



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 192 T2** 2006.11.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 314 426 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 192.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 257 797.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **13.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.02.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/426** (2006.01)

C07D 277/54 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

333593 P **27.11.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

**Warner-Lambert Company LLC, Morris Plains,
N.J., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Hays, Pfizer Global R&D, Sheryl Jeanne, Ann
Arbor, MI 48105, US; Hu, Pfizer Global R&D,
Lain-Yen, Ann Arbor, MI 48105, US; Lei, Pfizer
Global R&D, Huangshu, Ann Arbor, MI 48105, US;
Scholten, Pfizer Global R&D, Jeffrey David, Ann
Arbor, MI 48105, US; Wustrow, Pfizer Global R&D,
David Juergen, Ann Arbor, MI 48105, US**

(54) Bezeichnung: **Inhibitoren der verweigtkettigen, von Aminosäure abhängigen Aminotransferase und deren Verwendung in der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen**

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Erfindung betrifft Inhibitoren der verzweigt-kettigen, von Aminosäure abhängigen Aminotransferase (BCAT). Die Erfindung betrifft auch die Verwendung von BCAT-Inhibitoren als neuroprotektive Mittel für die Behandlung von Zuständen, wie Schlaganfall, zerebraler Ischämie, Traumen des Zentralnervensystems, Hypoglykämie, Angstzuständen, Krämpfen, von Verlusten des Gehörs aufgrund von Aminoglykosid-Antibiotika, Migräne-Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen, Glaukom, CMV-Retinitis, diabetischer Retinopathie, Psychosen, Harninkontinenz, Opioid-Toleranz oder Opioid-Entzug oder von neurodegenerativen Störungen, wie Lathyrismus, Alzheimer'scher Krankheit, Parkinson'scher Krankheit, amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Huntington'scher Krankheit.

EINSCHLÄGIGER STAND DER TECHNIK

[0002] Eine zu starke Anregung durch Neurotransmitter kann den Abbau und das Absterben von Neuronen bewirken. Es wird angenommen, dass dieser Abbau zum Teil durch exzitotoxische Wirkungen des Glutamats und des Aspartats von exzitatorischen Aminosäuren (EAA) an dem N-Methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor vermittelt wird. Man geht davon aus, dass diese exzitotoxische Wirkung für den Verlust von Neuronen bei zerebrovaskulären Störungen, wie zerebraler Ischämie, oder einem Gehirninfrakt, resultierend von einem Bereich von Zuständen, wie thromboembolischem oder hämorrhagischem Schlaganfall, zerebralen Vasospasmen, Hypoglykämie, Herzstillstand, Status epilepticus, perinataler Asphyxie, Anoxie, beispielsweise herrührend von einem Ertrinken, von chirurgischen Lungeneingriffen und von zerebralen Traumen sowie Lathyrismus, Alzheimer'scher Krankheit, Parkinson'scher Krankheit und Huntington'scher Krankheit verantwortlich ist.

[0003] Es ist erkannt worden, dass Antagonisten von exzitatorischen Aminosäurerezeptoren, die die NMDA-Rezeptoren blockieren, für die Behandlung von Störungen geeignet sind. NMDA-Rezeptoren sind innig bei dem Phänomen der Exzitotoxizität beteiligt, die eine kritische Bestimmungsgröße für die Entstehung von mehreren neurologischen Störungen sein kann. Störungen, von denen es bekannt ist, dass sie auf eine Blockierung der NMDA-Rezeptoren ansprechen, schließen die zerebrale Ischämie (z.B. Schlaganfall oder Hirntraumen), Muskelspasmen, krampfartige Störungen, neuropathische Schmerzen und Angstzustände ein, und sie können ein signifikanter kausaler Faktor für chronische neurodegenerative Störungen, wie die Parkinson'sche Krankheit (Klockgether T., Turski L., Ann. Neurol., 1993; 34:585-593), neuronale Schäden, die mit dem HIV-Virus in Verbindung stehen, eine amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die Alzheimer'sche Krankheit (Francis P.T., Sims N.R., Procter A.W., Bowen D.M., J. Neurochem., 1993; 60(5):1589-1604), und die Huntington'sche Krankheit (vergleiche Lipton S., TINS, 1993; 16(12):527-532; Lipton S.A., Rosenberg P.A., New Eng. J. Med., 1994; 330(9):613-622; und Bigge C.F., Biochem. Pharmacol., 1993; 45:1547-1561, und die darin zitierten Arbeiten) sein. Antagonisten für die NMDA-Rezeptoren können auch dazu verwendet werden, um eine Toleranz gegenüber einer Opiat-Analgesie zu verhindern oder um die Symptome beim Entzug von süchtig machenden Arzneimitteln kontrollieren zu helfen (Eur. Patentanmeldung 488 959A).

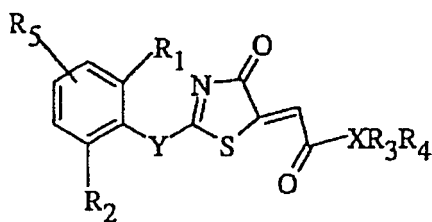
[0004] Die US-PS Nr. 5 352 683 beschreibt die Behandlung von chronischen Schmerzen mit einer Verbindung, die ein Antagonist der NMDA-Rezeptoren ist.

[0005] Die US-PS Nr. 4 902 695 beschreibt bestimmte kompetitive NMDA-Antagonisten, die für die Behandlung von neurologischen Störungen, mit Einschluss von Epilepsie, Schlaganfall, Angstzuständen, zerebraler Ischämie, Muskelspasmen und neurodegenerativen Erkrankungen, wie Alzheimer'sche Krankheit und Huntington'sche Krankheit, geeignet sind.

[0006] Die US-PS Nr. 5 192 751 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Harninkontinenz bei Säugetieren, das die Verabreichung einer wirksamen Menge eines kompetitiven NMDA-Antagonisten umfasst.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0007] Die Erfindung betrifft BCAT-Inhibitorverbindungen der Formel I



I

worin:

X für N oder O steht;

Y für NH oder CH₂ steht;

R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide Gruppen R₁ und R₂ gleichzeitig Wasserstoff sein können;

wenn X für N steht, dann R₃ und R₄ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Arylalkoxy oder substituiertes Arylalkoxy stehen; oder R₃ und R₄ zusammen mit X eine substituierte oder unsubstituierte Heterocyclylgruppe bilden;

wenn X für O steht, dann R₃ für Wasserstoff, Alkyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Alkenyl, substituiertes Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Arylalkyl, substituiertes Arylalkyl, Alkoxy, substituiertes Alkoxy, Arylalkoxy oder substituiertes Arylalkoxy steht und R₄ nicht vorhanden ist;

R₅ für Wasserstoff oder Halogen steht;

wobei, wenn es mehr als ein Stereoisomeres gibt, jedes chirale Zentrum

unabhängig R oder S sein kann, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, einen pharmazeutisch annehmbaren Ester oder ein pharmazeutisch annehmbares Amid davon.

[0008] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₅ für Wasserstoff steht.

[0009] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ für Cl steht.

[0010] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ und R₂ für Cl stehen.

[0011] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ und R₂ für Cl stehen und R₅ für Wasserstoff steht.

[0012] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ für Cl steht und X für O steht.

[0013] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ und R₂ für Cl stehen, X für O steht und R₃ für Alkyl steht.

[0014] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ und R₂ für Cl stehen, X für N steht, R₃ für Alkyl oder Cycloalkyl steht und R₄ für Wasserstoff oder Alkyl steht oder R₃ und R₄ miteinander mit X einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morphin- oder N-Alkylpiperazinring bilden.

[0015] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel I, bei denen R₁ und R₂ für Cl stehen, X für N steht, R₃ für Alkyl steht und R₄ für Wasserstoff steht.

[0016] Die Erfindung betrifft auch Verbindungen, ausgewählt aus:

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäureethylester;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure-tert.-butylester;

[2-(2-Methylphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-ethylacetamid;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-benzylacetamid;

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methoxyacetamid;

[2-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;

[2-(2,5-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;

[2-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,4,6-Trichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2-Chlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methoxyethyl)acetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyliden)thiazol-4-on;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]thiazol-4-on;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-isopropylacetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyliden)thiazol-4-on;
 N-Cycloheptyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,2-dimethoxyethyl)acetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]thiazol-4-on;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]thiazol-4-on;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-methylsulfanylpropyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-phenoxyethyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methylallyl)acetamid;
 N-Cyclopentyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
 N-Cyclopropylmethyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-phenoxyethyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(8-methylaminooctyl)acetamid;
 N-(4-Chlorbenzyl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
 N-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,4-dimethylpentyl)acetamid; und
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,3-dimethylbutyl)acetamid.

[0017] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung irgendeines BCAT-Inhibitors gemäß der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von neuronalem Verlust, der mit Schlaganfall, Ischämie, ZNS-Trauma, Hypoglykämie und chirurgischen Eingriffen verbunden ist, sowie zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, mit Einschluss der Alzheimerschen Krankheit, der amyotrophen Lateralsklerose, der Huntington'schen Krankheit, der Parkinson'schen Krankheit und des Down-Syndroms, zur Behandlung oder Prophylaxe von nachteiligen Konsequenzen von einer Überstimulierung der exzitatorischen Aminosäuren, zur Behandlung von Angstzuständen, Psychosen, Krämpfen, chronischen Schmerzen, neuropathischen Schmerzen, diabetischer Retinopathie, Glaukom, CMV-Retinitis, Harninkontinenz und zur Induzierung einer Anästhesie sowie zur Verstärkung des Wahrnehmungsvermögens und zur Prophylaxe einer Opiat-Toleranz und von Entzugssymptomen.

[0018] Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die vorliegende Erfindung baut sich auf der Entdeckung auf, dass eine intraokulare Glutamat-Injektion den Verlust von Ganglionzellen bewirkt, was mit den frühen Stadien einer diabetischen Retinopathie in Verbindung steht (Vorwerk et al., IOVS, 1996; 37:1618-1624), und dass weiterhin ein Inhibitor des Pfads der verzweigt-kettigen Aminosäure-abhängigen Aminotransferase, speziell Gabapentin, dazu wirksam ist, die Synthese von Glutamat zu hemmen, wodurch eine diabetische Retinopathie verhindert wird. Die vorliegende Erfindung stellt daher BCAT-Inhibitorverbindungen für die prophylaktische und therapeutische Behandlung der diabetischen Retinopathie, mit Einschluss der Behandlung des prädiabetischen Stadiums der Retinopathie, des Stadiums der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie und des Stadiums der proliferativen diabetischen Retinopathie zur Verfügung. Unter "prophylaktisch" soll ein gesamter oder teilweiser Schutz gegenüber der diabetischen Retinopathie, insbesondere dem diabetischen Maculaödem, verstanden werden. Unter "therapeutisch" soll die Linderung der diabetischen Retinopathie selbst sowie der gesamte oder teilweise Schutz gegen eine weitere diabetische Retinopathie, insbesondere das diabetische Maculaödem, verstanden werden.

[0020] Die BCAT-Inhibitorverbindungen werden in einer ausreichenden Menge verabreicht, um die neurodegenerative Erkrankung oder den neurodegenerativen Zustand zu behandeln, und beispielsweise dazu, um die

Retinopathie der Retina prophylaktisch oder therapeutisch zu behandeln.

[0021] Die BCAT-Inhibitorverbindung ist eine Verbindung der Formel I, wie oben beschrieben, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbarer Ester oder ein pharmazeutisch annehmbares Amid davon.

[0022] Wenn nichts anderes angegeben wird, dann werden die folgenden Definitionen durch diese Beschreibung hindurch verwendet.

[0023] "Alkyl" bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen (wenn nichts anderes angegeben ist). Beispiele hierfür sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl und dergleichen. Bevorzugte Alkylgruppen sind solche mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Die Bezeichnung "Halogen" schließt Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

[0024] "Alkenyl" bedeutet geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispiele hierfür sind Ethenyl, 3-Buten-1-yl, 2-Ethenylbutyl, 3-Hexen-1-yl und dergleichen.

[0025] "Alkinyl" bedeutet geradkettige und verzweigte Kohlenstoffreste mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispiele hierfür sind Ethinyl, 3-Butin-1-yl, Propinyl, 2-Butin-1-yl, 3-Pentin-1-yl und dergleichen.

[0026] Die Bezeichnung "Cycloalkyl" bedeutet eine monocyclische oder polycyclische Hydrocarbylgruppe, wie Cyclopropyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclodecyl, Cyclobutyl, Adamantyl, Norpinanyl, Decalanyl, Norbornyl, Cyclohexyl und Cyclopentyl. Solche Gruppen können mit Gruppen, wie Hydroxy, Keto, und dergleichen substituiert sein. Eingeschlossen sind auch Ringe, in denen 1 bis 3 Heteroatome Kohlenstoffatome ersetzt haben. Solche Gruppen werden als "Heterocyclyl" bezeichnet, was eine Cycloalkylgruppe bedeutet, die mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S oder NR, aufweist, wobei R für Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Alkenyl, gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl oder Acyl steht. Beispiele hierfür sind substituiertes oder unsubstituiertes Oxiranyl, Pyrrolidinyl, Piperidyl, Tetrahydropyran, Piperazinyl, Acylpiperazinyl, Pyrrolidinyl und Morpholin.

[0027] Die Bezeichnung "Alkoxy" bedeutet Alkylgruppen, wie oben erwähnt, die durch Sauerstoff gebunden sind. Beispiele hierfür sind Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy und dergleichen. Die Bezeichnung Alkoxy bezeichnet auch Polyether, wie $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, und dergleichen.

[0028] Die Bezeichnung "Alkanoyl"-Gruppen bedeutet Alkylgruppen, die durch eine Carbonylgruppe miteinander verknüpft sind, d.h. $C_1-C_5-C(O)-$. Solche Gruppen schließen Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl und Isobutyryl ein.

[0029] Die Bezeichnung "Acyl" bedeutet eine Alkyl- oder Aryl (Ar)-Gruppe, gebunden durch eine Carbonylgruppe, d.h. $R-C(O)-$. Beispielsweise schließt Acyl eine C_1-C_6 -Alkanoylgruppe, mit Einschluss einer substituierten Alkanoylgruppe, ein, wobei der Alkylteil durch NR_6R_7 oder eine carbocyclische oder heterocyclische Gruppe substituiert sein kann, wobei R_6 und R_7 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl oder Arylalkyl stehen. Typische Acylgruppen schließen Acetyl, Benzoyl und dergleichen ein.

[0030] Wenn die oben beschriebenen Alkylgruppen gegebenenfalls substituiert sind, dann sind die Substituenten 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus NR_6R_7 , Phenyl, substituiertem Phenyl, Thio- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Hydroxy, Hydroxyalkoxy, Carboxy, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl, Halogen, Nitril, Cycloalkyl und einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring oder heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, substituiertem Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. "Substituierter Stickstoff" bedeutet Stickstoff, der eine C_1-C_6 -Alkylgruppe oder eine $(CH_2)_nPh$ -Gruppe trägt, wobei n den Wert 1 oder 2 oder 3 hat. Auch eine Perhalogen- und Polyhalogen-Substitution wird davon umschlossen.

[0031] Beispiele für substituierte Alkylgruppen schließen 2-Aminoethyl, Pentachlorethyl, Trifluormethyl, 2-Diethylaminoethyl, 2-Dimethylaminopropyl, Ethoxycarbonylmethyl, 3-Phenylbutyl, Methanysulfanylmethyl, Methoxymethyl, 3-Hydroxypentyl, 2-Carboxybutyl, 4-Chlorbutyl, 3-Cyclopropylpropyl, Pentafluorethyl, 3-Morpholinopropyl, Piperazinylmethyl und 2-(4-Methylpiperazinyl)ethyl ein.

[0032] Weiterhin schließen Beispiele für substituierte Alkylgruppen Dimethylaminomethyl, Carboxymethyl, 4-Morpholinobutyl, 4-Tetrahydropyridinylbutyl, 3-Imidazolidin-1-ylpropyl, 4-Tetrahydrothiazol-3-ylbutyl, Phenylmethyl, 3-Chlorphenylmethyl und dergleichen ein.

[0033] Die Bezeichnung "Aryl" bedeutet unsubstituierte und substituierte aromatische Gruppen. Die Heteroarylgruppen haben 4 bis 9 Ringatome, wobei 1 bis 4 davon unabhängig aus der Gruppe, bestehend aus O, S und N, ausgewählt worden sind. Bevorzugte Heteroarylgruppen haben 1 oder 2 Heteroatome in einem 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Ring. Mono- und bicyclische aromatische Ringsysteme sind in die Definition von Aryl und Heteroaryl eingeschlossen. Typische Aryl- und Heteroarylgruppen schließen Phenyl, 3-Chlorphenyl, 2,6-Dibromphenyl, Pyridyl, 3-Methylpyridyl, Benzothienyl, 2,4,6-Tribromphenyl, 4-Ethylbenzothienyl, Furanyl, 3,4-Diethylfuranyl, Naphthyl, 4,7-Dichlornaphthyl, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Thiazol und dergleichen ein.

[0034] Bevorzugte Arylgruppen sind Phenyl und Phenyl, substituiert durch 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Thio, Thioalkyl, Hydroxy, $-\text{COOR}_8$, Amino der Formel $-\text{NR}_6\text{R}_7$ und $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}_6$ oder $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}_6$, wobei m einen Wert von 1 bis 6 hat, T für O, S, NR_6 , $\text{N}(\text{O})\text{R}_6$ oder CR_6R_7 steht, Q für O, S, NR_7 , $\text{N}(\text{O})\text{R}_7$ steht, wobei R_6 und R_7 wie oben beschrieben sind, und R_8 für Alkyl oder substituiertes Alkyl steht, z.B. Methyl, Trichlorethyl, Diphenylmethyl, und dergleichen. Die Alkyl- und Alkoxygruppen können wie oben definiert substituiert sein. So sind z.B. typische Gruppen die Gruppen Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkoxy und Alkoxyalkyl.

[0035] Das Symbol "-" bedeutet eine Bindung.

[0036] Die Bezeichnung "Patient" bedeutet alle Tiere, mit Einschluss des Menschen. Beispiele für die Patienten schließen menschliche Patienten sowie tierische Patienten sowie Tiere ein, wie beispielsweise Kühe, Hunde, Katzen, Ziegen, Schafe und Schweine.

[0037] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in nicht-solvatisierten Formen sowie in solvatisierten Formen, mit Einschluss von hydratisierten Formen, vorliegen. Im Allgemeinen sind die solvatisierten Formen, mit Einschluss der hydratisierten Formen, den nicht-solvatisierten Formen äquivalent, und sie sollen ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegen.

[0038] Bestimmte der erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein oder mehrere chirale Zentren, und jedes Zentrum kann in der R(D)- oder S(L)-Konfiguration vorhanden sein. Die vorliegende Erfindung schließt alle enantiomeren und epimeren Formen sowie geeignete Gemische davon ein.

[0039] Weiterhin sind die Verbindungen der Formel I dazu imstande, pharmazeutisch annehmbare Zubereitungen, umfassend Salze, Ester und Amide, zu bilden. Die hierin verwendete Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze, Ester und Amide" bezieht sich auf solche Carboxylatsalze, Aminosäureadditionssalze, Ester und Amide der erfindungsgemäßen Verbindungen, die im Rahmen einer vernünftigen ärztlichen Einsetzung zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Patienten geeignet sind, ohne dass eine nicht-annehmbar Toxizität, Reizungen, allergische Reaktionen und dergleichen, auftreten. Weiterhin soll ein vernünftiges Nutzen/Risiko-Verhältnis vorliegen, und die Verbindungen sollen für ihren vorgesehenen Anwendungszweck wirksam sein. Dies trifft auch für – wenn möglich – Zwitterionenformen der erfindungsgemäßen Verbindungen zu. Die Bezeichnung "Salze" bezieht sich auf relativ nichttoxische Salze von anorganischen und organischen Säuren der Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung. Die Salze können in situ während der am Schluss erfolgenden Isolierung und Reinigung der Verbindung oder dadurch hergestellt werden, dass gesondert die gereinigte Verbindung in der Form ihrer freien Base mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure umgesetzt wird, und dass das so gebildete Salz isoliert wird, wobei, jedoch ohne Beschränkung darauf, Säureadditions- und/oder Basensalze, Solvate und N-Oxide der Verbindungen der Formel I eingeschlossen sein sollen. Diese Erfindung stellt auch pharmazeutische Zubereitungen zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel I zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, einem Verdünnungsmittel oder Exzipiens hierfür umfassen. Alle diese Formen liegen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0040] Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I schließen Salze, abgeleitet von anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure und dergleichen, sowie Salze, abgeleitet von organischen Säuren, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, Phenyl-substituierten Alkansäuren, Hydroxyalkansäuren, Alkandisäuren, aromatischen Säuren, aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren, etc., ein. Daher schließen solche Salze Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Acetate,

Propionate, Caprylate, Isobutyrate, Oxalate, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Phthalate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate, Phenylacetate, Citrate, Lactate, Maleate, Tartrate, Methansulfonate und dergleichen ein. In Betracht gezogen werden auch die Salze von Aminosäuren, wie die Arginate, Gluconate, Galacturonate und dergleichen; vergleiche z.B. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19.

[0041] Die Säureadditionssalze der basischen Verbindungen werden dadurch hergestellt, dass die freie Base mit einer genügenden Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um das Salz in herkömmlicher Art und Weise herzustellen. Die Form der freien Base kann dadurch regeneriert werden, dass die Salzform mit einer Base in Kontakt gebracht wird, und dass die freie Base in herkömmlicher Art und Weise isoliert wird. Die Formen der freien Base unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen etwas hinsichtlich bestimmter physikalischer Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungen, doch sind ansonsten die Salze für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ihren jeweiligen freien Basen äquivalent.

[0042] Pharmazeutisch annehmbare Basenadditionssalze werden mit Metallen oder Aminen, wie Alkali- und Erdalkalimetallhydroxiden, oder organischen Aminen gebildet. Beispiele für Metalle, die als Kationen verwendet werden, sind Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und dergleichen. Beispiele für geeignete Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methylglucamin und Procain; siehe z.B. Berge et al., supra, 1977.

[0043] Die Basenadditionssalze von sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, dass die Form der freien Säure mit einer genügenden Menge der gewünschten Base in Kontakt gebracht wird, um das Salz in herkömmlicher Weise herzustellen. Die Form der freien Säure kann dadurch regeneriert werden, dass die Salzform mit einer Säure in Kontakt gebracht wird, und dass die freie Säure in herkömmlicher Weise isoliert wird. Die freien Säureformen unterscheiden sich von ihren jeweiligen Salzformen etwas hinsichtlich bestimmter physikalischer Eigenschaften, wie der Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, doch sind ansonsten die Salze für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ihren jeweiligen freien Säuren äquivalent.

[0044] Beispiele für pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Ester der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen C_1 - C_6 -Alkylester ein, wobei die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist. Annehmbare Ester schließen auch die C_5 - C_7 -Cycloalkylester sowie Arylalkylester ein, z.B., jedoch ohne Beschränkung darauf, die Benzylester. C_1 - C_4 -Alkylester sind bevorzugt. Ester von erfindungsgemäßen Verbindungen können entsprechend herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0045] Beispiele für pharmazeutisch annehmbare, nicht-toxische Amide der erfindungsgemäßen Verbindungen schließen Amide, abgeleitet von Ammoniak, primären C_1 - C_6 -Alkylaminen und sekundären C_1 - C_6 -Dialkylaminen ein, wobei die Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sind. Im Falle von sekundären Aminen kann das Amin auch in Form eines 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus vorliegen, der ein Stickstoffatom enthält. Amide, abgeleitet von Ammoniak, primären C_1 - C_3 -Alkylaminen und sekundären C_1 - C_2 -Dialkylaminen werden bevorzugt. Amide der Verbindungen gemäß der Erfindung können nach herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

[0046] Eine therapeutisch wirksame Menge ist eine Menge einer Verbindung der Formel I, die bei der Verabreichung an einen Patienten ein Symptom der Erkrankung bessert.

[0047] Die BCAT-Inhibitorverbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon kann auf jedem beliebigen geeigneten Weg verabreicht werden. Geeignete Verabreichungswege schließen eine systemische, wie eine orale oder durch Injizierung erfolgende, eine topische, eine intraokulare, eine periokulare (z.B. subTenon), eine subkonjunktivale, eine subretinale, eine suprachoroidale und eine retrobulbäre Verabreichung ein. Die Art und Weise, in der der BCAT-Inhibitor verabreicht wird, hängt zum Teil davon ab, ob die Behandlung der Retinopathie prophylaktisch oder therapeutisch ist. Die Art und Weise, mit der der BCAT-Inhibitor für die therapeutische Behandlung der Retinopathie verabreicht wird, hängt zum Teil von der Ursache der Retinopathie ab.

[0048] Wenn man beispielsweise annimmt, dass Diabetes die leitende Ursache der Retinopathie ist, dann kann der BCAT-Inhibitor prophylaktisch verabreicht werden, sobald der Zustand der prä-diabetischen Retinopathie festgestellt worden ist. Für die prophylaktische Behandlung der Retinopathie, die von Diabetes herrühren kann, wird der BCAT-Inhibitor vorzugsweise systemisch, z.B. oral oder durch Injizierung, verabreicht. Für die therapeutische Behandlung der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie kann der BCAT-Inhibitor systemisch, z.B. oral oder durch Injizierung, oder intraokular verabreicht werden. Die proliferative diabetische Re-

tinopathie kann therapeutisch durch Verabreichung des BCAT-Inhibitors z.B. intraokular, topisch, subkonjunktival oder periokular (z.B. subTenon) verabreicht werden. Der BCAT-Inhibitor wird vorzugsweise intraokular, topisch, subkonjunktival oder periokular (z.B. subTenon) für die prophylaktische oder therapeutische Behandlung der Retinopathie vor, während oder nach der chirurgischen Entfernung eines Narbengewebes aus dem Auge, welches während der Neovaskularisation während des proliferativen diabetischen Stadiums erzeugt worden ist, verabreicht.

[0049] Der BCAT-Inhibitor wird vorzugsweise so bald wie möglich verabreicht, nachdem festgestellt worden ist, dass ein Tier, wie ein Säugetier, insbesondere ein Mensch, das Risiko einer Retinopathie hat (prophylaktische Behandlung), oder nachdem die Entwicklung einer Retinopathie bereit begonnen hat (therapeutische Behandlung). Die Behandlung hängt zum Teil von dem jeweils verwendeten BCAT-Inhibitor, der Menge des verabreichten BCAT-Inhibitors, dem Verabreichungsweg und der Ursache und des Ausmaßes, wenn vorhanden, der realisierten Retinopathie ab.

[0050] Für den Fachmann wird ersichtlich, dass geeignete Methoden der Verabreichung eines BCAT-Inhibitors, die für die erfindungsgemäßen Verfahren geeignet sind, verfügbar sind. Obgleich mehr als ein Weg dazu eingeschlagen werden kann, den jeweiligen BCAT-Inhibitor zu verabreichen, kann doch ein besonderer Weg eine schnellere und wirksamere Reaktion als ein anderer Weg ergeben. Daher sind die beschriebenen Verabreichungswege lediglich beispielhaft und in keiner Weise einschränkend.

[0051] Die einem Tier, insbesondere einem Menschen, verabreichte Dosis gemäß der vorliegenden Erfindung sollte ausreichend sein, um die gewünschte Reaktion in dem Tier im Verlauf eines vernünftigen Zeitrahmens zu bewirken. Der Fachmann wird erkennen, dass die Dosis von einer Vielzahl von Faktoren, mit Einschluss der Stärke des jeweils verwendeten BCAT-Inhibitors, des Alters, der Art des Zustands oder des Krankheitszustands und des Körpergewichts des Tieres sowie dem Ausmaß, in dem die Netzhaut durch die Retinopathie beeinträchtigt oder tatsächlich beeinträchtigt worden ist, abhängt. Die Größe der Dosis wird auch durch den Weg, das Timing und die Frequenz der Verabreichung sowie der Existenz, der Natur und dem Ausmaß von irgendwelchen nachteiligen Nebenwirkungen, die die Verabreichung eines bestimmten BCAT-Inhibitors begleiten könnten, und dem gewünschten physiologischen Effekt bestimmt. Für den Fachmann wird ersichtlich, dass verschiedene Zustände oder Erkrankungszustände, insbesondere chronische Bedingungen oder Erkrankungszustände, eine verlängerte Behandlung, mit Einschluss von mehrfachen Verabreichungen, erfordern können.

[0052] Geeignete Dosen und Dosisverabreichungsschemen können durch herkömmliche Techniken zur Aufindung geeigneter Bereiche, die dem Fachmann bekannt sind, ermittelt werden. Im Allgemeinen wird die Behandlung mit kleineren Dosen, die geringer sind als die optimale Dosis der Verbindung, begonnen. Danach wird die Dosis in kleinen Schritten erhöht, bis der optimale Effekt bei den jeweiligen Umständen erreicht worden ist. Das erfindungsgemäße Verfahren beinhaltet typischerweise die Verabreichung von etwa 1 mg/kg/Tag bis etwa 100 mg/kg/Tag, vorzugsweise von etwa 15 mg/kg/Tag bis etwa 50 mg/kg/Tag, bei einer systemischen Verabreichung. Die intraokulare Verabreichung beinhaltet typischerweise die Verabreichung von etwa insgesamt 0,1 mg bis insgesamt 5 mg, vorzugsweise insgesamt 0,5 mg bis insgesamt etwa 1 mg. Eine bevorzugte Konzentration für die topische Verabreichung ist 100 µm M.

[0053] Die Zusammensetzungen zur Verwendung bei dem erfindungsgemäßen Verfahren umfassen vorzugsweise einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine genügende Menge eines BCAT-Inhibitors, um die Retinopathie prophylaktisch oder therapeutisch zu behandeln. Der Träger kann ein beliebiger solcher sein, der herkömmlicherweise verwendet wird, und wird nur durch chemisch-physikalische Erwägungen, wie die Löslichkeit und ein Fehlen der Reaktivität gegenüber der Verbindung sowie von dem Verabreichungsweg, eingeschränkt. Für den Fachmann wird ersichtlich, dass zusätzlich zu den im Folgenden beschriebenen pharmazeutischen Zusammensetzungen der BCAT-Inhibitor in Form von polymeren Zusammensetzungen, Einschlusskomplexen, z.B. Cyclodextrin-Einschluss-Komplexen, Liposomen, Mikrokügelchen, Mikrokapseln, und dergleichen, formuliert werden kann (vergleiche z.B. US-PSen 4 997 652, 5 185 152 und 5 718 922).

[0054] Der BCAT-Inhibitor kann als ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz formuliert werden. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze zur Verwendung in der pharmazeutischen Zusammensetzung schließen solche ein, die sich von Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Salpetersäure und Schwefelsäure, sowie von organischen Säuren, wie Weinsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Glykolsäure, Glucosäure, Bernsteinsäure und Arylsulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, ableiten.

[0055] Die hierin beschriebenen pharmazeutisch annehmbaren Exzipientien, wie beispielsweise Vehikel, Adjuvantien, Träger oder Verdünnungsmittel, sind dem Fachmann gut bekannt und ohne Weiteres erhältlich. Es wird bevorzugt, dass der pharmazeutisch annehmbare Träger ein solcher ist, der gegenüber dem BCAT-Inhibitor chemisch inert ist und der bei den Bedingungen der Verwendung keine schädlichen Nebenwirkungen oder eine Toxizität hat.

[0056] Die Auswahl des Exzipienten wird zum Teil von dem jeweiligen BCAT-Inhibitor sowie der jeweiligen Methode bestimmt, die zur Verabreichung der Zusammensetzung angewendet wird. Dem gemäß besteht eine weite Vielzahl von geeigneten Zubereitungen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen. Die folgenden Zubereitungen sind lediglich beispielhaft und in keiner Weise einschränkend.

[0057] Injizierbare Zubereitungen befinden sich unter denjenigen, die gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt werden. Die Erfordernisse für wirksame pharmazeutische Träger für injizierbare Zusammensetzungen sind dem Fachmann gut bekannt (vergleiche *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, Hrsg., Seiten 238-250 (1982), und *ASHP Handbook of Injectable Drugs*, Toissel, 4. Aufl., Seiten 622-630 (1986). Es wird bevorzugt, dass solche injizierbaren Zusammensetzungen intramuskulär, intravenös oder intraperitoneal verabreicht werden. Topische Zubereitungen sind dem Fachmann gut bekannt. Solche Zubereitungen sind im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung für die Aufbringung auf die Haut geeignet. Die Verwendung von Pflastern, Corneal-Abschirmungseinrichtungen (vergleiche z.B. US-PS Nr. 5 185 152) und ophthalmischen Lösungen (vergleiche z.B. US-PS Nr. 5 710 182) und Salben, z.B. Augentropfen, liegt ebenfalls innerhalb des Wissens des Fachmanns.

[0058] Zubereitungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, können aus (a) flüssigen Lösungen, z.B. einer wirksamen Menge der Verbindung, gelöst in Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Kochsalzlösung oder Orangensaft, (b) Kapseln, Portionspackungen, Tabletten, Pastillen und Bonbons, jeweils enthaltend eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs in Form von Feststoffen oder Granulaten, (c) Pulvern, (d) Suspensionen in einer geeigneten Flüssigkeit, und (e) geeigneten Emulsionen bestehen. Flüssige Zubereitungen können Verdünnungsmittel, wie Wasser und Alkohole, z.B. Ethanol, Benzylalkohol und die Polyethylenalkohole, entweder mit oder ohne Zugabe eines pharmazeutisch annehmbaren Tensids, Suspendierungsmittels oder Emulgierungsmittels, einschließen. Die Kapselformen können aus üblichen hart- oder weichmanteligen Formen vom Gelatin-Typ, enthaltend z.B. Tenside, Schmiermittel und inerte Füllstoffe, wie Lactose, Saccharose, Calciumphosphate und Maisstärke, bestehen. Tablettenformen können ein oder mehrere Substanzen aus der Gruppe Lactose, Saccharose, Mannit, Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure, mikrokristalline Cellulose, Akaziagummi, Gelatine, Guar gummi, kolloidales Siliciumdioxid, Croscarmellosextrakt, Talk, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Stearinsäure und andere Exzipientien, Farbmittel, Verdünnungsmittel, Puffermittel, Sprengmittel, Befeuchtungsmittel, Konservierungsmittel, Aromatisierungsmittel und pharmakologisch verträgliche Exzipientien einschließen. Pastillenformen können den Wirkstoff in einem Aromatisierungsmittel, gewöhnlich Saccharose und Akaziagummi oder Tragantgummi, umfassen. Weitere Beispiele hierfür sind Pastillen, umfassend den Wirkstoff in einer inerten Base, wie Gelatine und Glycerin, oder Saccharose und Akaziagummi, Emulsionen, Gele und dergleichen, die zusätzlich zu dem Wirkstoff solche im Stand der Technik bekannten Exzipientien enthalten.

[0059] Die Wirksamkeit eines oral verabreichten Arzneimittels hängt von dem wirksamen Transport des Arzneimittels durch das Schleimhautepithel und seiner Stabilität im enterohepatischen Kreislauf ab. Arzneimittel, die nach der parenteralen Verabreichung wirksam sind, jedoch bei oraler Verabreichung weniger wirksam sind oder deren Plasma-Halbwertszeit als zu kurz angesehen wird, können chemisch zu einer Prodrug-Form modifiziert werden.

[0060] Zubereitungen, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, schließen wässrige und nicht-wässrige, isotone, sterile, injizierbare Lösungen ein, die Antioxidationsmittel, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe, die die Zubereitung gegenüber dem Blut des vorgesehenen Empfängers isotonisch machen, enthalten können, und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspendierungsmittel, Solubilisierungsmittel, Verdickungsmittel, Stabilisatoren und Konservierungsmittel enthalten können, ein. Der Inhibitor kann in einem physiologisch annehmbaren Verdünnungsmittel in einem pharmazeutischen Träger, wie in einer sterilen Flüssigkeit oder in einem Gemisch von Flüssigkeiten, mit Einschluss von Wasser, Kochsalzlösung, einer wässrigen Dextroselösung und ähnlicher Zuckerlösungen, eines Alkohols, wie Ethanol, Isopropanol oder Hexadecylalkohol, von Glykolen, wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol, Dimethylsulfoxid, von Glycerinketonen, wie 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol, von Ethern, wie Poly(ethylenglykol) 400, Ölen, Fettsäuren, Fettsäureestern oder Glyceriden, oder acetylierten Fettsäureglyceriden, mit oder ohne Zusatz eines pharmazeutisch annehmbaren Tensids, wie einer Seife oder eines Detergens, eines Suspendierungsmittels, wie Pek-

tin, Carbomeren, Methylcellulosen, Hydroxypropylmethylcellulose oder Carboxymethylcellulose, oder Emulgatoren und anderen pharmazeutischen Adjuvantien, verabreicht werden. Öle, die in parenteralen Zubereitungen verwendet werden können, schließen Erdölprodukte sowie tierische, pflanzliche oder synthetische Öle ein. Spezielle Beispiele für die Öle schließen Erdnussöl, Sojabohnenöl, Sesamöl, Baumwollsaamenöl, Maisöl, Olivenöl, Petrolatum und Mineralöle ein.

[0061] Geeignete Fettsäuren für die Verwendung in parenteralen Zubereitungen schließen Ölsäure, Stearinsäure und Isostearinsäure ein. Ethyloleat und Isopropylmyristat sind Beispiele für geeignete Fettsäureester.

[0062] Geeignete Seifen zur Verwendung in parenteralen Zubereitungen schließen Fettsäurealkalimetalle, -ammonium- und -triethanolaminsalze ein. Geeignete Detergentien schließen (a) kationische Detergentien, wie z.B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide und Alkylpyridiniumhalogenide, (b) anionische Detergentien, wie z.B. Alkyl-, Aryl- und Olefinsulfonate, Alkyl-, Olefin-, Ether- und Monoglyceridsulfate, und Sulfosuccinate, (c) nicht-ionische Detergentien, wie z.B. Fettaminoxide, Fettsäurealkanolamide und Polyoxyethylenpolypropylen-Copolymere, (d) amphotere Detergentien, wie z.B. Alkyl-p-aminopropionate und quaternäre 2-Alkylimidazolinammoniumsalze, und (e) Gemische davon ein.

[0063] Die parenteralen Zubereitungen enthalten typischerweise etwa 0,5 bis etwa 25 Gew.-% Wirkstoff in Lösung. Konservierungsmittel und Puffermittel können verwendet werden. Um eine Reizung an der Stelle der Injektion zu minimieren oder ganz zu eliminieren, können solche Zusammensetzungen ein oder mehrere nicht-ionische Tenside mit einem Hydrophil-Lipophil-Gleichgewicht (HLB) von etwa 12 bis etwa 17 beinhalten.

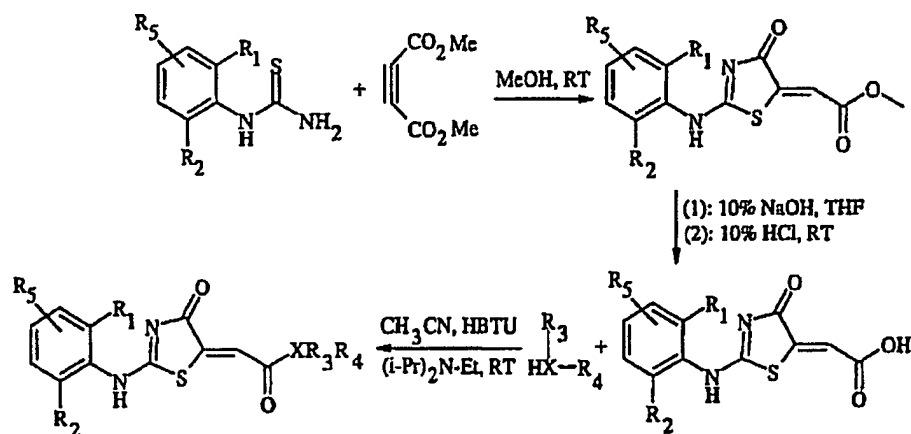
[0064] Die Menge des Tensids in solchen Zubereitungen liegt typischerweise im Bereich von etwa 5 bis etwa 15 Gew.-%. Geeignete Tenside schließen Polyethylensorbitanfettsäureester, wie Sorbitanmonooleat, und Addukte von Ethylenoxid mit einer hydrophoben Base mit hohem Molekulargewicht, gebildet durch Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglykol, ein. Die parenteralen Zubereitungen können in verschlossenen Einheitsdosis- oder Mehrfachdosis-Behältern, wie Ampullen und Gläschen, präsentiert werden, und sie können in einem gefriergetrockneten Zustand (lyophilisierten Zustand) gelagert werden, der nur die Zugabe des sterilen flüssigen Exzipients, z.B. von Wasser zur Injektion, unmittelbar vor dem Einsatz erfordert. Unvorbereitete Lösungen zur Injektion und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0065] Solche Zusammensetzungen können als intraokulare Zubereitungen, als Langzeit-Zubereitungen oder -Vorrichtungen formuliert werden (vergleiche z.B. US-PS Nr. 5 378 475). Beispielsweise können Gelatine, Chondroitinsulfat, Polyphosphorester, wie Bis-2-hydroxyethylterephthalat (BHET), oder Polymilch-Glykolsäure (in verschiedenen Verhältnissen) dazu eingesetzt werden, um Langzeit-Zubereitungen zu formulieren. Implantate (vergleiche z.B. US-PSen 5 443 505, 4 853 224 und 4 997 652), Vorrichtungen (US-PSen 5 554 187, 4 863 457, 5 098 443 und 5 725 493), wie implantierbare Vorrichtungen, z.B. mechanische Reservoirs, intraokulare Vorrichtungen oder extraokulare Vorrichtungen mit einer intraokularen Leitung (z.B. mit einem Durchmesser von 100 µm – 1 mm) oder Implantate oder Vorrichtungen, bestehend aus polymeren Zusammensetzungen, wie oben beschrieben, können zum Einsatz kommen.

[0066] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch für die Co-Verabreichung mit anderen pharmazeutisch aktiven Verbindungen geeignet. Unter "Co-Verabreichung" soll eine Verabreichung vor, gleichzeitig mit, z.B. mit dem BCAT-Inhibitor in der gleichen Zubereitung oder in getrennten Zubereitungen oder nach der Verabreichung eines BCAT-Inhibitors, wie oben beschrieben, verstanden werden. Beispielsweise können Corticosteroide, z.B. Prednison, Methylprednisolon, Dexamethason oder Triamcinalonacetinid, oder nicht-steroidale entzündungshemmende Verbindungen, wie Ibuprofen oder Flubiproben, co-verabreicht werden. Gleichermaßen können Vitamine und Mineralstoffe, z.B. Zink, Antioxidantien, z.B. Carotinoide (wie Xanthophyllcarotinoid, z.B. Zeaxanthin oder Lutein), und Mikronährstoffe co-verabreicht werden.

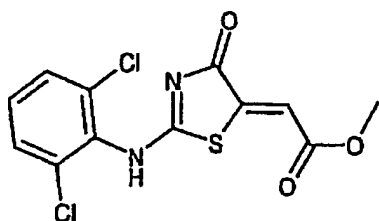
[0067] Ein allgemeines Syntheschema für die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird im Schema 1 gezeigt.

Schema 1



BEISPIEL 1

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



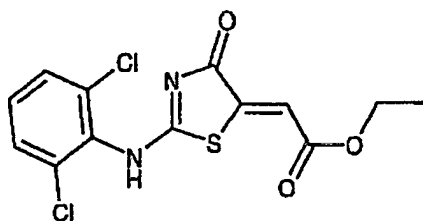
[0068] 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff (3,0 g, 13,6 mmol) wurde in 50 ml trockenem Methanol aufgelöst, und es wurde Dimethylacetylendicarboxylat (13,8 mmol, 1,7 ml) im Verlauf einer Zeitspanne von 10 Minuten zugesetzt. Das Gemisch wurde 40 Minuten lang bei 25°C gerührt, und dann wurde das Gemisch 3 Stunden lang auf 55°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde durch Rotationsabdampfen entfernt, und das rohe Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch das angestrebte Produkt erhalten wurde.

MS: 332,9 ($M + 1$ für $C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,38$ (2:1 Hexan/EtOAc). Fp.: 189,1-189,7°C, HPLC: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN=1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 6,0 Minuten, Reinheit: 94,62%.

Analyse ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 43,52, H: 2,43, N: 8,46, (gefunden) C: 43,50, H: 2,34, N: 8,38; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,78 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,06 (t, 1H, $J = 5,9$ Hz), 7,33 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 13,17 (s, 1H).

BEISPIEL 2

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäureethylester



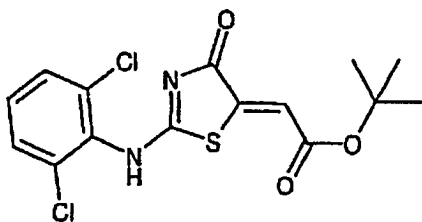
[0069] Die Verbindung des Beispiels 2 wurde nach den Methoden des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Diethylacetylendicarboxylat anstelle des Dimethylacetylendicarboxylats eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (Ausbeute 97%).

MS: 346,9 ($M + 1$ für $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,80$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: 185,0-185,8°C, HPLC: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN=1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 13,1 Minuten, Reinheit: 98,15%.

Analyse ($C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 45,23, H: 2,92, N: 8,11, (gefunden) C: 44,98, H: 2,75, N: 8,01; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 4,15 (q, 2H, $J = 6,6$ Hz), 6,71 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 13,17 (s, 1H).

BEISPIEL 3

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure-tert.-butylester



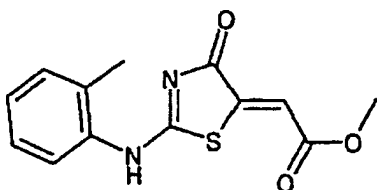
[0070] Die Verbindung des Beispiels 3 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Di-tert.-butylacetylendicarboxylat anstelle des Dimethylacetylendicarboxylats eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Methanol umkristallisiert, wodurch weiße Kristalle erhalten wurden (Ausbeute 95%).

MS: 374,9 (M + 1 für $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3S$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,81$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $> 230^\circ C$, HPLC: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN = 1/1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 26,1 Minuten, Reinheit: 98,93%.

Analyse ($C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 48,27, H: 3,78, N: 7,51, (gefunden) C: 47,68, H: 3,49, N: 7,39; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (s, 9H), 6,59 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, $J = 7,3Hz$), 7,52 (d, 2H, $J = 8,1Hz$), 13,15 (s, 1H).

BEISPIEL 4

2-(2-Methylphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



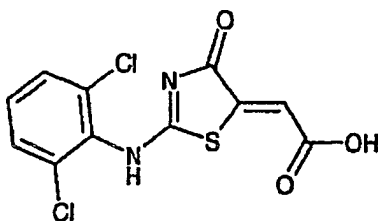
[0071] Die Verbindung des Beispiels 4 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2-Methylphenylthioharnstoff anstelle des 2,6-Dichlorphenylthioharnstoffs eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (Ausbeute 92%).

MS: 277,0 (M + 1 für $C_{13}H_{12}N_2O_3S$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,69$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $200,7-201,2^\circ C$, HPLC: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN = 1/1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 5,61 Minuten, Reinheit: 99,75%.

Analyse ($C_{13}H_{12}N_2O_3S$): (ber.) C: 56,51, H: 4,38, N: 10,14, (gefunden) C: 56,58, H: 4,35, N: 9,96; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,09 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,18-7,30 (m, 4H), 12,65 (s, 1H).

BEISPIEL 5

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure

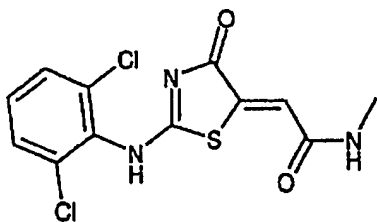


[0072] Ein Reaktionsgemisch aus [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester (3 g, Beispiel 1), NaOH (1N in H_2O , 30 ml), THF (20 ml) wurde auf $40^\circ C$ erhitzt und 48 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde durch Zugabe von 10%iger wässriger HCl auf einen pH-Wert von 1 angesäuert. Dann wurde das Gemisch mit Ethylacetat (3×25 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden auf $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, konzentriert und im Vakuum getrocknet, wodurch das angestrebte Produkt als weißer Feststoff erhalten wurde.

MS: 317,9 (M + 1 für $C_{11}H_6Cl_2N_2O_3S$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,10$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $> 230^\circ C$, 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, $J = 7,3Hz$), 7,52 (d, 2H, $J = 8,1Hz$), 13,15 (s, 1H).

BEISPIEL 6

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid



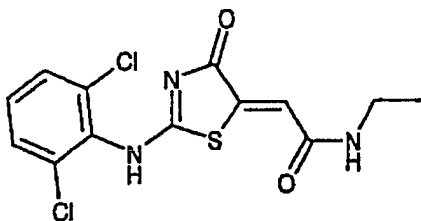
[0073] [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure (0,1 g, 0,3 mmol, Beispiel 5) wurde in 5 ml trockenem CH_3CN suspendiert, dann wurden langsam N,N-Diisopropylethylamin (0,04 g, 0,3 mmol), HBTU (0,113 g, 0,3 mmol) und Methylamin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 7 Stunden lang bei 25°C gerührt. Es wurde dann mit 5 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung abgeschreckt und mit Ethylacetat (3×15 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden kombiniert und konzentriert. Am Schluss wurde das rohe Produkt auf einer Silicagelsäule (Hexan/Ethylacetat = 3:1 bis 1:1) gereinigt, wodurch das Produkt mit einer Ausbeute von 78% erhalten wurde.

MS: 332,0 ($M + 1$ für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,44$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $> 230^\circ\text{C}$, HPLC: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 1/1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 4,44 Minuten, Reinheit: 99,4%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,63 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,51 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,68 (s, 1H), 12,86 (s, 1H).

BEISPIEL 7

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-ethylacetamid



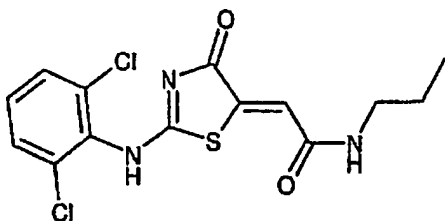
[0074] Die Verbindung des Beispiels 7 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 6 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Ethylamin anstelle von Methylamin eingesetzt wurde.

MS: 343 ($M + 1$ für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,4$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $> 250^\circ\text{C}$, HPLC: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 2,96 Minuten, Reinheit: 93%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 0,99 (t, 3H, $J = 8,3\text{Hz}$), 3,06-3,13 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,18 (t, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,52 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,73 (m, 1H).

BEISPIEL 8

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid



[0075] Die Verbindung des Beispiels 8 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 6 mit der Ausnahme synthetisiert, dass n-Propylamin anstelle von Methylamin eingesetzt wurde. Das Produkt wurde auf einer Silicagelsäule gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 3:1 bis 1:1), wodurch das angestrebte Produkt erhalten wurde (79%).

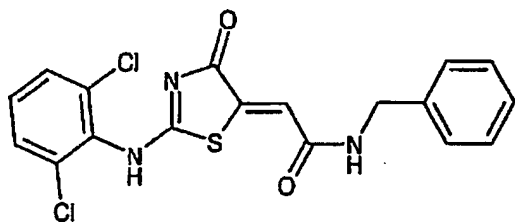
MS: 360,0 ($M + 1$ für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,68$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: $> 230^\circ\text{C}$, HPLC: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 8,35 Minuten, Reinheit: 98%.

Analyse ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): (ber.) C: 46,94, H: 3,66, N: 11,73, (gefunden) C: 47,04, H: 3,71, N: 11,38; $^1\text{H-NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 0,78 (t, 3H, $J = 7,4\text{Hz}$), 1,36 (m, 2H), 3,03 (q, 2H, $J = 6,6\text{Hz}$), 6,91 (s, 1H), 7,16 (t, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,49 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,70 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

BEISPIEL 9

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-benzylacetamid



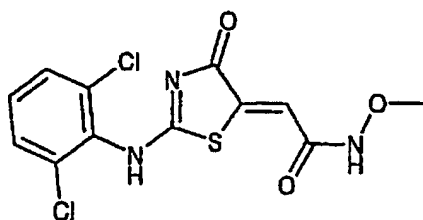
[0076] Die Verbindung des Beispiels 9 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 6 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Benzylamin anstelle von Methylamin eingesetzt wurde. Das Produkt wurde auf einer Silicagelsäule gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 3:1 bis 1:1), wodurch das angestrebte Produkt erhalten wurde (81%).

MS: 408,0 ($M + 1$ für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,68$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: 204,8-205,6°C, LCMS: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 13,53 Minuten, Reinheit: 98%.

Analyse ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$): (ber.) C: 53,21, H: 3,23, N: 10,34, (gefunden) C: 53,61, H: 3,25, N: 9,01; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,87 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,11 (t, 1H, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,39 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,70 (s, 1H), 12,84 (s, 1H).

BEISPIEL 10

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methoxyacetamid

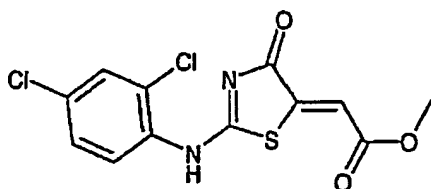


[0077] Die Verbindung des Beispiels 10 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 6 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Methoxyamin anstelle von Methylamin eingesetzt wurde. Das Produkt wurde auf einer Silicagelsäule gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 3:1 bis 1:1), wodurch das angestrebte Produkt erhalten wurde (71%).

MS: 348,0 ($M + 1$ für $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$), TLC: SiO_2 , $R_f = 0,47$ (1:1 Hexan/EtOAc). Fp.: 204,8-205,6°C, HPLC: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 1:1$ mit 0,1% TFA), RT-Zeit 4,46 Minuten, Reinheit: > 95%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,60 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,87 (t, 1H, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,16 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$), 8,72 (s, 1H), 12,88 (s, 1H).

BEISPIEL 11

[2-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



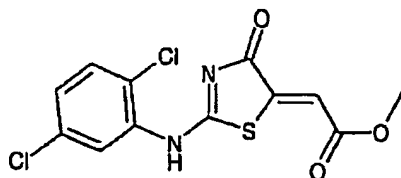
[0078] Die Verbindung des Beispiels 11 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2,4-Dichlorphenylthioharnstoff anstelle von 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (90%).

MS: 333,0 ($M + 1$ für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$), Fp.: 211,6-212,3°C, LCMS: C-18-Säule ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/0,05\%$ TFA), RT-Zeit 10,88 Minuten, Reinheit: 99,93%.

Analyse ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 43,52, H: 2,43, N: 8,46, (gefunden) C: 43,59, H: 2,13, N: 8,36; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,31 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 7,68 (s, 1H), 12,95 (s, 1H).

BEISPIEL 12

[2-(2,5-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



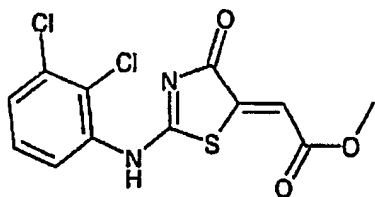
[0079] Die Verbindung des Beispiels 12 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2,5-Dichlorphenylthioharnstoff anstelle von 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (87%).

MS: 333,0 ($M + 1$ für $C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$), Fp.: 198,8-199,4°C, LCMS: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN/0,05\%$ TFA), RT-Zeit 13,82 Minuten, Reinheit: 99,89%.

Analyse ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 43,52, H: 2,43, N: 8,46, (gefunden) C: 43,60, H: 2,40, N: 8,25; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,31 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,24 (t, 2H, $J = 3,5$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 13,01 (s, 1H).

BEISPIEL 13

[2-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



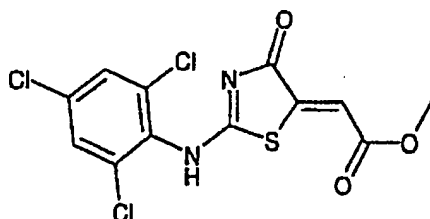
[0080] Die Verbindung des Beispiels 13 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2,3-Dichlorphenylthioharnstoff anstelle von 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (90%).

MS: 333,0 ($M + 1$ für $C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$), Fp.: 204,0-204,3°C, LCMS: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN/0,05\%$ TFA), RT-Zeit 10,88 Minuten, Reinheit: 99,37%.

Analyse ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3S$): (ber.) C: 43,52, H: 2,43, N: 8,46, (gefunden) C: 43,38, H: 2,51, N: 8,18; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,32 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 13,00 (s, 1H).

BEISPIEL 14

[2-(2,4,6-Trichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



[0081] Die Verbindung des Beispiels 13 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2,4,6-Trichlorphenylthioharnstoff anstelle von 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten

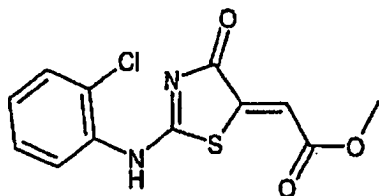
wurden (91%).

MS: 366,0 (M + 1 für $C_{12}H_7Cl_3N_2O_3S$), Fp.: 241,3-241,7°C, LCMS: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN/0,05\%$ TFA), RT-Zeit 16,04 Minuten, Reinheit: 99,23%.

Analyse ($C_{12}H_7Cl_3N_2O_3S$): (ber.) C: 39,42, H: 1,92, N: 7,66, (gefunden) C: 39,50, H: 2,03, N: 7,58; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,32 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 13,23 (s, 1H).

BEISPIEL 15

2-(2-Chlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester



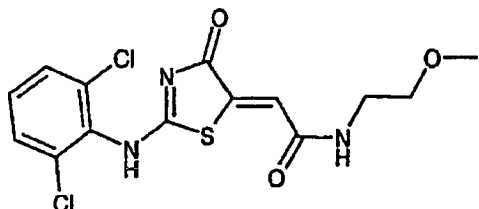
[0082] Die Verbindung des Beispiels 15 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 1 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2-Chlorphenylthioharnstoff anstelle von 2,6-Dichlorphenylthioharnstoff eingesetzt wurde. Das angestrebte Produkt wurde aus Ethylacetat und Hexan umkristallisiert, wodurch gelbe Kristalle erhalten wurden (90%).

MS: 297,0 (M + 1 für $C_{12}H_9ClN_2O_3S$), Fp.: 194,0-194,6°C, LCMS: C-18-Säule ($H_2O/CH_3CN/0,05\%$ TFA), RT-Zeit 6,48 Minuten, Reinheit: 99,87%.

Analyse ($C_{12}H_9ClN_2O_3S$): (ber.) C: 48,57, H: 3,06, N: 9,44, (gefunden) C: 47,46, H: 2,71, N: 9,00; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,30 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 7,5Hz), 7,18 (t, 1H, J = 7,6Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,4Hz), 7,49 (d, 1H, J = 8,0Hz), 12,91 (s, 1H).

BEISPIEL 16

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methoxyethyl)acetamid

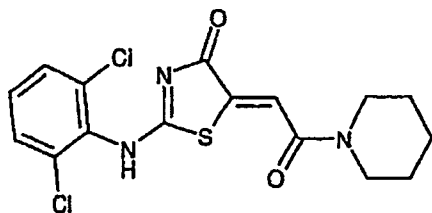


[0083] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methoxyethyl)acetamid. Eine Lösung aus [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure (0,1 M) in DMF (0,513 ml) wurde mit einer Lösung von 2-Methoxyethylamin (1,5 M) und HOBt in CH_2Cl_2 (0,225 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine Bohdan-Miniblock-Vorrichtung eingebracht und 16 Stunden lang bei 50°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit einem von einem Polymeren getragenen Polyamin-Abschreckharz (Aldrich, 100 mg) behandelt und 3 Stunden lang geschüttelt. Die Lösung wurde filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC auf einer Phenomenex-Develofil-Säule C-18 mit den Abmessungen 28 x 100 mm unter Anwendung eines Gradienten von 10% bis 100% CH_3CN/H_2O + 3% n-Propanol im Verlauf von 6,5 Minuten gereinigt.

MS: 375,4 (M + 1 für $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_3S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,3 min, Reinheit: 90%.

BEISPIEL 17

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyliden)thiazol-4-on

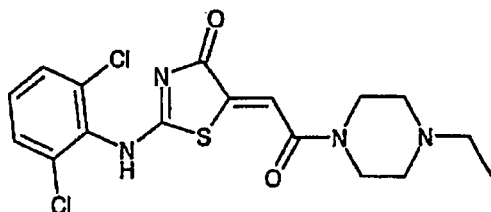


[0084] Synthese von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyliden)thiazol-4-on: Die Verbindung des Beispiels 17 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Piperidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 385,3 ($M + 1$ für $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, $H_2O + CH_3CN + 0,1\%$ Ameisensäure): RT 3,7 min, Reinheit: 100%.

BEISPIEL 18

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on

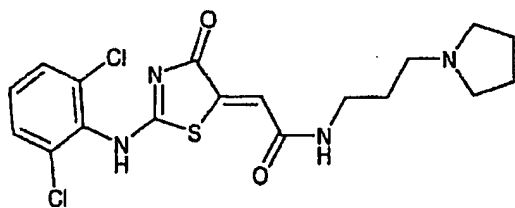


[0085] Synthese von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on: Die Verbindung des Beispiels 18 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass N-Ethylpiperazin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 414,3 ($M + 1$ für $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, $H_2O + CH_3CN + 0,1\%$ Ameisensäure): RT 2,7 min, Reinheit: 92%.

BEISPIEL 19

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)acetamid

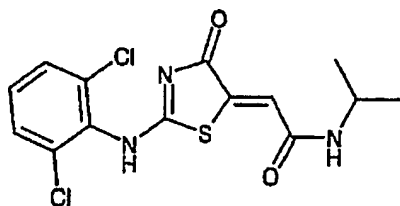


[0086] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 19 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 3-Pyrrolidinopropylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 428,4 ($M + 1$ für $C_{18}H_{20}Cl_2N_4O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, $H_2O + CH_3CN + 0,1\%$ Ameisensäure): RT 2,5 min, Reinheit: 76%.

BEISPIEL 20

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-isopropylacetamid

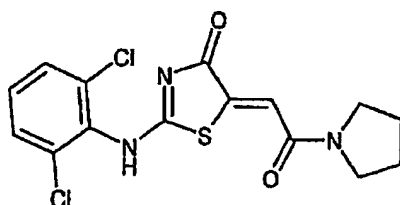


[0087] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-isopropylacetamid: Die Verbindung des Beispiels 20 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Isopropylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 359,3 (M + 1 für $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,5 min, Reinheit: 96%.

BEISPIEL 21

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyliden)thiazol-4-on

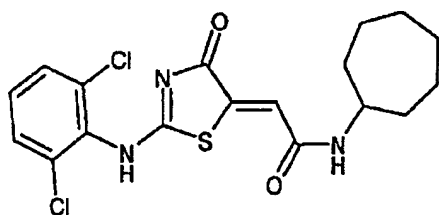


[0088] Synthese von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyliden)thiazol-4-on: Die Verbindung des Beispiels 21 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Pyrrolidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 371,3 (M + 1 für $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,4 min, Reinheit: 96%.

BEISPIEL 22

N-Cycloheptyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid

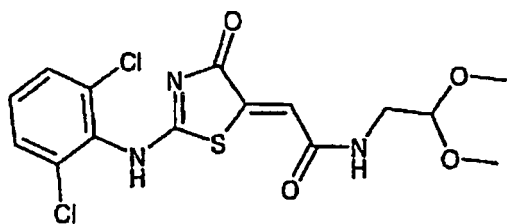


[0089] Synthese von N-Cycloheptyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid: Die Verbindung des Beispiels 22 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Cycloheptylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 413,3 (M + 1 für $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 4 min, Reinheit: 93%.

BEISPIEL 23

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,2-dimethoxyethyl)-acetamid

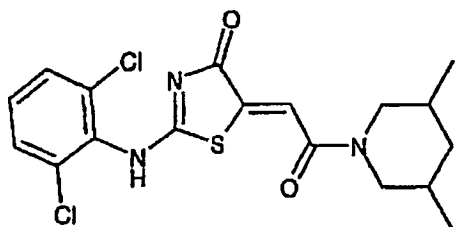


[0090] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,2-dimethoxyethyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 23 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Aminoacetaldehyddimethylacetal anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 405,3 (M + 1 für $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_4S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,3 min, Reinheit: 100%.

BEISPIEL 24

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on

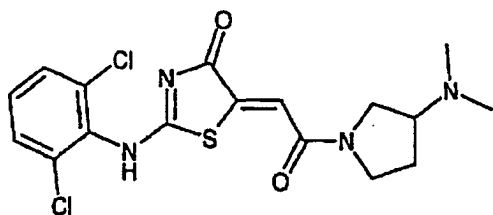


[0091] Synthese von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on: Die Verbindung des Beispiels 24 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 3,5-Dimethylpiperidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 413,3 (M + 1 für $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 4,1 min, Reinheit: 85%.

BEISPIEL 25

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on

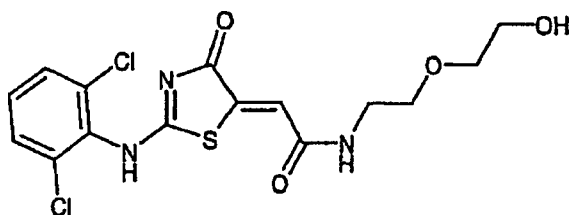


[0092] Synthese von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyliden]thiazol-4-on: Die Verbindung des Beispiels 25 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 3-Dimethylaminopyrrolidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 414,3 (M + 1 für $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 2,4 min, Reinheit: 97%.

BEISPIEL 26

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]acetamid

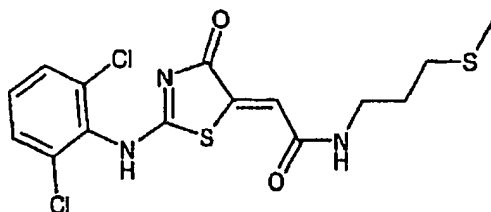


[0093] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]acetamid: Die Verbindung des Beispiels 26 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2-(2-Aminoethoxy)ethanol anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 405,3 (M + 1 für $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_4S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 4 min, Reinheit: 99%.

BEISPIEL 27

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-methylsulfanylpropyl)acetamid

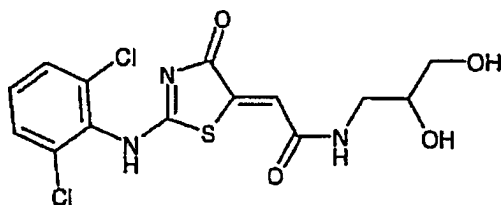


[0094] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-methylsulfanylpropyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 27 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 3-(Methylthio)propylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 405,3 (M + 1 für $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_2S_2$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,5 min, Reinheit: 93%.

BEISPIEL 28

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,3-dihydroxypropyl)-acetamid

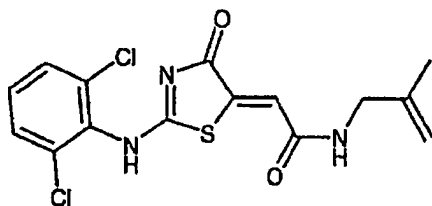


[0095] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 28 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2,3-Dihydroxypropylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 391,3 (M + 1 für $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_4S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 2,7 min, Reinheit: 97%.

BEISPIEL 29

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methylallyl)acetamid

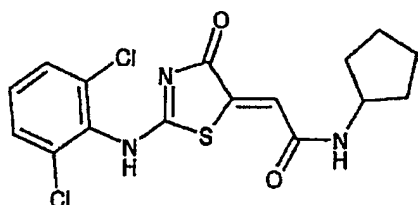


[0096] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methylallyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 29 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Methallylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 371,3 (M + 1 für $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,6 min, Reinheit: 100%.

BEISPIEL 30

N-Cyclopentyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid

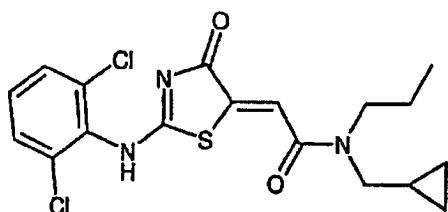


[0097] Synthese von N-Cyclopentyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid: Die Verbindung des Beispiels 30 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass Cyclopentylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 385,3 (M + 1 für $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,8 min, Reinheit: 99%.

BEISPIEL 31

N-Cyclopropylmethyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid

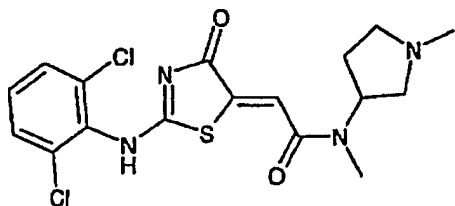


[0098] Synthese von N-Cyclopropylmethyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid: Die Verbindung des Beispiels 31 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass N-Propylcyclopropanmethylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 413,3 (M + 1 für $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2S$), HPLC: (C-18-Säule, H_2O + CH_3CN + 0,1% Ameisensäure): RT 4,0 min, Reinheit: 95%.

BEISPIEL 32

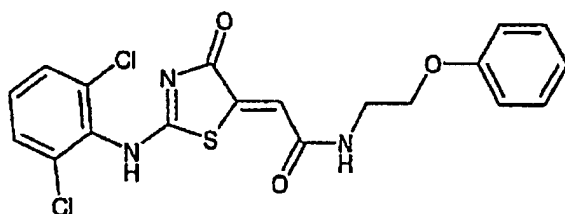
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)acetamid



[0099] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 32 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass N,N'-Dimethyl-3-aminopyrrolidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde. MS: 414,3 (M + 1 für C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₂S), HPLC: (C-18-Säule, H₂O + CH₃CN + 0,1% Ameisensäure): RT 2,6 min, Reinheit: 99%.

BEISPIEL 33

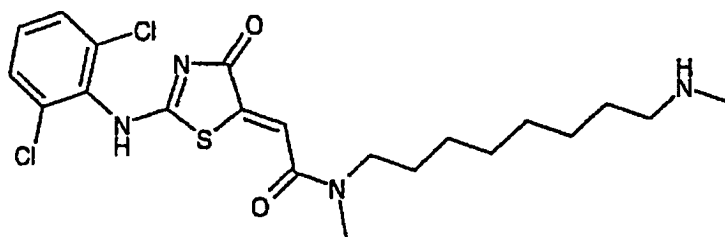
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-phenoxyethyl)acetamid



[0100] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-phenoxyethyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 33 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 2-Phenoxyethylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde. MS: 437,3 (M + 1 für C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₃S), HPLC: (C-18-Säule, H₂O + CH₃CN + 0,1% Ameisensäure): RT 3,8 min, Reinheit: 84%.

BEISPIEL 34

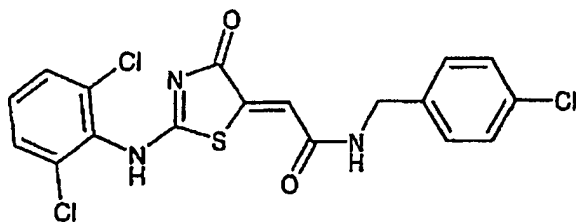
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(8-methylaminooctyl)acetamid



[0101] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(8-methylaminooctyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 34 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass N,N'-Dimethyl-1,8-octandiamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde. MS: 472,5 (M + 1 für C₂₁H₂₈Cl₂N₄O₂S), HPLC: (C-18-Säule, H₂O + CH₃CN + 0,1% Ameisensäure): RT 2,7 min, Reinheit: 93%.

BEISPIEL 35

N-(4-Chlorbenzyl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid

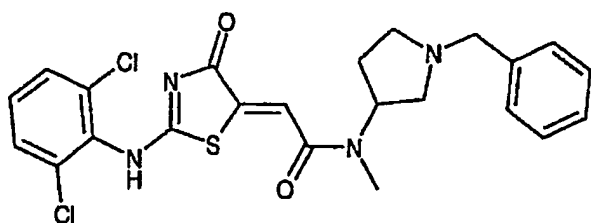


[0102] Synthese von N-(4-Chlorbenzyl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid: Die Verbindung des Beispiels 35 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 4-Chlorbenzylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 441,7 (M + 1 für C₁₈H₁₂Cl₃N₃O₂S)

BEISPIEL 36

N-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid

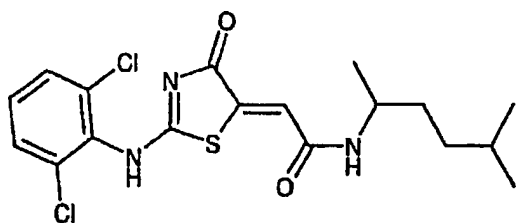


[0103] Synthese von N-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid: Die Verbindung des Beispiels 36 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 1-Benzyl-3-(methylamino)pyrrolidin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 490,4 (M + 1 für C₂₃H₂₂Cl₂N₄O₂S).

BEISPIEL 37

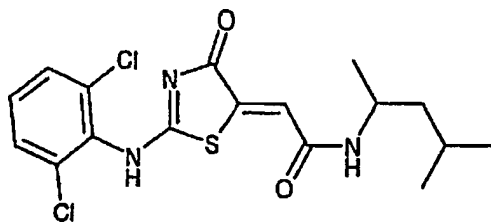
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,4-dimethylpentyl)acetamid



[0104] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,4-dimethylpentyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 37 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 1,4-Dimethylpentylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 415,4 (M + 1 für C₁₈H₂₁Cl₂N₃O₂S).

2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,3-dimethylbutyl)acetamid



[0105] Synthese von 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,3-dimethylbutyl)acetamid: Die Verbindung des Beispiels 38 wurde gemäß den Verfahren des Beispiels 16 mit der Ausnahme synthetisiert, dass 1,3-Dimethylbutylamin anstelle von 2-Methoxyethylamin eingesetzt wurde.

MS: 401,3 (M + 1 für C₁₇H₁₉Cl₂N₃O₂S).

[0106] In vitro-Enzymassay – Die cytosolische Form (hBCATc) und mitochondriale Form (hBCATm) der menschlichen verzweigtkettigen Aminosäure-Aminotransferase wurden bei 37°C in 25 mM Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7,8 analysiert. Zusätzlich wurden 2 mM DTT und 12,5 mM EDTA zu dem Analysegemisch gegeben. Ein Kupplungs-Enzymassay wurde dazu verwendet, um die Produktion von Glutamat zu verfolgen. Die Bildung von NADH aus NAD⁺ bei 340 nm wurde mit einem Ablesegerät für eine Platte mit 96 Vertiefungen der Firma Molecular Devices verfolgt. Die folgenden Komponenten wurden bei diesem gekuppelten Assay verwendet: 4 mM ADP, 1 mM NAD⁺, 750 µM L-Leucin, 500 µM α-Ketoglutarat, 10 µM Pyridoxalphosphat, 1 Einheit Glutamatdehydrogenase und 1,25 µg des entsprechenden BCAT-Enzyms. Die Hemmung durch die Verbindungen wurde dadurch bestimmt, dass verschiedene Konzentrationen zu dieser gekuppelten Assayverfahrensweise als eine DMSO-Vorratslösung bis zu einem Verhältnis von 5% V/V DMSO/Puffer zugegeben wurden. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

[0107] Enzymherstellung – Humanes BCATc wurde in BL21(DE3)-Zellen exprimiert. Eine wachsende Zellkultur wurde mit 1 mM IPTG über Nacht bei Raumtemperatur induziert. Diese Zellen wurden durch 20-minütiges Zentrifugieren bei 10.000 g gesammelt. Das überstehende Produkt wurde verworfen, und die Zellen wurden bei –80°C gelagert, bis sie benötigt wurden. Das Protein wurde durch das folgende Verfahren gereinigt. Die Zellpaste wurde in Extraktionspuffer (0,1 M Phosphat, pH 8,0, mit 0,01 M Tris-HCl und 5 mM TCEP) resuspendiert und dann auf einer French-Presse bei 1000 psi lysiert. Das Lysat wurde 15 Minuten lang bei 10.000 g zentrifugiert, und die Pellets wurden verworfen. Das überstehende Produkt wurde auf eine Hitrap-Chelatisierungssäule aufgegeben, die zuvor mit 0,1 M NiSO₄ beladen worden war, und mit 3 bis 4 Säulenvolumina Extraktionspuffer gewaschen worden war. Die Säule wurde dann mit 0,01 M Tris, pH 7,5, 10% Glycerin, 150 mM NaCl-Lösung, 5 mM TCEP für zwei Säulenvolumina gewaschen. Die Säule wurde dann weiterhin mit zwei Säulenvolumina 0,1 M Phosphat, pH 6,0, 0,01 M Tris, 10% Glycerin und 750 mM NaCl-Lösung gewaschen. Schließlich wurde die Säule mit zwei Säulenvolumina des gleichen Puffers plus 50 mM Imidazol gewaschen. Das BCAT-Enzym wurde dann mit dem gleichen Puffer, jedoch mit 350 mM Imidazol, eluiert. Das Eluierungsmittel wurde dann über Nacht gegen 10 mM Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 8,0, 10% Glycerin und 5 mM TCEP dialysiert. Das dialysierte Protein wurde dann auf eine Q-Sepharose-Säule aufgegeben und unter Verwendung eines Salzgradienten eluiert. Die aktiven Fraktionen wurden gesammelt und weiter auf einer Superose-12-Säule gereinigt, um reines BCAT-Protein zu ergeben.

TABELLE 1

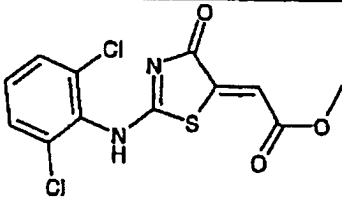
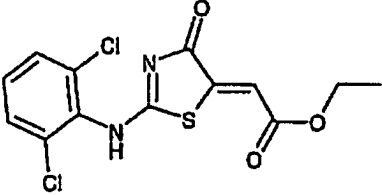
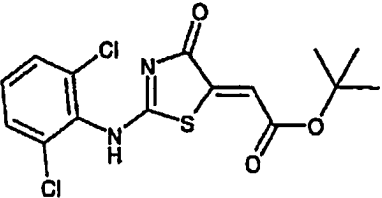
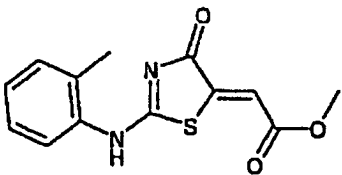
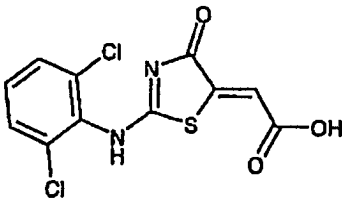
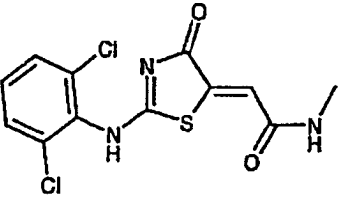
Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I ₅₀ (μM)
1		4,1
2		52,5
3		68,6, 36,9
4		43,9, 29,6
5		18,6, 13,1
6		3,1, 1,9

TABELLE 1 (Forts.)

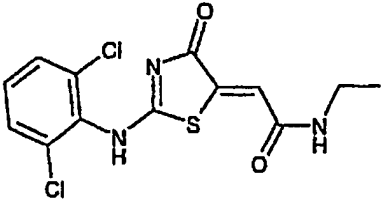
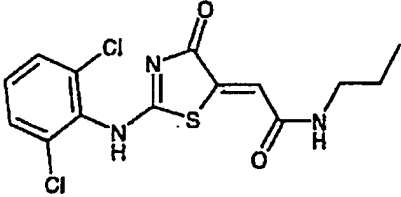
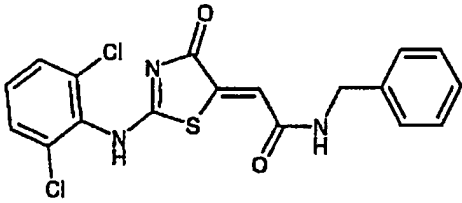
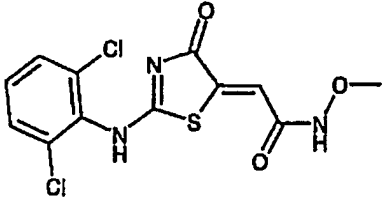
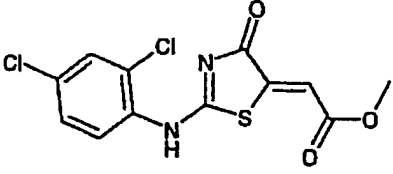
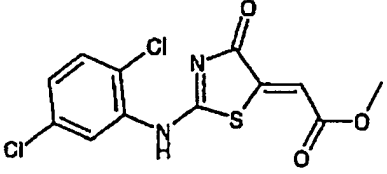
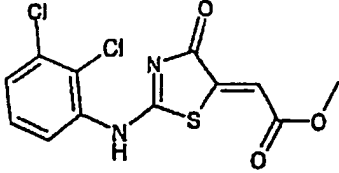
Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I ₅₀ (μM)
7		13,1, 3,15
8		35,7, 17,4
9		33, 24,0
10		31,7
11		30,1
12		27,6
13		18,7

TABELLE 1 (Forts.)

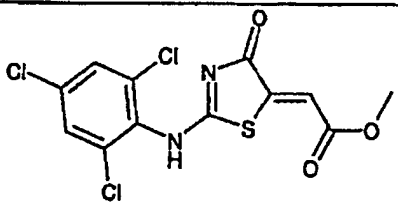
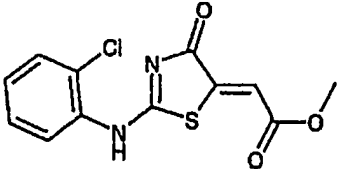
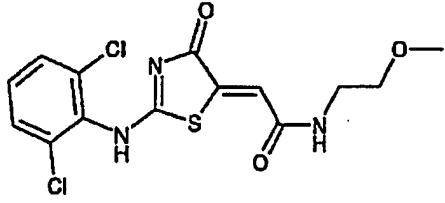
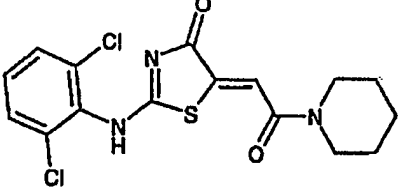
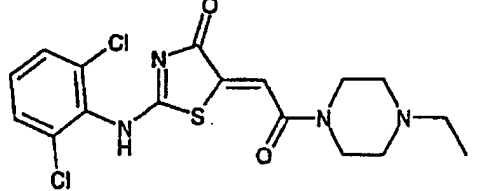
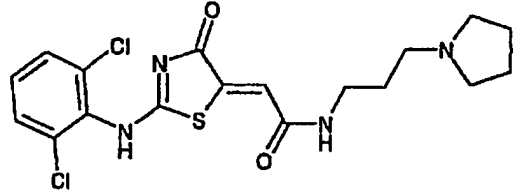
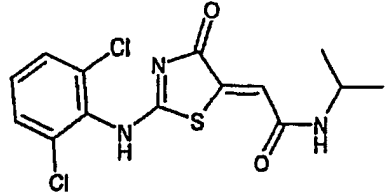
Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I ₅₀ (μM)
14		16,6
15		19,5
16		82,7
17		12,8
18		64,1
19		55,0
20		65,9

TABELLE 1 (Forts.)

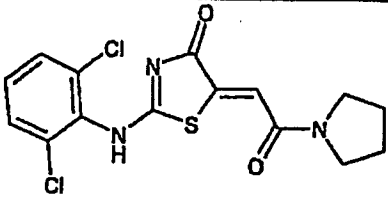
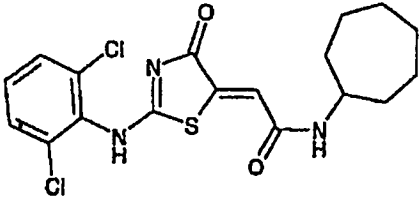
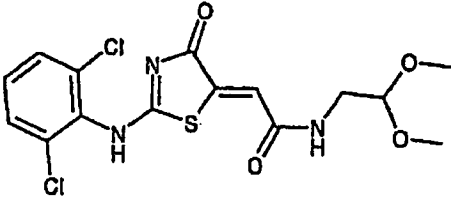
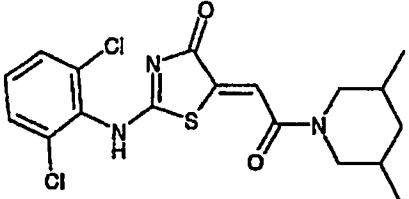
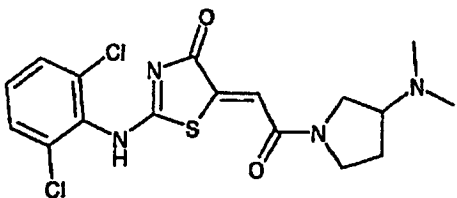
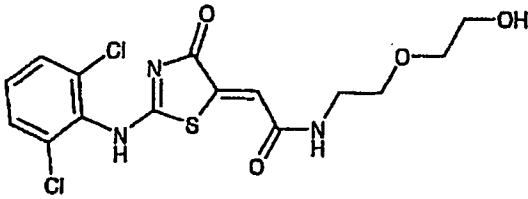
Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I_{50} (μ M)
21		13,8
22		22,6
23		39,8
24		8,97
25		65,1
26		56,3

TABELLE 1 (Forts.)

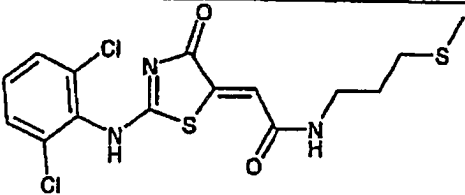
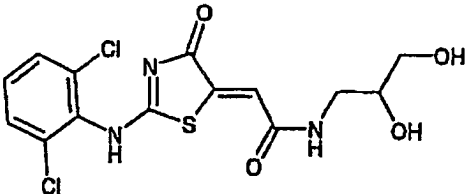
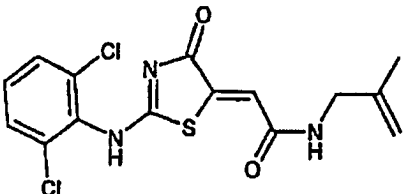
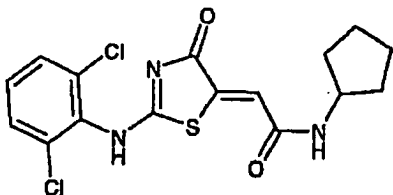
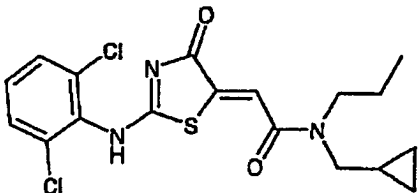
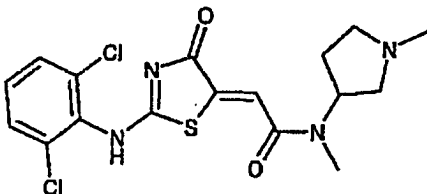
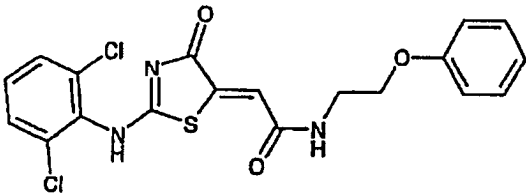
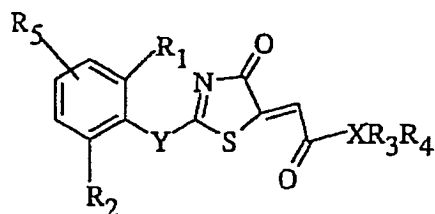
Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I ₅₀ (μM)
27		41,2
28		66,9
29		31,1
30		16,6
31		11,2
32		89,8
33		40,4

TABELLE 1 (Forts.)

Beispiel Nummer	Struktur	hBCATc I ₅₀ (μM)
34		75,6
35		Hemmung 130% @ 20 μM
36		Hemmung 29% @ 20 μM
37		Hemmung 34% @ 20 μM
38		Hemmung 33% @ 20 μM

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



I

worin:

X für N oder O steht;

Y für NH oder CH₂ steht;R₁ und R₂ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl stehen, mit der Maßgabe, dass nicht beide Gruppen R₁ und R₂ gleichzeitig Wasserstoff sein können;wenn X für N steht, dann R₃ und R₄ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, substituiertes C₃-C₁₀-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl(C₁-C₆)alkyl, substituiertes Aryl(C₁-C₆)alkyl, C₁-C₁₀-Alkoxy, substituiertes C₁-C₁₀-Alkoxy, Aryl(C₁-C₆)alkoxy oder substituiertes Aryl(C₁-C₆)alkoxy stehen; oder R₃ und R₄ zusammen mit X eine substitu-

ierte oder unsubstituierte Heterocyclylgruppe bilden;

wenn X für O steht, dann R_3 für Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, substituiertes C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl(C_1 - C_6)alkyl, substituiertes Aryl(C_1 - C_6)alkyl, C_1 - C_{10} -Alkoxy, substituiertes C_1 - C_{10} -Alkoxy, Aryl(C_1 - C_6)alkoxy oder substituiertes Aryl(C_1 - C_6)alkoxy steht und R_4 nicht vorhanden ist;

R_5 für Wasserstoff oder Halogen steht;

wobei „substituiertes Alkyl“ Polyhalogenalkyl, Perhalogenalkyl oder Alkyl, substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus

NR_6R_7 ,

Phenyl,

Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, ausgewählt aus

C_1 - C_6 -Alkyl,

C_1 - C_6 -Alkoxy,

Thio,

Thio(C_1 - C_6)alkyl,

Hydroxyl,

CO_2R_8 ,

NR_6R_7 ,

$T(CH_2)_mQR_6$ und

$T(CH_2)_mCO_2R_6$,

Thio- C_1 - C_6 -alkyl,

C_1 - C_6 -Alkoxy,

Hydroxyl,

Hydroxy(C_1 - C_{10})alkoxy,

Carboxy,

C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl,

Halogen,

Nitril

C_3 - C_{10} -Cycloalkyl und

einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, und der gegebenenfalls auf dem Stickstoffatom mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und $(CH_2)_nPh$, substituiert ist; bedeutet;

„substituiertes Cycloalkyl“ Cycloalkyl, substituiert mit einer Hydroxyl- oder Ketogruppe, bedeutet;

„Aryl“ Phenyl, Naphthyl oder Heteroaryl bedeutet;

„Heteroaryl“ eine aromatische Gruppe mit 4 bis 9 Ringgliedern, von denen 1 bis 4 unabhängig voneinander aus der Gruppe, bestehend aus O, S und N, ausgewählt sind, bedeutet;

„substituiertes Aryl“ Aryl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, ausgewählt aus

C_1 - C_6 -Alkyl,

C_1 - C_6 -Alkoxy,

Thio,

Thio(C_1 - C_6)alkyl,

Hydroxyl,

CO_2R_8 ,

NR_6R_7 ,

$T(CH_2)_mQR_6$ und

$T(CH_2)_mCO_2R_6$;

bedeutet;

„Heterocyclyl“ eine C_3 - C_{10} -Cycloalkylgruppe bedeutet, bei der 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, ausgewählt aus O, S und NR, ersetzt worden ist bzw. sind;

„substituiertes Heterocyclyl“ Heterocyclyl bedeutet, das auf Kohlenstoffatom mit einer Hydroxyl- oder Ketogruppe substituiert ist;

„Acylyl“ C_1 - C_6 -Alkanoyl, gegebenenfalls auf der Alkylgruppe substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus NR_6R_7 , CO_2H und Heterocyclyl, oder Arylcarbonyl, bedeutet;

R_6 und R_7 jeweils unabhängig voneinander aus Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, Heterocyclyl, substituiertem Heterocyclyl und Aryl(C_1 - C_6)alkyl ausgewählt sind;

R_8 aus C_1 - C_6 -Alkyl, Polyhalogen(C_1 - C_6)alkyl, Perhalogen(C_1 - C_6)alkyl und C_1 - C_6 -Alkyl, substituiert mit 1 bis 3 Gruppen, ausgewählt aus NR_6R_7 , Phenyl, Thio- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Hydroxyl, Hydroxy(C_1 - C_6)alkoxy, Carboxy, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Halogen, Nitril, C_3 - C_{10} -Cycloalkyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 Heteroatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, der gegebenenfalls auf Stickstoff mit einer Gruppe, ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl und $(CH_2)_nPh$, substituiert ist, ausgewählt ist;

R aus Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl, substituiertem C₃-C₁₀-Cycloalkyl, Aryl, Aryl(C₁-C₆)alkyl und Acyl ausgewählt ist;
 T für O, S, NR₆, N(O)R₆ oder CR₆R₇ steht;
 Q für O, S, NR₇ oder N(O)R₇ steht;
 m eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist; und
 n den Wert 1, 2 oder 3 hat,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, Ester oder Amid davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Aryl Phenyl ist und substituiertes Aryl Phenyl, substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Thio, Thio(C₁-C₆)alkyl, Hydroxyl, CO₂R₈, NR₆R₇, T(CH₂)_mQR₆ und T(CH₂)_mCO₂R₆, ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R₅ für Wasserstoff steht.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 3, wobei R₁ für Cl steht.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei R₁ und R₂ für Cl stehen.

6. Verbindung nach Anspruch 4 oder Anspruch 5, wobei X für O steht.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₃ für C₁-C₁₀-Alkyl steht.

8. Verbindung nach Anspruch 4 oder Anspruch 5, wobei X für N steht.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei R₃ für C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht und R₄ für Wasserstoff oder C₁-C₁₀-Alkyl steht oder R₃ und R₄ zusammen mit X einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- oder N-(C₁-C₆-Alkyl)piperazin-Ring bilden.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei R₃ für C₁-C₁₀-Alkyl steht und R₄ für Wasserstoff steht.

11. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus:

[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäureethylester;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure-tert.-butylester;
 [2-(2-Methylphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäure;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-ethylacetamid;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-benzylacetamid;
 [2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methoxyacetamid;
 [2-(2,4-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,5-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,3-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2,4,6-Trichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 [2-(2-Chlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]essigsäuremethylester;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methoxyethyl)acetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-piperidin-1-ylethyliden)-thiazol-4-on;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]-thiazol-4-on;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-isopropylacetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyliden)-thiazol-4-on;
 N-Cycloheptyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,2-dimethoxyethyl)acetamid;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]-thiazol-4-on;
 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-5-[2-(3-dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyliden]-thiazol-4-on;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(3-methylsulfanylpropyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2,3-dihydroxypropyl)acetamid;
 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-methylallyl)acetamid;

N-Cyclopentyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
N-Cyclopropylmethyl-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-propylacetamid;
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)acetamid;
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methyl-N-(8-methylaminooctyl)acetamid;
N-(4-Chlorbenzyl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]acetamid;
N-(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)-2-[2-(2,6-dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-methylacetamid;
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,4-dimethylpentyl)acetamid; und
2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(1,3-dimethylbutyl)acetamid.

12. 2-[2-(2,6-Dichlorphenylamino)-4-oxo-4H-thiazol-5-yliden]-N-(2-phenoxyethyl)acetamid.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung als Arzneimittel.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

15. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von neuronalem Verlust, der mit Schlaganfall, Ischämie, ZNS-Trauma, Hypoglykämie oder chirurgischen Eingriffen verbunden ist, oder zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen oder zur Behandlung oder Prophylaxe der nachteiligen Konsequenzen von einer Überstimulierung von exzitatorischen Aminosäuren oder zur Behandlung von Angstzuständen, Psychosen, Glaukom, CMV-Retinitis, diabetischer Retinopathie, Harninkontinenz, Migräne-Kopfschmerzen, Konvulsionen, einen durch Aminoglykosid-Antibiotika hervorgerufenen Hörverlust, Parkinson'sche-Krankheit, chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen oder zur Induzierung einer Anästhesie, einer Opioid-Toleranz oder einem Opioid-Entzug oder zur Verstärkung des Wahrnehmungsvermögens.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Hemmung der von einer verzweigtkettigen Aminosäure abhängigen Aminotransferasen in einem Patienten.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen