösung von 1,3,5-Tribenzylhexahydro-1,3,5-triazin (14,30 g, 40,0 mmol) und von Di-t-butyl-2-[[[t-butoxy]phosphoryl)methyl]pentan-1,5-dioat (37,85 g, 100 mmol) in Toluol (200 mL) wurde bei 110°C 14 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, worauf das zurückgebliebene gelbe Öl durch Kieselgel-Chromatografie (Hexane/Ethylacetat, 2/1) gereinigt wurde, um 23,40 g hellgelbes Öl zu ergeben (43 % Ausbeute).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,40-1,48 (m, 27H), 1,7-2,1 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H)

2-[[[Benzylamino](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

[0327] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-[[[t-butoxy]([benzylamino]methyl)phosphoryl)methyl]pentan-1,5-dioat (0,498 g, 1,0 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde Trifluoressigsäure (5 mL) bei 0°C gegeben, worauf die Mischung bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Das Rückstandsöl wurde in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und dann eingeengt. Diese Vorgehensweise wurde 3 Mal wiederholt, um die Trifluoressigsäure vollständig zu beseitigen. Das entstandene Öl wurde aus Methanol umkristallisiert, um 0,174 g weißen Feststoff zu ergeben (53 % Ausbeute).

¹H-NMR (D₂O): δ 1,40-1,48 (m, 27H), 1,7-2,1 (m, 4H), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,6-3,0 (m, 3H), 3,8-4,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H)

Beispiel 5

Herstellung von 2-[[[Phenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

[0328] Mit einem ähnlichen Verfahren wie dem oben in Beispiel 4 beschriebenen wurde 2-[[[Phenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure synthetisiert.

¹H-NMR (D₂O): δ 1,4-1,6 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 1H), 3,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,3-7,5 (m, 5H)

Beispiel 6

Herstellung von 2-[[[4-Fluorphenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

[0329] Mit einem ähnlichen Verfahren wie dem oben im Beispiel 4 beschriebenen wurde die 2-[[[4-Fluorphenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure synthetisiert.

¹H-NMR (D₂O): δ 1,5-1,7 (m, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,6-2,7 (m, 1H), 3,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,2-7,5 (4H)

Beispiel 7

Herstellung von 2-[[[4-Methoxyphenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

[0330] Mit einem ähnlichen Verfahren wie dem oben im Beispiel 4 beschriebenen wurde die 2-[[[4-Methoxyphenylamino]methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure synthetisiert.

¹H-NMR (D₂O): δ: 1,2-1,3 (m, 1H), 1,6-1,7 (m, 3H), 2,22-2,23 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 1H), 3,4 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,7 (s, 3H), 7,0 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 12 Hz, 2H)

Beispiel 8

Herstellung von 2-[[[(Phenylsulfonamido)methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure

[0331] Mit einem ähnlichen Verfahren wie dem oben im Beispiel 4 beschriebenen wurde die 2-[[[(Phenylsulfonamido)methyl](hydroxyphosphinyl)methyl]pentandicarbonsäure synthetisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 1,6-2,1 (m, 4H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 1H), 2,9-3,1 (m, 2H), 7,7-8,0 (m, 5H)

Beispiel 9

Herstellung von 2-(((Phenylcarboxamido)methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl)pentandicarbonsäure

Schema XII

Di-t-butyl-2-(((t-butoxy)(phenylcarboxamido)methyl)phosphoryl)methyl)pentan-1,5-dioat

[0332] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-(((t-butoxy)(benzylamino)methyl)phosphoryl)methyl)pentan-1,5-dioat (8,20 g, 16,5 mmol) in Ethanol (100 mL) wurde Palladium-auf-Kohle (0,50 g) gegeben, und die Suspension wurde unter Stickstoff (50 psi) 4 Tage lang geschüttelt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine Schicht aus Celite entfernt. Das Filtrat wurde eingengt, um 6,629 g farbloses Öl zu ergeben (99 % Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,40-1,60 (m, 27H), 1,80-2,00 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 3H), 2,7-3,0 (m, 3H)

Di-t-butyl-2-(((t-butoxy)((phenylcarboxamido)methyl)phosphoryl)methyl)pentan-1,5-dioat

[0333] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-(((aminomethyl)(t-butoxy)phosphoryl)methyl)pentan-1,5-dioat (1,222 g, 3,0 mmol) und von Benzoylchlorid (0,46 mL, 4,0 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde Triethylamin (0,56 mL, 9,0 mmol) bei 0°C gegeben, worauf die Mischung bei Raumtemperatur 16 h lang gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (15 mL) verdünnt, mit 1 N HCl (25 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohmaterial wurde durch Kieselgel-Chromatografie (Ethylacetat/Hexane = 2/1) gereinigt, um 1,259 g farbloses Öl zu ergeben (79 % Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,30-1,60 (m, 27H), 1,60-2,00 (m, 3H), 2,20-2,40 (m, 3H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,5-4,2 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 1H), 7,4-7,6 (m, 3H), 7,8-7,9 (m, 1H)

2-(((Phenylcarboxamido)methyl)(hydroxyphosphinyl)methyl)pentandicarbonsäure

[0334] Zu einer Lösung von Di-t-butyl-2-(((t-butoxy)((phenylcarboxamido)methyl)phosphoryl)methyl)pentan-1,5-dioat (1,230 g, 2,4 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde Trifluoressigsäure (5 mL) bei Raumtemperatur gegeben, worauf die Mischung bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt wurde. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt. Das rückständige Öl wurde in Dichlormethan (10 mL) aufgenommen und eingengt. Diese Vorgehensweise wurde 3 Mal wiederholt, um die Trifluoressigsäure vollständig zu beseitigen. Das sich ergebende Öl wurde aus Acetonitril-Wasser kristallisiert, um 0,620 g weißen Feststoff zu ergeben (75 % Ausbeute).

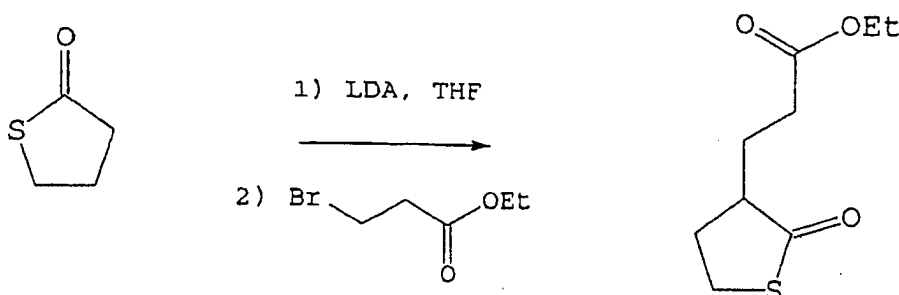
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 1,9-2,1 (m, 3H), 2,2-2,4 (m, 1H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 7,5-7,9 (m, 5H)

Beispiel 10

Herstellung von 2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure

Schema XIII, R_{10} = Wasserstoff

3-(2-Oxotetrahydro-3-thiophenyl)propanoat

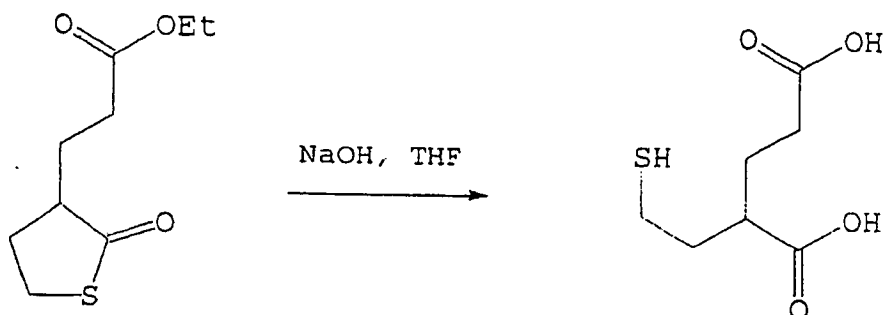


[0335] Zu einer gekühlten Lösung (-78°C) von Lithiumdiisopropylamid (LDA) (98 mmol) in THF (100 mL) wurde γ -Thiobutylolacton (10 g, 98 mmol) getropft. Nach Rühren über 15 min wurde Ethyl-3-brompropanoat (35,4 g, 196 mmol) zugegeben, worauf die Reaktion auf Raumtemperatur über Nacht erwärmt wurde. Das Lösungs-

mittel wurde unter verringertem Druck entfernt, worauf der entstandene Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt wurde, um 3 g (16 %) klares Öl zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,2 (t, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,5 (m, 2H), 3,3 (t, 2H), 4,2 (q, 2H)

2-(2-Sulfanylethyl)pentandicarbonsäure



[0336] Zu einer Lösung von Ethyl-3-(2-oxotetrahydro-3-thiophenyl)propanoat (0,77 g, 3,81 mmol) in THF (5 mL) wurde Natriumhydroxid (1 M in Wasser, 5 mL) gegeben. Die Mischung wurde 2 Tage lang gerührt, dann wurde das THF unter verringertem Druck entfernt, die wässrige Schicht wurde mit Ether gewaschen, dann auf pH = 1 mit HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetat-Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel unter verringertem Druck entfernt wurde. Der entstandene Rückstand wurde durch Säulenchromatografie gereinigt, um 150 mg klares Öl zu ergeben (20 %).

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 1,7 (m, 3H), 1,8 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H)

Analyse, berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{SO}_4$: C, 43,74; H, 6,29; S, 16,68

Gefunden: C, 43,61; H, 6,39; S, 16,55

Beispiel 11

Herstellung von 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure

Schema XIX

2,2-Dimethyl-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (I)

[0337] 20 mmol 3-[(Triphenylmethyl)thio]propionsäure (6,9 g) wurden mit 22 mmol Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) (3,2 g) und mit 31 mmol 4-Dimethylaminopyridin (3,85 g) in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde bei -5°C gekühlt, und es wurde eine Lösung von 22 mmol Dicyclohexylcarbodiimid (4,74 g) in 50 mL CH_2Cl_2 1 h lang zugetropft. Die Mischung wurde bei einer Temperatur $< 0^\circ\text{C}$ über Nacht stehen gelassen, während dieser Zeit winzige Dicyclohexylharnstoff-Kristalle ausfielen. Nach Filtration wurde die Reaktionsmischung 4 Mal mit 10 %igem KHSO_4 und 1 Mal mit Salzlösung gewaschen und mit MgSO_4 2 h lang getrocknet. Diese Lösung wurde für die 2. Stufe ohne Charakterisierung oder weitere Reinigung eingesetzt.

[0338] Die Lösung aus der vorherigen Reaktion wurde auf -5°C abgekühlt, worauf 13,3 mL (220 mmol) 98%ige Essigsäure zugegeben wurden. Dann wurden 1,85 g (50 mmol) NaBH_4 in kleinen Anteilen unter Rühren über 1 h zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde in einen Kühlschrank über Nacht gestellt, und dann 3 Mal mit Wasser und 2 Mal mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgelöst, die ausgefallene kleine Menge von Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert, und das Filtrat wurde durch Zugabe von Hexan kristallisiert. Ausbeute = 7,5 g 2,2-Dimethyl-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (I) (86 % – 2 Stufen).

$^{13}\text{C-NMR}$: δ 20,0(q), 26,2(q), 27,2(t), 28,9(t), 32,0(t), 46,2(d), 67,0(s), 105,3(s), 127,0(d), 128,3(d), 130,0(d), 195,2(s), 165,6(s)

2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-5-propansäuremethylester (II)

[0339] 5 mmol 2,2-Dimethyl-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-4,6-dion (I) (2,3 g) wurden zusammen mit 20 mmol Methyl-3-brompropionat (3,34 g = 2,18 mL) und mit 4,6 mL 4,37 M methanolischer Lösung von Natriummethoxid (20 mmol) in 10 mL Methanol gelöst. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei 60°C

erwärmt, worauf mit TLC in 1:1-Hexan/Ethylacetat kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen wurde. Die Mischung wurde dann zur Trockene eingedampft und mit 40 mL wässrigem 1%igen KHSO_4 vermischt. Das organische Material wurde mit 3 Anteilen EtOAc extrahiert, die organischen Schichten wurden vereinigt, mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Hexan/Ethylacetat kristallisiert, um 2,1 g (77 %) 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-5-propansäuremethylester (II) zu ergeben.

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 24,6, 29,4, 29,5, 29,6, 31,4, 32,6 37,7, 51,9, 52,8, 66,8, 105,7, 126,7, 127,9, 129,5, 144,7, 168,4, 172,0

6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3,3-hexantricarbonsäure (III)

[0340] 2,56 mmol 2,2-Dimethyl-4,6-dioxo-5-[3-[(triphenylmethyl)thio]propyl]-1,3-dioxan-5-propansäuremethylester (II) (1,4 g) wurden mit 18 mmol Natriumhydroxid (0,72 g) in einer Mischung aus 5 mL 1,4-Dioxan und 5 mL Wasser gelöst. Die Mischung wurde bei 100°C 1 h lang erhitzt, zur Trockene eingedampft, in Wasser gelöst und durch Zugabe von 1 M Schwefelsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Trockenschrank getrocknet, Ausbeute: 1,36 g 6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3,3-hexantricarbonsäure (III) (ca. 100 %).

^{13}C -NMR (MeOH): δ 25,4, 29,2, 30,7, 33,5, 33,7, 58,0, 68,3, 128,1, 129,3, 131,2, 146,7, 174,9, 176,9

6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3-hexandicarbonsäure (IV)

[0341] 2,56 mmol 6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3,3-hexantricarbonsäure (III) (1,36 g) wurden in 5 mL Dimethylsulfoxid gelöst, und die Lösung wurde bei 100°C 1 h lang erhitzt, zur Trockene eingedampft, in Wasser gelöst und durch Zugabe von 1 M Schwefelsäure ausgefällt. Das ausgefällte Öl verfestigte sich nach 1 h Behandlung in einem Ultraschall-Bad. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in einem Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute = 1,1 g 6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3-hexandicarbonsäure (IV) (89 %, 2 Stufen aus II)

^{13}C -NMR (MeOH): δ 27,9, 28,6, 33,0 (2 Kohlenstoffe), 33,1, 45,9, 68,1, 128,1, 129,2, 131,2, 146,8, 177,1, 179,4

2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure (V)

[0342] 2,46 mmol 6-[(Triphenylmethyl)thio]-1,3-hexandicarbonsäure (IV) (1,1 g) und 5 mmol Triisopropylsilan (0,79 g) wurden in einer Mischung aus 3 mL CH_2Cl_2 /3 mL Trifluoressigsäure gelöst und bei Raumtemperatur 1 h lang stehen gelassen. Die Mischung wurde dann zur Trockene eingedampft und 3 Mal mit Hexan gewaschen. Der zurückbleibende ölige Rückstand wurde in Wasser gelöst, filtriert und lyophilisiert, um 0,35 g 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure (V) zu ergeben (76 %).

^{13}C -NMR (MeOH): δ 25,2(t), 28,8(t), 32,4(t), 33,0(t), 33,2(t), 45,9(d), 177,2(s), 179,6(s)

Beispiel 12

Herstellung von 2-(4-Sulfanylbtyl)pentandicarbonsäure

[0343] 2-(4-Sulfanylbtyl)pentandicarbonsäure wurde mit den oben für 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure beschriebenen Verfahren hergestellt.

^{13}C -NMR (MeOH): δ 25,1(t), 27,4(t), 28,8(t), 33,0(t), 33,2(t), 35,4(t), 46,3(d), 177,2(s), 179,7(s)

Beispiel 13

Herstellung von 2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandicarbonsäure

[0344] 2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandicarbonsäure (Mischung aus 2 Diastereoisomeren) wurde mit den oben für 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure beschriebenen Verfahren hergestellt.

^{13}C -NMR (MeOH): δ 18,9(q), 19,5(q), 29,1(t), 29,6(t), 31,7(t), 32,6(t), 32,9(t), 33,0(t), 35,5(d), 35,9(d), 39,2(t), 39,7(t), 44,2(d), 44,3(d), 177,0(s), 177,1(s), 179,7(s), 179,9(s)

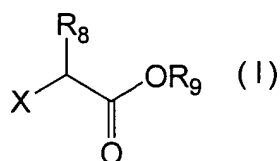
Beispiel 14

[0345] 2-(2-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure und 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandicarbonsäure wurden in jedem der Beispiele und in den oben beschriebenen in vitro- und in vivo-Assayverfahren getestet. Mit beiden

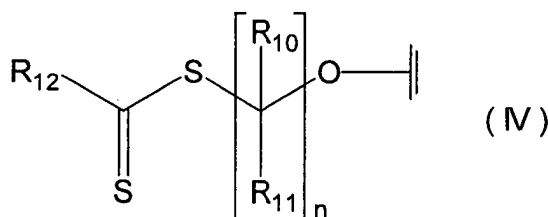
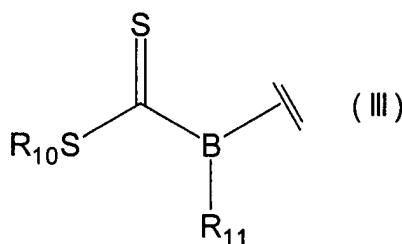
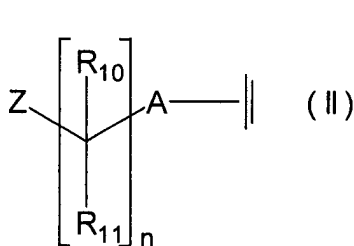
Verbindungen wurde herausgefunden, dass sie eine in vitro- oder in vivo-Aktivität in jedem ihrer jeweiligen Assayverfahren und Beispiele zeigen und ergeben.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



oder ein pharmazeutisch akzeptables Äquivalent, worin:
X ein Rest der Formel (II), (III) oder (IV) ist:



m und n unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind;

Z SR_{13} , SO_2R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ oder $\text{S}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})_2\text{R}_{15}$ ist;

B N oder CR_{16} ist;

A O, S, $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist;

R_9 und R_{13} Wasserstoff sind;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} und R_{19} unabhängig Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halogen, Halogenalkyl, Trifluormethyl oder Oxy sind, worin das Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind; und

Ar_1 ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest ist, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist;

mit der Massgabe, dass:

(i) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, $\text{R}_8-(\text{CH}_2)_2\text{COOR}_{19}$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHR}_{19}$ ist, A CH_2 ist, und n 0 ist, dann ist Z nicht SR_{13} ;

(ii) wenn X ein Rest der Formel (III) ist, B N ist und $\text{R}_8-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist, dann ist R_{11} nicht Wasserstoff;

(iii) wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A O ist, dann ist n 2, 3 oder 4; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A S ist, dann ist n 2, 3 oder 4; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist, dann ist n 0, 2, 3 oder 4;

(iv) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, $\text{R}_8-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist, A O oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})$ ist und n 0 ist, dann ist Z nicht SO_2R_{13} , SOR_{13} oder $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$;

(v) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 H oder unsubstituiertes Alkyl ist und A CH_2 ist, dann ist n nicht 0;

(vi) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 Naphthylmethyl, Cyclohexylmethyl, 1-(1-Phenylethyl), 1-(1-Phenylpropyl) oder Benzyl ist, wobei das Benzyl unsubstituiert oder mit F, Cl, Br oder CH_3 substituiert ist, A CH_2 ist und Z SH ist, dann ist n nicht 0;

(vii) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 Benzyl ist, A CH_2 ist, Z SH ist und n 3 ist, dann sind R_{10} und R_{11} nicht beide Wasserstoff;

- (viii) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 Benzyl ist, A S oder CH_2S ist, Z SH ist und n 2 ist, dann sind R_{10} und R_{11} nicht beide Wasserstoff;
- (ix) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 H oder Methyl ist, A $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ ist, R_{17} H ist, R_{18} H oder Methyl ist und n 0 ist, dann ist Z nicht SO_2R_{13} ;
- (x) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ist, A CH_2 ist und n 0 ist, dann ist Z nicht SO_3H ;
- (xi) wenn X ein Rest der Formel (II) ist, R_8 Methyl oder Benzyl ist, A CH_2 ist und Z SO_3H ist, dann ist n nicht 0;
- (xii) wenn X ein Rest der Formel (III) ist, B N ist, R_{11} H ist und R_{10} H ist, dann ist R_8 nicht H, Methyl, CHOHCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ oder $\square$ -Indolylmethyl; und
- (xiii) wenn X ein Rest der Formel (III) ist, B N ist, R_{11} H ist und R_{10} Ethyl ist, dann ist R_8 nicht Methyl, sek-Butyl, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{S-Et}$, Benzyl, p-Hydroxybenzyl, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, CHOHCH_3 oder $\square$ -Indolylmethyl.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin:

X ein Rest der Formel (II) ist;

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

Z SH, SO_3H , SO_2H , SOH oder $\text{S}(\text{NHR}_{14})_2\text{R}_{15}$ ist; und

A O, S oder $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ ist.

3. Verbindung gemäss mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Z SH ist.

4. Verbindung gemäss mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, worin $R_8-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist.

5. Verbindung gemäss mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung mit Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

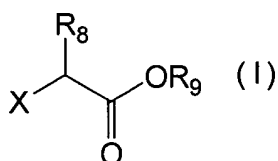
2-(2-Sulfanylethyl)pentandisäure;
 3-(2-Sulfanylethyl)-1,3,5-pentantricarbonsäure;
 2-(2-Sulfanylpropyl)pentandisäure;
 2-(2-Sulfanylbutyl)pentandisäure;
 2-(2-Sulfanyl-2-phenylethyl)pentandisäure;
 2-(2-Sulfanylhexyl)pentandisäure;
 2-(2-Sulfanyl-1-methylethyl)pentandisäure;
 2-[1-(Sulfanylmethyl)propyl]pentandisäure;
 2-(3-Sulfanylpentyl)pentandisäure;
 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandisäure;
 2-(3-Sulfanyl-2-methylpropyl)pentandisäure;
 2-(3-Sulfanyl-2-phenylpropyl)pentandisäure;
 2-(3-Sulfanylbutyl)pentandisäure;
 2-[3-Sulfanyl-2-(phenylmethyl)propyl]pentandisäure;
 2-[2-(Sulfanylmethyl)butyl]pentandisäure;
 2-[2-(Sulfanylmethyl)pentyl]pentandisäure;
 2-(3-Sulfanyl-4-methylpentyl)pentandisäure;
 und pharmazeutisch akzeptablen Äquivalenten.

6. Verbindung gemäss Anspruch 5, wobei die Verbindung mit Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

2-(2-Sulfanylethyl)pentandisäure,
 2-(2-Sulfanylpropyl)pentandisäure und
 2-(3-Sulfanylpropyl)pentandisäure.

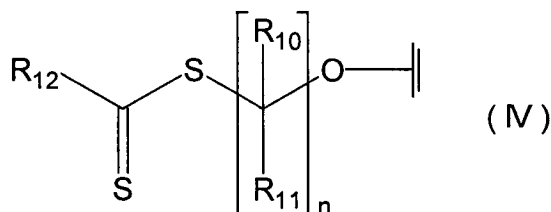
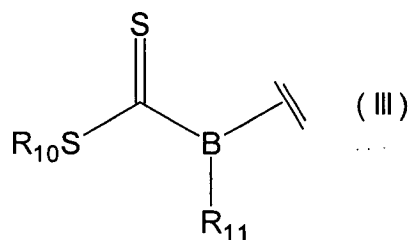
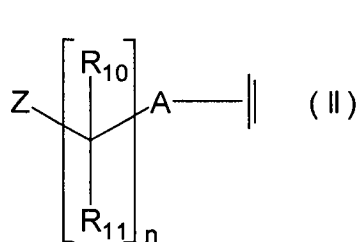
7. Verbindung gemäss mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung mit Formel (I) ein Enantiomer oder eine enantiomerenangereicherte Mischung ist.

8. Verwendung einer effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I):



oder eines pharmazeutisch akzeptablen Äquivalents, worin:

X ein Rest der Formel (II), (III) oder (IV) ist:



m und n unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind;

Z SR_{13} , SO_3R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ oder $\text{S}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})_2\text{R}_{15}$ ist;

B N oder CR_{16} ist;

A O, S, $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist;

R_9 und R_{13} Wasserstoff sind;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} und R_{18} unabhängig Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halogen, Halogenalkyl, Trifluormethyl oder Oxy sind, worin das Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind; und

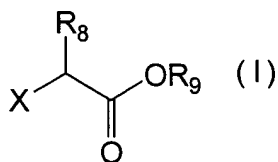
Ar_1 ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest ist, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist;

mit der Massgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A O ist, n 2, 3 oder 9 ist; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A S ist, dann ist n 2, 3 oder 4; und wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist, dann ist n 0, 2, 3 oder 4, zur Herstellung eines Medikaments zur Inhibierung der NAALADase-Enzymaktivität, zur Behandlung von Schmerz, zur Behandlung einer Prostataerkrankung und/oder zur Behandlung von Krebs bei einem Säuger.

9. Verwendung gemäss Anspruch 8, wobei der Schmerz neuropathischer Schmerz ist.

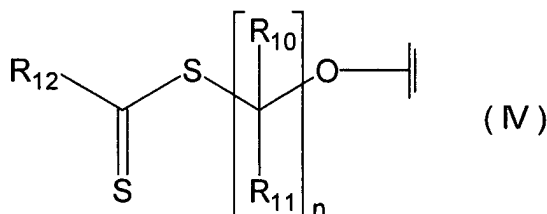
10. Verwendung gemäss Anspruch 8, wobei die Prostataerkrankung Prostatakrebs ist.

11. Verwendung einer effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I):



oder eines pharmazeutisch akzeptablen Äquivalents, worin:

X ein Rest der Formel (II), (III) oder (IV) ist:



m und n unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind;

Z SR_{13} , SO_3R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ oder $\text{S}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})_2\text{R}_{15}$ ist;

B N oder CR_{16} ist;

A O, S, $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist;

R_9 und R_{13} Wasserstoff sind;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} und R_{18} unabhängig Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{3-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halogen, Halogenalkyl, Trifluormethyl oder Oxy sind, worin das Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind; und

Ar_1 ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest ist, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist;

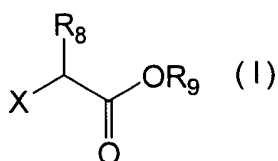
mit der Massgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel (III) ist, B N ist und $\text{R}_8\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist, R_{11} nicht Wasserstoff ist; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A O ist, n 2, 3 oder 4 ist; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A S ist, n 2, 3 oder 4 ist; und wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist, n 0, 2, 3 oder 4 ist, und

mit der Massgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel (II) ist, $\text{R}_8\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist, A O oder $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ ist und n 0 ist, Z nicht SO_2R_{13} , SOR_{13} oder $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ ist,

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Glutamat anomalie bei einem Säuger.

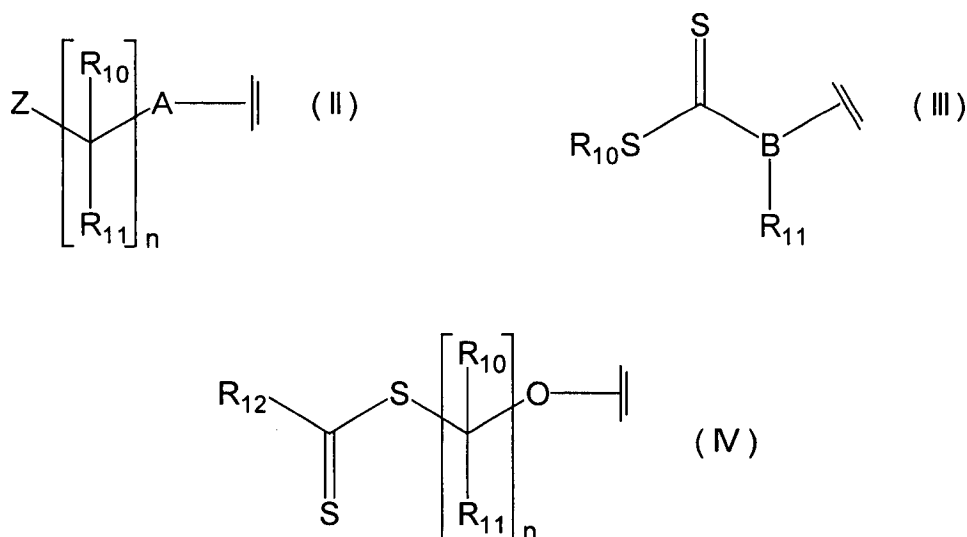
12. Verwendung gemäss Anspruch 11, wobei die Glutamat anomalie Ischämie ist.

13. Verwendung einer effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I):



oder eines pharmazeutisch akzeptablen Äquivalents, worin:

X ein Rest der Formel (II), (III) oder (IV) ist:



m und n unabhängig 0, 1, 2, 3 oder 4 sind;

Z SR_{13} , SO_3R_{13} , SO_2R_{13} , SOR_{13} , $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ oder $\text{S}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})_2\text{R}_{15}$ ist;

B N oder CR_{16} ist;

A O, S, $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ oder $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist;

R_9 und R_{13} Wasserstoff sind;

R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} und R_{18} unabhängig Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-9} -Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbo-nyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocyano, Formanilido, Thi-oformamido, Sulfhydryl, Halogen, Halogenalkyl, Trifluormethyl oder Oxy sind, worin das Alkyl, Alkenyl, Cyclo-alkyl und Cycloalkenyl unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind; und

Ar_1 ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest ist, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Sub-stituenten substituiert ist;

mit der Massgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A O ist, n 2, 3 oder 4 ist; wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A S ist, n 2, 3 oder 4 ist; und wenn X ein Rest der Formel (II) ist und A $(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{S}$ ist, n 0, 2, 3 oder 4 ist, und

mit der Massgabe, dass, wenn X ein Rest der Formel (II) ist, $\text{R}_8 -(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist, A O oder $\text{CR}_{17}\text{R}_{18}$ ist und n 0 ist, Z nicht SO_2R_{13} , SOR_{13} oder $\text{SO}(\text{NR}_{13})\text{R}_{14}$ ist,

zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Glutamat anomalie, ausgewählt aus der Gruppe, be- stehend aus Zwangskrankheit, Schlaganfall, demyelinisierender Erkrankung, Schizophrenie, Parkin- son-Krankheit und ALS, und/oder zur Hervorrufung einer neuronalen Aktivität bei einem Säuger.

14. Verwendung gemäß Anspruch 13, wobei die neuronale Aktivität ausgewählt ist aus der Gruppe, be- stehend aus der Stimulierung geschädigter Neuronen, der Förderung der neuronalen Regeneration, der Vor- beugung der Neurodegeneration und der Behandlung einer neurologischen Erkrankung.

15. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei die neurologische Erkrankung ausgewählt ist aus der Grup- pe, bestehend aus peripherer Neuropathie, verursacht durch Verletzung oder Krankheit, traumatischer Hirn- verletzung, physischem Schaden am Rückenmark, mit Hirnschaden verbundenem Schlaganfall, demyelinisie- render Krankheit und neurologischer Erkrankung im Zusammenhang mit Neurodegeneration.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei die neurologische Erkrankung im Zusammenhang mit Neu- rodegeneration ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Parkinson-Krankheit und ALS.

17. Verwendung gemäß Anspruch 13, wobei die Zwangskrankheit ausgewählt ist aus der Gruppe, beste- hend aus Drogenabhängigkeit und Essstörung.

18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei die Drogenabhängigkeit Alkoholabhängigkeit, Nikotinabhän- gigkeit oder Kokainabhängigkeit ist.

19. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 8 bis 18, wobei in den Formeln Z SH ist und $\text{R}_8 -(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ist.

20. Verwendung gemäss mindestens einem der Ansprüche 8 bis 19, wobei die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe wie in Anspruch 5 oder 6 definiert.

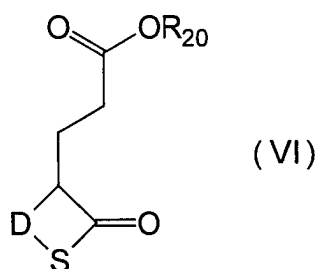
21. Verwendung einer effektiven Menge eines NAALADase-Inhibitors zur Herstellung eines Medikaments zur Hemmung der Angiogenese, zur Behandlung von Schmerz, wobei der Schmerz kein chronischer Schmerz ist, und/oder zur Behandlung diabetischer Neuropathie bei einem Säuger.

22. Verwendung gemäss Anspruch 21, wobei der NAALADase-Inhibitor eine Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert ist.

23. Verwendung gemäss Anspruch 22, wobei in der Formel Z SH ist und $R_8 - (CH_2)_2COOH$ ist.

24. Verwendung gemäss Anspruch 22 oder 23, wobei die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe wie in Anspruch 5 oder 6 definiert.

25. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine Säuregruppe enthält, welches den Schritt der Umsetzung eines Thiolactons mit einem substituierten Ester unter Bildung einer Verbindung der Formel (VI) umfasst:



worin:

D $(CR_{21}R_{22})_n$ ist;

n 0, 1, 2, 3 oder 4 ist; und

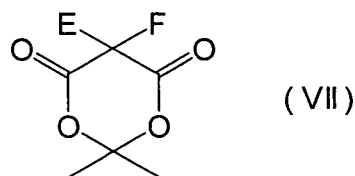
R_{20} , R_{21} und R_{22} unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, geradkettigem oder verzweigtem C_{1-9} -Alkyl, geradkettigem oder verzweigtem C_{2-9} -Alkenyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, C_{5-7} -Cycloalkenyl, Ar_1 , Hydroxy, Carboxy, Carbonyl, Amino, Amido, Cyano, Isocyano, Nitro, Sulfonyl, Sulfoxy, Thio, Thiocarbonyl, Thiocycano, Formanilido, Thioformamido, Sulfhydryl, Halogen, Halogenalkyl, Trifluormethyl oder Oxy, wobei das Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl und Cycloalkenyl unabhängig unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind; und

Ar_1 ein carbocyclischer oder heterocyclischer Rest ist, der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist.

26. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die sowohl Schwefel als auch eine Säuregruppe enthält, welches die folgenden Schritte umfasst:

(i) Umsetzen von Meldrumsäure mit einem schwefelhaltigen Reagens zur Bildung eines schwefelhaltigen Meldrumsäurederivats; und

(ii) Umsetzen des schwefelhaltigen Meldrumsäurederivats mit einem Ester zur Bildung einer Verbindung der Formel (VII)



worin:

E ein schwefelhaltiger Rest ist; und

F ein Rest ist, der einen Propionsäureester enthält.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, die umfasst:

(i) eine effektive Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert; und

(ii) einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

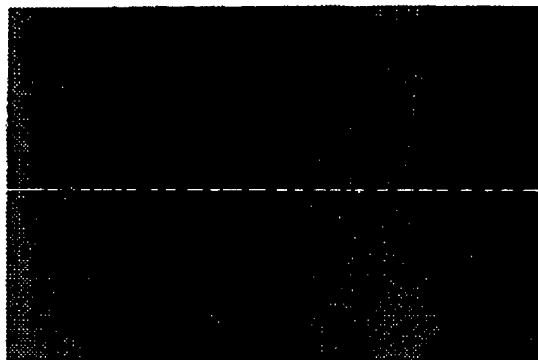
28. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 27, wobei in der Formel Z SH ist und $R_8-(CH_2)_2COOH$ ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 27 oder 28, wobei die Verbindung der Formel (I) ausgewählt ist aus der Gruppe wie in Anspruch 5 oder 6 definiert.

Es folgen 28 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Die Verbindung 3 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen



Vergleich

FIG. 1A

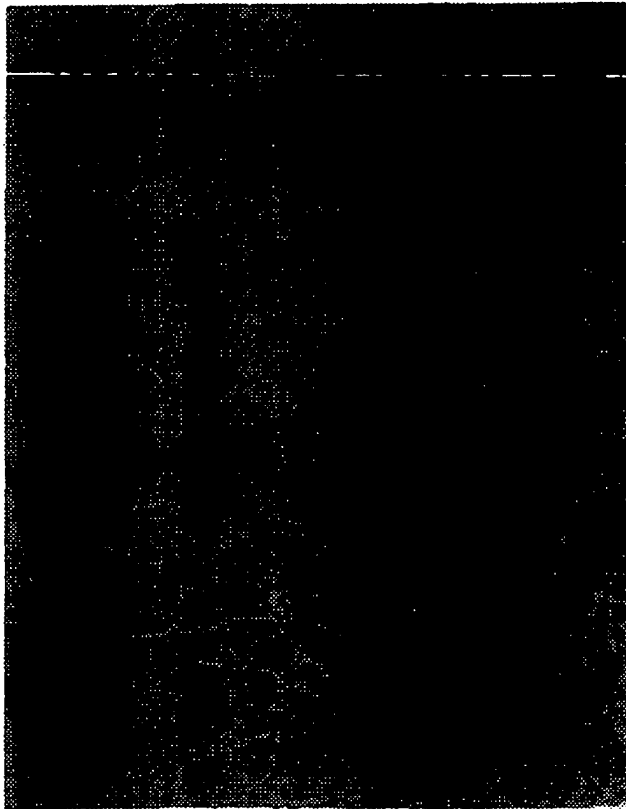
Die Verbindung 3 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen



Ascorbinsäure (50 µg/mL)

FIG. 1B

Die Verbindung 3 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen



Ascorbinsäure (50 µg/mL) + Verbindung 3 (100 nM)

FIG. 1C

Die Verbindung 2 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen

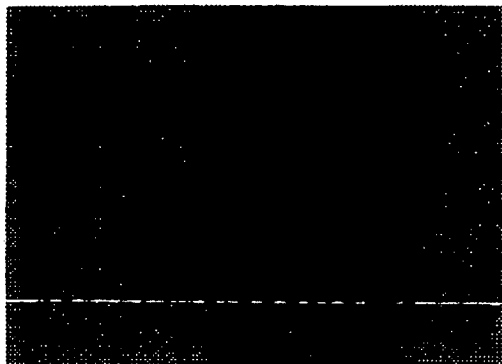


FIG. 2A

Kontrolle

Die Verbindung 2 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen



FIG. 2B

Ascorbinsäure (50 µg/mL)

Die Verbindung 2 erhöht die Myelinierung
in Rückenwurzel-Schwann-Zellen-Co-Kulturen



FIG. 2C

Ascorbinsäure (50 µg/mL) + Verbindung 2 (100 nM)

Effekt von 2-(Phosphonomethyl)pentandicarbonsäure auf
LNCaP-menschliche Prostata-Xenopropfe

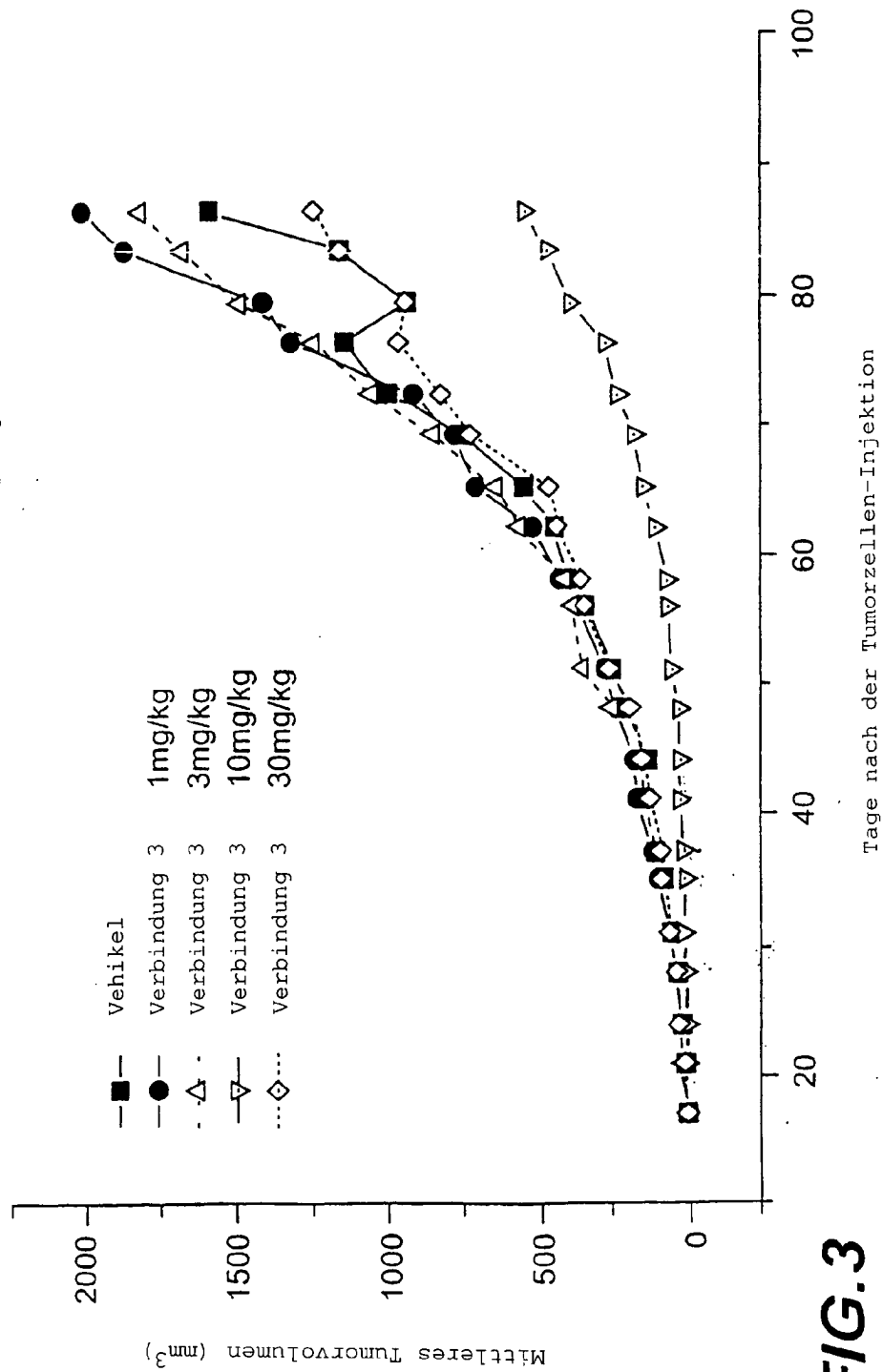


FIG.3

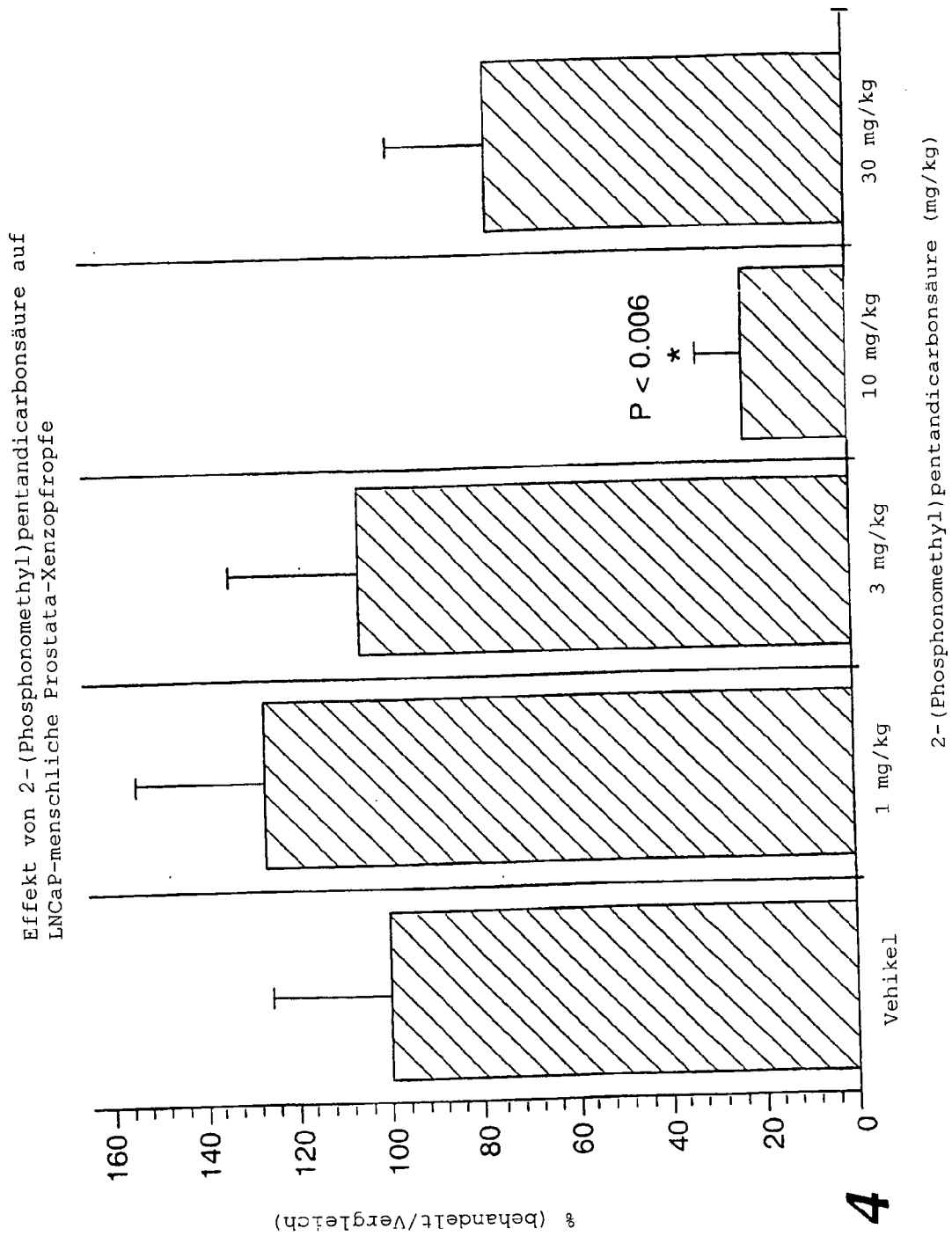
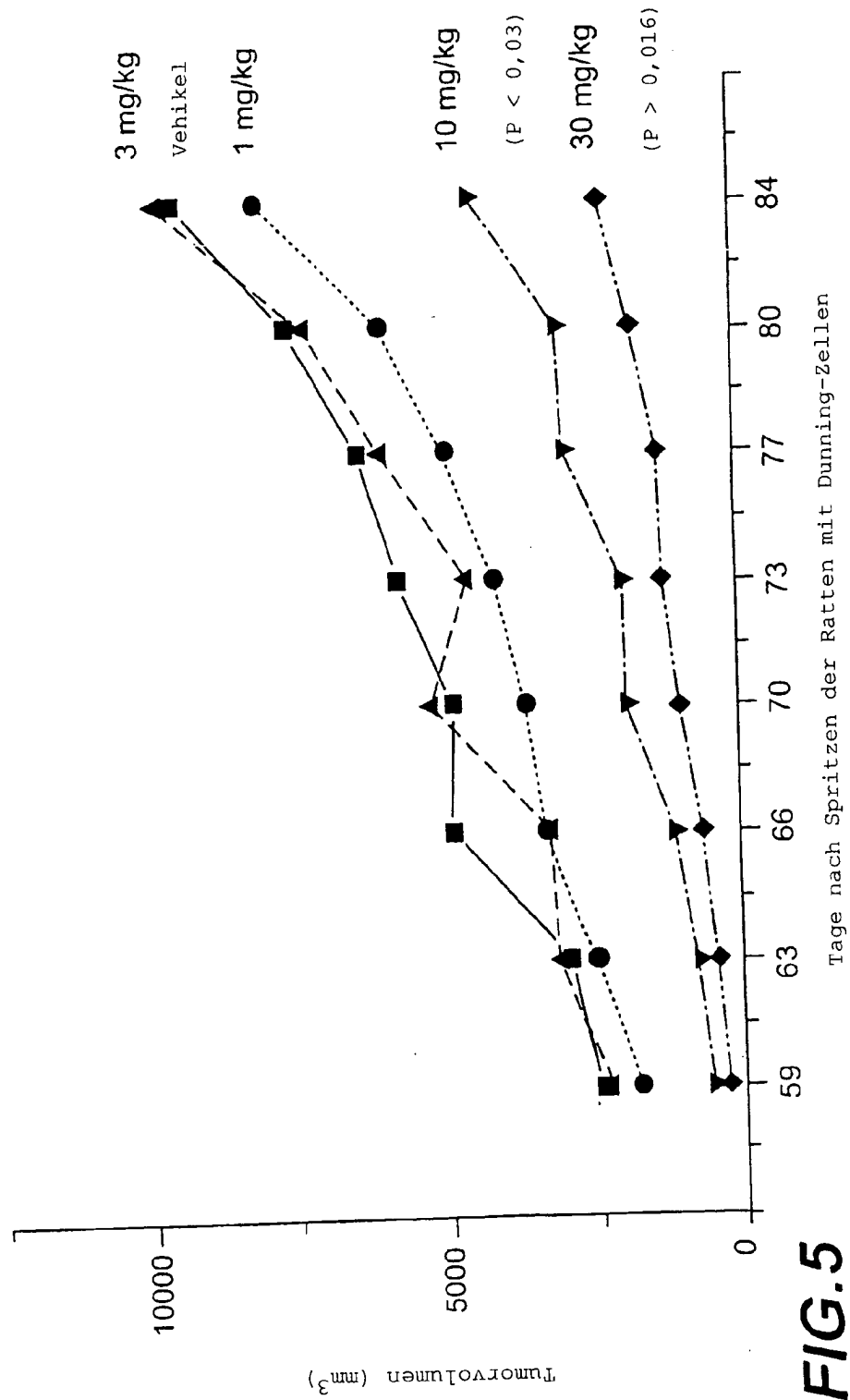
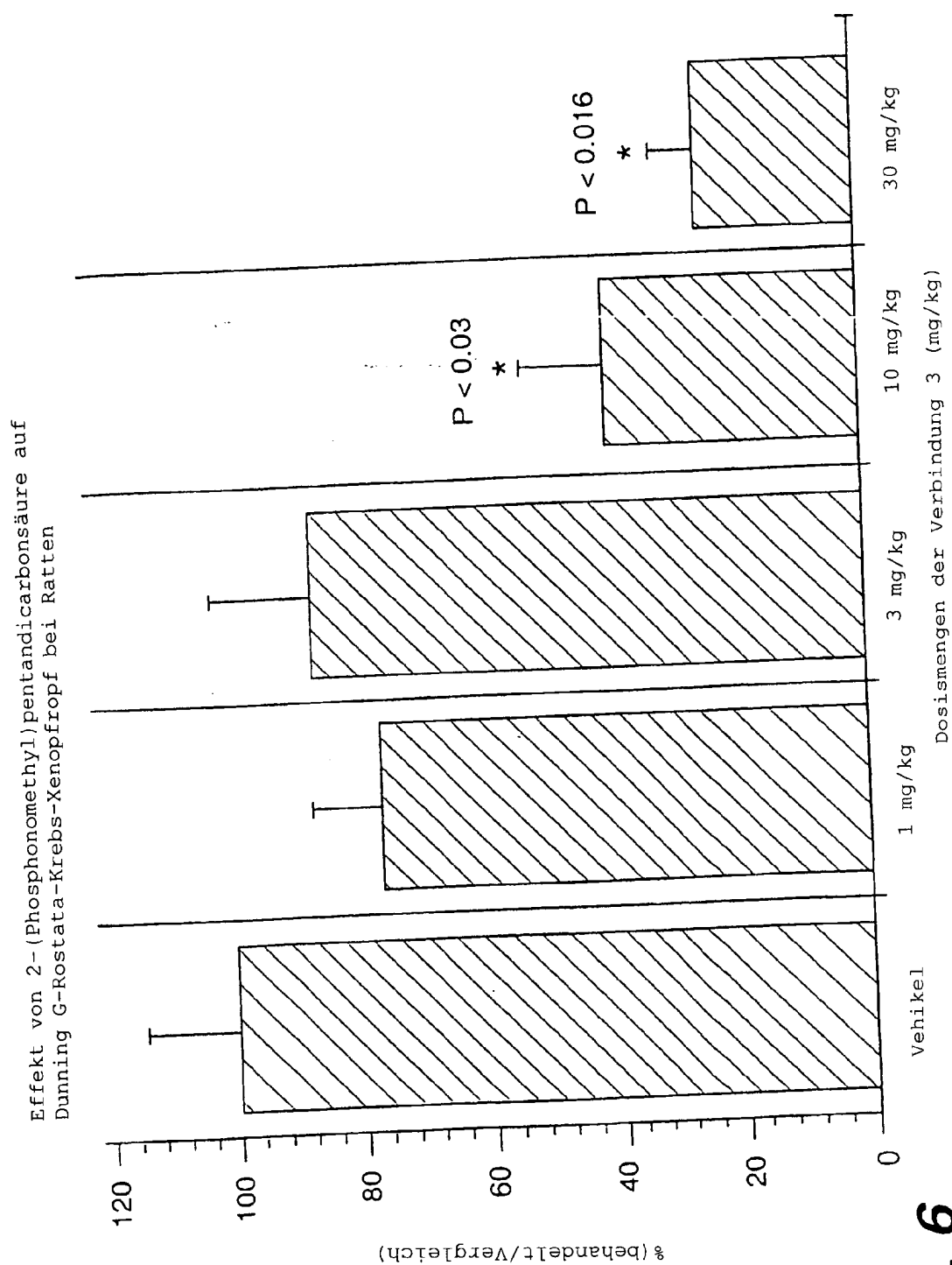


FIG. 4

Die Verbindung 3 senkt das Wachstum von
Dunning-Prostata-Krebszellen-Xenopropfen bei Ratten ab



**FIG. 6**

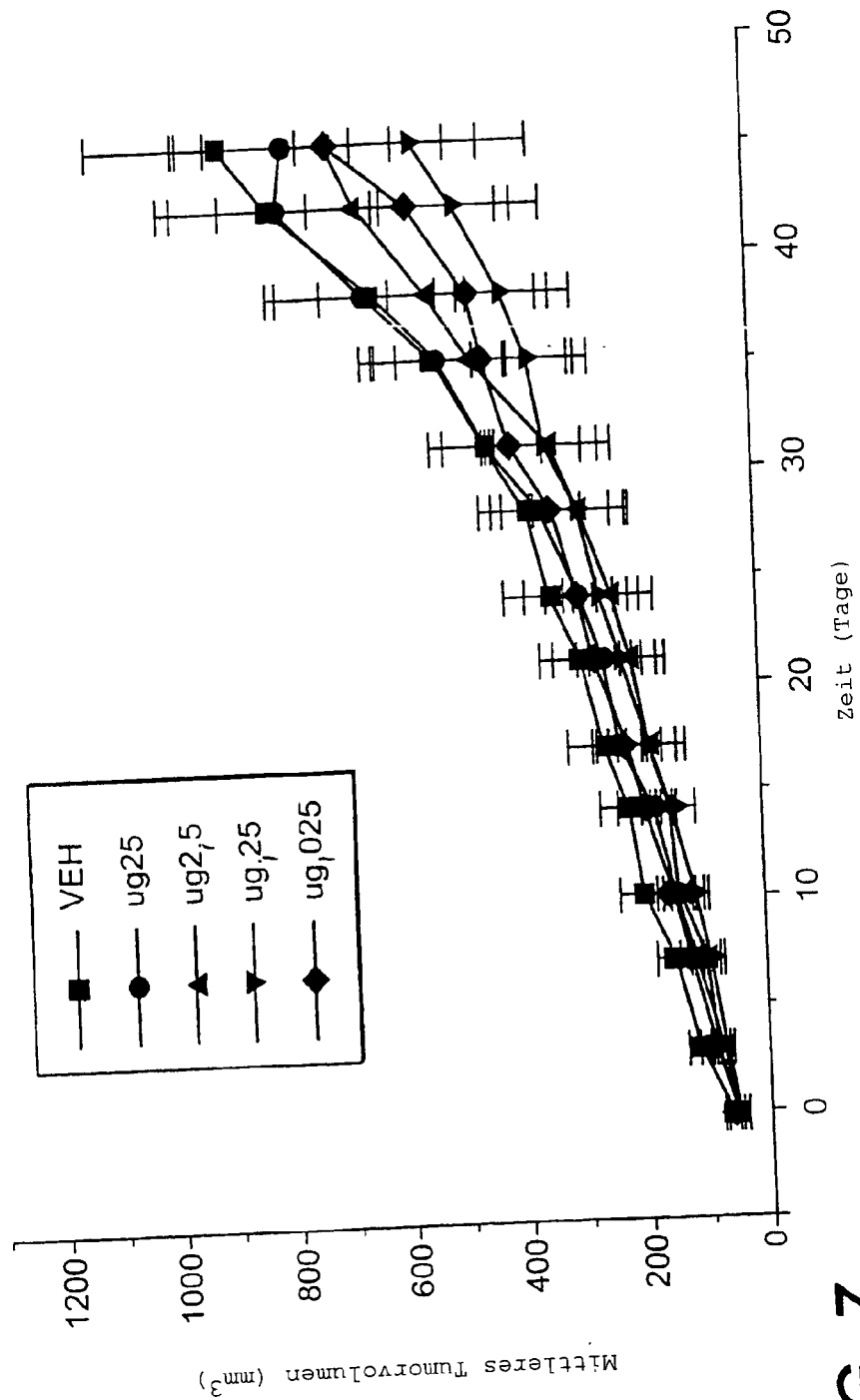


FIG. 7



FIG. 8A

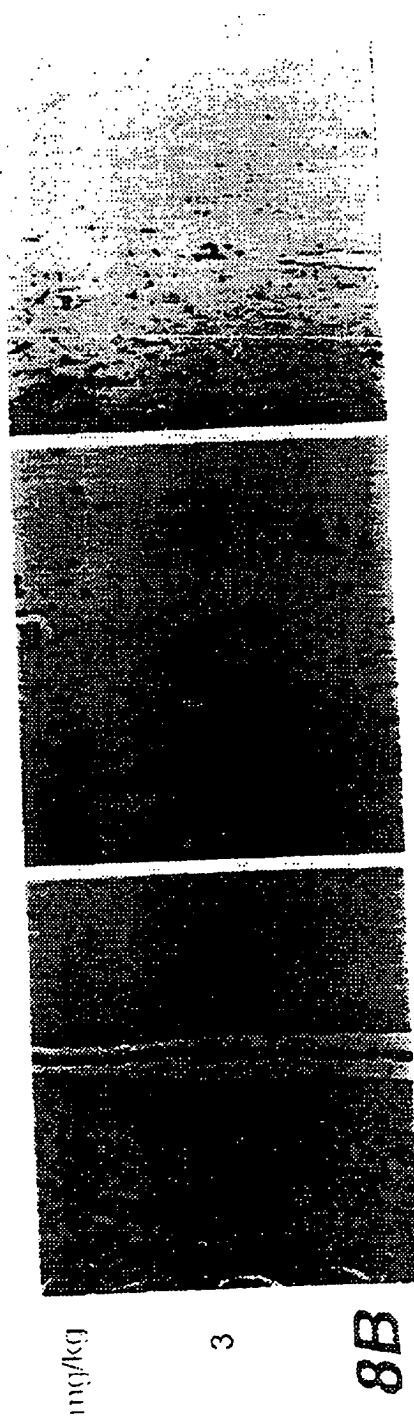
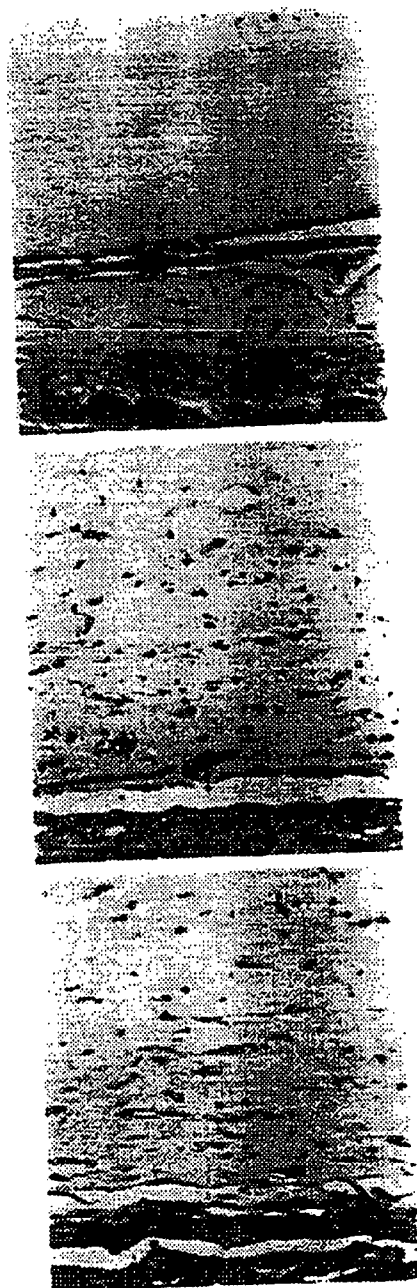


FIG. 8B

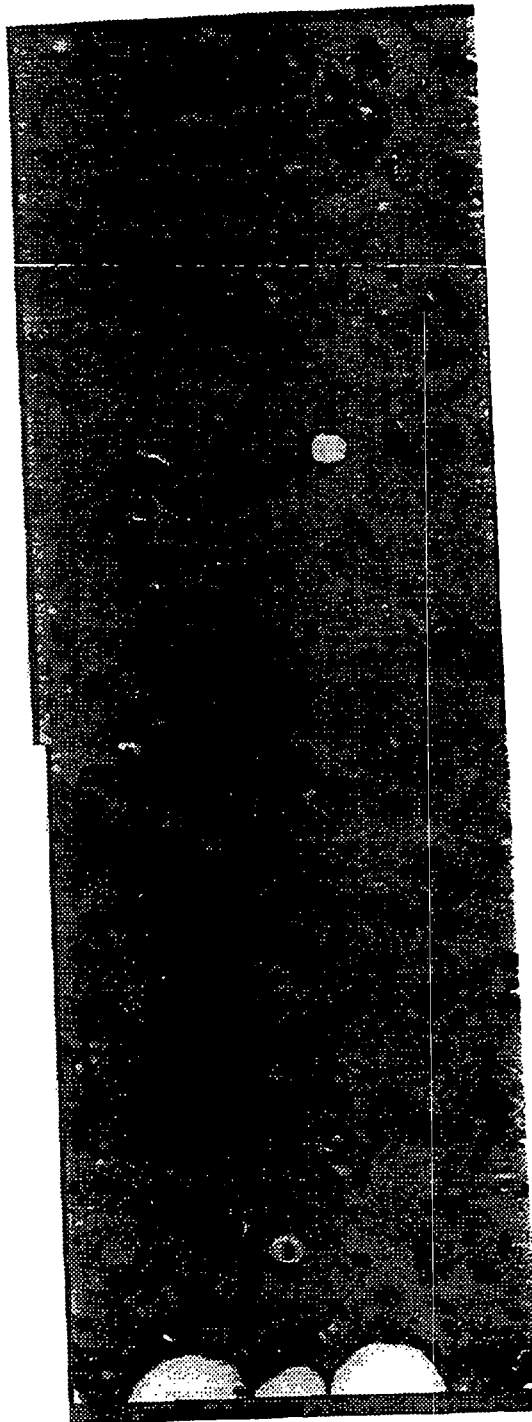


mg/kg

30

FIG. 8C

Angiogenese



Vehikel

FIG. 9

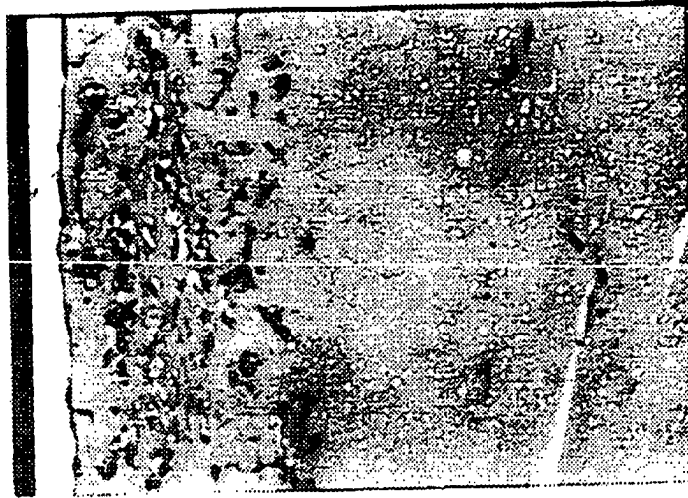
Angiogenesis



1 $\mu\text{g}/\text{Tag}$

FIG. 10

Angiogenese



10 µg/Tag

FIG. 11

Angiogenese



100 µg/Tag

FIG. 12

Die Verbindung 2 bremst das Fortschreiten einer Hyperalgesie
in diabetischen Ratten

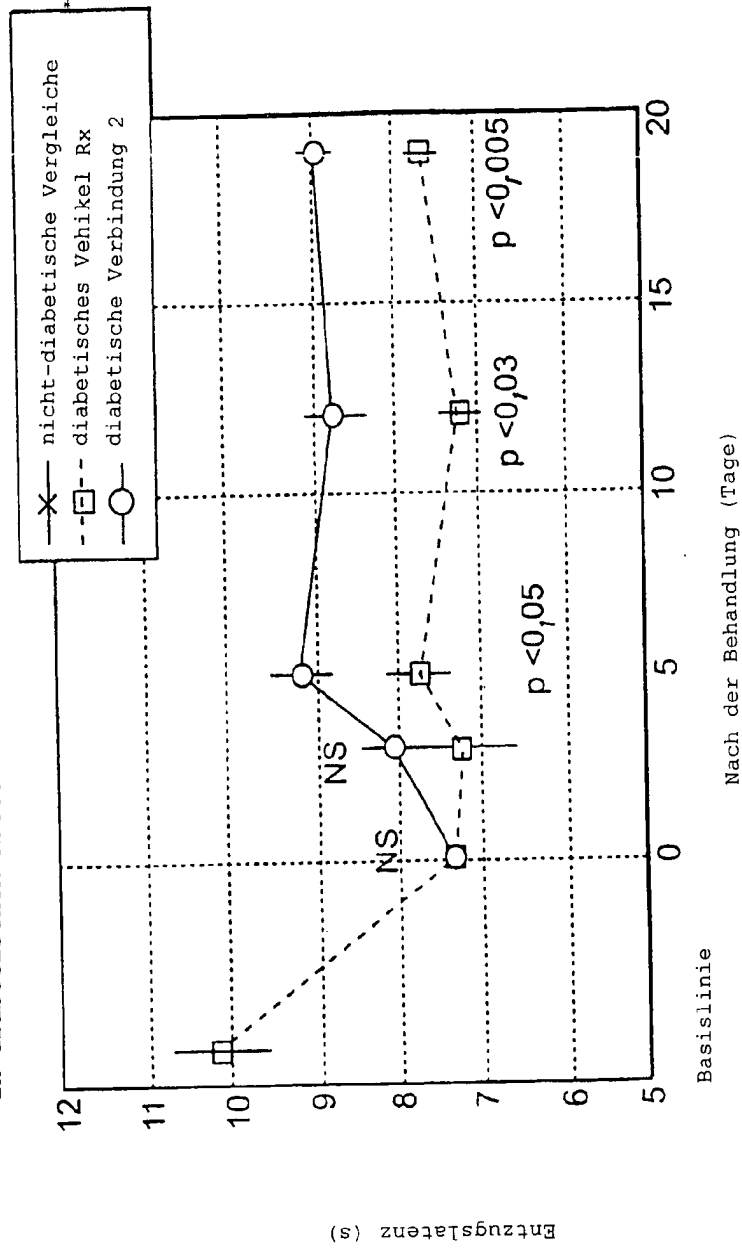


FIG. 13

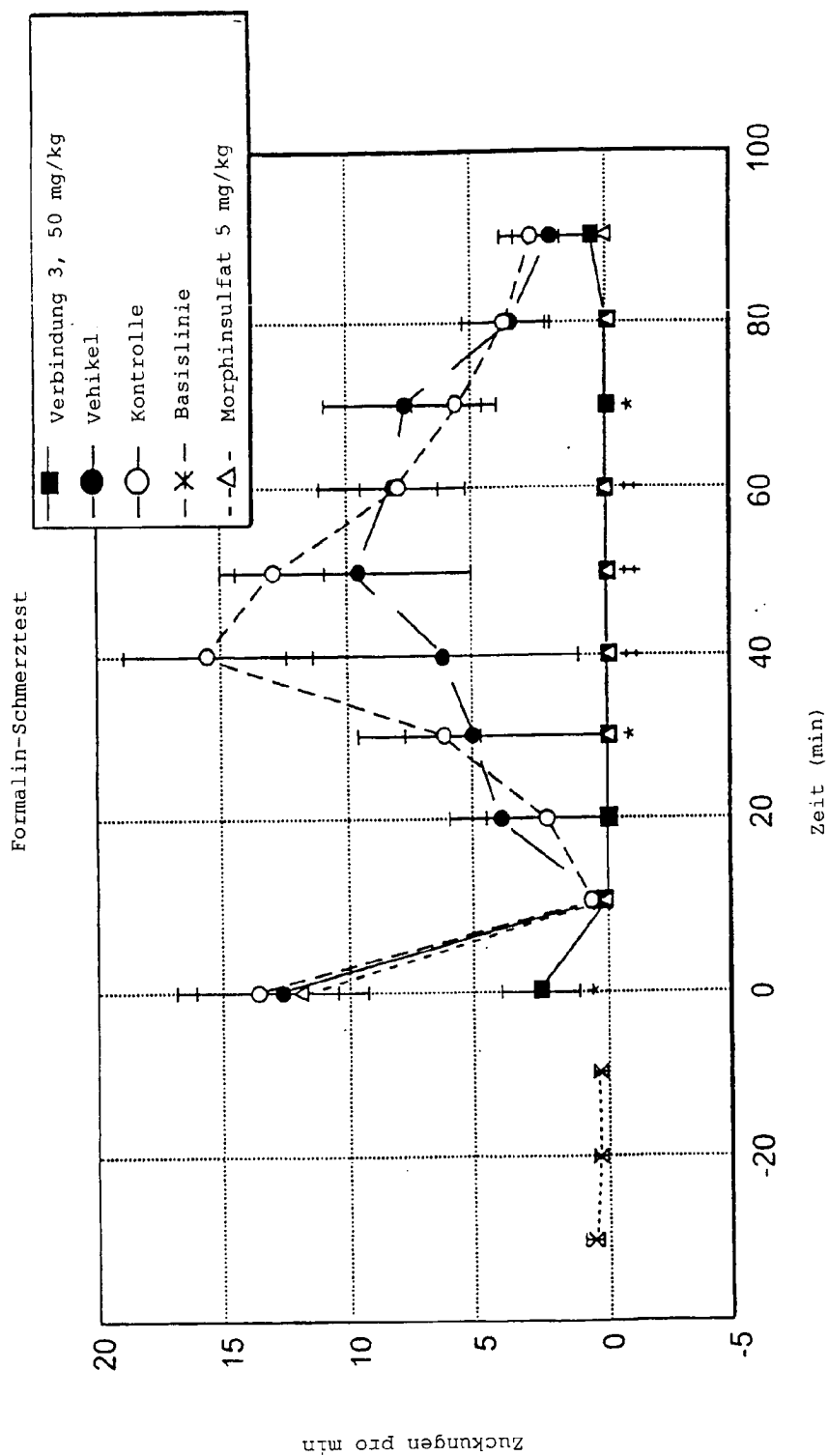
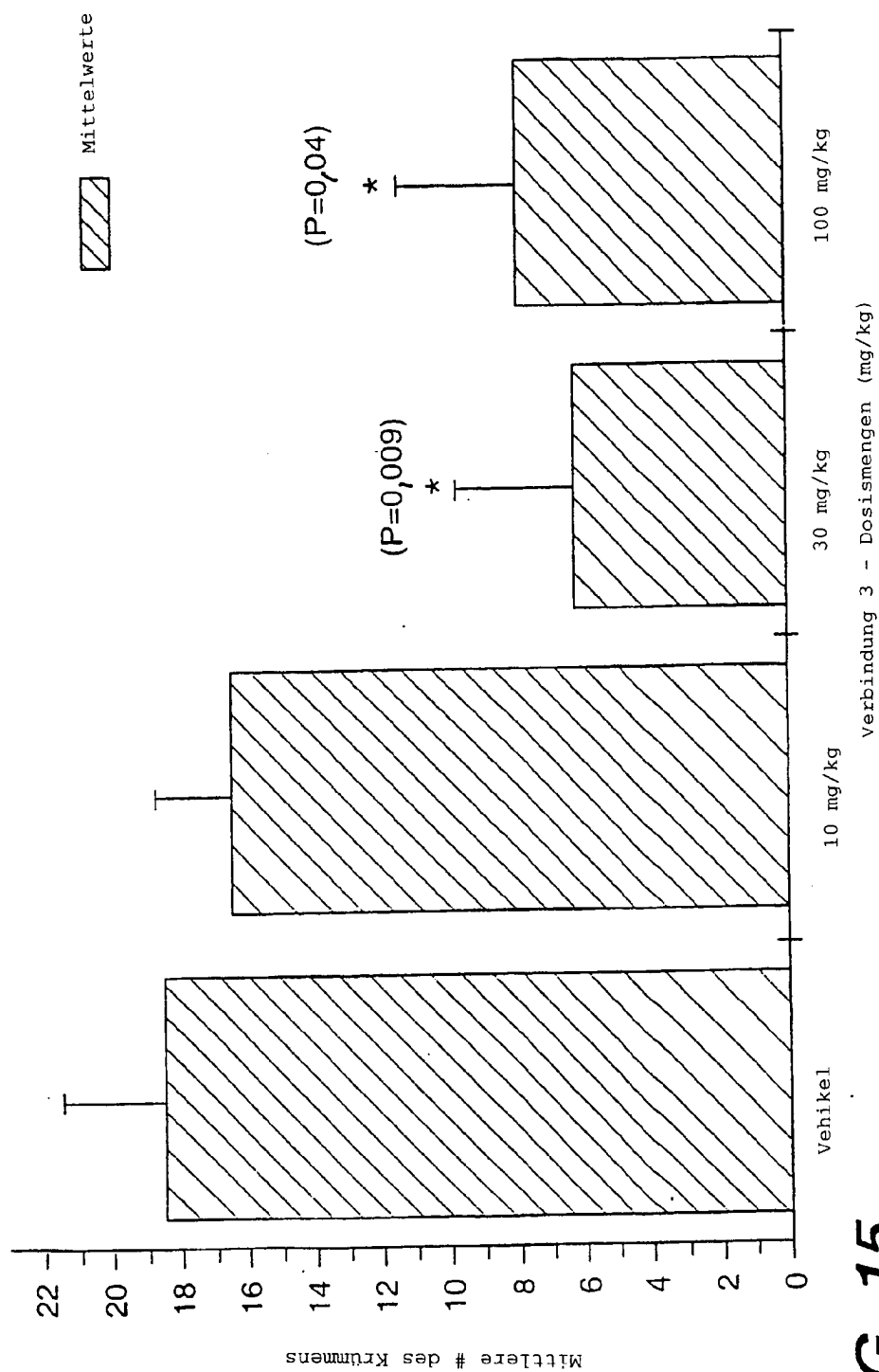


FIG.14

Verbindung 3 gegen mit 0,6%ige Essigsäure induziertes Krümmen

**FIG. 15**

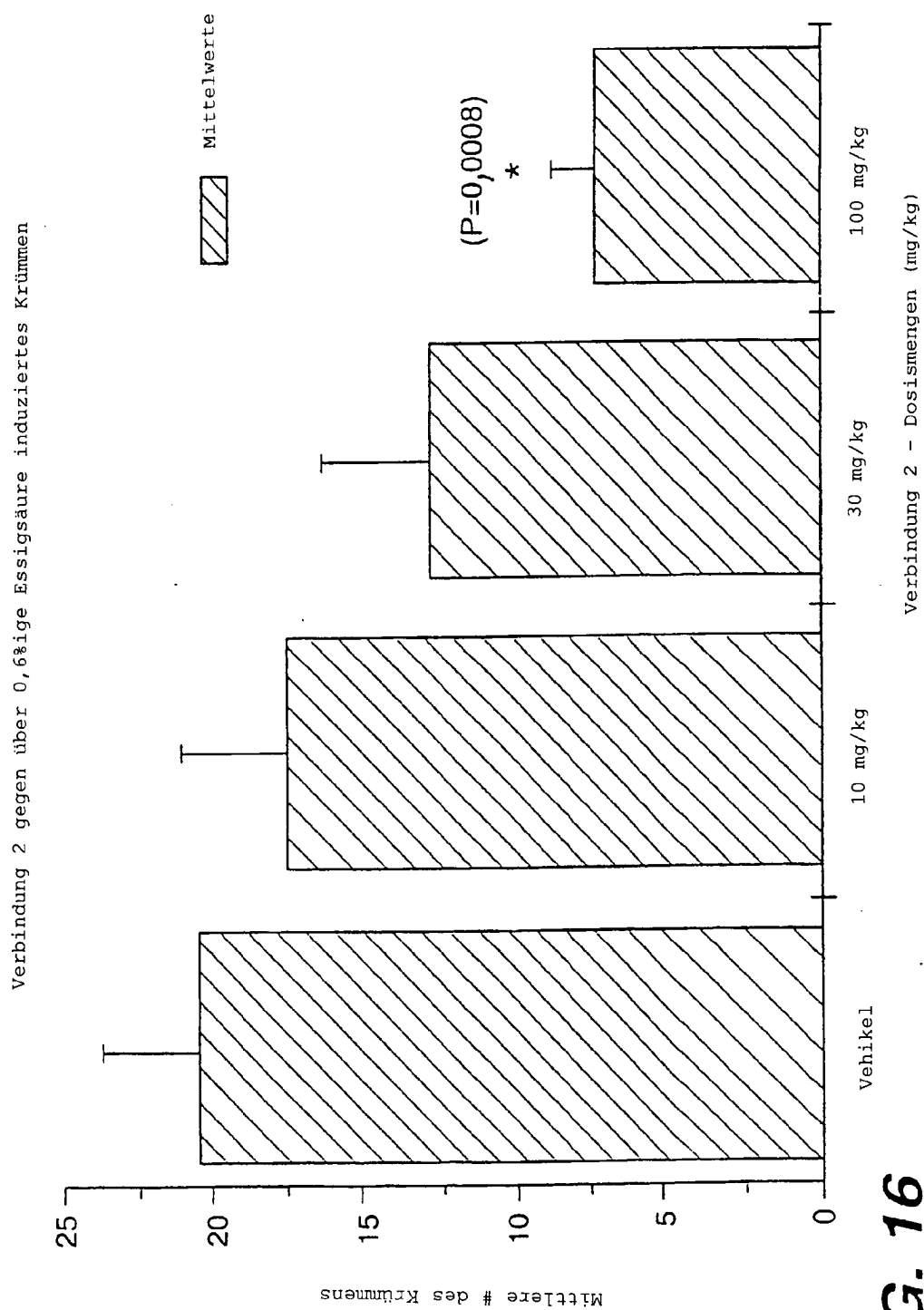


FIG. 16

Verbindung 1 gegen mit 0,6%iger Essigsäure induziertes Krümmen

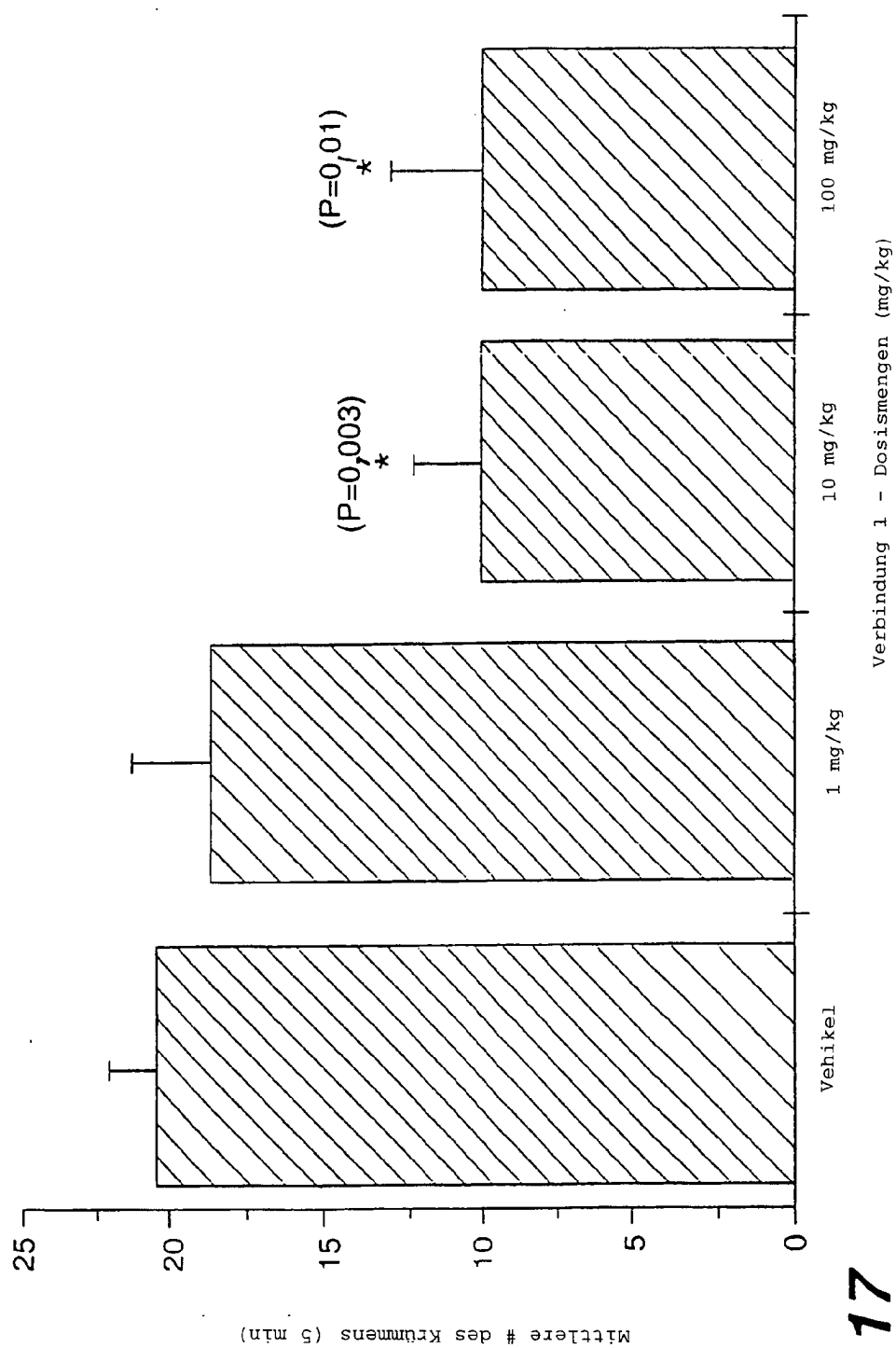


FIG. 17

Die Verbindung 3 schwächt Hyperalgesie im CCI-Modell ab

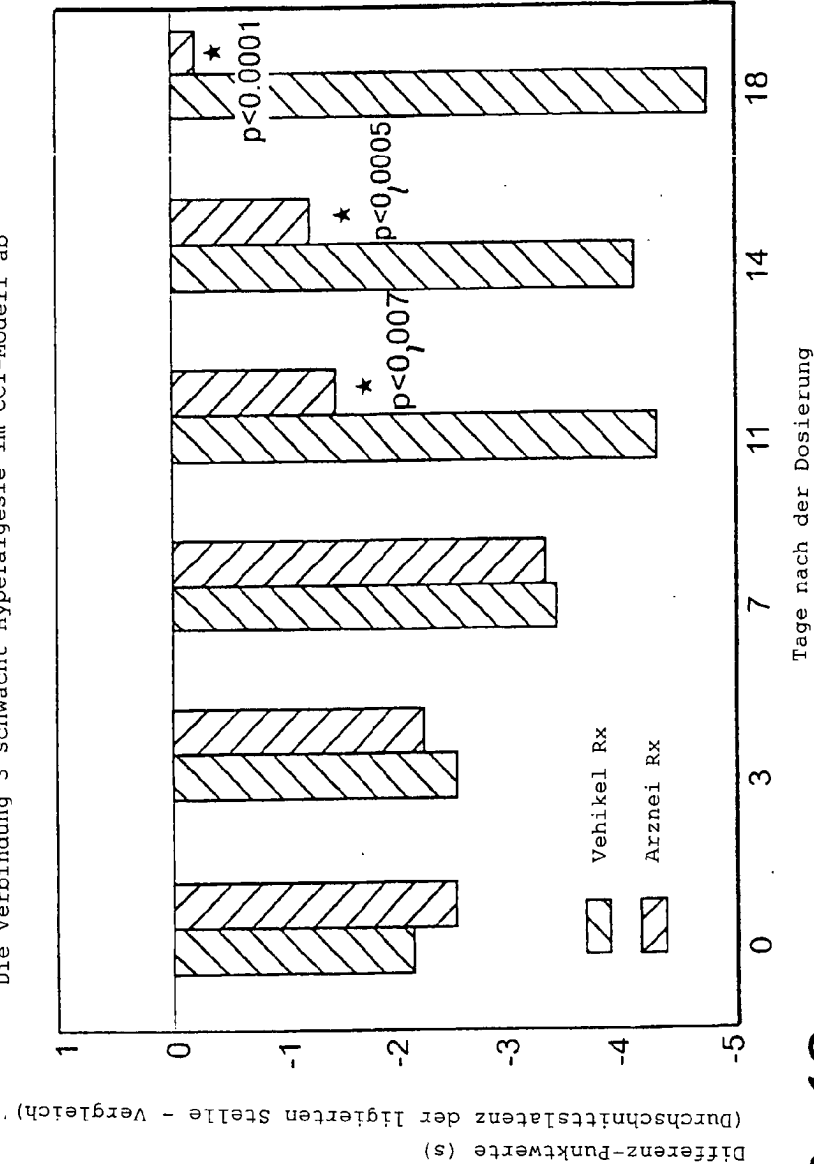
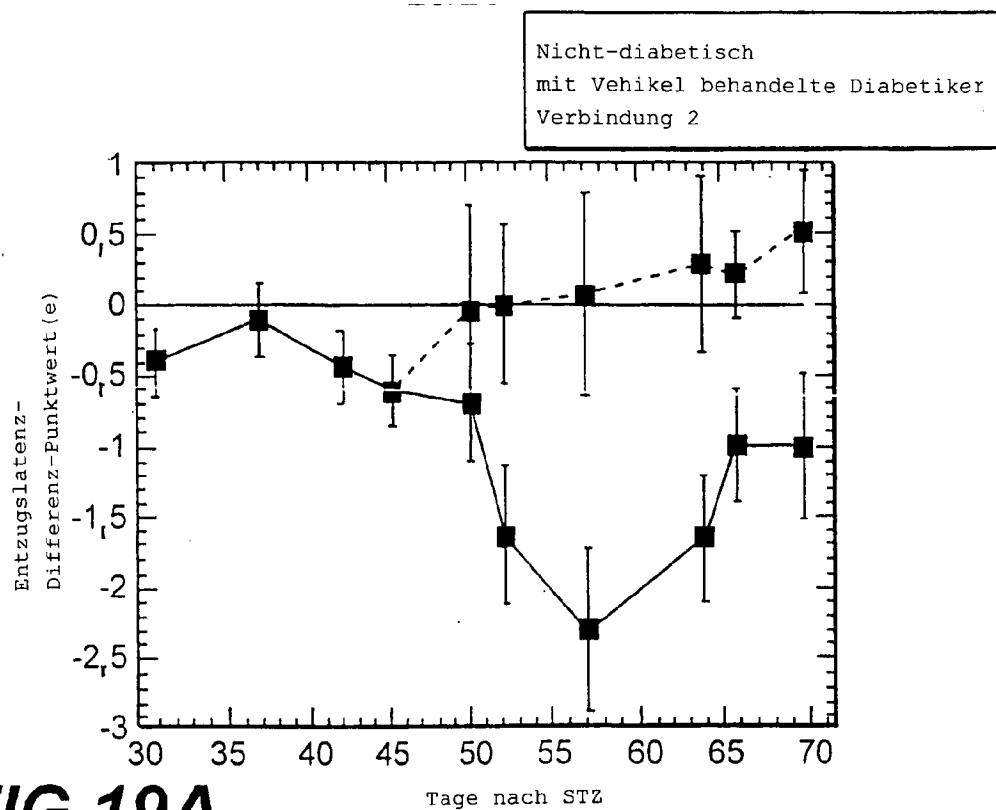
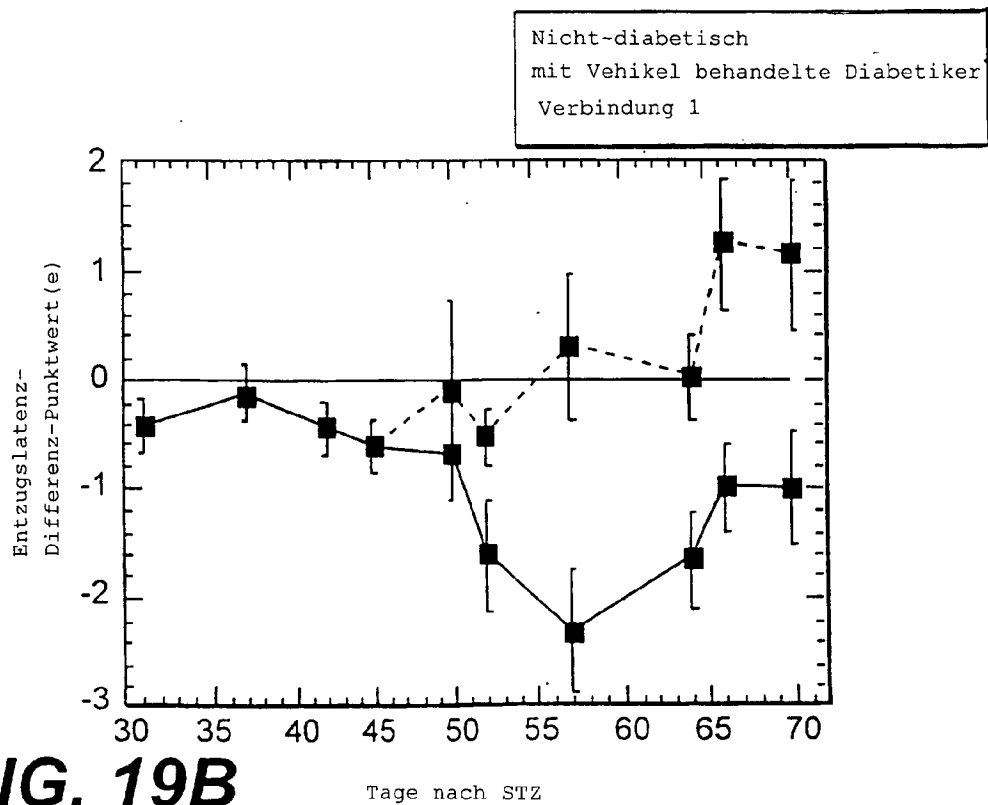


FIG. 18

**FIG. 19A****FIG. 19B**

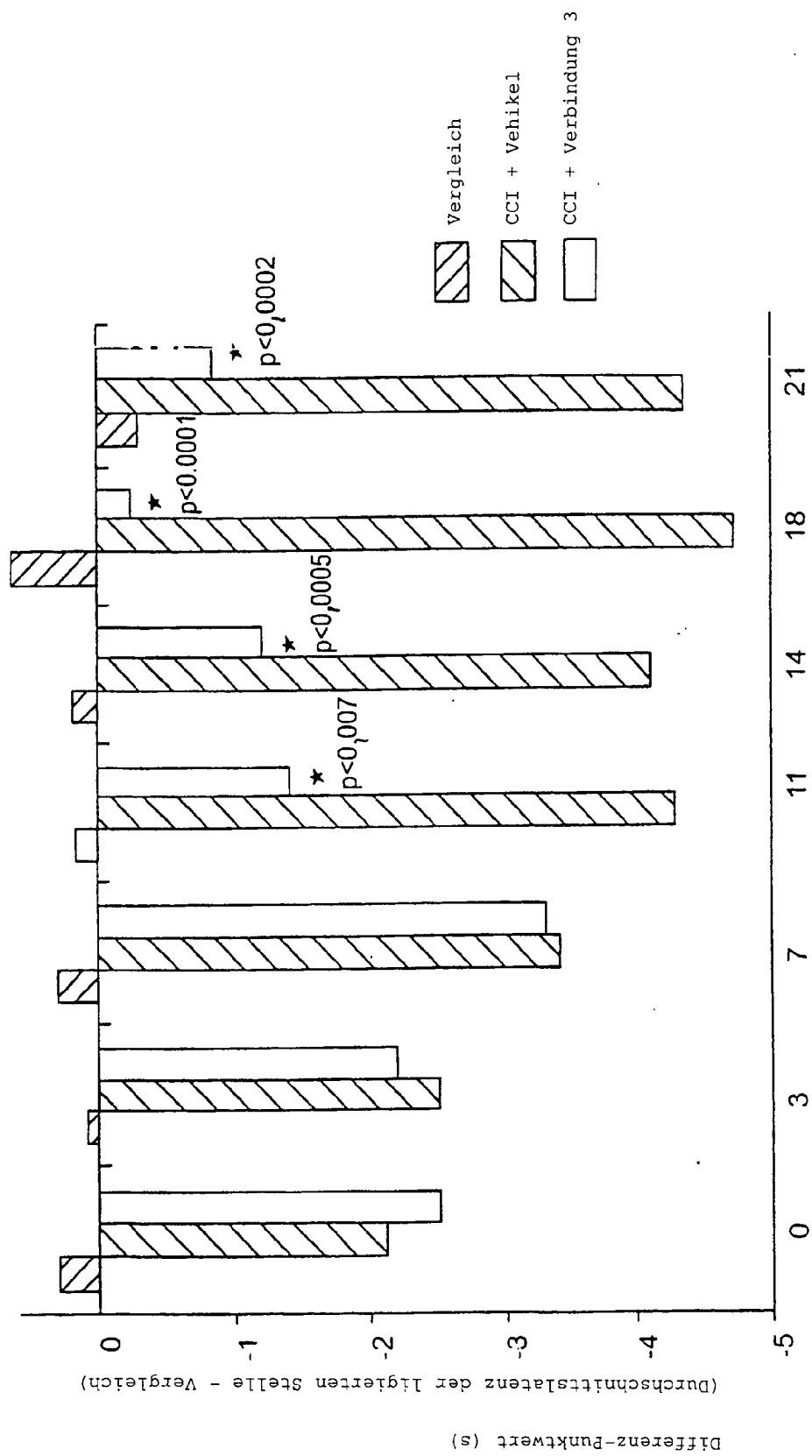


FIG. 20

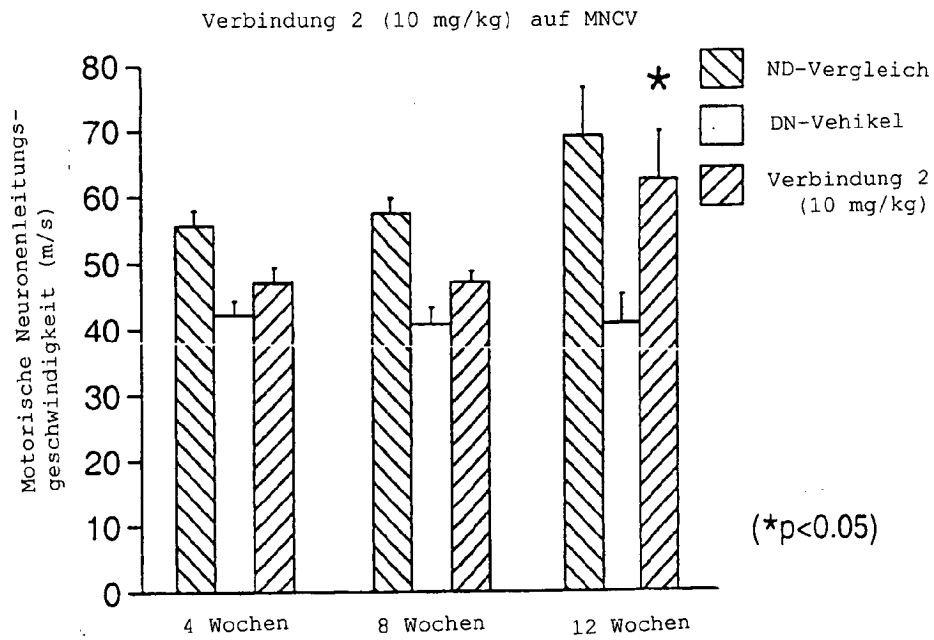


FIG. 21A

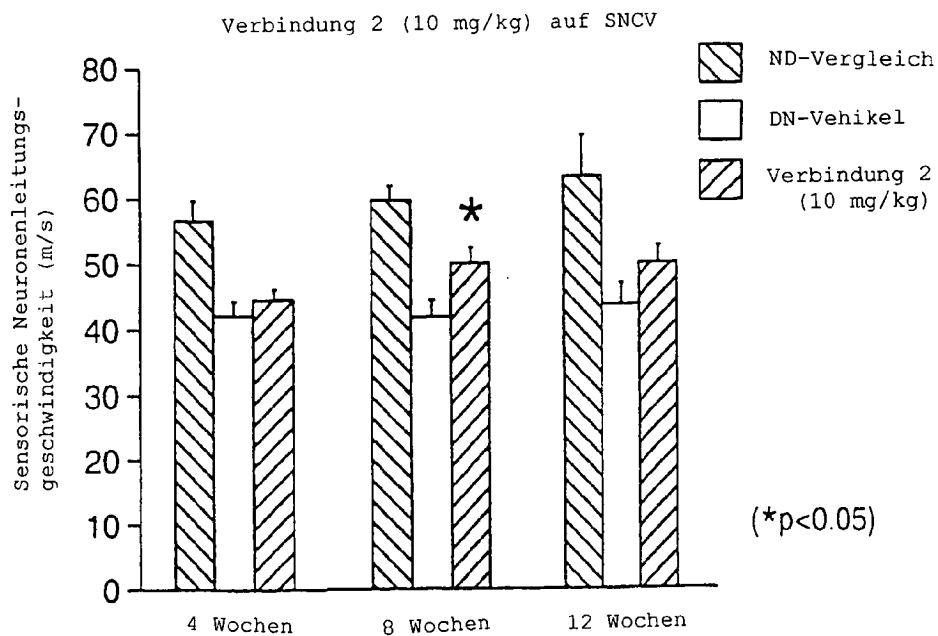
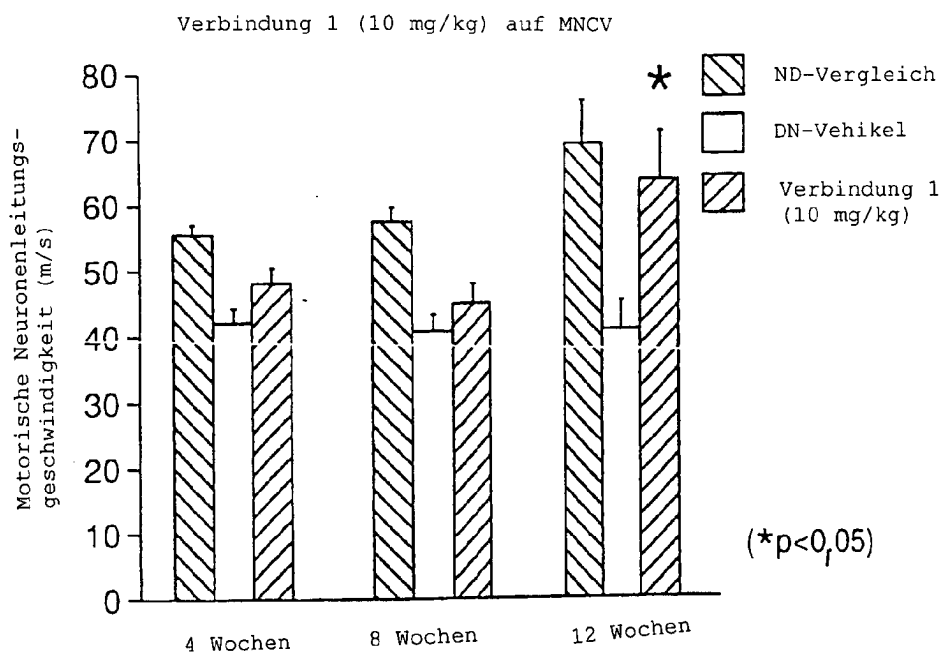
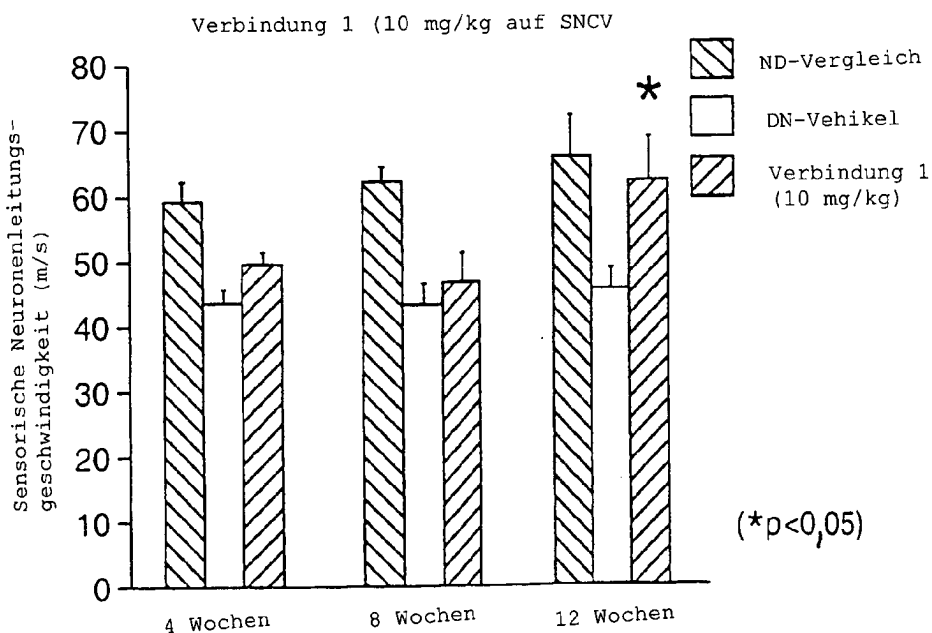


FIG. 21B

**FIG. 22A****FIG. 22B**

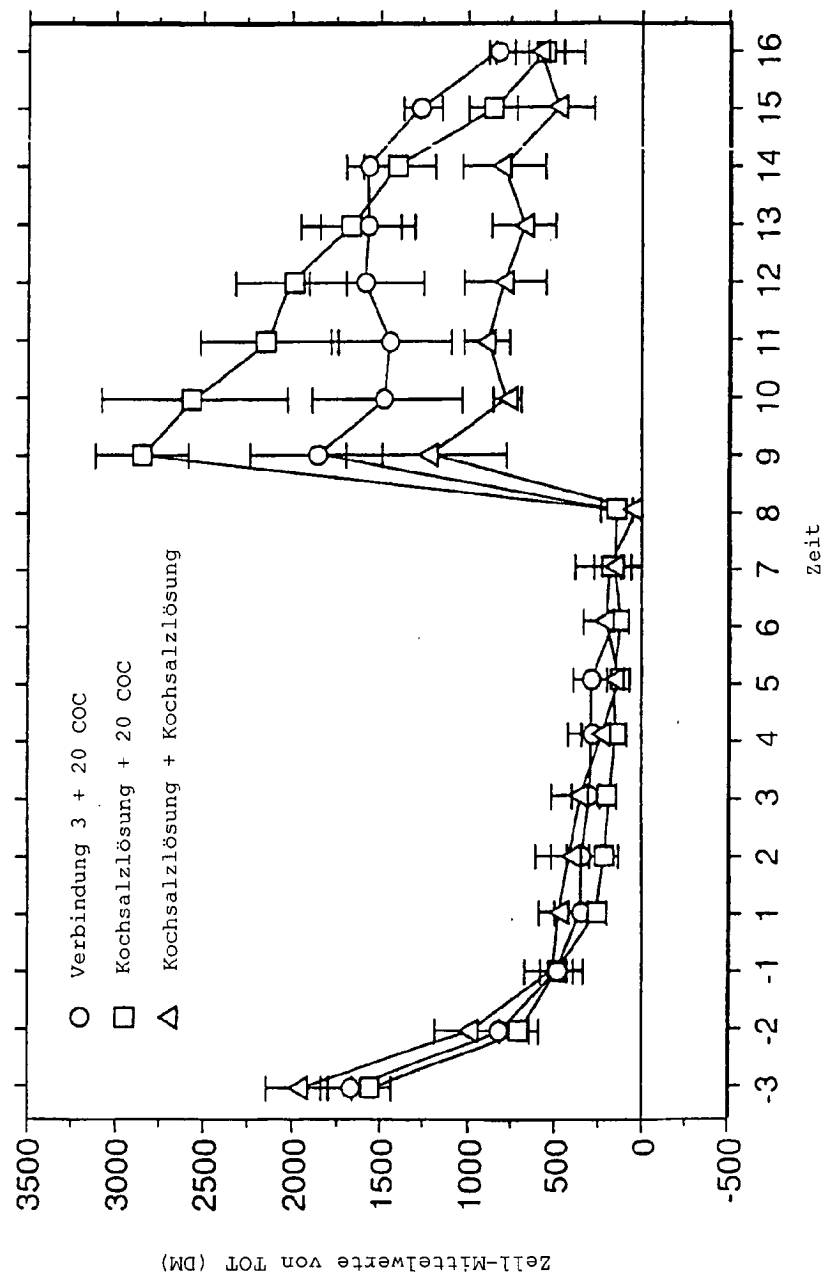
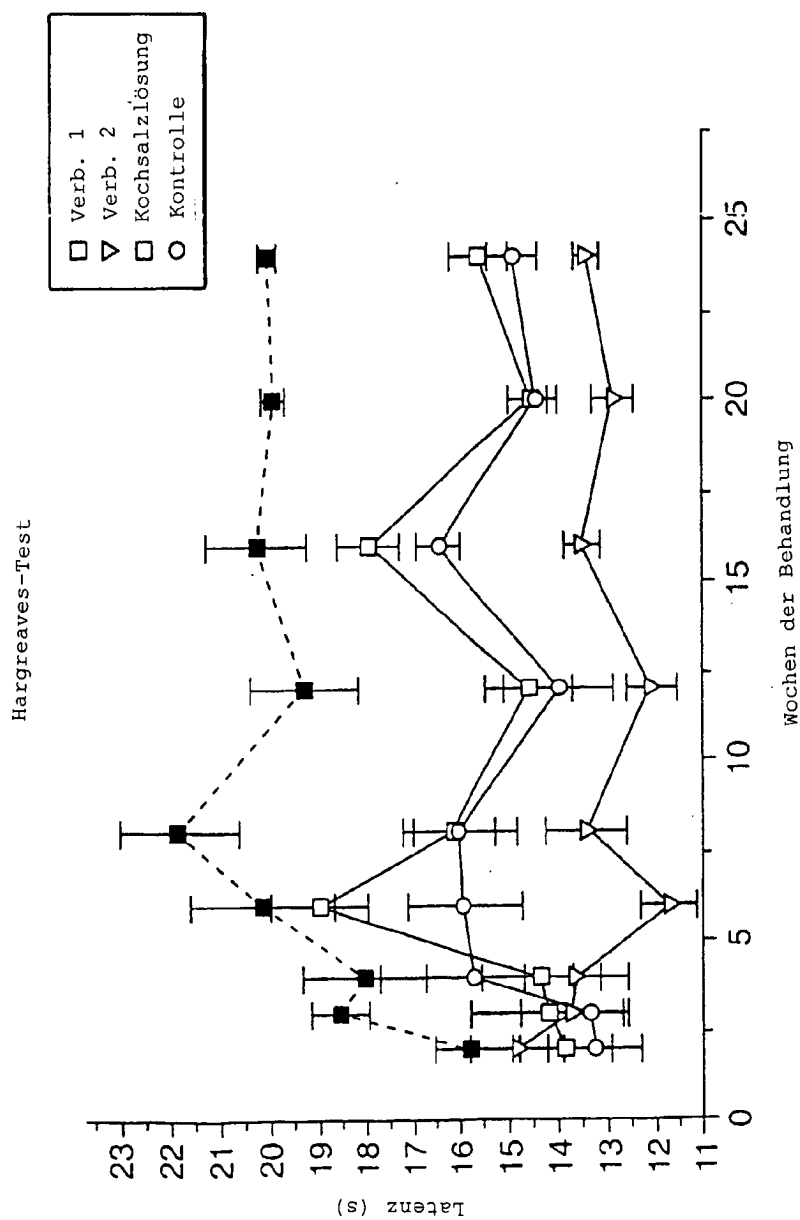


FIG. 23

**FIG. 24**

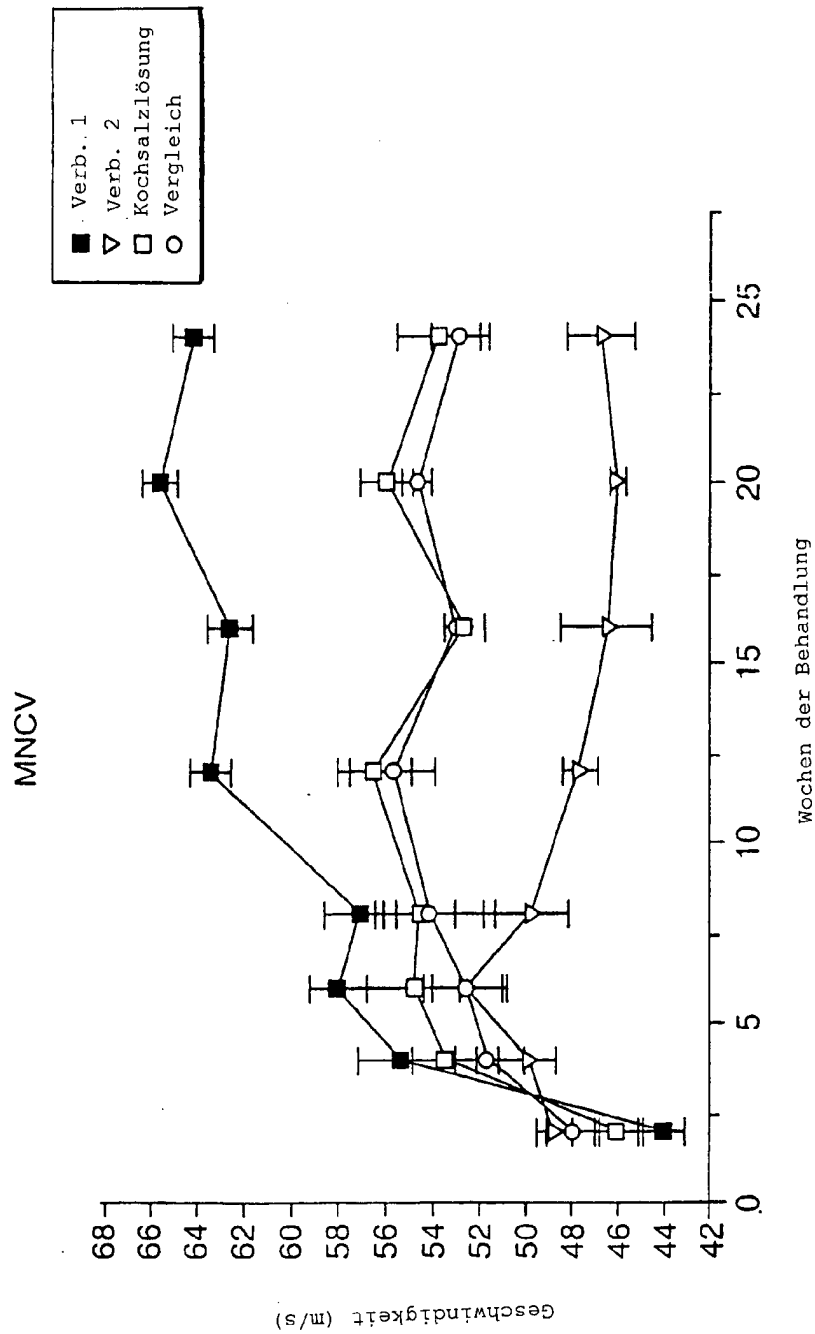
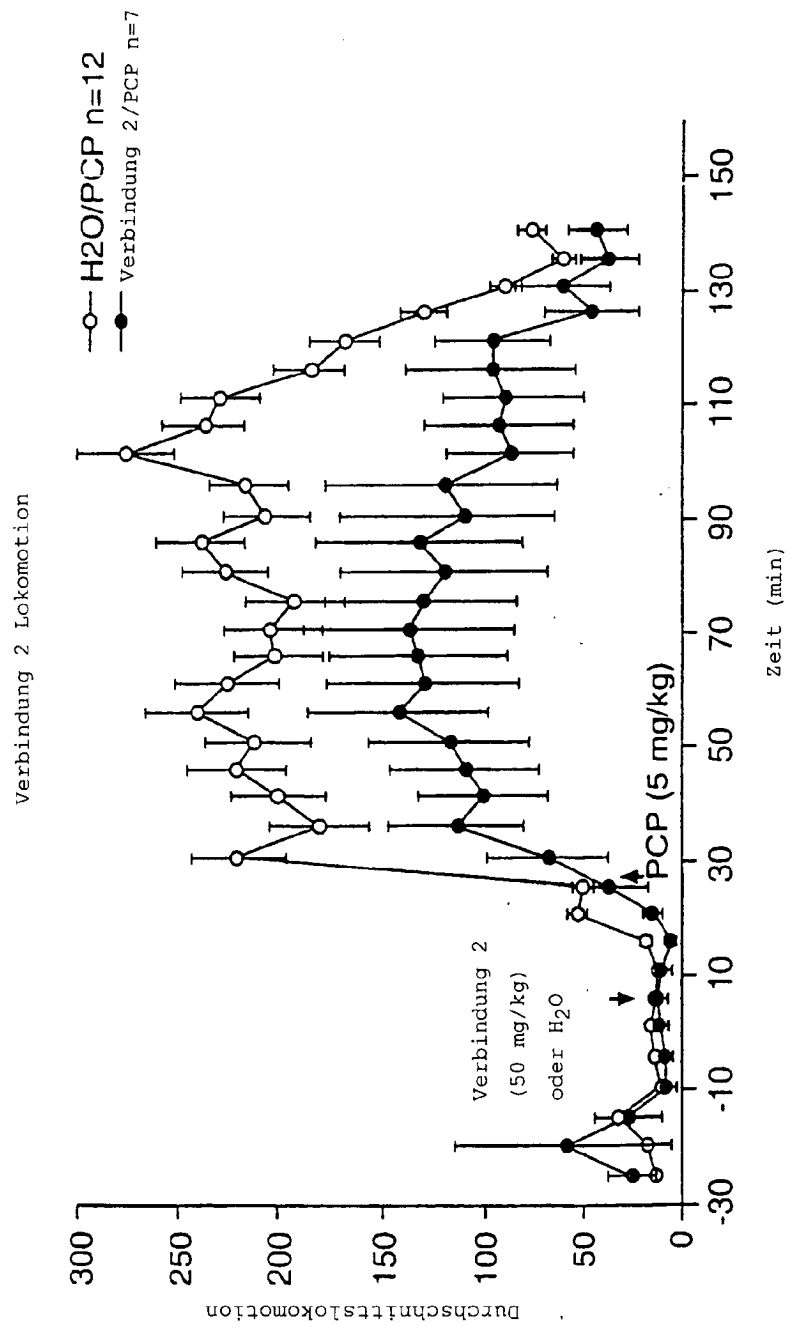


FIG. 25

**FIG. 26**

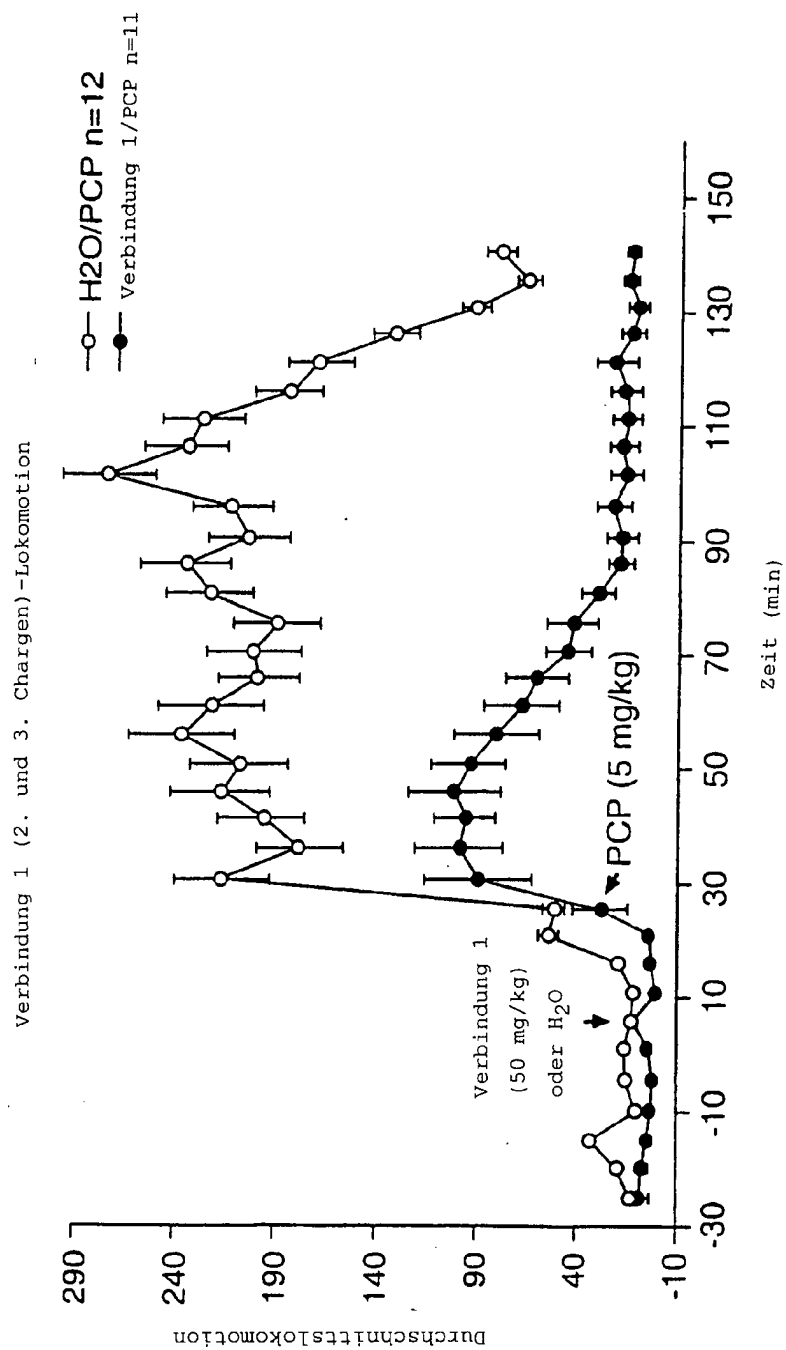


FIG. 27