



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 30 844 T2** 2006.12.28

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 075 261 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 30 844.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE99/00732**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 957 018.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/065483**

(86) PCT-Anmeldetag: **03.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.02.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.04.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/40** (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

MA096998	05.05.1998	IN
9802118	15.06.1998	SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BALGANESH, Meenakshi AstraZeneca R&D
Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
ETHIRAJULU, Kantharaj AstraZeneca R&D**

**Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
GANGULY, Babita Singh AstraZeneca R&D
Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
JANAKIRAMAN, Ramachandran AstraZeneca
R&D Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080,
IN; KAUR, Parvinder AstraZeneca R&D Bangalore,
Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
KAJIPALYA, Rangarao AstraZeneca R&D
Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
NANDAN, Santosh AstraZeneca R&D Bangalore,
Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
MURUGAPPAN, Ramanujulu Pondi AstraZeneca
R&D, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
RAMAMURTHY, Narayanan AstraZeneca R&D
Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN;
VENKATARAMAN, Balasubramanian AstraZeneca
R&D Bangalore, Sadashivnagar Bangalore 560 080, IN**

(54) Bezeichnung: **INHIBITOREN VON MYCOBAKTERIEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen für die Behandlung von mycobakteriellen Krankheiten, insbesondere von Krankheiten, die von den pathogenen Mycobakterien *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* und *M. marinum* verursacht werden.

[0002] Tuberkulose ist nach wie vor ein enormes volksgesundheitliches Problem, von dem fast die ganze Welt betroffen ist. An Hand von Hautreaktivitätstests wurde geschätzt, daß ungefähr ein Drittel der Weltbevölkerung, also 1,7 Milliarden Menschen, mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert sind. Obwohl wirksame Chemotherapien verfügbar sind, ist diese Krankheit jährlich für drei Millionen Todesfälle und acht bis zehn Millionen neue Fälle verantwortlich und ist daher nach wie vor weltweit die wichtigste Todesursache, die auf ein einziges infektiöses Agens zurückzuführen ist: 26% aller vermeidbarer Todesfälle und 7% aller Todesfälle. Laut Weltgesundheitsorganisation treten pro Jahr in Entwicklungsländern 450.000 Todesfälle bei Kindern unter dem fünfzehnten Lebensjahr auf, die auf Tuberkulose zurückzuführen sind, und es leiden hauptsächlich jüngere, leistungsfähigere Erwachsene an dieser Krankheit.

[0003] Bekannterweise sind fünf Arzneistoffe der ersten Wahl hoch wirksam gegen *M. tuberculosis* und fünf Arzneistoffe der zweiten Wahl können verwendet werden, wenn eine Resistenz gegen einen oder mehrere der Arzneistoffe der ersten Wahl auftritt. Die bevorzugte Art der Behandlung der Tuberkulose ist eine Kurzzeit-Chemotherapie, die aus zwei Phasen besteht. Die erste Phase besteht aus einer täglichen Behandlung mit Isoniazid (300 mg), Rifampicin (600 mg), Pyrazinamid (3 g) und Ethambutol (1,5 g) über einen Zeitraum von zwei Monaten. Die zweite Phase, auch Fortsetzungsphase genannt, besteht aus einer täglichen Behandlung mit Isoniazid und Rifampicin über die nächsten vier Monate. Obwohl eine Infektion mit Stämmen von *M. tuberculosis*, die auf Arzneistoffe ansprechen, mittels Kurzzeit-Chemotherapie erfolgreich behandelt werden kann, ist die Erfolgsziffer in den meisten Ländern aufgrund der schlechten Compliance, die die lange Therapiedauer widerspiegelt, sehr schlecht.

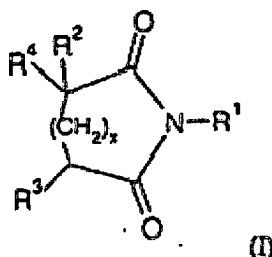
[0004] Die Situation wird durch die rasche Ausbreitung von Tuberkulosestämmen, die gegen mehrere Arzneistoffe resistent sind (Multi-Drug resistant Tuberculosis, MDR-TB) noch komplizierter. So beträgt zum Beispiel die Isoniazidresistenz in gewissen Populationen 26% und die Rifampicinresistenz ungefähr 15%. Vor 1984 waren ungefähr 10% der von US-Patienten isolierten Tuberkelbazillen gegen mindestens einen Mycobakterien-Arzneistoff resistent. Im Jahr 1984 betrug dieser Prozentsatz sogar 52%, wobei bei über der Hälfte (32%) eine Resistenz ge-

gen mehr als einen Arzneistoff (MDR-TB) beobachtet wurde. Zehn Prozent der verzeichneten MDR-TB-Fälle traten bei zuvor gesunden Menschen auf, deren Mortalitätsrate, nämlich 70 bis 90%, beinahe gleich hoch wie bei immungeschwächten MDR-TB-Patienten war. Seit dem Jahr 1984 hat sich die Anzahl der MDR-TB-Fälle verdoppelt, und bei vielen Fällen sind die Tuberkelbazillen sowohl gegen Isoniazid als auch gegen Rifampicin resistent. Der Medianwert des Zeitabstands zwischen dem Zeitpunkt, zu dem MDR-TB diagnostiziert wird, und dem Todeszeitpunkt beträgt nur vier Wochen; es ist daher bei MDR-TB eine kürzere Reaktionszeit zwischen Diagnose und einem entsprechenden Behandlungsbeginn erforderlich. MDR-TB ist jedoch als solche schwierig zu behandeln, da die meisten Patienten nicht gut auf die Arzneistoffe der zweiten Wahl reagieren und die Kosten für andere Behandlungsverfahren, darunter auch Krankenhausaufenthalt und möglicherweise operative Eingriffe, die Kosten auf das bis zu Zehnfache der traditionellen Behandlung anheben.

[0005] Bei A. A. Korhalkar et al. (Indian Drugs 1982, 29(7), Seite 306-307), werden 2-Hetero/aryl-N-(p-fluorbenzol)-succinimiddervative als Mittel gegen Tuberkulose beschrieben.

[0006] Es besteht daher in der Medizin ein dringender Bedarf an der Identifikation von neuen Arzneistoffen mit einer bedeutsamen Therapiewirkung gegen Stämme von *M. tuberculosis*, die gegen einen oder mehrere Arzneistoffe resistent sind, sowie mit pharmakokinetischen Eigenschaften, die eine niedrigere Aufwandmenge ermöglichen, was wiederum zu einer besseren Compliance führt.

