



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 04 046 T2 2006.01.19**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 448 553 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 04 046.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/31678**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 800 473.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/029247**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.10.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **10.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.05.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 401/12 (2006.01)**

**C07D 471/04 (2006.01)**

**C07D 403/12 (2006.01)**

**C07D 409/14 (2006.01)**

**A61K 31/38 (2006.01)**

**A61K 31/415 (2006.01)**

**A61K 31/47 (2006.01)**

**A61K 31/44 (2006.01)**

**A61K 31/435 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**327019 P 04.10.2001 US**

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

**BOEHMERT & BOEHMERT, 80336 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:

**SUI, Zhihua, Flemington, US; MACIELAG, Mark,  
Branchburg, US; LANTER, James C.,  
Hillsborough, US**

(54) Bezeichnung: **N-HETEROCYCLYLHYDRAZIDE ALS NEUROTROPHE MITTEL**

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 bezieht sich auf bestimmte neue N-heterozyklische Hydrazide, welche eine neurotrophische Aktivität haben. Diese Verbindungen sind zusammen mit ähnlichen Zusammensetzungen und Methoden verwendbar in der Behandlung und Prävention von neuronalen Funktionsstörungen, wie zum Beispiel die Parkinson Erkrankung, Alzheimersche Erkrankung, Schlaganfall, Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, diabetische Neuropathie und die Bell-Lähmung.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Neurodegenerative Erkrankungen stellen überall auf der Welt eine große Bedrohung der öffentlichen Gesundheit dar. Eine der meist gravierendsten von diesen ist die Alzheimersche Erkrankung (AD), eine bedeutende Ursache von Demenz bei älteren Menschen und die vierthäufigste medizinische Ursache von Sterbefällen in den Vereinigten Staaten. In den Vereinigten Staaten wird geschätzt, daß AD zwei bis drei Millionen der Gesamtindividuen plagt und mehr als 5% der Population über einem Alter von 65. Obwohl die genaue Ätiologie von AD noch zu bestimmen verbleibt, wird die Erkrankung durch das Vorhandensein von einer großen Anzahl von amyloiden Plaques und neurofibrillären Gewirr in Regionen des Gehirns, welche in kognitive Funktionen involviert sind, und der Degeneration von cholinergen Neuronen, die von dem basalen Vorderhirn zu kortikalen und hippokampalen Regionen verlaufen, charakterisiert. Derzeit gibt es keine effektiven Therapien für AD (Brinton, R. D. und Yamazaki, R. S., Pharm. Res., 1998, 15: 386–98).

**[0003]** Ähnlich wie AD ist die Parkinson Erkrankung (PD) eine fortschreitende degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (CNS). Die Standardhäufigkeit dieser Erkrankung ist ungefähr 2% in der Allgemeinbevölkerung. In PD führt die Degeneration von den dopaminergen Neuronen von der Substantia Nigra zu einer Abnahme von den Mengen an Dopamin in Gehirnregionen, welche die gesteuerte Bewegung kontrollieren, dem Corpus Striatum. Deswegen lag der Fokus der Standardbehandlungen auf der Verabreichung von Mitteln, wie L-Dopa und Bromocriptin, welche die Mengen an Dopamin in den betroffenen Regionen von dem Gehirn auffüllen. Dopaminerge Kuren verlieren ihre Wirksamkeit, wie auch immer, da die Nervenzellen weiter sterben, und die Erkrankung fortschreitet. Zur gleichen Zeit entwickelt sich der unwillkürliche Tremor, der in frühen Stadien von PD beobachtet wird, zu Perioden schwieriger Bewegung und schließlich zur Immobilität. Daher wird aktiv über alternative Therapien nachgedacht (Pahwa, R. und Koller, W. C., Drugs Today, 1998, 34: 95–105).

**[0004]** Auch die neurodegenerativen Erkrankungen von dem somatosensorischen Nervensystem bilden eine Klasse von lähmenden und potentiell tödlichen Zuständen. Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine fatale Erkrankung, die durch eine fortschreitende Degeneration der oberen und untern motorischen Neuronen charakterisiert ist. Obwohl die genaue Ätiologie von ALS unbekannt ist, schlagen weitverbreitete Theorien vor, daß eine Exzitotoxizität und/oder oxidativer Streß mitwirkende Faktoren sind. Riluzol ist das erste genehmigte und verkaufte Arzneimittel für ALS. Es hat antiexzitotoxische Eigenschaften und es wurde gezeigt, daß es die Überlebensrate von ALS-Patienten erhöht. Dennoch ist das Arzneimittel kein Heilmittel und klinische Studien von alternativen Mitteln werden zur Zeit durchgeführt (Louvel, E., Hugon, J. und Doble, A., Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18: 196–203).

**[0005]** Periphere Neuropathien sind sekundär zu einer Anzahl von metabolischen und vaskulären Zuständen. Insbesondere leiden ungefähr 30% der Patienten mit Diabetes Mellitus an einigen Formen der peripheren Neuropathie, welche die kleinen myelierten Fasern betreffen können, was einen Verlust des Schmerz- und Temperaturempfindens verursacht, oder die großen Fasern, was motorische oder somatosensorische Defekte verursacht. Der pharmakotherapeutische Eingriff tendiert dazu, symptomatisch zu sein, und der beste Ansatz für die Behandlung und Prävention bleibt die Erhaltung von normalen Blutglukosemengen durch Diät und Insulinverabreichung (Biessels, G. J. und Van Dam, P. S., Neurosci. Res. Commun., 1997, 20: 1–10).

**[0006]** Eine beträchtliche Menge an Beweisen deutet darauf hin, daß Mängel an Mengen von bestimmten proteinösen Wachstumsfaktoren oder neurotrophischen Faktoren eine pathoätiologische Schlüsselrolle in sowohl den peripheren und zentralen neurodegenerativen Erkrankungen spielen können (Tomlinson et al., Diabetes, 1997, 46 (suppl 2): S43–S49; Hamilton, G. S., Chem. Ind., (London) 1998, 4: 127–132; Louvel et al., Trends Pharmacol. Sci., 1997, 18: 196–203; Ebadi et al., Neurochem. Int., 1997, 30: 347–374).

**[0007]** Diese neurotrophischen Faktoren können in zwei strukturelle Klassen eingeteilt werden: 1) den Neurotrophen, einschließlich dem Nervenwachstumsfaktor (nerve growth factor (NGF)); von Gliazellen erhalte-

nen neurotrophische Wachstumsfaktoren (glial cell-derived neurotrophic growth factor (GDNF)); gehirnabgeleitete neurotrophische Faktoren (brainderived neurotrophic factor (BDNF)); Neurotrophin 3 (NR-3); Neurotrophin 4/5 (NT-4/5); Neurotrophin 2 (NT-2); und ciliare neurotrophische Faktoren (ciliary neurotrophic factor (CNTF)), welche zu der Zytokinfamilie an Molekülen in Beziehung stehen. Alle neurotrophischen Faktoren fördern das Auswachsen von Neuriten, induzieren die Differenzierung und supprimieren den programmierten Zelltod oder Apoptose in bestimmten Subpopulationen von peripheren und zentralen Neuronen. Zum Beispiel übt NGF trophische Effekte auf sympathische und sensorische Neuronen von dem dorsalen Hauptganglion und den cholinergen Neuronen von dem medialen Septum im CNS aus, was auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit in AD hindeutet. CNTF zeigt trophischen Einfluss auf einen breiten Querschnitt von Neuronen, einschließlich parasympathischen, sensorischen, sympathischen, motorischen, zerebellaren, hippokampalen und septalen Neuronen. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, daß CNTF teilweise die Atrophie von der quergestreiften Muskulatur nach der Entstehung von Nervenlesionen verhindert, aber keinen Effekt auf die innervierten Muskeln hat, was anzeigt, daß CNTF im wesentlichen in pathologischen Zuständen wirksam ist. Als Ergebnis wird CNTF derzeit auf seine Effekte in muskuloskeletalen Erkrankungen, wie ALS, beurteilt.

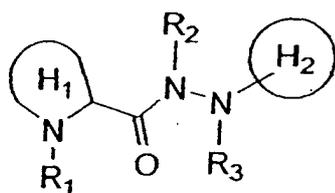
**[0008]** Die klinische Verwendbarkeit von proteinösen neurotrophischen Mitteln wird stark durch ihre limitierte Bioverfügbarkeit behindert, insbesondere im CNS. Dies erfordert die Verabreichung von diesen Mitteln direkt in das Gehirn, um einen therapeutischen Effekt zu induzieren. Die direkte Einführung von Mitteln in das Gehirn ist eine relativ gefährliche und mühsame Art der Verabreichung.

**[0009]** Proteinbasierte Verbindungen, die derzeit als neurotrophische Mittel im klinischen Gebrauch sind, können nicht oral verabreicht werden und zeigen andererseits nur eine geringe Bioverfügbarkeit, mit Ausnahme, wenn sie intracerebroventrikular, "ICV", bei einer CNS-Indikation oder intravenös bei einer peripheren Nervendysfunktion, wie zum Beispiel diabetische Neuropathie oder Bell-Lähmung verabreicht werden. Entsprechend besteht ein deutliches Bedürfnis für bioverfügbare kleine Moleküle, Mimetika von neurotrophischen Faktoren, die oral bioverfügbar sind und leicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.

**[0010]** Große Anstrengungen wurden unternommen, um kleine Moleküle zu identifizieren, welche neurotrophische Aktivität haben, aber all diese Verbindungen, von denen bisher berichtet wurde, sind strukturell unähnlich zu N-Heterozyklylhydraziden.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0011]** Diese Erfindung stellt neue N-Heterozyklylhydrazide bereit, welche überraschend eine neurotrophische Aktivität aufweisen. Durch in vitro- und in vivo-Assays, die nachstehend beschrieben werden, wurde bewiesen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, wie in Formel I gezeigt, diese biologischen Aktivitäten haben:



I

oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon, wobei

H<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem 4-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 3 Ringkohlenstoffatome hat, einem 5-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 0 bis 1 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N, und einem 6- oder 7-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 0, 1 oder 2 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N; H<sub>2</sub> ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Harnstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterozyklyl, -C(O)R, -C(O)-C(O)R, -SO<sub>2</sub>R und -P(O)(OR')(OR''), worin R, R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterozyklyl und

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl sind.

**[0012]** Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, welche die derzeitigen Verbindungen und einen pharmazeutischen verträglichen Träger, als auch ähnliche synthetische Methoden bereitstellt.

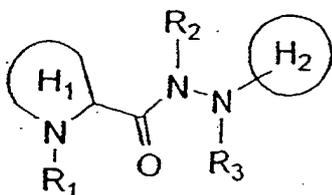
**[0013]** Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung eines Subjekts, welches an einem Zustand leidet, der durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, die durch Krankheiten oder Trauma verursacht sind, zur Verfügung.

**[0014]** Diese Erfindung stellt weiterhin die Verwendung von einer Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikamentes zur Verhinderung des Ausbruchs einer Erkrankung, die durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, welche durch Krankheit oder Trauma verursacht wird, in einem Subjekt, zur Verfügung.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0015]** Diese Erfindung stellt neue Triazepinverbindungen zur Verfügung, welche überraschend neurotrophische Aktivität aufweisen. Diese Verbindungen sind, zusammen mit ähnlichen pharmazeutischen Zusammensetzungen und Methoden, in der Behandlung und Prävention von neuronalen Erkrankungen verwendbar, einschließlich, zum Beispiel, der Parkinson Erkrankung, der Alzheimerschen Erkrankung, dem Schlaganfall, Multipler Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, diabetische Neuropathie oder Bell-Lähmung. Sie sind auch in der Behandlung von Erkrankungen verwendbar, welche durch Verletzungen des Gehirns, des Rückenmarks oder peripherer Nerven verursacht werden.

**[0016]** Insbesondere stellt diese Erfindung eine Verbindung der Formel I zur Verfügung



I

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, wobei

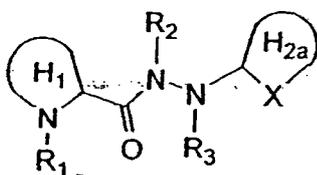
H<sub>1</sub>, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem 4-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 3 Ringkohlenstoffatome hat, einem 5-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 0 bis 1 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N, und einem 6- oder 7-gliedrigen Stickstoffhaltenden Heterozyklyl, das 0, 1 oder 2 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N;

H<sub>2</sub> ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Harnstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterozyklyl, -C(O)R, -C(O)-C(O)R, -SO<sub>2</sub>R und -P(O)(OR')(OR''), worin R, R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Alkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterozyklyl und

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl sind.

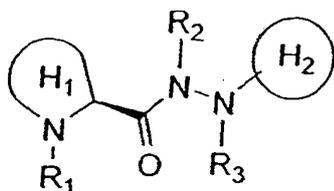
**[0017]** Insbesondere stellt diese Erfindung eine Verbindung der Formel Ia zur Verfügung,



Ia

wobei H<sub>2a</sub> ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ist, wobei X ein Heteroatom ist, ausgewählt aus O, S und N und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und H<sub>1</sub> wie oben beschrieben sind.

**[0018]** Noch spezieller stellt diese Erfindung eine Verbindung der Formel Ib zur Verfügung,



Ib

wobei  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $H_1$  und  $H_2$  wie oben beschrieben sind.

**[0019]** In einer Ausführungsform der vorliegenden Verbindung ist  $R_1$  ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  $-C(O)R$ ,  $-C(O)-C(O)R$  und  $-SO_2R$ , wobei  $R$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Zyκλοalkyl und  $C_4-C_{10}$  unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl. In einer anderen Ausführungsform ist  $H_2$  ein Pyridin. In einer noch anderen Ausführungsform sind  $R_2$  und  $R_3$  unabhängig voneinander  $C_1-C_5$  Alkyl. In einer noch weiteren Ausführungsform ist  $R_1$  ausgewählt aus  $C_4-C_{10}$  Alkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterozyklyl.

**[0020]** Wenn nicht anders definiert, bezieht sich der Begriff "Alkyl" auf einen unverzweigten, verzweigten oder zyklischen Substituenten, ausschließlich bestehend aus Kohlenstoff und H mit oder ohne Sättigung, wahlweise substituiert mit einer oder mehreren unabhängigen Gruppen einschließlich, aber nicht beschränkt auf diese, Halogen, OH, Amino, Alkoxy, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Heterozyklyl und substituiertes Heterozyklyl. Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich auf O-Alkyl, wobei Alkyl wie oben definiert ist. Der Begriff "Halo" oder "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Jod.

**[0021]** Der Begriff "Aryl" oder "aromatischer Ring" bezieht sich auf einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, welcher ein 6-Elektronen-delokalisiertes konjugiertes pi-Bindungssystem enthält, wie zum Beispiel Phenyl, Furanyl und Pyrrolyl. Der Begriff "Aryl" oder "aromatischer Ring" umfaßt mono und fusionierte aromatische Ringe, wie zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, Diphenyl, Fluorphenyl, Difluorphenyl, Benzyl, Benzoyloxyphenyl, Karboethoxyphenyl, Azetylphenyl, Ethoxyphenyl, Phenoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Carboxyphenyl, Trifluormethylphenyl, Methoxyethylphenyl, Azetamidophenyl, Toloyl, Xylyl, Dimethylcarbamyphenyl und Ähnlichem. Das Symbol "Ph" bezieht sich auf Phenyl.

**[0022]** Der Begriff "Heteroaryl", wie hierin verwendet, steht für ein stabiles 5- oder 6-gliedriges monozyklisches oder bityklisches aromatisches Ringsystem, welches aus Kohlenstoffatomen besteht und aus 1 bis 3 Heteroatomen ausgewählt aus N, O und S. Die Heteroarylgruppe kann an jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom gebunden sein, das in der Bildung einer stabilen Struktur resultiert. Beispiele von Heteroarylgruppen umfassen, sind aber nicht limitiert auf diese, Pyridinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Thiophenyl, Furanyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Triazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranlyl, Benzothienyl, Benzisoxazolyl, Benzoxazolyl, Benzopyrazolyl, Indolyl, Benzothiazolyl, Benzothiadiazolyl, Benzotriazolyl oder Quinolinylyl.

**[0023]** Wenn nicht anders spezifiziert, können Aryl oder Heteroaryl durch eine bis drei unabhängige Gruppen, wie zum Beispiel Halogen, Aryl, Heteroaryl, OH, CN, Mercapto, Nitro,  $C_{1-10}$ -Alkyl, Halo- $C_{1-10}$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $C_{1-10}$ -Alkoxy,  $C_{1-10}$ -Alkylthio, Amino,  $C_{1-10}$ -Alkyl-Amino, Di( $C_1-C_8$ -Alkyl)-amino, Arylamino, Nitro, Formyl Carboxyl, Alkoxy-carbonyl,  $C_{1-10}$ -Alkyl-CO-O-,  $C_{1-10}$ -Alkyl-CO-NH- und Carboxamid substituiert sein. Das substituierte Heteroaryl kann auch mit einem substituierten Aryl oder einem zweiten substituierten Heteroaryl substituiert sein, um, zum Beispiel, ein 2-Phenylpyrimidin oder ein 2-(Pyrid-4-yl)pyrimidin und ähnliches zu ergeben. Wenn nicht anders spezifiziert, umfassen die Begriffe "substituiertes Aryl" und "substituiertes Heteroaryl" Aryle und Heteroaryle, die mit einem oder mehreren 3- bis 8-gliedrigen Zyκλοalkyl oder 5- bis 7-gliedrigen Ringsystemen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl und Heterozyklyl, fusioniert sind.

**[0024]** "Heterozyklyl" oder "Heteroring" ist ein 3- bis 8-gliedriges gesättigtes oder teilweise gesättigtes, einzelnes oder fusioniertes Ringsystem, welches aus Kohlenstoffatomen besteht und aus einem bis vier Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S. Wenn nicht anders spezifiziert, kann die Heterozyklylgruppe an jedes Heteroatom oder Kohlenstoffatom angefügt sein, was in der Bildung einer stabilen Struktur resultiert. Beispiele von Heterozyklylgruppen umfassen, sind aber nicht limitiert auf diese, Pyridin, Pyrimidin, Oxazolin, Pyrrol, Imidazol, Morpholin, Furan, Indol, Benzofuran, Pyrozol, Pyrrolidin, Piperidin und Benzimidazol. Das "Heterozyklyl" oder der "Heteroring" kann mit einer oder mehreren unabhängigen Gruppen substituiert sein, umfassend, aber nicht limitiert auf diese, H, Halogen, Oxo, OH,  $C_1-C_{10}$  Alkyl,  $CF_3$ , Amino und Alkoxy. Wenn nicht anders definiert, umfassen substituierte Heterozyklyle Heteroaryl, fusioniert mit einem oder mehreren 3- bis 8-gliedrigen Zyκλο-

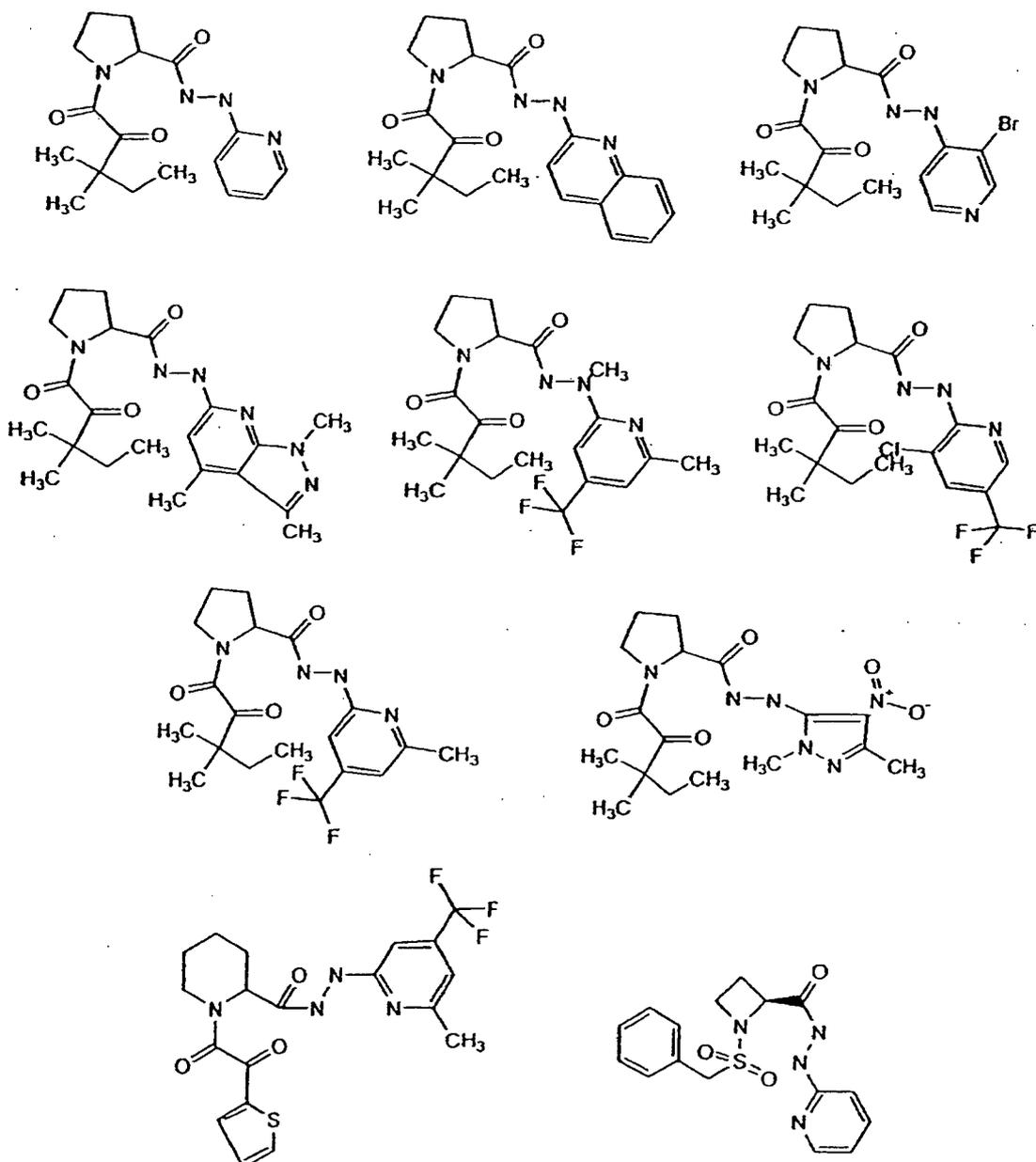
alkyl oder 5- bis 7-gliedrigen Ringsystemen ausgewählt aus Aryl, Heteroaryl und Heterozyklyl.

**[0025]** Die vorliegenden Verbindungen können isoliert werden und als freie Basen verwendet werden. Sie können auch isoliert werden und als pharmazeutisch verträgliche Salze verwendet werden. Der Ausdruck "pharmazeutisch verträgliches Salz" kennzeichnet Salze von den freien Basen, welche die erwünschte pharmakologische Aktivität von der freien Base aufweisen und welche weder biologisch noch anderweitig unerwünscht sind. Diese Salze können von anorganischen und organischen Säuren erhalten werden. Beispiele von anorganischen Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Beispiele von organischen Säuren sind Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Maleinsäure, Maieinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Oxasäure, Pamoasäure, Saccharinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methylsulfonsäure, Salizylsäure, Hydroethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Napthalensulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Zyklohexansulfaminsäure und Ähnliche. Wahlweise bezeichnet "pharmazeutisch verträgliches Salz" Salze von den freien Säuren, welche die erwünschte pharmakologische Aktivität von den freien Säuren aufweisen und welche weder biologisch noch anders unerwünscht sind. Diese Salze können von einem Metallion oder einer organischen Base, wie zum Beispiel Li, Na, K, NH<sub>4</sub> und Ähnlichem erhalten werden.

**[0026]** Wo die Verbindungen gemäß dieser Erfindung eine oder mehrere stereogene Zentren haben, ist es selbstverständlich, daß alle möglichen optischen Isomere, Antipoden, Enantiomere und Diastereomere, welche von den zusätzlichen stereogenen Zentren resultieren, die in optischen Antipoden, Razematen und raze-mischen Gemischen davon existieren können, auch Teil dieser Erfindung sind. Die Antipoden können durch dem Fachmann bekannte Methoden getrennt werden, wie zum Beispiel, beispielsweise fraktionierte Rekristal-lisation von diastereomeren Salzen von enantiomerisch reinen Säuren. Wahlweise können die Antipoden durch Chromatographie in einer Säule vom Pirkle-Typ getrennt werden.

**[0027]** Einige von den kristallinen Formen der Verbindungen können als Polymorphe existieren und als solche sind sie dazu vorgesehen, in der vorliegenden Erfindung inbegriffen zu sein. Darüber hinaus können einige der Verbindungen Solvate mit Wasser bilden (d. h., Hydrate) oder gebräuchliche organische Lösemittel, und als solche Lösemittel sind sie bestimmt, im Umfang der vorliegenden Erfindung umfaßt zu sein.

**[0028]** Die folgenden Verbindungen sind beispielhaft für die vorliegende Erfindung:



**[0029]** In einer Ausführungsform ist die Verbindung der Erfindung ausgewählt aus: 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-pentanoyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure N'-pyridin-2-yl-hydrazid; 1-(2-oxo-2-Thiophen-2-yl-azetyl)pipe-ridin-2-Carbonsäure N'-(6-Methyl-4-trifluormethylpyridin-2-yl)-hydrazid; und 2-Azetidincarbonsäure, 1-[(Phenylmethyl)sulfonyl]-, 2-(2-Pyridinyl)hydrazid, (2S)-.

**[0030]** Diese Erfindung stellt auch eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, welche die vor-liegenden Verbindungen und einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff umfaßt.

**[0031]** Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die Verbindung der vorliegenden Erfindung als Wirk-stoff im bekannten Beisatz mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthalten, können gemäß herkömmlicher pharmazeutischer Techniken hergestellt werden. Der Trägerstoff kann eine breite Vielfalt an Formen anneh-men, in Abhängigkeit von der Form der Herstellung, die erwünscht ist für die Verabreichung, wie zum Beispiel die topische Verabreichung und die systemische Verabreichung, einschließlich, aber nicht limitiert, auf diese, intravenöse Infusion, oral, nasal oder parenteral. In der Herstellung der Verbindungen in oraler Dosierungsform können jede der üblichen pharmazeutischen Trägerstoffe verwendet werden, wie zum Beispiel Wasser, Glyze-rin, Glykol, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsmittel, färbende Mittel, Sirup und Ähnlichem im Fall der Oral-Flüssigkeitsherstellung (zum Beispiel Suspensionen, Elixiere und Lösungen); oder Trägerstoffe, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Methylzellulose, Magnesiumstearat, Dikalziumphosphat, Mannitol und Ähnlichem im Fall der Oral-Feststoffherstellung (zum Beispiel Puder, Kapseln und Tabletten). Alle Inhaltsstoffe können mit Disingredientien, Verdünnungsmittel, granulierenden Mitteln, Gleitmitteln, Bindemitteln und Ähnlichem wie er-forderlich gemischt werden, indem herkömmliche, dem Fachmann bekannte Techniken der Herstellung von

Dosierungsformen verwendet werden.

**[0032]** Die bevorzugte Art der Verabreichung ist die orale Verabreichung. Aufgrund der Leichtigkeit dieser Verabreichung repräsentieren Tabletten und Kapseln eine vorteilhafte Form der oralen Dosierungseinheit, in welchem Falle feste pharmazeutische Trägerstoffe offensichtlich verwendet werden. Wenn erwünscht, können die Tabletten durch Standardtechniken Zucker beschichtet oder enterisch beschichtet sein. Für Parenterale wird der Trägerstoff üblicherweise steriles Wasser umfassen, obwohl andere Inhaltsstoffe umfaßt sein können, zum Beispiel, um die Löslichkeit zu verbessern oder für Konservierungszwecke. Injizierbare Suspensionen können auch hergestellt werden, in welchem Fall geeignete liquide Trägerstoffe, Suspensionsmittel und Ähnliches verwendet werden können.

**[0033]** Die Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Stimulierung neuronalen Wachstums zur Verfügung, welches das Kontaktieren von Neuronen mit einer wirksamen Menge von der vorliegenden Erfindung umfaßt. Der Schritt des Kontaktierens kann, zum Beispiel, in vitro, ex vivo oder in vivo durchgeführt werden.

**[0034]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung stimulieren neuronales Wachstum. Somit stellt die Erfindung weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikamentes für die Behandlung eines Subjektes, das an einer Krankheit leidet, die durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, welche durch Krankheit oder Trauma verursacht wird, zur Verfügung. Wie hierin verwendet, umfaßt der Begriff "Subjekt", ohne Limitierung, jedes Tier oder künstlich modifiziertes Tier. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Subjekt ein Mensch.

**[0035]** In einer Ausführungsform wird die zu behandelnde Funktionsstörung durch eine Krankheit verursacht und ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Parkinson Erkrankung, der Alzheimerschen Erkrankung, Schlaganfall, Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, periphere Neuropathie und Bell-Lähmung. In einer weiteren Ausführungsform wird die zu Erkrankung, die behandelt wird, durch eine Verletzung des Gehirns, des Rückenmarks oder peripherer Nerven verursacht.

**[0036]** Die Erfindung stellt weiterhin die Verwendung einer Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikamentes zur Verhinderung des Ausbruchs einer Erkrankung in einem Subjekt, die durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, welche durch Krankheit oder Trauma verursacht wird, zur Verfügung.

**[0037]** In einer Ausführungsform ist der Zustand ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus der Parkinson Erkrankung, der Alzheimerschen Erkrankung, Schlaganfall, Multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, periphere Neuropathie und Bell-Lähmung. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Zustand die Alzheimersche Erkrankung.

**[0038]** Wie hierin verwendet, bedeutet "Behandlung" einer Funktionsstörung die Eliminierung, Reduktion, Limitierung oder auf eine andere Art und Weise Verbesserung der Ursache und/oder Effekte davon. "Verhinderung" des Ausbruchs einer Funktionsstörung bedeutet Verhinderung, Verzögerung oder Verminderung der Wahrscheinlichkeit eines solchen Ausbruchs. Gleichermaßen sind "therapeutisch wirksame" und "prophylaktisch wirksame" Mengen, Mengen, welche jeweils die Behandlung und Inhibition von einer Erkrankung erlauben.

**[0039]** Verfahren für die Bestimmung therapeutisch und prophylaktisch wirksamer Mengen für die vorliegenden pharmazeutischen Zusammensetzungen sind auf dem Fachgebiet bekannt. Die wirksame Menge für die Verabreichung der pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Menschen, zum Beispiel, kann mathematisch aus den Ergebnissen von Tierstudien bestimmt werden.

**[0040]** In einer Ausführungsform reicht die orale Dosis der vorliegenden Verbindungen von 0,01 bis 200 mg/kg, täglich. In einer weiteren Ausführungsform reichen die oralen Mengen von 0,1 bis 50 mg/kg täglich und in einer noch weiteren Ausführungsform von 1 bis 30 mg/kg täglich. Die Infusionsdosis kann zum Beispiel von 1,0 bis  $1,0 \times 10^4$  µg/kg/min der vorliegenden Verbindung reichen, vermischt mit einem pharmazeutischen Trägerstoff, über eine Dauer, welche von einigen Minuten bis zu einigen Tagen reicht. Für die topische Verabreichung kann die vorliegende Verbindung mit einem pharmazeutischen Trägerstoff zu einer Konzentration von, zum Beispiel, 0,1 bis 10% von dem Arzneimittel zum Vehikel gemischt werden.

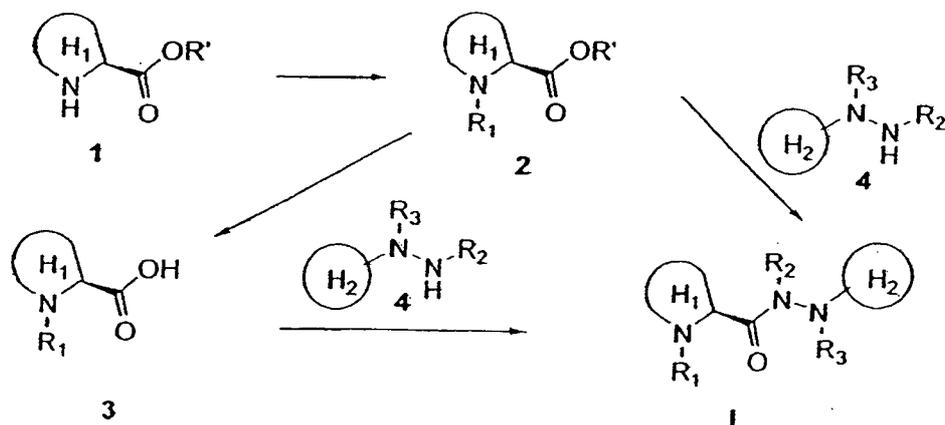
**[0041]** Schließlich stellt die Erfindung Verfahren zur Herstellung der vorliegenden Verbindungen zur Verfügung. Diese Verbindungen können, wie unten gezeigt, aus leicht erhältlichen Anfangsmaterialien und/oder Zwischenprodukten, in Anlehnung an auf dem Fachgebiet gut bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0042] Diese Erfindung wird besser verständlich durch Bezugnahme auf die experimentellen Detailinformationen, welche folgen, aber jene Fachpersonen werden leicht verstehen, daß diese nur zur Veranschaulichung der Erfindung dienen, wie sie noch weiter in den Ansprüchen beschrieben wurde, welche danach folgen.

### Experimentelle Ausführungen

#### A. Schemata und Synthesen

[0043] Die Synthese der beanspruchten Verbindungen ist in Schema I zusammengefaßt, wobei  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R$ ,  $R'$  und  $R''$  wie hierin beschrieben sind.



Schema I

[0044] Wenn  $R_1$  Harnstoff ist, wird die Verbindung 1 mit einem entsprechenden substituiereten Isozyanat in einem organischen Lösemittel, bevorzugt DCM (Dichlormethan), THF (Tetrahydrofuran) oder DMF (N,N-Dimethylformamid), bei einer Temperatur bevorzugt zwischen  $-78$  bis  $120^\circ\text{C}$  reagiert, um Verbindung 2 zu ergeben. Wenn  $R_1$  ein Alkyl oder ein Heterozykl ist, wird die Verbindung 1 mit einem entsprechenden Halogenid, Tosylat, Mesylat oder ähnlichem in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel DMF, DMSO (Dimethylsulfoxid) oder Azeton in Gegenwart einer Base, wie zum Beispiel TEA (Triethylamin), DIEA (Diisopropylethylamin) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bei einer Temperatur bevorzugt zwischen  $10$  bis  $150^\circ\text{C}$  reagiert. Wenn  $R_1$  ein Aryl oder Heteroaryl ist, wird die Verbindung 1 mit einem entsprechenden Halid, Tosylat, Mesylat oder Ähnlichem in Gegenwart von einem organometallischen Katalysator, wie zum Beispiel  $\text{Pd}(\text{Ac})_2$  und  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (dba: Dibenzylidenazeton) und einer Base, wie zum Beispiel TEA, DIEA und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel THF, DMF und DCM bei einer Temperatur bevorzugt zwischen  $0$  bis  $150^\circ\text{C}$  reagiert. Wenn  $R_1$  ein Pyridin, ein Pyrimidin oder ein anderer elektronendefizienter Heterozyklus ist, kann die Reaktion in Abwesenheit von dem organometallischen Katalysator ausgeführt werden. Wenn  $R_1$   $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}$  ist, wird die Verbindung 1 mit einer entsprechenden Carboxylsäure in der Gegenwart von einem verbindenden Reagens, wie zum Beispiel DCC (Dicyklohexylcarbodiimid) und PyBrop (Bromo-tris-pyrrolidon-phosphonium Hexafluorosphat) in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel DCM, THF und DMF bei einer Temperatur bevorzugt zwischen  $0$  bis  $80^\circ\text{C}$  reagiert. Die Verbindung 1 kann mit einem sauren Halogenid von  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}$  und  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$  in der Gegenwart von einer Base, wie zum Beispiel TEA, DIEA und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel DCM, THF und DMF reagiert werden, um 2 zu ergeben.

[0045] Die Verbindung 2 kann mit der Verbindung 4 in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel Ethanol, DMF, DMSO und Toluol bei einer Temperatur bevorzugt zwischen  $50$ – $150^\circ\text{C}$  reagiert werden, um die entsprechende Verbindung der Formel I zu ergeben. Wahlweise kann die Verbindung 2 mit einer Base, wie zum Beispiel LiOH und NaOH hydrolysiert werden, um Verbindung 3 zu ergeben. Verbindung 3 kann dann mit 4 in der Gegenwart von einem verbindenden Reagens, wie zum Beispiel DCC und PyBrop in einem organischen Lösemittel, wie zum Beispiel THF, DMF und Dioxan reagiert werden, um die entsprechende Verbindung der Formel I zu ergeben.

[0046] Die Beispiele unten beschreiben in größerer Genauigkeit die chemische Synthese der maßgeblichen Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die verbleibenden Verbindungen, die hierin offenbart sind, können ähnlich in Übereinstimmung mit einer oder mehreren von diesen Verfahren hergestellt werden. Es wurde kein Versuch gestartet, um die Ausbeute, die in diesen Reaktionen erhalten wird, zu optimieren, und es ist für einen Fachmann klar, daß Abweichungen in den Reaktionszeiten, Temperaturen, Lösemitteln und/oder Reagenzien

diese Ausbeuten erhöhen können.

#### Beispiel 1

##### Verbindung (1)

##### 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-pentanoyl)-pyrrolidon-2-carbonsäure N'-Pyridin-2-yl-hydrazid

**[0047]** Ein Gemisch von (2S)-1-(1,2-Dioxo-3,3-dimethylpentyl)-2-pyrrolidin-carbonsäure (482 mg, 2 mmol), hergestellt aus L-Prolin Methylester gemäß der Verfahren, die beschrieben in WO 96/40633 sind, 2-Hydrazinopyridin (364 mg, 2 mmol), PyBrop (932 mg, 2 mmol), DMAP (4-Dimethylaminopyridin, 122 mg) und DIEA (4 ml) in THF (trocken, 50 ml) wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser und Ethylacetat wurden hinzugefügt. Die organische Phase wurde mit einer Ammoniumchloridlösung gewaschen, gefolgt von einer Salzlösung und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Säulenchromatographie (Silikagel, Ethylacetat:Methanol = 10:0,5) ergab ein farbloses Öl; 490 mg (74%); MS (m/z) 333 (M + 1);  $^1H$  NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0,85 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,49 (t, J = 8 Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,51 (t, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 6 Hz, 1H).

**[0048]** Die Verbindungen (2)–(8) wurden in ähnlicher Weise zu dem oben beschriebenen Beispiel synthetisiert.

#### Beispiel 2

##### Verbindung (9)

##### 1-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-azetyl)piperidin-2-carbonsäure N'-(6-Methyl-4-trifluormethylpyridin-2-yl)-hydrazid

##### Zwischenprodukt 1: Methyl 1-(1,2-Dioxo-2-methoxy)-2 piperidinkarboxylat

**[0049]** Eine Lösung von Methylpiperidolhydrochlorid (7,2 g, 40 mmol) in trockenem DCM (100 ml) und TEA (8,3 g) wurde auf 0°C gekühlt. Die wässrige Masse wurde für 1 Stunde gerührt. Methyloxalylchlorid wurde hinzugefügt. Das Gemisch wurde bei 0°C für 2 Stunden gerührt. Wasser wurde hinzugefügt, und die organische Phase wurde mit einer  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet mit  $MsSO_4$ . Das Eindampfen der Lösung und die Trocknung in einem Vakuum ergab ein rötliches Öl; 9,1 g (99%); MS (m/z) 252 (M + Na).

##### Zwischenprodukt 2: Methyl 1-(1,2-Dioxo-2-(thien-2-yl)ethyl)-2-piperidincarboxylat

**[0050]** Zu einer Lösung von dem Zwischenprodukt 1 (2,29 g, 10 mmol) in THF bei -78°C wurde langsam eine Lösung von Thienyllithium (1,0 M, 13 ml, 13 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur für 4 Stunden gerührt, gequenscht mit einer Ammoniumchloridlösung, extrahiert mit Ethylacetat und getrocknet mit  $MgSO_4$ . Nach dem Eindampfen von dem Lösemittel wurde ein rötliches Öl erhalten; 2,51 g (89%); MS (m/z) 304 (M + Na).

##### Zwischenprodukt 3: 1-[1,2-Dioxo-2-(thien-2-yl)ethyl]-2-piperidincarbonsäure

**[0051]** Das Zwischenprodukt 2 (2,45 g, 8,72 mmol) wurde in MeOH (50 ml) gelöst. LiOH-Lösung (1 N, 13 ml) wurde bei 0°C hinzugefügt, und das Gemisch wurde bei der gleichen Temperatur für 2 Stunden und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach der Verdampfung des Lösungsmittels und dem Trocknen unter Vakuum wurde ein gelber Feststoff erhalten und wurde für den nächsten Schritt ohne Reinigung verwendet.

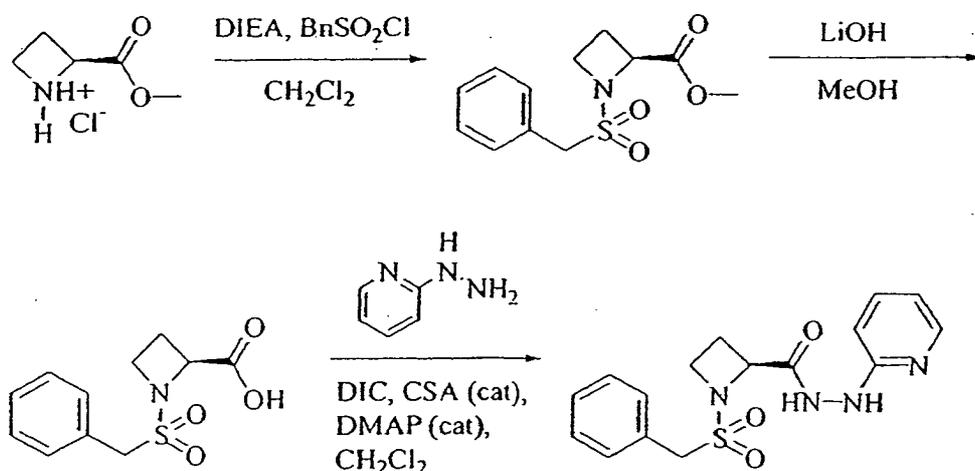
Verbindung (9): 1-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-azetyl)piperidin-2-carboxylsäure N'-(6-methyl-4-trifluormethylpyridin-2-yl)-hydrazid

**[0052]** Aus dem Zwischenprodukt 3 (267 mg, 1 mmol), 2-Hydrazin-6-methyl-4-trifluormethylpyridin (191 mg, 1 mmol), PyBrop (466 mg 1 mmol), DMAP (122 mg) und DIEA (2 ml) in THF (30 ml) wurde, indem das gleiche Verfahren für die Verbindung 1 verwendet wurde, die Verbindung der Überschrift als ein weißer Feststoff erhalten; 110 mg (25%). MS (m/z) 441 (M + 1).

## Beispiel 3

## Verbindung (10)

2-Azetidincarbonsäure, 1-[(phenylmethyl)sulfonyl]-, 2-(2-Pyridinyl)hydrazid, (2S)-



## 1-Phenylmethansulfonyl-azetidin-2-carbonsäure Methylester:

**[0053]** Azetidin-2-carbonsäure (560 mg, 5,5 mmoles) wurde in Methanol (25 ml) suspendiert und auf  $-5^{\circ}\text{C}$  unter einer Argonatmosphäre gekühlt. Thionylchlorid wurde tropfenweise hinzugefügt und es wurde ermöglicht, daß sich das Gemisch über eine 3 Stunden Periode auf Raumtemperatur aufwärmte. Nach der Konzentration im Vakuum wird der Rest in trockenem Dichlormethan (25 ml) gelöst und folgend mit Benzylsulfonylchlorid (1,17 g, 6,14 mmoles) und Diisopropylethylamin (2,15 ml, 12,3 mmoles) behandelt. Nach dem Rühren über Nacht wurde das Gemisch konzentriert und durch eine Flash Chromatographie auf einem Silikagel gereinigt, um 1,13 g (76%) von dem Produkt als ein farbloses Öl zu schaffen. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,29–2,51 (m, 2H); 3,21–3,29 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,02 (q, 1H, J = 8,6); 4,32 (d, 1H, J = 14,6); 4,46 (d, 1H, J = 14,6); 4,86 (dd, 1H, 9,4, 8,6); 7,34–7,43 (m, 3H); 7,46–7,54 (m, 2H).

## 1-Phenylmethansulfonyl-azetidin-2-carbonsäure:

**[0054]** 1-Phenylmethansulfonyl-azetidin-2-carbonsäuremethylester (1,13 g, 4,19 mmoles) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Die Behandlung dieser Lösung mit wäßrigem Lithiumhydroxid (7,75 ml, 1 M) wurde gefolgt durch Aufwärmen über einer Dauer von 3 Stunden auf Umgebungstemperatur. Das meiste von dem Methanol wurde im Vakuum entfernt und der pH wurde auf 1 durch Behandlung mit 1 M HCl eingestellt. Das Produkt wurde in Ethylacetat extrahiert, getrocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und konzentriert, um 886 g (83%) von dem Produkt als weißen Feststoff zu schaffen. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,37–2,57 (m, 2H); 3,21–3,31 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,01 (q, 1H, J = 8,6); 4,33 (d, 1H, J = 13,7); 4,44 (d, 1H, J = 13,7); 4,98 (dd, 1H, 9,4, 8,6); 7,34–7,53 (Serie von m, 5H).

## 1-Phenylmethansulfonyl-azetidin-2-carbonsäure N'-Pyridin-2-yl-hydrazid:

**[0055]** 1-Phenylmethansulfonyl-azetidin-2-carbonsäure (142 mg, 0,56 mmoles) wurden in Dichlormethan gelöst (10 ml) und mit Pyridin-2-yl-hydrazin (60 mg, 0,55 mmoles), Diisopropylkarbodiimid (0,09 ml, 0,57 mmoles), Kampfersulfonsäure (44 mg, 0,19 mmol) und DMAP (23 mg, 0,19 mmoles) behandelt wurde. Nach dem Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Lösung konzentriert und durch Flash Chromatographie gereinigt über ein Silikagel, um 16 mg (8%) von dem Produkt als gelben Schaum zu schaffen. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,36–2,47 (m, 2H); 3,43–3,52 (m, 1H); 3,93 (q, 1H, J = 10,3); 4,33 (q, 2H, J = 13,7); 4,83 (t, 1H, J = 8,6); 6,53 (d, 1H, J = 8,6); 6,70–6,77 (m, 1H); 6,85 (br s, 1H); 7,26–7,54 (Serie von m, 6H); 8,11 (d, 1H, J = 6,0); 8,36 (br s, 1H).

## B. Assays

**[0056]** Die Ergebnisse aus dem Beispiel 6 sind in Tabelle 1 gezeigt. Die Beispiele 5 und 6 beschreiben ausführlich die Verfahren, die für die Herstellung der Zellkulturen, die in Beispiel 7 verwendet wurden, benutzt wurden.

Beispiel 5

Dorsale Rootganglion (DRG)-Kultur

**[0057]** DRG wurden aus Neugeborenen oder 1 Tag alten CD-Ratten präpariert und in PBS auf Eis platziert. Nach zweimaligem Spülen mit sterilem Ausplattierungsmedium wurden die DRG in leere Löcher von einer 6-Lochplatte, welche mit Polyornithin/Laminin beschichtet ist (Becton Dickinson Labware) transferiert, indem #7 kurvenförmig gewölbte Forceps verwendet wurden. Dann wurde sehr behutsam 1 ml pro Loch von dem Ausplattierungsmedium hinzugefügt, so daß die DRG nicht durcheinander gebracht wurden. Das Ausplattierungsmedium ist Leibovitz L-15-Medium (Gibco), plus 0,6% Glukose, 33 mM KCl, 10% FCS, 10 mM HEPES und Penizillin/Streptomycin/Glutamin. Nach einer Inkubation über Nacht bei ungefähr 37°C in 5% CO<sub>2</sub> wurde das Medium mit 3 ml pro Loch von dem Assaymedium ersetzt [Leibovitz L-15-Medium plus 0,6% Glukose, 1% FCS, 1% N-2-Supplement (Gibco), 10 µM ara-C, 10 mM HEPES und Penizillin/Streptomycin/Glutamin], welches entweder das Vehikel (DMSO, 1/200.000), die positive Kontrolle (2–4 ng/ml NGF) oder die Testverbindung (50–250 nM) enthält. Sämtliche Medien wurden täglich frisch präpariert. Die DRG wurden mikroskopisch auf Neuritenauswuchs an den Tagen 1 bis 5 untersucht. Unter optimalen Bedingungen induziert die Vehikelbehandlung keinen Neuritenauswuchs aus den DRG. Ein Experiment wurde als positiv beurteilt (+), wenn die vorliegende Verbindung Neuriten von  $\geq 1$  Durchmesser von den DRG induzierte.

Beispiel 6.

Primäre Ratten hippocampale Zellen

**[0058]** Hippocampale Zellen wurden aus den Gehirnen von 18 Tage alten embryonalen Ratten Jungtieren herauspräpariert und mit Trypsin (1 mg/ml) getrennt und zerrieben. Die Zellen wurden bei 30.000 Zellen/Loch in einer 96-Lochplatte, welche mit 100 µl MEM und 10% FBS gefüllt ist, ausgesät. Am Tag 7 in Kultur wurden die Zellen mit 4% Paraformaldehyd fixiert und eine Immunfluoreszenz wurde durchgeführt.

Beispiel 7

Humane M17 Neuroblastomzellen

**[0059]** M17 humane Neuroblastomzellen wurden in einem Verhältnis von 1:1 von EMEM und Ham's F12 mit 1 × NEAA und 10% FBS kultiviert. Das Kulturmedium enthielt 1 × PSN Antibiotikum und wurde jeden Tag ausgetauscht und die Zellen wurden in der log-Phase nahe der Konfluenz gehalten.

Tabelle 1

Neurotrophe Aktivität in vitro

Verbindungs-Nr.	Struktur	MS (M+I)+	Rat Hippocampal Cell Antwort
(1)		333	157
(2)		383	107
(3)		410	106
(4)		415	105
(5)		395	<100
(6)		415	<100
(7)		429	<100
(8)		435	106
(9)		441	118
(10)		347	115

Beispiel 8

Neuriten Auswuchs Assay

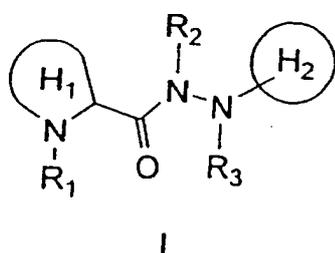
**[0060]** Kulturen wurden mit normalem Pferdeserum (1:50; Vector Labs) für ungefähr 20 Minuten inkubiert, ge-

spült und dann mit dem primären Antikörper inkubiert, Microtubule-associatedprotein 2 (anti-Maus MAP-2; 1:1000; Chemicon) für ungefähr 2 Stunden bei ungefähr Raumtemperatur. Folgend dem primären Antikörper wurden die Kulturen gespült und mit Fluoreszein-anti-Maus IgG inkubiert (Ratten Absorbiert; 1:50; Vector Labs) für ungefähr 1 Stunde. Nach der Fluoreszeininkubation wurden die Kulturen gewaschen und in PBS auf einem Fluoreszenzplattenleser gelesen (Anregung: 485 nm; Emission: 530 nm). Eine Verbindung wurde als aktiv betrachtet, wenn die Antwort des Neuritenauswuchs größer war als der Durchschnitt der DMSO-behandelten Kontrollantwort auf der gleichen Platte. Die Antwort auf die Testverbindung wurde angegeben als Prozent der DMSO-behandelten Kontrolle. Die Signal-zu-Rausch Trennung war beständig: die Fluoreszenz aus den Löchern der DMSO Kontrolle ist mindestens zweifach größer als die Löcher der Blindproben.

**[0061]** Während die vorangegangene Beschreibung die Prinzipien der vorliegenden Erfindung lehrt, mit Beispielen zum Zwecke der Veranschaulichung versehen ist, wird davon ausgegangen, daß die Ausübung der Erfindung sämtliche der gewöhnlichen Abweichungen, Adaptionen und/oder Modifikationen umfaßt, wie sie innerhalb des Umfangs der folgenden Ansprüche und ihre Äquivalente fallen.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel I



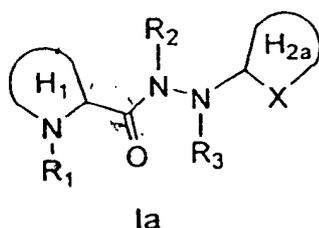
oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon, worin

H<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem 4-gliedrigen Stickstoff-beihaltenden Heterozyklyl, das 3 Ringkohlenstoffatome hat, einem 5-gliedrigen Stickstoff-beihaltenden Heterozyklyl, das 0–1 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N, und einem 6- oder 7-gliedrigen Stickstoff-beihaltenden Heterozyklyl, das 0,1 oder 2 zusätzliche Heteroatom-Ringmitglieder hat, ausgewählt aus O, S und N; H<sub>2</sub> ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Harnstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, -C(O)R, -C(O)-C(O)R, -SO<sub>2</sub>R und -P(O)(OR')(OR''), worin R, R' und R'' unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl und

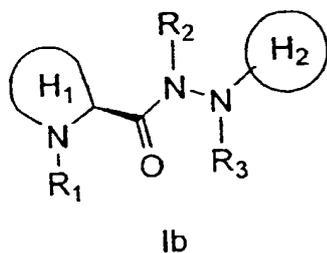
R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> Alkyl sind.

#### 2. Verbindung von Anspruch 1, die die Struktur der Formel Ia hat,



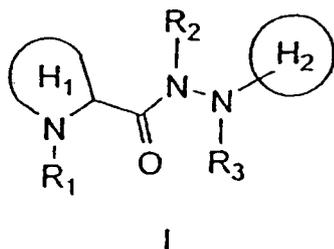
worin H<sub>2a</sub> ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ist und worin X ein Heteroatom ist, ausgewählt aus O, S und weiterhin worin N und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und H<sub>1</sub>, wie in Anspruch 1 beschrieben, sind.

#### 3. Verbindung von Anspruch 1, die die Struktur von Formel Ib hat,



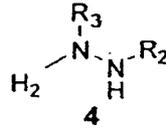
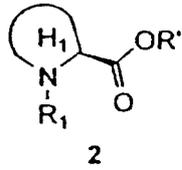
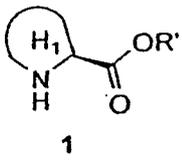
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $H_1$  und  $H_2$ , wie in Anspruch 1 beschrieben sind.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin  $H_2$  an ein  $\beta$ -Kohlenstoffatom geknüpft ist.
5. Verbindung nach Anspruch 3, worin  $R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_{10}$  Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl,  $-C(O)R$ ,  $-C(O)-C(O)R$ ,  $-SO_2R$ .
6. Verbindung nach Anspruch 5, worin  $R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  $-C(O)R$ ,  $-C(O)-C(O)R$  und  $-SO_2R$ , worin  $R$  ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und gerades oder verzweigtes  $C_4$ - $C_{10}$  Alkyl.
7. Verbindung nach Anspruch 1, welche 1-(3,3-Dimethyl-2-oxo-pentanyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure-N'-pyridin-2-yl-hydrazid ist.
8. Verbindung nach Anspruch 1, welche 1-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl)piperidin-2-carbonsäure-N'-(6-methyl-4-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-hydrazid ist.
9. Verbindung nach Anspruch 1 welche 2-Azetidincarbonsäure, 1-[(Phenylmethyl)sulfonyl]-, 2-(2-pyridinyl)hydrazid, (2S)- ist
10. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend die Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.
11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung eines Subjektes, das an einer Krankheit leidet, die durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, welche durch Krankheit oder Trauma verursacht wird.
12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikamentes zur Verhinderung des Ausbruches einer Erkrankung, die durch neuronale Schädigung charakterisiert ist, welche durch Krankheit oder Trauma verursacht wird, in einem Subjekt.
13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, worin die Erkrankung durch Trauma oder einen Teil des Gehirns, Rückenmark oder periphere Nerven verursacht wird.
14. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, worin die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Parkinson-Syndrom, Alzheimerscher Krankheit, Schlaganfall, multiple Sklerose, amyotrophe Lateralsklerose, periphere Neuropathie und Bell-Lähmung.
15. Verwendung nach Anspruch 14, worin die Erkrankung Parkinson-Syndrom ist.
16. Verwendung nach Anspruch 14, worin die Erkrankung Alzheimersche Krankheit ist.
17. Verwendung nach Anspruch 14, worin die Erkrankung diabetische Neuropathie ist.
18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung eines Medikaments für die Stimulation von neuronalem Wachstum.
19. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung von Formel I.,



worin das Verfahren umfaßt:

- (a) Umwandeln von Verbindung 1 in Verbindung 2; und



(b) Reagieren von Verbindung 2 mit Verbindung 4, um Verbindung I zu bilden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen