

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
4. September 2003 (04.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/072101 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/425**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE03/00573

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Februar 2003 (24.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02003983.0 22. Februar 2002 (22.02.2002) EP
60/359,706 27. Februar 2002 (27.02.2002) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **TROMMSDORFF GMBH & CO. KG**
ARZNEIMITTEL [DE/DE]; Trommsdorffstr. 2-6, 52475
Alsdorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SUSILO, Rudy**
[DE/DE]; Peterstrasse 14a, 50999 Köln (DE).

(74) Anwalt: **ARTH, Hans-Lothar**; Arth, Bucher & Kollegen,
Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie IZB,
Am Klopferspitz 19, 82152 Planegg (Martinsried) (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** 2-METHYLTHIAZOLIDINE-2,4-DICARBOXYLIC ACID AND THE SALTS THEREOF USED FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) **Bezeichnung:** 2-METHYLTHIAZOLIDIN-2,4-DICARBONSÄURE UND DEREN SALZE ZUR BEHANDLUNG VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

(57) **Abstract:** The invention relates to the compounds (2<I>R</I>,4<I>R</I>), (2<I>S</I>,4<I>R</I>)-2-methylthiazolidine-2,4-dicarboxylic acid and (2<I>RS</I>,4<I>R</I>)-2-methylthiazolidine-2,4-dicarboxylic acid and salts of said compounds, the use thereof for the prophylaxis and/or treatment of neurodegenerative diseases, methods for the prophylaxis and/or treatment of neurodegenerative diseases, and pharmaceutical compositions containing said compounds together with physiologically compatible carriers, auxiliary agents, and/or solvents.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verbindungen (2*R*,4*R*)-, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4dicarbonsäure sowie (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und Salze dieser Verbindungen, deren Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen zusammen mit physiologisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen und/oder Lösungsmitteln enthalten.



WO 03/072101 A1

2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und deren Salze

zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen

5

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verbindungen (2*R*,4*R*)-, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und Salze
10 dieser Verbindungen, deren Verwendung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Verbindungen und/oder deren Salze gegebenenfalls neben weiteren Zusatzstoffen enthalten.

15

Zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählen beispielsweise Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz, Alzheimer, Chorea Huntington und Morbus Parkinson.

20

Der Morbus Parkinson gehört zu den häufigen neurodegenerativen Erkrankungen des älteren Menschen.

25

Der Morbus Parkinson (oder idiopathisches Parkinson-Syndrom) ist eine progrediente Erkrankung, die durch die Symptome Ruhetremor, Hypo-/Bradykinese und Rigidität der Muskulatur charakterisiert ist. Neuropathologisch findet sich eine Degeneration der zum Striatum projizierenden dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra mit Verminderung des striatalen Dopamingehalts sowie hyaline Einschußkörperchen (Lewy-Körperchen) in den
30 verbleibenden Neuronen. Ätiologie und Pathophysiologie dieser Erkrankung sind weitgehend unbekannt. Das idiopathische Parkinson-Syndrom zählt zu den häufigen neurologischen Erkrankungen des älteren Menschen. Die ersten Symptome treten gewöhnlich nach dem 50. Lebensjahr auf, junge Menschen sind nur sehr selten betroffen. Die Prävalenz steigt nach dem 60. Lebensjahr
35 exponentiell an, so daß ca. 1 bis 1,5 % der über 60jährigen betroffen sind.

Mittels einer symptomatischen Behandlung durch Substitution des Dopamindefizits ist eine Behandlung der Symptome für einen Zeitraum von 5 bis

- 10 Jahren möglich. Allerdings kann der Verlauf der Erkrankung, das heißt die Geschwindigkeit der Degeneration der dopaminergen Neuronen, derzeit nicht beeinflusst werden. Die anfangs positiven Berichte über einen neuroprotektiven Effekt des irreversiblen Monoaminoxidase B-Hemmers Selegilin haben sich im
- 5 Langzeitverlauf nicht bestätigt.

Zur medikamentösen Parkinson-Therapie stehen heute 3 Klassen von Pharmaka zur Verfügung.

10 Dopaminergika

L-DOPA plus Decarboxylase-Hemmstoff (z.B. Madopar®, Nacom®)

Dopaminagonisten: Bromocriptin (Pravidel®), Lisurid (Dopergin®), Pergolid (Parkotil®), Dihydrocryptin (Almirid®), Cabergolin, Pramipexol, Ropinirol
Monoaminoxidase B-Hemmstoffe: Selegilin (z.B. Deprenyl®)

15

Anticholinergika

Benzatropin (Cogentinol®), Trihexyphenidyl (z.B. Artane®), Biperiden (z.B. Akineton®)

20 Glutamat-/NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Amantadine (z.B. PK-Merz®), Memantin.

- Als erstes bekanntes Dopaminergikum ist die Vorläufersubstanz des Dopamins, das L-DOPA zu nennen. Sie kann im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-
- 25 Schranke passieren, wird dann von der dopaminergen Nervenzelle aufgenommen und durch die zytosolische Decarboxylase zu Dopamin umgebaut. Um einen peripheren Umbau zu Dopamin zu verhindern, wird L-DOPA immer mit einem nicht ins Gehirn penetrierenden Decarboxylase-Hemmstoff, wie Benserazid (in Madopar®) oder Carbidopa (z.B. Nacom®) kombiniert. In dieser Kombination gilt
- 30 L-DOPA noch immer als die wirksamste und bestverträglichste dopamimetische Substanz.

- Eine weitere Klasse von Dopaminergika sind die direkt auf die striatalen Dopaminrezeptoren wirkenden Dopaminagonisten. Die Wirksamkeit aller
- 35 Agonisten ist schwächer als die von L-DOPA, es kommt jedoch bei diesen Substanzen, neben den vom L-DOPA bekannten Nebenwirkungen, häufiger zu schwerwiegenden Komplikationen, wie kardiovaskulären Komplikationen sowie

Verwirrtheit und Halluzinationen. Aus diesem Grund müssen diese Substanzen bei älteren, multimorbiden Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

5 Selegilin (z.B. Movergan®, Deprenyl®) hemmt die Dopamin-abbauende Monoaminoxidase B irreversibel und führt so zu einer Erhöhung des Dopamingehalts im Striatum. Seine Wirkung ist schwach. Es konnte ein neuroprotektiver Effekt im ersten Behandlungsjahr gezeigt werden, der bei Langzeitbehandlung jedoch nicht mehr nachweisbar war.

10 Anticholinergika reduzieren den Ruhetremor und Rigor, die Hypokinese wird nicht wesentlich beeinflusst. Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums (Verwirrtheit bis zur Psychose, Glaukom, Harnretention, Schwindel, Müdigkeit), sollten Anticholinergika bei Patienten über 65 Jahren nur bei strenger Indikation, bei Patienten mit kognitiven Defiziten gar nicht verschrieben werden.

15

Als Glutamat/NMDA-Rezeptorantagonisten stehen die Amantadine (z.B. PK-Merz®) und das nur schwach wirksame Memantin zur Verfügung. Die Wirkungen dieser beiden Substanzgruppen sind im Vergleich mit den oben beschriebenen Dopaminergika schwach.

20

Wie bereits oben erwähnt, kommt es nach langjähriger Einnahme von Dopaminergika bei vielen Patienten zu motorischen Spätkomplikationen. Zur Behandlung dieser Nebenwirkungen ist eine Stabilisierung der L-DOPA-Blutspiegel (z.B. durch Einsatz von Retard-Präparaten) sinnvoll. Weiterhin ist die

25 Reduktion der L-DOPA-Dosis und höhere Dosierung eines Dopaminagonisten, vorzugsweise mit langer Halbwertszeit (z.B. Pergolid) sinnvoll. Gelegentlich kann eine Monotherapie mit einem Agonisten (auch in Kombination mit Amantadin) versucht werden. In belastenden, langanhaltenden Off-Phasen mit schmerzhaften Dystonien kann bei einigen Patienten nicht auf die subkutane Applikation des Dopaminagonisten Apomorphin verzichtet werden. Insgesamt ist die Behandlung dieser Spätkomplikationen häufig unbefriedigend und erfordert eine intensive Zusammenarbeit von Patient und Arzt. Als letzte Option kann eine stereotaktische Operation erwogen werden.

35 Eine weitere Komplikation ist das Auftreten von Psychosen unter dopaminerger Medikation. Neben der Tagesdosis des Dopaminergikums wird die Inzidenz und Schwere dieser Komplikation durch das Alter und eventuell andere Läsionen des Gehirns, z.B. eine vaskuläre Enzephalopathie, bestimmt. Diese Medikamenten-

induzierten Psychosen äußern sich zunächst in ungewohnt lebhaften Träumen, illusionären Verkennungen und später in optischen, seltener auch akustischen Halluzinationen und Wahnvorstellungen (Dr. med. A. Storch, Dr. med. J. Schwarz, "Geriatric Praxis", MMV Medizin Verlag GmbH München, Jahrgang 9 (1997) 4, 24-28).

Zudem werden auch operative Parkinsontherapien (Transplantation von Dopaminsynthetisierenden Zellen ins Striatum; intrathekale Applikation von neurotrophen Faktoren; strukturelle oder funktionelle Läsion überaktiver Kerngebiete der Basalganglien) verfolgt, welche jedoch aufgrund teilweise gravierender Nebenwirkungen auch keine Alternative zur medikamentösen Behandlung darstellen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde physiologisch gut verträgliche Substanzen bereitzustellen, welche zur Prophylaxe und/oder Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen eingesetzt werden können und zudem die Nebenwirkungen der bekannten Medikamente vermeiden oder zumindest reduzieren.

Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre des unabhängigen Anspruchs 1 sowie der Gegenstände der Ansprüche 5, 6, 9 und 11 der vorliegenden Erfindung gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen, Aspekte und Details der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und auch die Salze dieser Verbindungen erfindungsgemäß zur Prophylaxe und/oder Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen verwendet werden können. Als Beispiele für neurodegenerative Erkrankungen seien Parkinson, Chorea Huntington, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz oder Alzheimer erwähnt.

Die Salze der oben genannten Verbindung lassen sich durch Zugabe von alkalischen Lösungen herstellen. Als Basen eignen sich beispielsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide, Carbonate, Hydrogencarbonate, Phosphate oder Amine.

Besonders geeignet sind Salze von (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure mit Aminosäuren.

- 5 Als Aminosäuren können Alanin, Asparagin, Cystein, Glutamin, Phenylalanin, Glycin, Histidin, Isoleucin, Lysin, Leucin, Methionin, Arginin, Serin, Ornithin, Threonin, Valin, Tryptophan, Tyrosin oder Derivate dieser Aminosäuren verwendet werden. Bevorzugt sind basische Aminosäuren wie beispielsweise Lysin, Arginin oder Histidin. Zudem sind basische Salze von Aminosäuren
10 bevorzugt, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze von Aminosäuren oder Dinatrium-, Dikalium- oder Dilithiumsalze von Glutaminsäure oder Asparaginsäure.

- Neben Aminosäuren können Salze auch mit Alkali- und Erdalkalitionen oder
15 Übergangsmetallionen gebildet werden. Verwendet werden können Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Be^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sc^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{3+} , Cu^+ , Cu^{2+} , Ag^+ und Zn^{2+} , bevorzugt davon sind Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und Zn^{2+} und insbesondere bevorzugt sind Li^+ und Na^+ .

- 20 Insbesondere bevorzugt sind die Lysinsalze von (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure.

- Unter (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure (2-MTDC) soll ein
25 Diastereomerenmisch der (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure verstanden werden.

- Die Synthese von nicht diastereomerenreiner 2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure (2-MTDC), ihre Verwendung als Hepatoprotektivum, sowie die
30 Herstellung von nicht diastereomerenreiner 2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure enthaltenden Arzneimitteln in Form von Dragees oder Salben sind aus der DE-A-21 16 629 bekannt. Nicht diastereomerenreines 2-MTDC ist für einige Anwendungen als Arzneimittel vorgeschlagen worden. So offenbart die europäische Patentanmeldung Nr. 989 16 811 die Verwendung von nicht
35 diastereomerenreinem 2-MTDC als Mukolytikum und die europäische Patentanmeldung Nr. 989 16 809 beschreibt ein Kombinationspräparat aus nicht diastereomerenreinem 2-MTDC und Paracetamol.

Bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen ist die Verwendung von Salzen von 2-MTDC, insbesondere die Salze mit Aminosäuren, wobei die Lysinsalze bevorzugt sind. Die Verwendung der diastereomerenreinen (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure oder
5 (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure in Form ihrer Salze, insbesondere der Salze mit Aminosäuren ist ebenfalls bevorzugt.

Somit können die erfindungsgemäßen Salze von 2-MTDC, (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-
10 dicarbonsäure zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Parkinson, Chorea Huntington, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz oder Alzheimer eingesetzt werden. Neben
15 den Salzen eignen sich auch die salzfreien Verbindungen (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure für diese Verwendung.

20 Zum Nachweis der Wirksamkeit der freien Verbindungen als auch der Salze von 2-MTDC, (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure wurden Versuche durchgeführt, welche die Auswirkungen von Lysinsalzen auf die Konzentrationen von Dopamin, seine Metaboliten 3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure
25 (HVA) und auf 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) und seinen Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) in der Substantia nigra und dem Striatum bestimmen sollten.

Außerdem wurde die Konzentration von 3-Methoxytyramin gemessen, einer
30 Indikatorsubstanz für die in vivo Aktivität dopaminerger Neurone. Es wird aus Dopamin durch Methylierung der Hydroxylgruppe in Position 3 durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) extraneuronal gebildet. Dies bedeutet, daß das Substrat des Enzyms nur Dopamin sein kann, das während der Aktivität der dopaminergen Nervenzellen ausgeschüttet worden ist. Je aktiver diese sind,
35 desto höher ist die Konzentration von 3-Methoxytyramin. Das Lysinsalz von 2-MTDC wurde vier bis fünf Tage vor der Messung von 3-Methoxytyramin intraperitoneal injiziert.

Es konnte nun nachgewiesen werden, daß das Lysinsalz von 2-MTDC zu einer starken Aktivierung der dopaminergen Neurone führt. Diese Wirkung überkompensiert den inaktivierenden Effekt von Malonat. Diese Beobachtung ist deshalb hochinteressant, weil die Wirkung des Lysinsalzes von 2-MTDC lange anhaltend ist.

Das linke und das rechte Striatum wurden als Hirnregionen ausgewählt, um dopaminerge Neurone zu untersuchen, die bekanntermaßen empfindlich auf Neurotoxine reagieren, was beispielsweise zum M. Parkinson führen kann. Die dopaminergen Zellkörper sind in der Substantia nigra lokalisiert und projizieren ihre Axone in das dorsale Striatum. Die weiter unten beschriebene Versuchsdurchführung macht es möglich, degenerative Prozesse im Bereich der Zellfortsätze, die in der Regel zuerst degenerieren und in den Zellkörpern der dopaminergen Neurone, die resistenter gegenüber Noxen sind, getrennt zu untersuchen.

Als neurotoxische Substanz wurde Natriummalonat ausgewählt, da dieses mitochondriale Toxin zu einer akuten Freisetzung von Dopamin im Striatum der Ratte führt. Es wurde nachgewiesen, daß 7 Tage nach der Malonatinjektion die Konzentration von Dopamin im Striatum im Vergleich zu dem kontralateralen Striatum desselben Tieres auf 6% abgesunken war. Der Effekt von Malonat auf die Dopaminkonzentration ist zeit- und dosisabhängig.

Malonat ist ein kompetitiver Hemmstoff der Succinatdehydrogenase (SDH). Dieses mitochondriale Enzym spielt in der neuronalen Energieversorgung eine zentrale Rolle. Es ist am Tricarbonsäurezyklus und an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt. Intrastriatale Injektion von Malonat löst eine Läsion aus, die excitotoxisch erscheint und durch Applikation von kompetitiven und nicht-kompetitiven Antagonisten am NMDA-Rezeptor verhindert werden kann. Intrastriatale Injektion von höheren Dosen an Malonat führt zu Läsionen von dopaminergen und glutamatergen Zellendigungen und einer erheblichen Abnahme der striatalen ATP-Konzentrationen und der von Dopamin. Die durch Malonat aktivierten excitotoxischen Prozesse, die zum Zelltod führen können, sind an ein bioenergetisches Defizit gekoppelt. Beide Vorgänge sind wahrscheinlich an der Pathogenese zahlreicher neurodegenerativer Erkrankungen, wie beispielsweise Alzheimer, Chorea Huntington und M. Parkinson, beteiligt.

Die erfindungsgemäßen salzfreien Verbindungen als auch die Salze von 2-MTDC, (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure können direkt als salzfreie Verbindung bzw. als Salze oder zubereitet in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Parkinson, Chorea Huntington, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz oder Alzheimer, eingesetzt werden, indem man einem Individuum eine therapeutisch wirksame Menge der jeweiligen salzfreien Verbindung bzw. der jeweiligen Salze verabreicht, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankung geeignet ist.

Unter Ischämie wird die Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr (z.B. durch Thrombose, Embolie, Endarteriitis obliterans, Gefäßspasmus oder Tumoren) verstanden. Zerebrale Ischämie bezeichnet somit die Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung des Gehirns. Die Folgen der Ischämie können Hypoxie, Infarkt sowie Nekrose sein.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die Verbindungen (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder Salze dieser Verbindungen als pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen, Füllstoffen, Geschmacks- oder Farbstoffen und/oder Lösungs- sowie Verdünnungsmitteln.

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Verbindungen sowie die erfindungsgemäß einsetzbaren pharmazeutischen Zusammensetzungen eignen sich für eine intravenöse, intraperitoneale, intramuskuläre, subkutane, rektale, transdermale, orale, nasale, buccale, sublinguale oder irgend eine andere Applikation. Besonders bevorzugt ist die orale und parenterale Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in einer Dosis von 1 bis 10.000 mg, bevorzugt 10 bis 5.000 mg und insbesondere bevorzugt von 50 bis 1.000 mg verabreicht.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten pharmazeutischen Formulierungen oder Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen, Dispersionen, Suspensionen, Depotformen oder Inhalationslösungen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen, wie Injektions- oder Infusionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen der erfindungsgemäßen Verbindung mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäß einsetzbaren Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit

einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

5 Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol bzw. Derivaten davon herstellen.

Verfahren zur Herstellung diverser Formulierungen sowie die verschiedenen Applikationsmethoden sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in
10 "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton PA" eingehend beschrieben.

Beispiele

15

2-MTDC bezeichnet (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure als auch (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, wobei 2-MTDC jedoch bevorzugt für die racemische Verbindung steht.

20

Beispiel 1

Herstellung des Lysinsalzes von 2-MTDC

1. Vorbereitung einer 4 N Kaliumacetat-Lösung:

25 294,45 g (3 Mol) Kaliumacetat (pure, DAB) werden in ca. 400 ml entmineralisiertem Wasser aufgelöst, wobei sich die Lösung erwärmt und nach dem Abkühlen auf 25°C (±5°C) im 1 l-Meßzylinder auf ein Endvolumen von 750 ml eingestellt wird.

2. Umsetzung:

30 In einem 4 l-Rundkolben werden unter Rühren 394,03 g (2,5 Mol) Cys*HCl in 545 ml MeOH suspendiert und mit 1,2 l Isopropanol versetzt. Zunächst werden ca. 125 ml 4 N Kaliumacetat-Lösung zugegeben. Es bilden sich erhebliche Mengen eines weißen Niederschlags. Zu dieser Suspension werden 243 ml (±2,5 ml) Brenztraubensäure gegeben. Der verwendete Meßzylinder wird mit insgesamt 75
35 ml Isopropanol gespült. Sofort im Anschluß an die Zugabe der Brenztraubensäure wird die restliche Menge 4 N Kaliumacetat-Lösung hinzugegeben, die gut rührbare Suspension erwärmt sich auf ca. 40°C und die Temperatur sinkt langsam im Verlauf von 4 Stunden auf RT. Das Rühren wird

beendet und der Ansatz für 16 Stunden (d.h. über Nacht) bei 4°C aufbewahrt. Dabei setzt sich der Niederschlag ab und man erhält einen leicht gelben Überstand.

5 3. Aufarbeitung:

Der Niederschlag wird mittels eines Büchnertrichters abgesaugt, trocken gepreßt und zweimal mit ca. 150 ml entmineralisiertem Wasser aufgerührt, abgesaugt und trocken gepreßt. Anschließend wird im Trockenschrank im Hochvakuum bei ca. 40°C getrocknet.

10

Das Rohprodukt wird unter intensivem Rühren (kein Magnetrührer!) in ca. 900 ml siedendes entmineralisiertes Wasser eingetragen. Es wird ca. 10 Minuten vorsichtig weiter erhitzt, wobei der zähe Brei intensiv gerührt wird. Anschließend wird die Suspension abgekühlt und nach 3-stündigem Stehen im Eisbad
15 abgesaugt, trocken gepreßt, mit ca. 150 ml eiskaltem entmineralisiertem Wasser aufgerührt, abgesaugt und erneut trocken gepreßt. Anschließend wird im Trockenschrank im Hochvakuum bei ca. 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Kühlfallenwechsel). Das erhaltene Produkt wird zerkleinert.

Ausbeute: 354g (74% d.Th.)

20

4. Lysinsalz:

10 mmol MTDC und 20 mmol L-Lysin-Base werden in 20 ml Wasser bei Raumtemperatur gelöst. Die klare Lösung wird dann lyophilisiert. Es konnte
keine Brenztraubensäure oder freies Cystein in der Lösung nachgewiesen
25 werden.

Beispiel 2

Tierversuche:

- 30 In einer Versuchsreihe wurde Ratten 2 X 0,8 mmol/kg 2-MTDC Lysinsalz (2-MTDC-Lys) nach 12 h und 48 h intraperitoneal appliziert. 30 Minuten nach der letzten Applikation erhielt die eine Hälfte der Ratten 2 µmol Natriummalonat in das linke Striatum über eine stereotaktisch zuvor implantierte Führungskanüle. Das rechte Striatum diente als intraindividuelles Kontrollgewebe. Vier Tage nach der
35 letzten Applikation, wurden die Konzentrationen der Transmitter und deren Metaboliten bestimmt.

Eine andere Gruppe von Ratten erhielt Lösungsmittel in das linke Striatum und eine dritte Gruppe erhielt 2 µmol Natriummalonat in das linke Striatum.

Versuchsbeschreibung:

- 5 Eine Gruppe von 6 Wistarratten, Charles River, Sulzbach Rosenberg, erhalten innerhalb von 48 h zwei Mal 0,8 mmol/5ml/kg Körpergewicht 2-MTDC-Lys intraperitoneal appliziert. 30 Minuten nach der zweiten Applikation werden 2 µmol Natriummalonat (Sigma) gelöst in physiologischer Kochsalzlösung über eine Nadel mit angeschlossener Präzisionspumpe stereotaktisch bei Vollnarkose
10 (Ketamin 80 mg/kg und Xylasin 6-10 mg/kg i.m.) direkt in das linke Striatum appliziert (Flußrate: 0,5 µl/min, Gesamtvolumen 2 µl).

- Vier Tage nach der letzten Applikation wird das Striatum und die Substantia nigra der behandelten Seite sowie der anderen Seite jeweils getrennt excidiert,
15 gewogen, und das Gewebe in 0,1 molarer Perchlorsäure homogenisiert (ein Striatum in 500 µl, eine Substantia nigra in 150 µl) und anschließend bei 13.000 UPM für 5 Minuten (Biofuge 13, Heraeus) zentrifugiert. Der Überstand wird bei 10.000 UPM für 10 Minuten filtriert (Millipore, 0,22 µm Porengröße). Aliquots des Eluenten werden direkt in den HPLC Apparat injiziert. Mittels HPLC-ELCD
20 werden Dopamin, DOPAC, HVA, 5-HT, 5-HIAA und 3-Methoxytyramin aufgetrennt und kolorimetrisch quantifiziert. Da die Konzentration von Dopamin im Striatum relativ zu der Konzentration der Metaboliten hoch ist, wird Dopamin im Striatum getrennt gemessen (Bedingungen: 2 µl Injektionsvolumen, Detektor auf 20 nAmp eingestellt).

- 25 Die Bedingungen für die anderen Substanzen und die Substantia nigra sind wie folgt: 5 µl Injektionsvolumen, Detektor: 5 nAmp.

- Eine andere Gruppe von Ratten erhält innerhalb von 48 h Lösungsmittel (viermal
30 50% Propandiol sowie zweimal physiologische Kochsalzlösung jeweils 5 ml/kg) intraperitoneal und 30 Minuten nach der letzten Applikation 2 µmol Natriummalonat intrastriatal links injiziert. Der weitere Versuchsablauf entspricht dem oben beschriebenen.

- 35 Eine dritte Gruppe von Ratten erhält innerhalb von 48 h Lösungsmittel (viermal 50% Propandiol und zweimal physiologische Kochsalzlösung jeweils 5 ml/kg) intraperitoneal und 30 Minuten nach der letzten Applikation 2 µl physiologische

Kochsalzlösung in das linke Striatum injiziert. Der weitere Versuchsablauf entspricht dem oben beschriebenen.

Ergebnisse:

- 5 Das Lysinsalz von 2-MTDC (2-MTDC-Lys) alleine hat keinen Einfluß auf die Konzentration von Dopamin, DOPAC, HVA. Eine Vorbehandlung mit 2-MTDC-Lys verhindert jedoch die toxische Wirkung von Malonat. 2-MTDC-Lys wirkt neuroprotektiv, da es die Wirkung von Malonat auf die Reduktion der Dopamin- bzw. Dopaminmetabolitenkonzentrationen verhindert.

10

In der gewählten Dosis und während des Untersuchungszeitraums von vier Tagen gerechnet von der letzten Applikation wirkt 2-MTDC-Lys auf dopaminerge Neurone anscheinend aber nicht auf serotonerge Neurone. Die Wirkungen auf dopaminerge Neurone beinhalten eine lang anhaltende Aktivierung, die
15 möglicherweise auch der Grund für die Neuroprotektion ist. Die Behandlung mit 2-MTDC-Lys verhindert die Neurodegeneration sowohl der Nervenendigungen im Striatum als auch der Zellkörper in der Substantia nigra (prophylaktisch neuroprotektiv).

20

Die unter Beispiel 2 beschriebene Versuchsreihe wurde wiederholt, wobei das Lysinsalz von 2-MTDC durch das Natriumsalz ersetzt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass auch das Natriumsalz von 2-MTDC vergleichbare Ergebnisse liefert.

25

Beispiel 3: therapeutische Wirkung von 2-MTDC und dessen Salzen

- In einem anderen tierexperimentellen Modell (Schlaganfall-Modell) konnte weiterhin gezeigt werden (Beispiele 3 und 4), dass 2-MTDC als auch Salze von 2-MTDC eine zerebroprotektive Wirkung haben. Sowohl die freien Säuren von 2-MTDC
30 [(2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure] als beispielsweise auch die Lysinsalze von 2-MTDC sind in der Lage, die durch Okklusion der zerebralen Arterie induzierte Infarktgröße in
35 Mäusen (NMRI Mäuse) zu reduzieren. Diese Ergebnisse werden im folgenden am Beispiel des Natriumsalzes von 2-MTDC beschrieben.

Natriumsalze von 2-MTDC (2-MTDC-Na)

Die folgende Versuchsreihe beschäftigt sich mit der Untersuchung der neuroprotektiven Wirkung von 2-MTDC-Na bei Verabreichung von 2-MTDC-Na nach der Ischämie.

5

Versuchsbeschreibung

Pro Testgruppe wurden 13 bis 16 NMRI Mäuse eingesetzt. Die mittlere zerebrale Arterie der Mäuse wurde verschlossen gemäß dem Verfahren von Welsh (F. A. Welsh, T. Sakamoto, A. E. McKee, R. E. Sims, J. Neurochem. 1987, 49, 846 - 851). Dazu wurden die Mäuse mittels Tribromethanol (600 mg / kg Körpergewicht, intraperitoneal) betäubt. Unmittelbar nach der Betäubung wurde ein kleines Loch in den Mausschädel gebohrt, um die mittlere zerebrale Arterie freizulegen. Der Stamm sowie beide Arme der mittleren zerebralen Arterie wurden dauerhaft mittels Elektrokoagulation verschlossen. Währenddessen wurde die Körpertemperatur der Mäuse unter Verwendung einer Wärmelampe auf $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ gehalten. Danach wurden die Mäuse weitere 2h bei einer Umgebungstemperatur von 30°C gehalten.

Einer Gruppe von Mäusen wurde 2-MTDC-Na (200 mg / kg 2-MTDC-Na gelöst in 0,9%iger NaCl-Lösung) 15 Minuten und einer anderen Gruppe 60 Minuten nach dem Verschluß der mittleren zerebralen Arterie intraperitoneal injiziert. Eine dritte Gruppe erhielt nur das Vehikel (0,9%ige NaCl-Lösung ohne 2-MTDC-Na).

Für die nachfolgende histologische Untersuchung wurden die Mäuse 2 Tage nach dem Verschluß der mittleren zerebralen Arterie erneut mit Tribromethanol betäubt und erhielten zudem 0,5 ml einer 1,5%igen Lösung von Neutralrot (Toluylenrot, Acros Chimica) intraperitoneal appliziert. Die Gehirne wurden entnommen und in einer Fixierlösung (4% Formalin in Phosphatpuffer bei pH 7,4) für 24h aufbewahrt.

Das Gewebe auf der Oberfläche des Gehirns, welches nicht von Neutralrot eingefärbt worden ist, wurde als vom Infarkt betroffene Oberflächenregion unter Verwendung eines Farbanalysesystems (Kontron, Eching, Deutschland) bestimmt (C. Backhaus, C. Karkoutly, M. Welsch, J. Krieglstein, J. Pharmacol Toxicol Methods, 1992, 27 (1), 27-32).

35

Ergebnisse

Infarktbildung konnte nur am kortikalen Gewebe nachgewiesen werden. Zudem korrelierte das Infarktvolumen mit der Infarktoberfläche. 2-MTDC-Na war in der

Lage, den vom Infarkt betroffenen Bereich des Gehirns signifikant zu verringern, wobei es wichtig erscheint, 2-MTDC-Na möglichst rasch nach dem Verschuß der mittleren zerebralen Arterie zu applizieren. In der Versuchsreihe, wo 2-MTDC-Na erst nach einer Stunde gerechnet vom Verschuß der mittleren zerebralen Arterie injiziert wurde, zeigte sich nur noch ein stark abgeschwächter Effekt der Infarktverminderung.

Somit konnte gezeigt werden, daß 2-MTDC-Na verabreicht nach der Ischämie weiterhin seine neuroprotektive Wirkung entfaltet, wobei das therapeutische Fenster für die Verabreichung von 2-MTDC-Na ungefähr 60 Minuten gerechnet vom Verschuß der mittleren zerebralen Arterie beträgt.

Beispiel 4: protektive Wirkung von 2-MTDC und dessen Salzen

Die Versuchsdurchführung gemäß Beispiel 3 wurde wiederholt, wobei 2-MTDC-Na eine Stunde vor dem Verschluss der mittleren zerebralen Arterie (MCA-O: occlusion of the middle cerebral artery) appliziert wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass 2-MTDC-Na bei einer Konzentration von 200 mg pro kg Körpergewicht des Versuchstieres das Gehirn der Tiere vor Schäden verursacht durch zerebrale Ischämie schützt, wenn 1h vor dem Verschluss der mittleren zerebralen Arterie das 2-MTDC-Na intraperitoneal injiziert wird.

Die Versuchsreihen gemäß Beispiel 3 und 4 wurden anstelle von 2-MTDC-Na mit 2-MTDC-Lys als auch mit der freien Säure von 2-MTDC wiederholt. Die Versuche mit 2-MTDC-Lys und der freien Säure von 2-MTDC lieferten ähnliche Ergebnisse wie die Versuche mit 2-MTDC-Na.

Patentansprüche

1. (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie Salze dieser Verbindungen.
5
2. Salze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Salzen um physiologisch verträgliche Substanzen insbesondere mit Aminosäuren handelt.
10
3. Salze gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Lysinsalz handelt.
4. Salze gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} und/oder Zn^{2+} -Salze handelt.
15
5. Verwendung von (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie deren Salze zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
20
6. Verwendung von (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure sowie deren Salze zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
25
7. Verwendung gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den neurodegenerativen Erkrankungen um Parkinson, Chorea Huntington, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz oder Alzheimer handelt.
30
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 – 7, dadurch gekennzeichnet, daß (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, die Salze von (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, von (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder von (2*R*,4*R*)-2-
35

Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure in einer Dosis von 1 – 10.000 mg, insbesondere von 10 bis 5.000 mg eingesetzt werden.

- 5 9. Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß einem Individuum eine therapeutisch wirksame Menge von (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder deren Salze verabreicht wird, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von neurodegenerativen
- 10 Erkrankungen geeignet ist.
- 15 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den neurodegenerativen Erkrankungen um Parkinson, Chorea Huntington, Durchblutungsstörungen des Gehirns, Ischämie, zerebrale Ischämie, Apoplexie, Hirnschlag, Hirnleistungsstörungen, Senile Demenz oder Alzheimer handelt.
- 20 11. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend (2*R*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*S*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure, (2*RS*,4*R*)-2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure und/oder deren Salze als pharmazeutischen Wirkstoff zusammen mit physiologisch verträglichen Trägern, Hilfsstoffen und/oder Lösungsmitteln.
- 25 12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung zur intravenösen, intraperitonealen, intramuskulären, subkutanen, rektalen, transdermalen, oralen, nasalen, buccalen oder sublingualen und insbesondere zur oralen und parenteralen Applikation geeignet ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 03/00573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EMBASE, PAJ, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 21 16 629 A (INSTITUTUL DE BIOCHIMIE, BUKAREST) 19 October 1972 (1972-10-19) cited in the application page 5, paragraph 2 ----	1-12
A	WO 98 38994 A (ROMMELSPACHER) 11 September 1998 (1998-09-11) cited in the application claim 1 - -----	1-12
A	HILL ET AL : "Spontaneous formation of diastereoisomeric 2-methylthiazolidine 2,4-dicarboxylates from cystine esters and related compounds" CHEM COMMUNICATIONS, 1996, pages 843-844, XP009012664 See compounds 5 and 6 -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2003

Date of mailing of the international search report

21/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cattell, James

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/00573

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2116629	A	19-10-1972	CA 945170 A1	09-04-1974
			DE 2116629 A1	19-10-1972
WO 9838994	A	11-09-1998	DE 19711053 A1	17-09-1998
			AU 7028598 A	22-09-1998
			WO 9838994 A2	11-09-1998
			EP 0967978 A2	05-01-2000
			JP 2001500525 T	16-01-2001
			US 6441011 B1	27-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/DE 03/00573

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/425

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EMBASE, PAJ, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 21 16 629 A (INSTITUTUL DE BIOCHIMIE, BUKAREST) 19. Oktober 1972 (1972-10-19) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Absatz 2 ----	1-12
A	WO 98 38994 A (ROMMELSPACHER) 11. September 1998 (1998-09-11) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ----	1-12
A	HILL ET AL : "Spontaneous formation of diastereoisomeric 2-methylthiazolidine 2,4-dicarboxylates from cystine esters and related compounds" CHEM COMMUNICATIONS, 1996, Seiten 843-844, XP009012664 See compounds 5 and 6 -----	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cattell, James

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Patentzeichen

PCT/DE 03/00573

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2116629	A	19-10-1972	CA	945170 A1	09-04-1974
			DE	2116629 A1	19-10-1972
WO 9838994	A	11-09-1998	DE	19711053 A1	17-09-1998
			AU	7028598 A	22-09-1998
			WO	9838994 A2	11-09-1998
			EP	0967978 A2	05-01-2000
			JP	2001500525 T	16-01-2001
			US	6441011 B1	27-08-2002