[0007] Gemäß der vorliegenden Erfindung wird daher die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel



bereitgestellt, in der x 0 bedeutet; R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₂₀-Alkyl- oder Myrtanylgruppe oder eine Gruppe (CH₂)_yCONH-R⁵, in der y eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt, bedeutet und R⁵ eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert ist, bedeutet; und entweder

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet oder R² gemeinsam mit R³ eine einfache Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bedeutet mit der Maßgabe, daß x 0 bedeutet, oder R² gemeinsam mit R³ eine Gruppe =CH₂ bedeutet, R³ ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit R² wie oben definiert verbunden ist, und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet; oder eine C₁-C₁₀-Alkylaminogruppe, die gegebenenfalls durch eine Di(C₁-C₆-alkyl) amino-Substitutionsgruppe substituiert ist, bedeutet; oder eine Anilinogruppe, die im aromatischen Ring durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Piperidyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert ist, bedeutet; oder eine Gruppe -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂NH₂, -SCH₂CH₂(NH₂)CO₂H oder -SCH₂CH₂NHCO-R⁶ bedeutet, in der R⁶ eine C₁-C₁₀-Alkyl- oder C₃-C₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Piperidyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert ist, bedeutet; oder R⁴ wie oben definiert mit R² verbunden ist; mit der Maßgabe, daß R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Solvate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium oder M. marinum, insbesondere Tuberkulose.

[0008] Falls nicht anders erwähnt kann im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung eine Alkyl (-Substituenten)-Gruppe oder ein Alkylrest in einer Alkoxy- oder Alkoxycarbonylsubstituentengruppe geradkettig oder verzweigt sein.

[0009] R¹ in Formeln (I) bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₁₅-, stärker bevorzugt eine C₁-C₁₀-, Alkyl- oder Myrtanylgruppe oder eine (CH₂)_y-CONH-R⁵-Gruppe, in der y eine ganze Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet und R⁵ eine Phenylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls durch einen bis vier, insbesondere einen oder zwei, Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen (z.B. Fluor, Chlor oder Brom), Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl (z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl), C₁-C₄-Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy), C₁-C₄-Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl oder Butoxycarbonyl), Piperidyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert ist.

[0010] Die Gruppe R¹ bedeutet insbesondere ein Wasserstoffatom oder eine C₄-C₁₀-Alkyl- (z.B. Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonyl- oder Decyl-) oder Myrtanylgruppe oder eine Gruppe

(CH₂)_y-CONH-R⁵, in der y 1 oder 2 darstellt und R⁵ eine Phenylgruppe, die durch eine Piperidyl-Substitutionsgruppe substituiert ist.

[0011] Vorzugsweise bedeutet R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylgruppe, oder R² gemeinsam mit R³ bedeutet eine einfache Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, mit der Maßgabe, daß x 0 bedeutet, oder R² gemeinsam mit R⁴ bedeutet eine Gruppe =CH₂.

[0012] R⁴ bedeutet vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe (z.B. Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl); oder eine C₂-C₁₀-Alkylaminogruppe, die gegebenenfalls durch eine Di-(C₁-C₆-alkyl)amino-, insbesondere Di-(C₁-C₄-alkyl)amino-Substitutionsgruppe, substituiert ist; oder eine Gruppe -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂NH₂, -SCH₂CH₂(NH₂)CO₂H oder -SCH₂CH₂NHCO-R⁶, wobei R⁶ eine C₅-C₁₀-Alkyl- oder C₃-C₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen (z.B. Fluor, Chlor oder Brom), Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkyl (z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl), C₃-C₆-Alkoxy (z.B. Propoxy, Butoxy, Pentoxy oder Hexyloxy), C₁-C₄-Alkoxycarbonyl (z.B. Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl oder Butoxycarbonyl), Piperidyl, Piperazinyl und Morpholinyl substituiert ist, bedeutet; oder R⁴ ist wie oben definiert mit R² verbunden.

[0013] Vorzugsweise bedeutet R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine C₂-C₁₀-Alkylaminogruppe, die gegebenenfalls durch eine Di-(C₂-C₄-alkyl)amino-Substitutionsgruppe substituiert ist, eine Anilinogruppe, die durch eine Piperidyl-Substitutionsgruppe substituiert ist, -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂NH₂, -SCH₂CH₂(NH₂)CO₂H oder -SCH₂CH₂NHCO-R⁶, wobei R⁶ eine C₇-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch eine Nitro-, C₁-C₄-Alkyl- oder C₃-C₆-Alkoxy-Substitutionsgruppe substituiert ist, bedeutet, oder R⁴ ist wie oben definiert mit R² verbunden.

[0014] Zu besonders bevorzugten Verbindungen der Formel (I) zählen:

1-Decylpyrrolidin-2,5-dion,
1-((6,6-Dimethylbicyclo[3,1,1]hept-3-yl)methyl)-3-methyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methyl-1-nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methylen-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
-Methyl-1-octyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methylen-1-octylpyrrolidin-2,5-dion,
1-Octyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Decyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Butyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Hexyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Octyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion,

1-Decyl-3-(decylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
 3-(Octylamino)-3-pyrrolidin-2,5-dion,
 3-(Heptylamino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 1-Nonyl-3-(nonylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
 1-Nonyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
 2-Amino-3-(3-methyl-1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
 2-Amino-3-(3-methyl-1-octyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
 2-Amino-3-(1-octyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
 3-Methyl-1-octylpyrrolidin-2,5-dion,
 3-Methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 2-(2,5-Dioxopyrrolidinyl)-N-(4-piperidylphenyl)ethanamid,
 2-(2,5-Dioxopyrrolidinyl)-N-(4-piperidylphenyl)propanamid,
 3-Ethyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 3-(2-Aminoethylthio)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 2-Ethyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)hexanamid,
 Cyclopropyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Butylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Hexyloxyphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Methylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 4-(tert.-Butyl)phenyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 Cyclopentyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 Cyclohexyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Nitrophenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid,
 3-((2-(Dibutylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 3-((2-(Diethylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 1-Nonyl-3-(4-piperidylphenyl)amino)pyrrolidin-2,5-dion,
 3-(Hydroxyethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
 3-(2-Aminoethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion und
 3-Methyl-1-octyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion.

[0015] Die Verbindungen der Formel (I) sind bekannte Verbindungen oder können nach fachbekannten Techniken dargestellt werden. Falls erwünscht können die Verbindungen der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Solvat davon, vorzugsweise ein Säureadditionssalz wie ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Acetat, Fumarat, Maleat, Tartrat, Citrat, Oxalat, Methansulfonat oder p-Toluolsulfonat, oder ein Alkalimetallsalz wie ein Natrium- oder Kaliumsalz umgewandelt werden.

[0016] Gewisse Verbindungen der Formel (I) können in stereoisomeren Formen vorkommen. Es ist klar, daß die Erfindung alle geometrischen und optischen Isomere der Verbindungen der Formel (I) und deren Mischungen, darunter auch die Racemate, umfaßt. Ihre Tautomere und Mischungen bilden ebenfalls einen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

[0017] Die Verbindungen der Formel (I) sind insofern vorteilhaft, als sie über eine bakterizide Wirksamkeit gegen Mycobakterien, insbesondere pathogene Mycobakterien wie *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* und *M. marinum* verfügen.

[0018] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Solvate können allein verwendet werden, werden jedoch im allgemeinen in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht, in der die Verbindung bzw. das Salz/Solvat der Formel (I) (der Wirkstoff) gemeinsam mit einem pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoff, Verdünnungsmittel oder Träger vorliegt. Je nach dem Verabreichungsweg enthält die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise 0,05 bis 99 Gew.-% (Gewichtsprozent), stärker bevorzugt 0,10 bis 70 Gew.-%, Wirkstoff sowie 1 bis 99,95 Gew.-%, stärker bevorzugt 30 bis 99,90 Gew.-%, eines pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffs, Verdünnungsmittels oder Trägers, wobei sich der Ausdruck Gewichtsprozent immer auf die Zusammensetzung insgesamt bezieht. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann zusätzlich noch ein weiteres Antituberkulosemittel und/oder verschiedene andere fachbekannte Bestandteile enthalten, zum Beispiel ein Gleitmittel, einen Stabilisator, einen Puffer, einen Emulgator, ein Verdickungsmittel, Tensid, ein Konservierungsmittel, einen Geschmacksstoff oder einen Farbstoff.

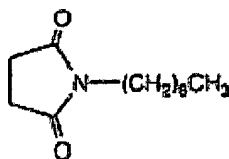
[0019] Die verabreichte Tagesdosis der Verbindung der Formel (I) hängt natürlich von der verwendeten Verbindung, dem Verabreichungsweg, der gewünschten Behandlung sowie der indizierten mycobakteriellen Krankheit ab. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Ergebnisse dann erhalten werden, wenn die Verbindung der Formel (I) in einer Tagesdosis verabreicht wird, die 1 g nicht überschreitet, z.B. im Bereich von 10 bis 50 mg/kg Körpergewicht.

[0020] Die Verbindungen der Formel (I) können systemisch verabreicht werden, z.B. oral in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Pulvern oder Granulaten, oder parenteral in Form von Lösungen oder Suspensionen.

[0021] Die vorliegende Erfindung soll nun an Hand der folgenden veranschaulichenden Beispiele genauer erklärt werden.

Beispiel 1

1-Decylpyrrolidin-2,5-dion

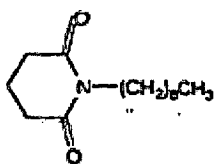


[0022] In trockenem Dimethylformamid gelöstes Succinimid (0,1 M) wurde bei einer Temperatur von 0°C mit Natriumhydrid (0,1 M) behandelt. Anschließend wurde mit Nonylbromid (0,1 M) versetzt und der Ansatz wurde drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,75 (3H, t), 1,10-1,20 (12H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 2,55 (4H, s), 3,35 (2H, dd).

Bezugsbeispiel 2

1-Nonylpiperidin-2,6-dion

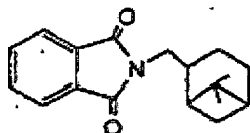


[0023] Man ging wie in Beispiel 1 vor, nur daß man Glutarimid statt Succinimid verwendete.

¹H-NMR: δ 0,9 (3H, t), 1,2-1,3 (12H, m), 1,4-1,5 (2H, m), 1,9 (2H, p), 2,6 (4H, t) 3,7 (2H, dd).

Bezugsbeispiel 3

2-((6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl)methyl)-isindol-1,3-dion



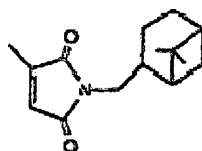
[0024] Eine Lösung von Phthalsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit (-)-cis-Myrtanlyamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert,

wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,85 (1H, d), 1,2 (6H, d), 1,5-1,65 (2H, m), 1,80-2,05 (4H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 2,45-2,60 (1H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 7,65-7,70 (2H, m), 7,78-7,85 (2H, m).

Beispiel 4

1-((6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-yl)methyl)-3-methyl-3-pyrrolin-2,5-dion

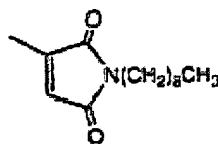


[0025] Eine Lösung von Citraconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit (-)-cis-Myrtanlyamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,65 (1H, d), 1,0 (6H, d), 1,25-1,37 (1H, m), 1,55-1,80 (5H, m), 1,9 (3H, s), 2,08-2,25 (2H, m), 3,15-3,40 (2H, m), 6,1 (1H, s).

Beispiel 5

3-Methyl-1-nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion

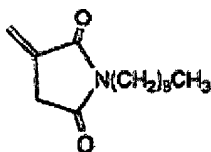


[0026] Eine Lösung von Citraconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit Nonylamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,8 (3H, t), 1,15-1,30 (12H, m), 1,4-1,55 (2H, m), 2,05 (3H, s), 3,4 (2H, dd), 6,25 (1H, s).

Beispiel 6

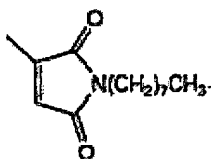
3-Methylen-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



[0027] Eine Lösung von Itaconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit Nonylamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

Beispiel 7

3-Methyl-1-octyl-3-pyrrolin-2,5-dion

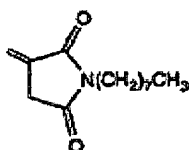


[0028] Eine Lösung von Citraconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit Octylamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,30 (12H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 2,05 (2H, s), 3,45 (2H, dd), 6,27 (1H, s).

Beispiel 8

3-Methylen-1-octylpyrrolidin-2,5-dion



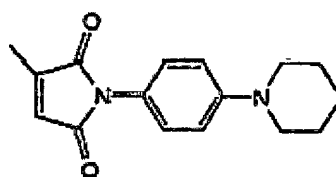
[0029] Eine Lösung von Itaconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit Octylamin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf

90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,20-1,35 (10H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 3,3 (2H, s), 3,55 (2H, dd), 5,6 (1H, s), 6,35 (1H, s).

Bezugsbeispiel 9

(4-(3-Methyl-2,5-dioxo-3-pyrrolinyl)phenyl)piperidin

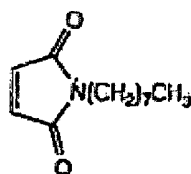


[0030] Eine Lösung von Citraconsäureanhydrid (0,1 M) in Pyridin (20 ml) wurde mit 4-(1-Piperidyl)anilin (0,1 M) behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde mit Wasser und mit kalter Salzsäure gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und schließlich im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

¹H-NMR: δ 1,5-1,75 (6H, m), 2,12 (3H, s), 3,18 (4H, t), 6,4 (1H, br s), 6,95 (2H, d), 7,1 (2H, d).

Beispiel 10

1-Octyl-3-pyrrolin-2,5-dion



[0031] Eine Lösung von Maleinsäureanhydrid (0,1 M) in Aceton (150 ml), die bei einer Temperatur von 0° C gehalten wurde, wurde innerhalb von 15 Minuten tropfenweise mit Octylamin (0,1 M) versetzt. Es wurde noch eine Stunde weiter gerührt, und die weiße kristalline N-Octylmaleiminsäure, die ausfiel, wurde abfiltriert und getrocknet.

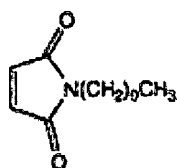
[0032] Eine Mischung von N-Octylmaleimidsäure (0,1 M) und Natriumacetat (0,1 M) in Essigsäureanhydrid (150 ml) wurde zwei Stunden lang im Dampf-

bad erhitzt. Das Essigsäureanhydrid wurde im Vakuum entfernt und das verbleibende flüssige Produkt wurde in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet, wodurch man eine zähflüssige Flüssigkeit erhielt. Durch Reinigung mittels Flash-Chromatographie (10% Essigester in Petroleumether) erhielt man das gewünschte Produkt.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,82 (3H, t), 1,15-1,4 (10H, m), 1,48-1,6 (2H, m), 3,45 (2H, dd), 6,65 (2H, s).

Beispiel 11

1-Decyl-3-pyrrolin-2,5-dion

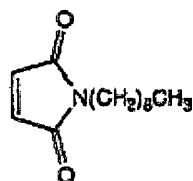


[0033] Man ging wie in Beispiel 10 vor, nur daß Decylamin statt Octylamin verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,30 (14H, m), 1,50-1,60 (2H, m), 3,47 (2H, dd), 6,65 (2H, s).

Beispiel 12

1-Nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion

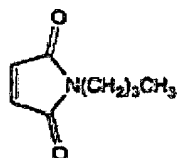


[0034] Man ging wie in Beispiel 10 vor, nur daß Nonylamin statt Octylamin verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,35 (12H, m), 1,5-1,6 (2H, m), 3,45 (2H, t), 6,65 (1H, s).

Beispiel 13

1-Butyl-3-pyrrolin-2,5-dion

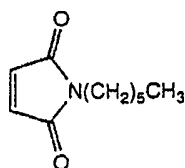


[0035] Man ging wie in Beispiel 10 vor, nur daß Butylamin statt Octylamin verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,9 (3H, t), 1,25 (2H, m), 1,6 (2H, m), 3,5 (2H, dd), 6,65 (2H, s).

Beispiel 14

1-Hexyl-3-pyrrolin-2,5-dion

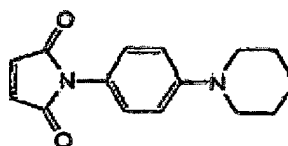


[0036] Man ging wie in Beispiel 10 vor, nur daß Hexylamin statt Octylamin verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,85 (3H, t), 1,2-1,35 (6H, m), 1,45-1,60 (2H, m), 3,45 (2H, dd), 6,65 (2H, s).

Bezugsbeispiel 15

1-(4-Piperidylphenyl)-3-pyrrolin-2,5-dion

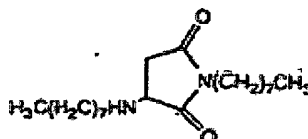


[0037] Man ging wie in Beispiel 10 vor, nur daß 4-(Piperidyl)anilin statt Octylamin verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$: δ 1,5-1,65 (6H, m), 3,0-3,12 (4H, m), 6,80 (2H, s), 6,95 (2H, d), 7,1 (2H, d).

Beispiel 16

1-(Octyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion

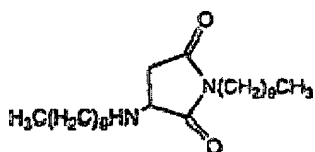


[0038] Eine Mischung von wie oben in Beispiel 10 beschrieben hergestelltem N-Octylmaleimid (0,01 M), Octylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,8 (6H, t), 1,15-1,35 (20H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,7 (1H, s), 2,45-2,65 (3H, m), 2,89 (1H, dd), 3,25 (2H, dd), 3,7 (1H, dd).

Beispiel 17

1-Decyl-3-(decylamino)pyrrolidin-2,5-dion

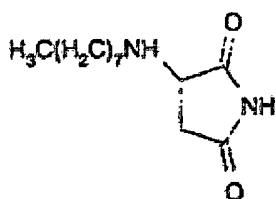


[0039] Eine Mischung von wie oben in Beispiel 1 beschrieben hergestelltem N-Decylmaleimid (0,01 M), Decylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

¹H-NMR: δ 0,8 (6H, t), 1,15-1,35 (24H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,7 (1H, s), 2,45-2,65 (3H, m), 2,88 (1H, dd), 3,25 (2H, dd), 3,71 (1H, dd).

Beispiel 18

3-(Octylamino)-3-pyrrolidin-2,5-dion

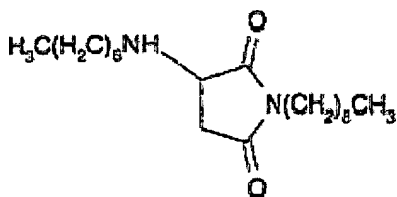


[0040] Eine Mischung aus Maleimid (0,01 M), Octylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,35 (10H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 2,50-2,70 (3H, m), 2,90 (1H, dd), 2,80 (1H, dd).

Beispiel 19

3-(Heptylamino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion

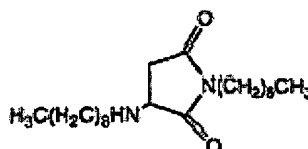


[0041] Eine Mischung von wie oben in Beispiel 12

beschrieben hergestelltem N-Nonylmaleimid (0,01 M), Heptylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

Beispiel 20

1-Nonyl-3-(nonylamino)pyrrolidin-2,5-dion

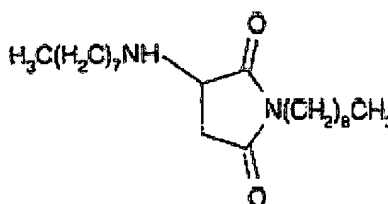


[0042] Eine Mischung von wie oben in Beispiel 12 beschrieben hergestelltem N-Nonylmaleimid (0,01 M), Nonylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

¹H-NMR: δ 0,85 (6H, t), 1,15-1,38 (24H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,70 (1H, br s), 2,45-2,70 (3H, m), 2,85 (1H, dd), 3,45 (2H, dd), 3,70 (1H, dd).

Beispiel 21

1-Nonyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion

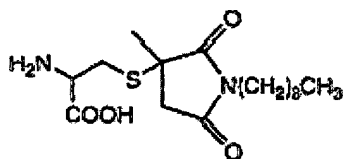


[0043] Eine Mischung von wie oben in Beispiel 12 beschrieben hergestelltem N-Nonylmaleimid (0,01 M), Octylamin (0,01 M), Triethylamin [katalytische Menge, 0,1 Äquivalent] in Acetonitril (25 ml) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum entfernt, wodurch man als Rückstand ein flüssiges Produkt erhielt, das nach Flash-Chromatographie (25% Essigester in Petroleumether) einen weißen Feststoff als gewünschtes Produkt ergab.

¹H-NMR: δ 0,8-0,9 (6H, m), 1,18-1,30 (20H, m), 1,35-1,60 (4H, m), 2,5-2,6 (3H, m), 2,7-3,0 (5H, m), 3,45 (2H, dd).

Beispiel 22

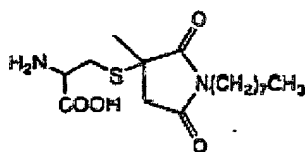
2-Amino-3-(3-methyl-1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure



[0044] DL-Cystein (0,0067 M) wurde in Kaliumacetat (50 mM) gelöst und mit der erhaltenen Lösung wurde langsam gemäß Beispiel 6 oben hergestelltes N-Nonylcitraconimid (0,004 M) versetzt. Der Ansatz wurde anschließend unter leichtem Rühren in Dimethylformamid gelöst und mit Triethylamin versetzt. Es wurde noch vier Stunden lang bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels Umkehrphasen-Dünnschichtchromatographie verfolgt, wobei ein System von 75% Methanol in Wasser verwendet wurde. Die Bildung des gewünschten Produkts wurde mittels Ninhydrinreaktion nachgewiesen.

Beispiel 23

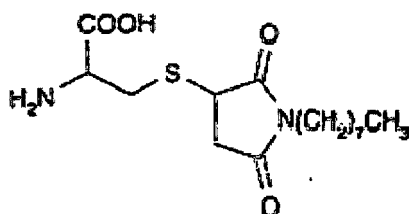
2-Amino-3-(3-methyl-1-octyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure



[0045] Man ging wie in Beispiel 22 vor, wobei das Imid von Beispiel 8 oben verwendet wurde.
¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,32 (10H, m), 1,3 (3H, d), 1,4-1,52 (2H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 3,00-3,30 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,85 (1H, dd).

Beispiel 24

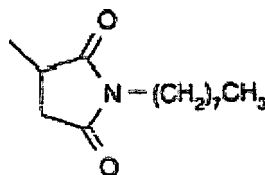
2-Amino-3-(1-octyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure



[0046] Man ging wie in Beispiel 22 vor, wobei das Imid von Beispiel 10 oben verwendet wurde.

Beispiel 25

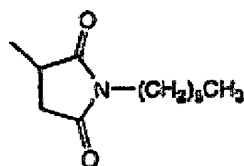
3-Methyl-1-octylpyrrolidin-2,5-dion



[0047] Eine Lösung von gemäß Beispiel 5 oben hergestelltem N-Nonylcitraconamid (0,02 M) in Methanol (100 ml) wurde unter Rühren mit 10% Palladium-auf-Kohle-Katalysator (5 Gew.-%) versetzt. Durch diese Lösung wurde drei Stunden lang Wasserstoffgas durchperlen gelassen. Anschließend wurde die Lösung über Celite filtriert und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie über Silicagel erhielt man das gewünschte Produkt.
¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,3 (10H, m), 1,3 (3H, d), 1,47-1,60 (2H, m), 2,28 (1H, dd), 2,77-2,95 (2H, m), 3,45 (2H, dd).

Beispiel 26

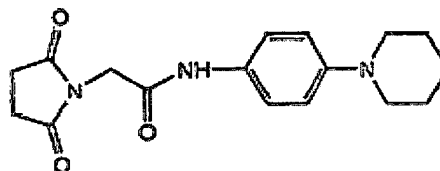
3-Methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



[0048] Man ging wie in Beispiel 25 vor, nur daß statt dessen das in Beispiel 7 oben hergestellte N-Octylcitraconimid verwendet wurde.
¹H-NMR: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,3 (12H, m), 1,3 (3H, d), 1,47-1,60 (2H, m), 2,28 (1H, dd), 2,77-2,95 (2H, m), 3,45 (2H, dd).

Beispiel 27

2-(2,5-Dioxopyrrolidinyl)-N-(4-piperidylphenyl)ethanamid



[0049] Eine Lösung von Glycinbenzylester-hydrochlorid (0,1 mM) in Diethylether wurde mit Triethylamin (0,11 mM) und anschließend mit Bernsteinsäureanhydrid (0,11 mM) versetzt. Der Ansatz wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zwischen 10% Salzsäure und Essigester verteilt. Die Essigesterschicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

engt, wodurch man ein gelbes Öl erhielt.

Beispiel 29

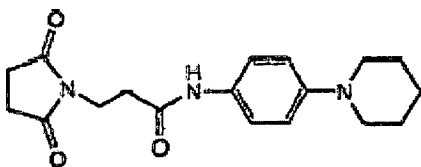
[0050] Diese Öl wurde in Essigsäureanhydrid (20 ml), das Natriumacetat (0,1 mM) enthielt, gelöst und drei Stunden lang auf 90°C erhitzt. Der Ansatz wurde abgekühlt, in Wasser gegossen und dreimal mit Essigester extrahiert. Die Essigesterschicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man ein gelbes Öl erhielt. Nach Chromatographie über Silicagel erhielt man den Succinoylglycinbenzylester.

[0051] Eine Lösung des Succinoylbenzylesters (0,009 M) in Methanol (50 ml) wurde unter Rühren mit 10% Palladiumauf-Kohle-Katalysator (5 Gew.-%) versetzt. Durch diese Lösung wurde drei Stunden lang Wasserstoffgas durchperlen gelassen. Anschließend wurde die Lösung über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die entsprechende Säure als weißen Feststoff erhielt.

[0052] Eine Lösung der Säure (0,1 mM) in trockenem Trichlormethan wurde auf 0°C abgekühlt und mit Dimethylformamid (0,1 mM) und anschließend Oxalylchlorid (0,1 mM) versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und der Ansatz wurde eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 4-(Piperidyl)anilin (0,1 mM) versetzt und diese Lösung wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigtem wäßrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde chromatographiert, wodurch man das gewünschte Produkt erhielt. ¹H-NMR: δ 1,5-1,7 (6H, m), 2,8 (4H, s), 3,10 (4H, t), 4,3 (2H, s), 6,85 (2H, d), 7,30 (2H, d), 7,42 (1H, br s).

Beispiel 28

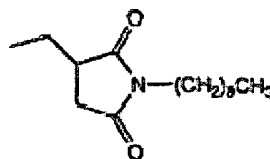
2-(2,5-Dioxopyrrolidiny)-N-(4-piperidylphenyl)propanamid



[0053] Man ging wie in Beispiel 27 vor, nur daß statt dessen β-Alaninbenzylester-hydrochlorid verwendet wurde.

¹H-NMR: δ 1,50-1,85 (6H, m), 2,65-2,80 (6H, m), 3,05 (4H, t), 3,9 (2H, t), 6,85 (2H, d), 7,35 (2H, d), 7,4-7,5 (1H, br s).

3-Ethyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



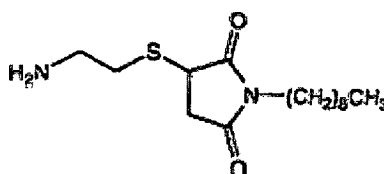
[0054] Eine Lösung von Succinimid (15,15 mM) in Tetrahydrofuran (15 ml), das Hexamethylphosphortriamid enthielt, wurde bei -78°C mit einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (30,30 mM) in Tetrahydrofuran (25 ml) behandelt. Diese Lösung wurde eine Stunde lang bei -78°C gerührt und dann mit Ethyliodid (15,90 mM) behandelt. Der Ansatz wurde 30 Minuten lang bei -78°C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gequencht. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wurde mit Essigester extrahiert (3 × 25 ml). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 10%igem wäßrigem Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie über Silicagel erhielt man reines 3-Ethylsuccinimid.

[0055] Eine Lösung von 3-Ethylsuccinimid (4,72 mM) in Dimethylformamid (10 ml) wurde mit Natriumhydrid (5,20 mM) und Nonylbromid (5,20 mM) versetzt. Der Ansatz wurde zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigtem wäßrigem Ammoniumchlorid gequencht. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht wurde mit Essigester extrahiert (3 × 25 ml). Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 10%igem wäßrigem Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie über Silicagel erhielt man das gewünschte Produkt, reines 3-Ethyl-N-nonylsuccinimid.

¹H-NMR: δ 0,8 (3H, t), 0,9 (3H, t), 1,15-1,35 (12H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,80-1,95 (1H, m), 2,35 (1H, dd), 2,6-2,95 (2H, m), 3,45 (2H, dd).

Beispiel 30

3-(2-Aminoethylthio)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



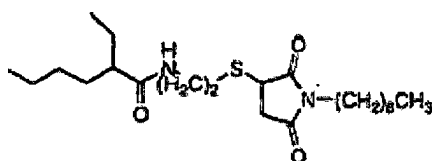
[0056] Eine Mischung von gemäß Beispiel 12 oben hergestelltem N-Nonylmaleimid (0,01 M), Mercaptoethylamin (0,01 M) und Triethylamin (0,00 M) in Acetonitril (50 ml) wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur

ratur gerührt. Das Acetonitril wurde im Vakuum abgedampft und der erhaltene Rückstand wurde mit Essigester (25 ml) verrieben. Die erhaltene Suspension wurde filtriert und der Feststoff wurde mit Essigester gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff gewaschen und als das gewünschte Produkt, nämlich N-Nonyl-3-mercaptoethylaminomaleimid, charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$: δ 0,85 (3H, t), 1,15-1,35 (12H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,55 (2H, dd), 3,1-3,3 (2H, m), 3,35-3,50 (4H, m), 4,1 (1H, dd), 7,5-7,9 (2H, breites s).

Beispiel 31

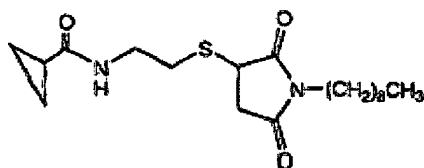
2-Ethyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)hexanamid



[0057] Gemäß Beispiel 30 oben hergestelltes N-Nonyl-3-mercaptoethylaminomaleimid (0,5 mM) in 2 ml Dichlormethan wurde mit einem Äquivalent Triethylamin und einem Äquivalent 2-Ethylhexanoylchlorid behandelt. Der Ansatz wurde 5 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde das Dichlormethan abgedampft, wodurch man einen Rückstand erhielt, der unter 30 minütigem Rühren mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2 ml) und anschließend unter weiterem 30 minütigem Rühren mit Essigester (2 ml) versetzt wurde. Die Essigesterschicht wurde anschließend abgetrennt und eingeeengt, wodurch man das gewünschte Produkt erhielt.

Beispiel 32

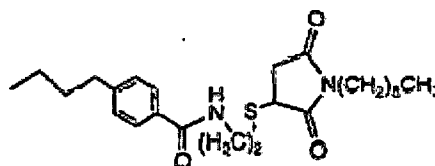
Cyclopropyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0058] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen Cyclopropancarbonylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 33

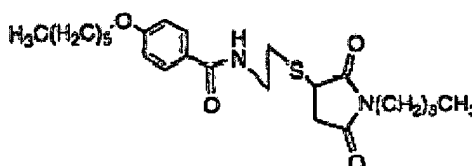
4-(Butylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0059] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen 4-Butylbenzoylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 34

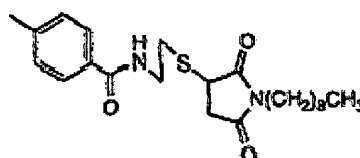
(4-Hexyloxyphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0060] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen 4-Hexyloxybenzoylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 35

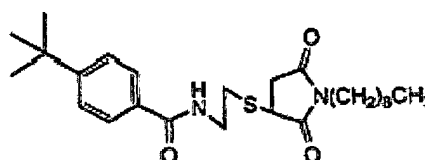
(4-Methylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0061] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen 4-Methylbenzoylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 36

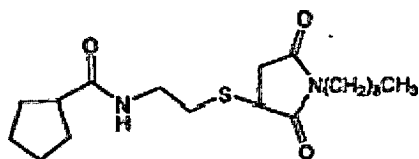
(4-tert.-Butylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0062] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen 4-tert.-Butylbenzoylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 37

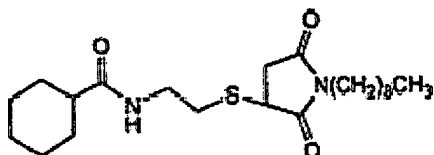
Cyclopentyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0063] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen Cyclopentancarboxylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 38

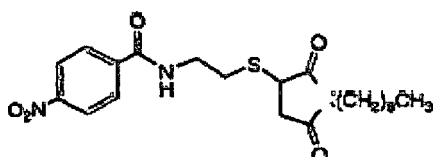
Cyclohexyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)-ethyl)formamid



[0064] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen Cyclohexancarboxylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 39

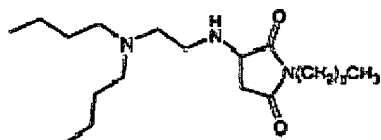
(4-Nitrophenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)ethyl)formamid



[0065] Man ging wie in Beispiel 31 vor, nur daß statt dessen 4-Nitrobenzoylchlorid verwendet wurde.

Beispiel 40

3-((2-(Dibutylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion

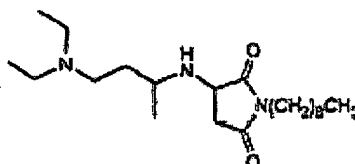


[0066] Gemäß Beispiel 12 oben hergestelltes N-Nonylmaleimid (0,02 mM) in 2 ml Acetonitril wurde mit einem Äquivalent Triethylamin und einem Äquivalent N,N-Dibutylethylendiamin behandelt. Der Ansatz wurde sechs Stunden lang gerührt und das Acetonitril wurde anschließend abgedampft. Der erhaltene

Rückstand wurde mit kalter wäßriger verdünnter Salzsäure sowie Essigester behandelt, wobei eine Stunde lang gerührt wurde. Anschließend wurde die Essigesterschicht abgetrennt und eingeeengt, wodurch man zu dem gewünschten Produkt gelangte.

Beispiel 41

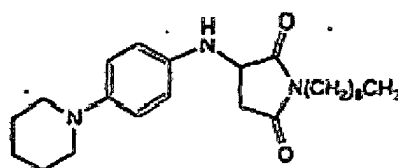
3-((2-(Diethylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



[0067] Man ging wie in Beispiel 40 vor, nur daß statt dessen 3-Diethylamino-1-methylpropylamin verwendet wurde.

Beispiel 42

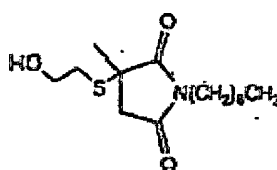
1-Nonyl-3-((4-piperidinyphenyl)amino)pyrrolidin-2,5-dion



[0068] Man ging wie in Beispiel 40 vor, nur daß statt dessen 4-(Piperidyl)anilin verwendet wurde.

Beispiel 43

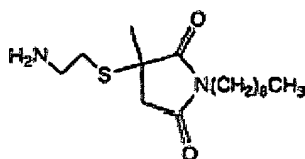
3-(Hydroxyethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



[0069] Eine Lösung von gemäß Beispiel 5 oben hergestelltem N-Nonylcitraconimid (0,5 mM) in Dimethylformamid (10 ml) wurde mit Triethylamin (0,5 mM) behandelt und anschließend tropfenweise mit 2-Mercaptoethanol (0,5 mM) versetzt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, und wenn kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen war, wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt.

Beispiel 44

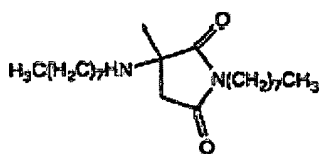
3-(2-Aminoethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion



[0070] Man ging wie in Beispiel 43 vor, nur daß statt dessen 2-Mercaptoethylamin verwendet wurde.

Beispiel 45

3-Methyl-1-octyl-3-(octylamino)-pyrrolidin-2,5-dion



[0071] Eine Lösung von gemäß Beispiel 7 oben hergestelltem N-Octylcitraconimid (0,223 g, 1 mM) in Acetonitril (2 ml) wurde mit Triethylamin (0,14 ml, 1 mM) versetzt und anschließend wurde tropfenweise mit Octylamin (0,165 ml, 1 mM) versetzt. Das Fortschreiten der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt, und wenn kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen war, wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt.

¹H-NMR: δ 0,8 (6H, t), 1,10-1,28 (20H, m), 1,3 (3H, s), 1,32-1,58 (4H, m), 2,25-2,48 (2H, m), 2,50 & 2,80 (2H, ABq), 3,42 (2H, dd).

Beispiel 46

[0072] Jede der Verbindungen von den Beispielen 1 bis 45 wurde auf seine bakterizide Wirksamkeit gegen *M. tuberculosis* geprüft, und zwar dadurch, daß man seine minimale Hemmkonzentration (MHK) in dem von Becton-Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, USA, entwickelten "BACTEC" (Warenzeichen)-System bestimmte; dieses System beruht auf einem radiometrischen Prinzip, bei dem das durch den Katabolismus von ¹⁴C-Palmitat freigesetzte Kohlendioxid spektrophotometrisch nachgewiesen und in willkürlichen Einheiten, die als Wachstumsindexeinheiten (Growth Index, GI) bezeichnet werden, quantitativ bestimmt wird.

[0073] Es wurden also "BACTEC"-Röhrchen mit 0,1 ml *M. tuberculosis* (Bakterienendkonzentration 1×10^5 kolonienbildende Einheiten pro ml) sowie 0,1 ml Prüfverbindung in verschiedenen Konzentrationen

beimpft. Die GI-Werte wurden so lange verfolgt, bis die 1 : 100-Verdünnungskontrolle einen Wert von ≥ 30 erzielte.

[0074] Für den vorliegenden Prüfzweck wird die MHK als die minimale Konzentration der Prüfverbindung definiert, die zu einer > 95%igen Hemmung der Kultur im Vergleich zu der unverdünnten Kontrolle führt, wenn die Kontrolle einen GI-Wert von 999 erreicht.

[0075] Die Endpunktbestimmung (>99% Hemmung) beruht auf einer traditionellen Ausschlußgrenze von 1% Resistenz, wobei der Organismus als gegenüber einer bestimmten Konzentration der Prüfverbindung resistent bezeichnet wird, wenn ein Wachstum der Bakterienpopulation von mehr als 1% beobachtet wird. Es wird also ein Vergleich zwischen dem Wachstum des Organismus in Gegenwart einer vorbestimmten Konzentration der Prüfverbindung und dem Wachstum desselben, 1 : 100 verdünnten Organismus in Abwesenheit jeglicher Prüfverbindung durchgeführt. Aufgrund der Veränderung der GI-Werte (Δ GI) bestimmt man die Endpunktempfindlichkeit des Organismus gegenüber der Prüfverbindung. Ist der Δ GI-Wert der 1 : 100-Kontrolle höher als der Δ GI-Wert in Gegenwart der Prüfverbindung, so wird die Konzentration der Prüfverbindung als bakterizid für den Organismus (>99% Hemmung) betrachtet. Die MHK der Verbindungen der Beispiele 1 bis 46 wurden für die folgenden *M. tuberculosis*-Stämme bestimmt:

H37Rv,

H37Ra,

1 klinisches Isolat mit Empfindlichkeit gegen Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Streptomycin [E:22/95; Estland],

1 klinisches Isolat mit Resistenz gegen Isoniazid [H:997/94; Honduras],

1 klinisches Isolat mit Resistenz gegen Isoniazid und Ethambutol [E:5/94; Estland],

1 klinisches Isolat mit Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin [H:44/95; Honduras],

1 klinisches Isolat mit Resistenz gegen Isoniazid und Streptomycin [S:150/96; Schweden],

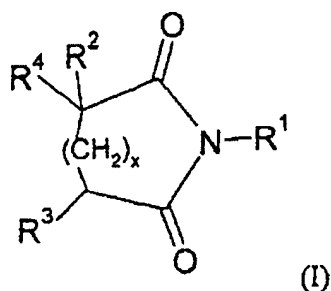
1 klinisches Isolat mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin und Streptomycin [AA:063; Äthiopien],

3 klinische Isolate mit Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin und Ethambutol [P:24/95; Estland, S:39/95; Nepal, S:42/95; China, H:1005/94; Honduras].

[0076] In allen Fällen ergab sich ein MHK-Wert von 20 µg/ml oder darunter. Die Verbindungen der Beispiele 1 bis 46 weisen daher eine wirksame Bakterizidwirkung gegen die oben genannten *M. tuberculosis*-Stämme auf, zu denen auch Stämme mit Resistenz gegen einen oder mehrere Arzneistoffe zählen.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der x 0 bedeutet;

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₂₀-Alkyl- oder Myrtanylgruppe oder eine Gruppe (CH₂)ᵧCONH-R⁵, in der y eine ganze Zahl von 1 bis 6 darstellt, bedeutet und R⁵ eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Piperidiny, Piperaziny und Morpholiny substituiert ist, bedeutet; und entweder

R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet oder R² gemeinsam mit R³ eine einfache Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bedeutet oder R² gemeinsam mit R⁴ eine Gruppe =CH₂ bedeutet, R³ ein Wasserstoffatom bedeutet oder mit R² wie oben definiert verbunden ist, und

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet; oder eine C₁-C₁₀-Alkylaminogruppe, die gegebenenfalls durch eine Di(C₁-C₆-alkyl) amino-Substitutionsgruppe substituiert ist, bedeutet; oder eine Anilinogruppe, die im aromatischen Ring durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Piperidyl, Piperaziny und Morpholiny substituiert ist, bedeutet; oder eine Gruppe -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂NH₂, -SCH₂CH₂(NH₂)CO₂H oder -SCH₂CH₂NHCO-R⁶ bedeutet, in der R⁶ eine C₁-C₁₀-Alkyl- oder C₃-C₆-Cycloalkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten aus der Reihe Amino, Nitro, Hydroxy, Carboxy, Halogen, Trifluormethyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Piperidyl, Piperaziny und Morpholiny substituiert ist, bedeutet; oder R⁴ wie oben definiert mit R² verbunden ist;

mit der Maßgabe, daß

(i) R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig ein Wasserstoffatom bedeuten,

oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Solvate bei der Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Mycobacterium tuberculosis, M. bovis, M. avium oder M. marinum.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₄-C₁₀-Alkyl- oder Myrtanylgruppe oder eine Gruppe (CH₂)ᵧCONH-R⁵, in der y

1 oder 2 darstellt und R⁵ eine Phenylgruppe, die durch eine Piperidyl-Substitutionsgruppe substituiert ist, darstellt, bedeutet.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei R² ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet oder R² gemeinsam mit R³ eine einfache Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung bedeutet, mit der Maßgabe, daß x 0 bedeutet, oder R² gemeinsam mit R⁴ eine Gruppe =CH₂ bedeutet.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe, eine C₂-C₁₀-Alkylaminogruppe, die gegebenenfalls durch eine Di(C₂-C₄-alkyl) amino-Substitutionsgruppe substituiert ist, eine Anilinogruppe, die durch eine Piperidyl-Substitutionsgruppe substituiert ist, -SCH₂CH₂OH, -SCH₂CH₂NH₂, -SCH₂CH₂(NH₂)CO₂H, -SCH₂CH₂NHCO-R⁶, wobei R⁶ eine C₇-Alkyl-, Cyclopropyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe oder eine durch eine Nitro-, C₁-C₄-Alkyl- oder C₃-C₆-Alkoxy-Substitutionsgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, bedeutet, oder R⁴ wie in Anspruch 1 definiert mit R² verbunden ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel (I) aus der Reihe

1-Decylpyrrolidin-2,5-dion,
1-((6,6-Dimethylbicyclo[3,1,1]hept-3-yl)methyl)-3-methyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methyl-1-nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methylen-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
3-Methyl-1-octyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
3-Methylen-1-octylpyrrolidin-2,5-dion,
1-Octyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Decyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Nonyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Butyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Hexyl-3-pyrrolin-2,5-dion,
1-Octyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
1-Decyl-3-(decylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
3-(Octylamino)-3-pyrrolidin-2,5-dion,
3-(Heptylamino)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
1-Nonyl-3-(nonylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
1-Nonyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion,
2-Amino-3-(3-methyl-1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
2-Amino-3-(3-methyl-1-octyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
2-Amino-3-(1-octyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propansäure,
3-Methyl-1-octylpyrrolidin-2,5-dion,
3-Methyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
2-(2,5-Dioxopyrrolidinyl)-N-(4-piperidylphenyl)ethanamid,
2-(2,5-Dioxopyrrolidinyl)-N-(4-piperidylphenyl)propanamid,
3-Ethyl-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
3-(2-Aminoethylthio)-1-nonylpyrrolidin-2,5-dion,
2-Ethyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-ylthio)propyl)-N-(4-piperidylphenyl)ethanamid,

din-3-ylthio)ethyl)hexanamid,
 Cyclopropyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Butylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Hexyloxyphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Methylphenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 4-(tert.-Butyl)phenyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 Cyclopentyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 Cyclohexyl-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 (4-Nitrophenyl)-N-(2-(1-nonyl-2,5-dioxopyrroli-
 din-3-ylthio)ethyl)formamid,
 3-((2-(Dibutylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrroli-
 din-2,5-dion,
 3-((2-(Diethylamino)ethyl)amino)-1-nonylpyrroli-
 din-2,5-dion,
 1-Nonyl-3-((4-piperidinylphenyl)amino)pyrroli-
 din-2,5-dion,
 3-(Hydroxyethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrroli-
 din-2,5-dion,
 3-(2-Aminoethylthio)-3-methyl-1-nonylpyrroli-
 din-2,5-dion und
 3-Methyl-1-octyl-3-(octylamino)pyrrolidin-2,5-dion
 stammt.

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei es sich bei der mycobakteriellen Krankheit um *Mycobacterium tuberculosis* handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen