



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 12 269 T2** 2006.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 274 411 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 12 269.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE01/00840**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 922 208.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/078713**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.04.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.10.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.07.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/13** (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

C07C 225/20 (2006.01)

C07D 209/62 (2006.01)

C07D 209/60 (2006.01)

C07D 221/06 (2006.01)

C07D 227/06 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0001438 18.04.2000 SE

(73) Patentinhaber:

H. Lundbeck A/S, Kopenhagen-Valby, DK

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**WIKSTRÖM, Hakan, NL-9721 WN Groningen, NL;
DIJKSTRA, Durk, NL-9781 VP Bedum, NL;
VENHUIS, Johan, Bastiaan, NL-9741 AG
Groningen, NL**

(54) Bezeichnung: **PHENYLETHYLAMINE UND RINGKONDENSIERTE VARIANTEN ALS PRO-DRUGS VON KATECHOLAMINEN SOWIE IHRE VERWENDUNG**

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] Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, die ein neues Prodrug-Prinzip zur Erzeugung von Catecholaminen darstellen, insbesondere Catecholethylaminen, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und ihre Verwendung in der Therapie.

Stand der Technik

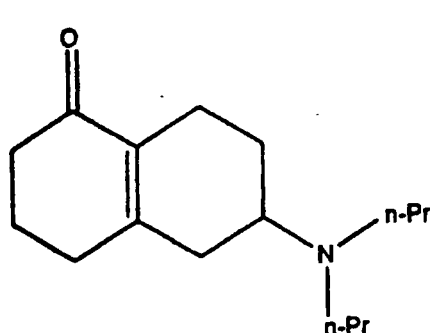
[0002] Neurodegenerative Krankheiten nehmen mit der alternden Bevölkerung mehr und mehr zu. Eine besondere neurodegenerative Krankheit, die typischerweise im Alter zwischen 50 und 80 Jahren einsetzt, ist die Parkinson-Krankheit. Die Parkinson-Krankheit ist eine Störung des Gehirns, die durch Tremor und Schwierigkeiten beim Gehen, bei der Bewegung und in der Koordination gekennzeichnet ist.

[0003] Die Parkinson-Krankheit scheint durch einen fortschreitenden Verfall von dopamninhaltigen Neuronen in der Substantia nigra zona compacta des Gehirns verursacht zu werden. Dopamin ist ein chemischer Neurotransmitter, der von Hirnzellen verwendet wird, um Impulse zur Steuerung oder Modulation der peripheren Muskelbewegung zu übertragen. Der Verlust der dopamninhaltigen Neuronen führt zu reduzierten Mengen an Dopamin, die für den Körper verfügbar sind. Es wird angenommen, daß unzureichendes Dopamin das Gleichgewicht zwischen Dopamin und anderen Neurotransmittern wie Acetylcholin stört. Wenn solche Dopaminspiegel reduziert sind, können Nervenzellen Impulse nicht angemessen weiterleiten, was zu einem Verlust an Muskelkontrolle und -funktion führt.

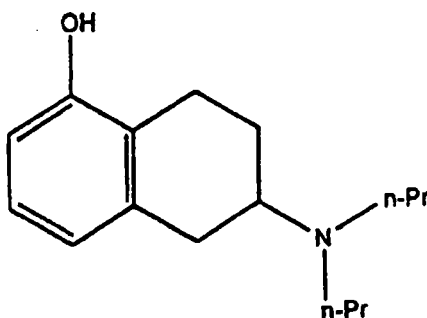
[0004] Derzeit gibt es keine bekannte Heilung für die Parkinson-Krankheit. Behandlungen sind typischerweise auf die Bekämpfung der Symptome der Parkinson-Krankheit gerichtet, primär durch Ersetzen des Dopamins mit entweder L-DOPA, das zu Dopamin metabolisiert wird, oder durch Verabreichen von chemischen Mitteln, die Dopaminrezeptoren stimulieren. Derzeitige Behandlungen zur Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit schließen Verbindungen wie Deprenyl (Selegelin), einen selektiven Monoaminoxidase-Inhibitor, und Amantadin ein, eine Verbindung, die die Dopaminaufnahme in präsynaptische Neuronen zu verringern scheint.

[0005] Bestimmte hydroxylierte (monophenolische oder Catechole) Phenylethylamine (als solche oder als Teil eines halbsteifen/steifen Ringsystems) sind dafür bekannt, daß sie nützliche dopaminerge Aktivität besitzen. Jedoch ist ihre klinische Verwendung beschränkt, weil sie eine geringe oder keine biologische Verfügbarkeit besitzen (hoher "first-pass"-Effekt).

[0006] Es wurde berichtet, daß (±)-5-Keto-2-N,N-di-n-propylamino-tetrahydrotetralin ((±)-5-Keto-DPATT (Formel A)) dopaminerge Wirkungen in Ratten in vivo besitzt. Jedoch erfolgt in vitro keine Bindung dieser Verbindung, d.h. (±)-5-Keto-DPATT hat selbst keine Affinität für DA-Rezeptoren. Entsprechend muß es biologisch aktiviert werden, bevor es seine Wirkungen zeigt. Dies wurde auf einem Poster von Steven Johnson 1994 in einem lokalen Med. Chem. Meeting in Ann Arbor, MI, USA veröffentlicht. Es gab keinen Hinweis auf die Catecholamin-Bildung auf diesem Poster. Jedoch wurde spekuliert (aber nicht gezeigt), daß der aktive Wirkstoff (±)-5-OH-DPAT sein kann (siehe nachstehende Formel B). Entsprechend ist die Verbindung der Formel A, die in die allgemein beanspruchte Struktur der Formel (I) fällt, von der vorliegenden Erfindung ausgeklammert.



Formel A



Formel B

[0007] In den vergangenen Jahren hat eine große Anzahl pharmakologischer, biochemischer und elektrophysiologischer Nachweise eine beträchtliche Stützung für die Existenz einer spezifischen Population von zentra-

len autoregulatorischen Dopamin-(DA)-Rezeptoren geliefert, die sich im dopaminergen Neuron selbst befinden und zur D2-Rezeptorunterklasse von DA-Rezeptoren gehören. Diese Rezeptoren sind Teil eines homöostatischen Mechanismus, der den Nervenimpulsfluß und die Transmittersynthese moduliert und die Menge an DA reguliert, die aus den Nervenendigungen freigesetzt wird. Kürzlich lieferten Sokoloff et al., *Nature*, 347, 146–51 (1990) einen Nachweis für die Existenz eines neuen Typs von Dopaminrezeptor, der als D3 bezeichnet wird. In einer Reihe von durchmusterten klassischen und atypischen Neuroleptika besaßen die bevorzugten Dopaminautorezeptorantagonisten (+)-AJ76 und (+)-UH232 den höchsten Vorzug für den D3-Ort. Der D3-Rezeptor scheint sowohl prä- als auch postsynaptisch aufzutreten, und die regionale Verteilung (hohe Präferenz für limbische Hirnareale) unterscheidet sich von derjenigen der D1- und D2-Rezeptoren.

[0008] Wirkstoffe, die als Agonisten oder Antagonisten an der zentralen DA-Übertragung wirken, sind klinisch wirksam in der Behandlung einer Vielzahl von Störungen des zentralen Nervensystems wie Parkinsonismus, Schizophrenie, Huntington-Krankheit und anderen kognitiven Dysfunktionen.

[0009] Beim Parkinsonismus kann zum Beispiel die nigro-neostriäre Hypofunktion durch eine Zunahme der postsynaptischen DA-Rezeptorstimulation wiederhergestellt werden (siehe oben). Bei Schizophrenie kann der Zustand durch Erreichen einer Verringerung der postsynaptischen DA-Rezeptorstimulation normalisiert werden. Klassische antipsychotische Mittel blockieren direkt den postsynaptischen DA-Rezeptor. Die gleiche Wirkung kann durch Inhibierung von intraneuronalen präsynaptischen Ereignissen erreicht werden, die wesentlich für die Aufrechterhaltung von angemessener Erregungsübertragung, Transportmechanismus und die Transmittersynthese sind.

[0010] Direkte DA-Rezeptoragonisten wie Apomorphin (ein gemischter DA-D1/D2-Agonist) können die DA-Autorezeptoren sowie die postsynaptischen DA-Rezeptoren aktivieren. Die Wirkungen der Autorezeptorstimulation scheinen vorherrschend zu sein, wenn Apomorphin in geringen Dosen verabreicht wird, wohingegen die Abschwächung der DA-Übertragung bei höheren Dosen durch die Steigerung der postsynaptischen Rezeptorstimulation aufgehoben wird. Die antipsychotischen und antidyskinetischen Wirkungen niedriger Dosen von Apomorphin beim Menschen beruhen wahrscheinlich auf den Autorezeptor-Stimulator-Eigenschaften dieses DA-Rezeptoragonisten. Diese Menge an Wissen zeigt, daß DA-Rezeptorstimulantien mit einer hohen Selektivität für DA-Autorezeptoren des zentralen Nervensystems wertvoll in der Behandlung psychiatrischer Störungen wären.

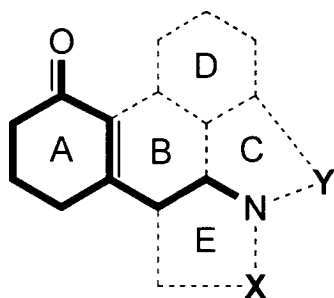
[0011] Verbindungen, die bevorzugte antagonistische Wirkungen an DA-Autorezeptoren zeigen, wurden entwickelt, Johansson et al., *J. Med. Chem.*, 28, 1049 (1985). Beispiele für solche Verbindungen sind (+)-cis-1S,2R-5-Methoxy-1-methyl-2-(N-n-propylamino)tetralin ((+)-1S,2R-AJ76) und (+)-cis-1S,2R-5-Methoxy-1-methyl-2-(N,N-di-n-propylamino)tetralin ((+)-1S,2R-UH232). Biochemisch verhalten sich diese Verbindungen als klassische DA-Antagonisten, z.B. wie Haloperidol. Entsprechend erhöhen sie die Dopa-Anreicherung in normalen Tieren nach der Blockade von aromatischer Aminosäuredecarboxylase durch NSD1015 und erhöhen die Spiegel der DA-Metaboliten DOPAC und HVA (keine NSD1015-Behandlung). Jedoch zeigen sie funktionell in der Verhaltensuntersuchung (Photozellmotilitätsmesser) stimulatorische Eigenschaften, zum Beispiel erhöhen sie die Bewegungsaktivität. Zusätzlich zeigen grobe Verhaltensbeobachtungen, daß diese Verbindungen bei gewissen Dosierungen schwache klassische dopaminerge stereotypische Verhaltenswirkungen wie Schnüffeln und Aufstellen bei Nagetieren induzieren können.

[0012] Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des dopaminergen Umsatzes vorteilhaft sein kann, sind Geriatrika zur Verhinderung von Bradykinäsie und Depression und in der Behandlung von mentalen Funktionen (z.B. Wahrnehmung). Er kann eine Wirkung bei depressiven Patienten haben. Er kann bei Obesitas als Anorektikum verwendet werden. Er kann die Minimalhirndysfunktion (MBD), Narkolepsie und negative Symptome von Schizophrenie und zusätzlich Impotenz, erektile Dysfunktion und das Syndrom der unruhigen Beine ("restless legs") verbessern. Somit ist die Verbesserung geschlechtlicher Funktionen eine weitere Indikation (sowohl bei Frauen als auch Männern).

Offenbarung der Erfindung

[0013] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Prodrugs bereitzustellen, die einzigartig in vivo zu einem Catecholamin-Derivat metabolisiert werden, das ein wirksamer Dopaminrezeptorligand mit agonistischen, partiell agonistischen, inversen agonistischen und/oder antagonistischen Wirkungen ist.

[0014] Erfindungsgemäß werden jetzt neue Verbindungen mit der allgemeinen Strukturformel (I) bereitgestellt:

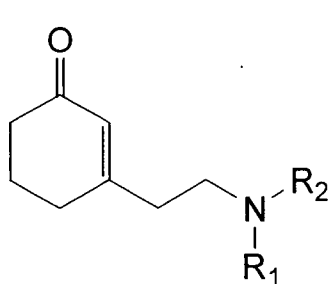


Formel (I)

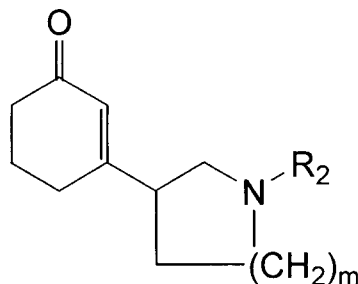
worin die Ringe B, C, D und E vorhanden sein können oder nicht und, wenn sie vorhanden sind, mit A als A + C, A + E, A + B + C, A + B + D, A + B + E, A + C + E, A + B + C + D oder A + B + C + D + E kombiniert sind, wobei die Ringe B, C und E aliphatisch sind, wohingegen Ring D aliphatisch oder aromatisch/heteroaromatisch sein kann, und worin X $-(CH_2)_m-$, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, um einen Ring E zu bilden, oder, wenn E fehlt, eine Gruppe R_1 ist, die an das Stickstoffatom gebunden ist, worin R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffatom, Alkyl- oder Halogenalkyl-Gruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl(alkyl)-Gruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen (d.h. einschließlich Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl und Cyclobutylmethyl) besteht, und worin Y $-(CH_2)_n-$, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, um einen Ring C zu bilden, oder, wenn C fehlt, eine Gruppe R_2 ist, die an das Stickstoffatom gebunden ist, worin R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffatom, Alkyl- oder Halogenalkyl-Gruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl(alkyl)-Gruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Arylalkyl und Heteroarylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Alkyleinheit besteht, während der Aryl/Heteroarylkern substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß dann, wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, NR_1R_2 von Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, N-Methyl-N-propinylamino, N-Methyl-N-propylamino und N-Hydroxypropyl-N-methylamino verschieden ist, und Salze davon mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Basen.

[0015] Die so ausgeschlossenen Verbindungen sind als solche bekannt, aber ihre therapeutische Verwendung wurde zuvor nicht offenbart.

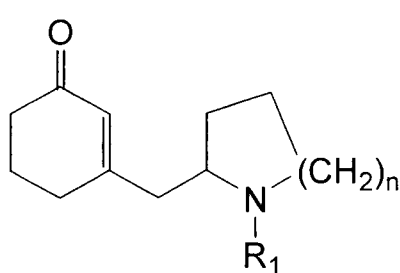
[0016] Somit stellt die vorliegende Erfindung die folgenden Klassen von Verbindungen auf Basis der unterschiedlichen Kombinationen der Ringe A bis E bereit:



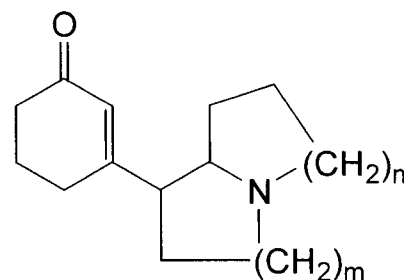
Formel (Ia)



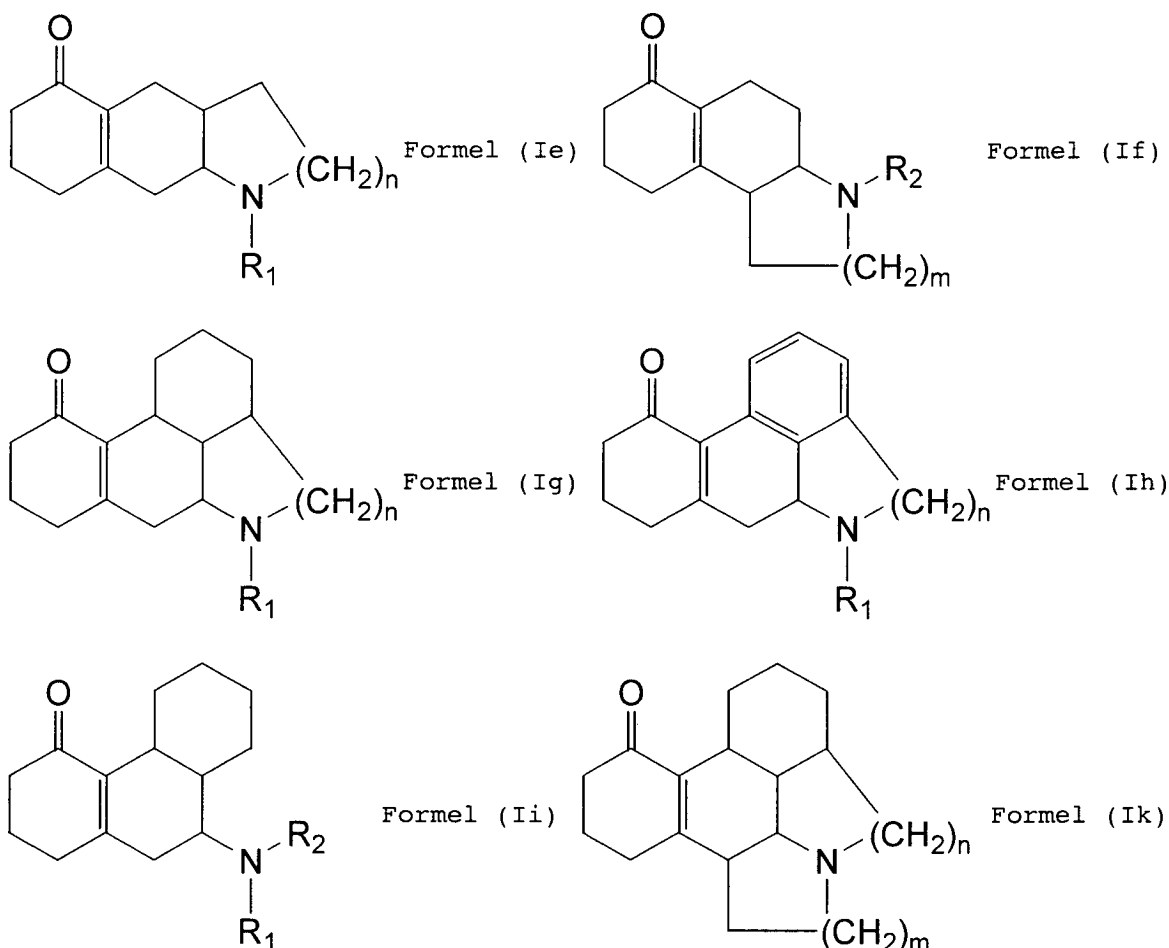
Formel (Ib)



Formel (Ic)



Formel (Id)



worin R_1 , R_2 , m und n wie oben definiert sind.

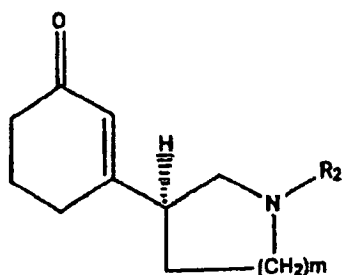
[0017] Die bevorzugten Kombinationen für die Ringe A bis E sind A + B + C (Formel (Ie)), A + B + C + D (Formel (Ig)), A + B + E (Formel (If)), A + E (Formel (Ib)) und A + C + E (Formel (Id)), wobei die am meisten bevorzugte Kombination diejenige von A + B + C (Formel (Ie)) ist.

[0018] Die bevorzugte Bedeutung von R_1 und R_2 ist n-Propyl.

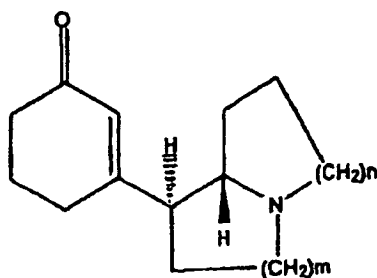
[0019] Es wird für die Fachleute ersichtlich sein, daß Verbindungen dieser Erfindung ein oder mehrere chirale Zentren enthalten. Die Verbindungen der Formel (I) enthalten asymmetrische Kohlenstoffatome in den aliphatischen Ringeinheiten. Der Umfang dieser Erfindung schließt alle (theoretisch möglichen) R/S-Kombinationen der Verbindungen der Formel (I) in ihrer reinen Form ein. Allgemein ist ein Molekül der Formel (I) um so wirksamer als dopaminerger Agonist, je flacher es ist, vorausgesetzt es hat einen geeigneten n-Alkyl-Substituenten. Flache Moleküle der Formel (I) sind diejenigen, die trans-kondensierte Ringsysteme haben.

[0020] Da sich die pharmazeutische Aktivität der Racemate oder der unterschiedlichen Kombinationen von R/S an den chiralen C-Atomen in einem Molekül der vorliegenden Erfindung unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, so "chiral" reine Formen wie möglich zu verwenden (z.B. die nachfolgend angegebenen Beispiele). In diesen Fällen können das Endprodukt oder ansonsten sogar die Zwischenstufen in enantiomere Verbindungen durch chemische oder physikalische Mittel aufgetrennt werden, die dem Fachmann bekannt sind oder sogar in der Synthese als solche eingesetzt werden.

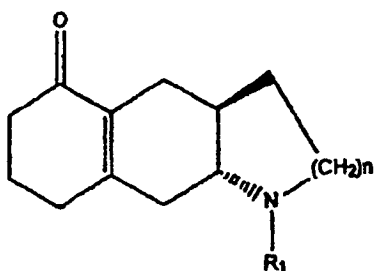
[0021] Bevorzugte absolute Konfigurationen der Verbindungen der Formel (Ia)–(Ih):



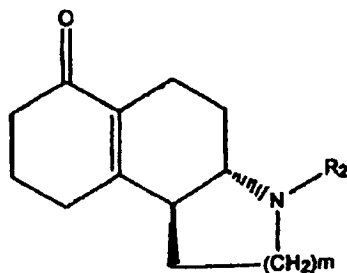
Formel (Ib)



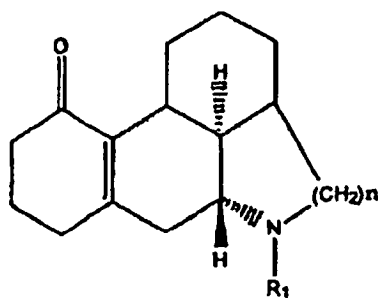
Formel (Id)



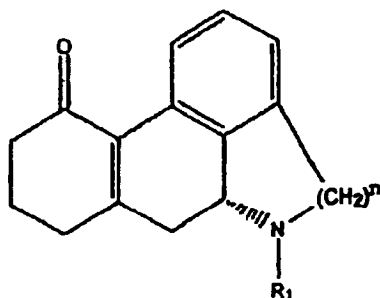
Formel (Ie)



Formel (If)



Formel (Ig)



Formel (Ih)

worin R_1 , R_2 , m und n wie oben definiert sind.

[0022] Die erfindungsgemäßen Prodrugs zeigen nützliche therapeutische Effekte zur Behandlung von Krankheiten (im zentralen Nervensystem (ZNS)) wie: Parkinson-Krankheit, Psychosen (z.B. Schizophrenie), Huntington-Krankheit, Impotenz; (in der Peripherie): Nierenversagen, Herzversagen und Hypertonie. Andere Gebiete von therapeutisch aktiven Catecholaminen sind adrenerge, anti-adrenerge Verbindungen.

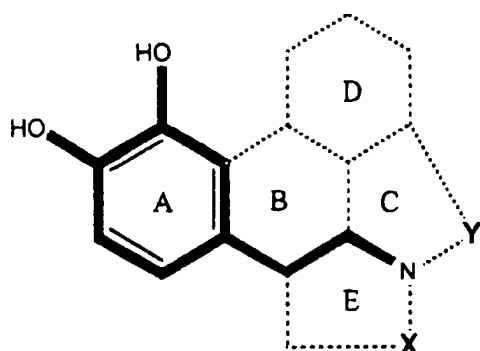
[0023] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen haben sowohl prä- als auch postsynaptische antagonistische Wirkungen. Verbindungen, die mehrere der postsynaptischen Wirkungen besitzen, können zur Linderung der Symptome (sowohl positiv als auch negativ) von Schizophrenie und zur Rehabilitation von Drogenabhängigen verwendet werden. Andere Störungen von Interesse in diesem Zusammenhang sind "Jet Lag", Schlafstörungen und frühe Stadien von Parkinsonismus. Eine andere Indikation für die Verbindungen dieser Erfindung sind Krankheiten mit einer gestörten Wahrnehmung, zum Beispiel Huntington-Krankheit und Alzheimer-Krankheit.

[0024] Andere Krankheiten/Zustände neben Parkinson-Krankheit, die mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer geeigneten Formulierung behandelt werden können, sind das "Restless Leg"-Syndrom (RLS), erektile Dysfunktion (Impotenz bei Männern) und geschlechtliche Stimulation bei z.B. menopausalen Frauen (Stimulation der vaginalen Lubrikation und Erektion der Klitoris). Im Autorezeptor-Dosisbereich, der einer niedrigen Plasma- und striären Gewebekonzentration entspricht, können erfindungsgemäße Verbindungen auch zur Behandlung von Psychosen verwendet werden (z.B. Schizophrenie; siehe oben).

[0025] Die hierbei genannten Krankheiten bilden keine Beschränkung, so daß andere am DA-ergen System

beteiligte Krankheitszustände auch relevant zur Behandlung mit erfindungsgemäßen Verbindungen sein können.

[0026] Die Verbindungen der Formel (I) können zu ihren jeweiligen "eingebauten" 3,4-Di-OH-phenylethylaminen (Formel (II)) in vivo im ZNS und/oder in der Peripherie umgewandelt werden.



Formel (II)

worin X, Y, R₁, R₂, m und n wie oben im Zusammenhang mit Formel (I) definiert sind.

[0027] Es ist möglich, daß die Verbindungen der Formel (II) in den Hirnzellen von Tieren nach oraler und parenteraler Verabreichung der Verbindungen der Formel (I) auftauchen. Deshalb haben die Anmelder in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung überraschend festgestellt, daß Cyclohexanonethylamine der allgemeinen Struktur der obigen Formel (I) in vivo bioaktiviert werden, wahrscheinlich zu den entsprechenden 3,4-Di-OH-phenylethylaminen (Formel (II)).

[0028] Verbindungen der Formel (II) können auch Eigenschaften der Catechol-O-Methyl-Transferase-(COMT)-Inhibierung besitzen, eine Wirkung, die synergistisch die dopaminergen Effekte der erzeugten Catechole steigern kann.

[0029] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an einen Patienten entweder allein oder als Teil einer pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden.

[0030] Der Begriff "Patient", wie er hier verwendet wird, bezeichnet alle Tiere, einschließlich Menschen. Beispiele für Patienten schließen Menschen, Nagetiere und Affen ein.

[0031] So wird gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die als aktives Prinzip eine Verbindung der Formel (I) wie oben definiert, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR₁R₂, wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipienten enthält.

[0032] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können an Patienten entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär oder subkutan), interzisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesikal, lokal (Pulver, Salben oder Tropfen) oder als bukkales oder nasales Spray verabreicht werden.

[0033] Ein bevorzugter Verabreichungsweg ist oral, obwohl die parenterale und transdermale Verabreichung auch erwogen werden. Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung, insbesondere in Form von Hautpflastern, sind besonders gut geeignet zur Behandlung von älteren Patienten.

[0034] Zur parenteralen Injektion geeignete Zusammensetzungen können physiologisch akzeptable sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen und sterile Pulver zur Rekonstituierung zu sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen umfassen. Beispiele für geeignete wäßrige und nicht-wäßrige Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Vehikel schließen Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerin), geeignete Mischungen daraus, pflanzliche Öle (wie Olivenöl, Sesamöl und Viscoleo) und injizierbare organische Ester wie Ethyloleat ein. Eine angemessene Fluidität kann zum Beispiel durch Verwendung eines Überzugs wie Lecithin, durch Aufrechterhaltung der erforderlichen Teilchengröße im Falle von Dispersionen und durch die Tenside aufrechterhalten werden.

[0035] Diese Zusammensetzungen können auch Hilfsstoffe wie Konservierungsmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel enthalten. Die Prävention der Wirkung von Mikroorganismen kann durch Zugabe eines jeden der verschiedenen antibakteriellen und Antipilzmittel kontrolliert werden, zum Beispiel mit Parabenen, Chlorbutanol, Phenol oder Sorbinsäure. Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Mittel, zum Beispiel Zucker und Natriumchlorid, einzuschließen. Eine anhaltende Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form kann durch Verwendung von Mitteln herbeigeführt werden, die die Absorption verzögern, z.B. Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0036] Die orale Abgabe der erfindungsgemäßen Verbindungen ist bevorzugt angesichts des typischen Alters der Patientenpopulation und des behandelten Zustands. Feste Arzneiformen zur oralen Verabreichung schließen Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granalien ein. In solchen festen Arzneiformen wird die aktive Verbindung mit wenigstens einem inerten handelsüblichen Exzipienten (oder Träger) wie Natriumcitrat oder Dicalciumphosphat oder den folgenden vermischt:

- (a) Füllstoffe oder Streckmittel, wie zum Beispiel Stärken, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und Kie-selsäure,
- (b) Bindemittel, wie zum Beispiel Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccha-rose und Gummi arabicum,
- (c) Feuchthaltemittel, wie zum Beispiel Glycerin,
- (d) Sprengmittel, wie zum Beispiel Agar-Agar, Calciumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte komplexe Silicate und Natriumcarbonat,
- (e) Lösungsverzögerer, wie zum Beispiel Paraffin,
- (f) Absorptionsbeschleuniger, wie zum Beispiel quaternäre Ammoniumverbindungen,
- (g) Benetzungsmittel, wie zum Beispiel Cetylalkohol und Glycerinmonostearat,
- (h) Adsorptionsmittel, wie zum Beispiel Kaolin und Bentonit, und
- (i) Schmiermittel, wie zum Beispiel Talkum, Calciumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglykole, Natriumlaurylsulfat oder Mischungen daraus. Im Falle von Kapseln, Tabletten und Pillen können die Arznei-formen auch Puffermittel umfassen.

[0037] Feste Zusammensetzungen eines ähnlichen Typs können auch als Füllstoffe in weich- und hartgefüll-ten Gelatine-kapseln unter Verwendung solcher Exzipienten wie Lactose oder Milhzucker und wie Polyethy-lenglykol mit hohem Molekulargewicht eingesetzt werden.

[0038] Feste Arzneiformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granalien können mit Überzügen und Hüllen hergestellt werden, wie zum Beispiel mit enterischen Überzügen und anderen allgemein fachbekann-ten. Sie können Kontrastmittel enthalten und können auch von solcher Zusammensetzung sein, daß sie die aktive Verbindung oder Verbindungen in einem bestimmten Teil des Darmtrakts in einer verzögerten Weise frei-setzen. Beispiele für einbettende Zusammensetzungen, die verwendet werden können, sind polymere Sub-stanzen und Wachse. Die aktiven Verbindungen können auch in mikroverkapselter Form nach Bedarf mit ei-nem oder mehreren der oben genannten Exzipienten verwendet werden. Formulierungen mit kontrollierter langsamer Freisetzung sind ebenfalls bevorzugt, einschließlich osmotischer Pumpen und schichtförmiger Ab-gabesysteme.

[0039] Flüssige Arzneiformen zur oralen Verabreichung schließen pharmazeutisch akzeptable Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere ein. Zusätzlich zu den aktiven Verbindungen können die flüssi-gen Arzneiformen inerte Verdünnungsmittel enthalten, die üblicherweise auf diesem Gebiet verwendet werden, wie zum Beispiel Wasser oder andere Lösungsmittel, Solubilisierungsmittel und Emulgatoren, zum Beispiel Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaamenöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Viscoleo, Rizinusöl und Sesamöl, Glycerin, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester von Sorbitan oder Mischungen aus diesen Substanzen.

[0040] Neben solchen Verdünnungsmitteln kann die Zusammensetzung auch Hilfsstoffe wie Benetzungsmi-tel, Emulgatoren und Suspendiermittel, Süßstoffe, Aromen und Duftstoffe einschließen.

[0041] Suspensionen können zusätzlich zu den aktiven Verbindungen Suspendiermittel wie zum Beispiel ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminium-metahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragantgummi oder Mischungen aus diesen Stoffen enthalten.

[0042] Zusammensetzungen zur rektalen Verabreichung sind bevorzugt Suppositorien, die durch Vermi-schen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit geeigneten nicht-reizenden Exzipienten oder Trägern wie

Kakaobutter, Polyethylenglykol oder einem Suppositoriumwachs hergestellt werden, die bei gewöhnlichen Temperaturen fest, aber bei Körpertemperatur flüssig sind und deshalb im Rektum oder der Vaginalhöhle schmelzen und die aktive Komponente freisetzen.

[0043] Arzneiformen zur topischen Verabreichung einer Verbindung dieser Erfindung schließen Salben, Puder, Sprays und Inhalationsmittel ein. Die aktive Komponente wird unter sterilen Bedingungen mit einem physiologisch akzeptablen Träger und etwaigen Konservierungsmitteln, Puffern oder Treibmitteln nach Bedarf vermischt. Ophthalmische Formulierungen, Augensalben, Puder und Lösungen werden ebenfalls als im Umfang dieser Erfindung befindlich erwogen.

[0044] Der Begriff "pharmazeutisch akzeptable Salze", wie er hier verwendet wird, bezeichnet diejenigen Aminosäureadditionssalze der Verbindung der vorliegenden Erfindung, die nach Umfang der gesunden medizinischen Bewertung geeignet zur Verwendung im Kontakt mit den Geweben von Patienten ohne unangemessene Toxizität, Reizung und allergische Reaktion, entsprechend einem vernünftigen Nutzen/Risiko-Verhältnis, und wirksam zu ihrer beabsichtigten Verwendung sind, sowie die zwitterionischen Formen, wenn möglich, der Verbindungen der Erfindung. Der Begriff "Salze" bezeichnet die relativ nicht-toxischen, anorganischen und organischen Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I). Diese Salze können in situ während der letztlichen Isolierung und Reinigung der Verbindungen der Erfindung oder durch separate Umsetzung der gereinigten Verbindung in freier Basenform mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure und Isolieren des so gebildeten Salzes hergestellt werden. Repräsentative Salze schließen die Hydrobromid-, Hydrochlorid-, Sulfat-, Bisulfat-, Nitrat-, Acetat-, Oxalat-, Valerianat-, Oleat-, Palmitat-, Stearat-, Laurat-, Borat-, Benzoat-, Lactat-, Phosphat-, Tosylat-, Citrat-, Maleat-, Fumarat-, Succinat-, Tartrat-, Naphthylat-, Mesylat-, Glucoheptonat-, Lactobionat- und Laurylsulfonatsalze ein. Diese können Kationen auf Basis der Alkali- und Erdalkalimetalle wie Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium sowie nicht-toxische Ammonium-, quaternäre Ammonium- und Aminkationen einschließen, einschließlich ohne Beschränkung von Ammonium, Tetramethylammonium, Tetraethylammonium, Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Triethylamin und Ethylamin. (Siehe zum Beispiel S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977; 66: 1–19). Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in unsolvatisierter sowie solvatisierter Form mit pharmazeutisch akzeptierten Lösungsmitteln wie Wasser und Ethanol existieren. Allgemein werden die solvatisierten Formen als äquivalent den unsolvatisierten Formen für die Zwecke der vorliegenden Erfindung betrachtet.

[0045] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung einer der Formeln (Ie), (If) und (Ig) wie oben definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Parkinson-Krankheit bereitgestellt.

[0046] Eine "therapeutisch wirksame Menge" ist eine Menge einer Verbindung der Formel (I), die bei Verabreichung an einen Patienten ein Symptom der Parkinson-Krankheit lindert.

[0047] Die Fachleute werden leicht Patienten mit Parkinson-Krankheit identifizieren können. Zum Beispiel Patienten, die Symptome aufweisen, die ohne Beschränkung Tremor und/oder Schütteln und Schwierigkeiten beim Gehen, anderer Bewegung und Koordination einschließen.

[0048] Gemäß einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung einer beliebigen der Formeln (Ib) und (Id) wie oben definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Schizophrenie bereitgestellt.

[0049] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können an einen Patienten in Dosisniveaus im Bereich von ca. 0,01 bis ca. 1000 mg pro Tag verabreicht werden. Für einen erwachsenen Menschen mit einem Körpergewicht von ca. 70 kg ist eine Dosierung im Bereich von ca. 0,001 bis ca. 100 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag bevorzugt. Die spezifische verwendete Dosierung kann jedoch variieren. Zum Beispiel kann die Dosierung von einer Anzahl von Faktoren abhängen, die die Erfordernisse des Patienten, die Schwere des behandelten Zustands und die pharmakologische Aktivität der verwendeten Verbindung einschließen. Die Bestimmung der optimalen Dosierungen für einen besonderen Patienten ist für die Fachleute allgemein bekannt.

[0050] Zusätzlich ist es beabsichtigt, daß die vorliegende Erfindung Verbindungen umfaßt, die entweder unter Verwendung von organischen Standardsynthesetechniken, einschließlich kombinatorischer Chemie, oder durch biologische Methoden, wie zum Beispiel durch Stoffwechsel, hergestellt werden. Die nachfolgend angegebenen Beispiele sollen besondere Ausführungsformen der Erfindung veranschaulichen.

[0051] Die Verbindungen der Formel (I), die im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind idealerweise aus mehreren Gründen geeignet. Erstens sind die Verbindungen stabil, was sie zu ausgezeichneten Kandidaten für die orale Verabreichung macht. Zweitens sind die Verbindungen langanhaltend wirkend, wodurch eine effektive Behandlung mit weniger Dosierungsintervallen ermöglicht wird, was von signifikanter Bedeutung für ältere Patienten ist. Drittens besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen ausgezeichnete orale biologische Verfügbarkeiten.

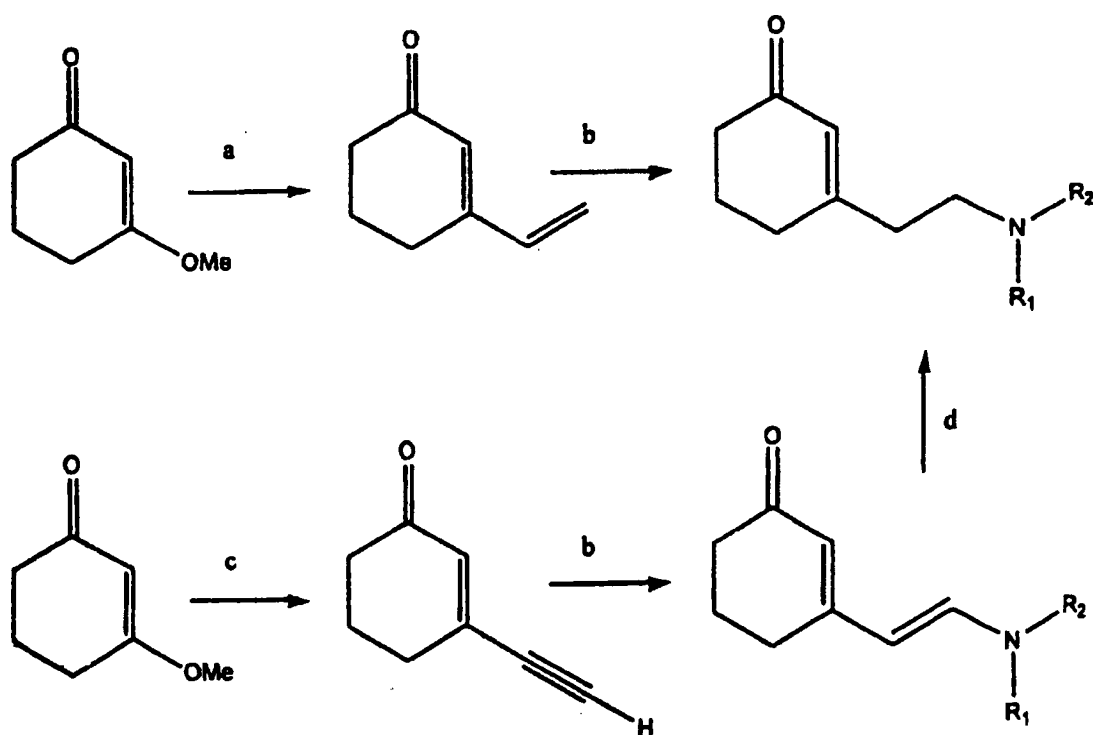
[0052] Gemäß einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel (I) wie oben definiert, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR_1R_2 , wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon zur therapeutischen Verwendung bereit.

[0053] Gemäß noch einem anderen Aspekt umfaßt die vorliegende Erfindung die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) wie oben definiert, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR_1R_2 , wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, und der pharmazeutisch akzeptablen Salze davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Parkinson-Krankheit, Psychosen, Huntington-Krankheit, Impotenz, Nierenversagen, Herzversagen oder Hypertonie.

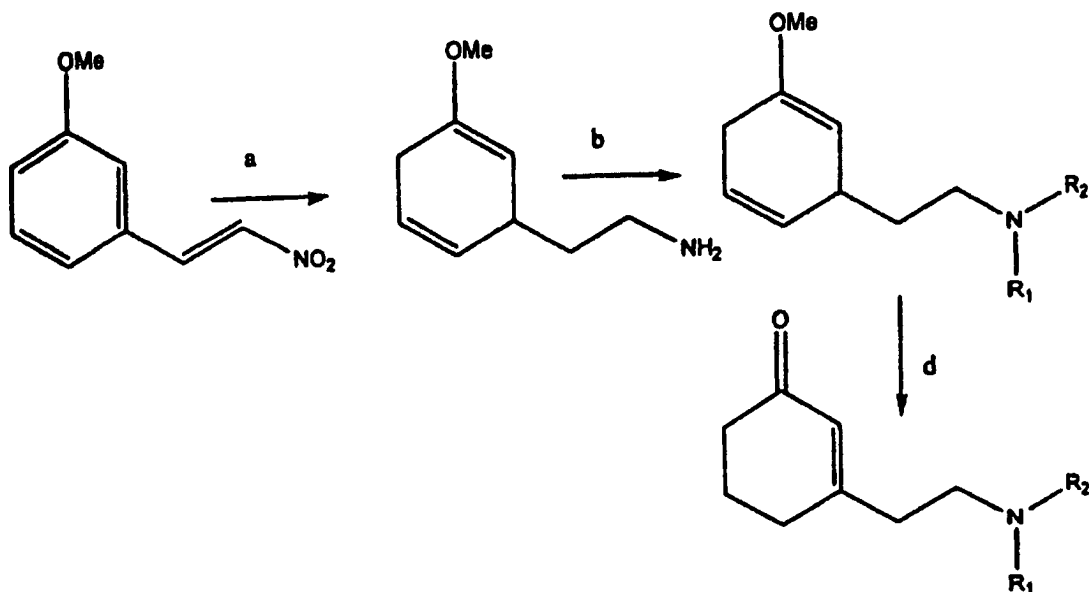
[0054] Die folgenden ausführlichen Beispiele veranschaulichen die allgemeinen Synthesetechniken, die zur Herstellung der Verbindungen verwendet wurden, neben einigen der biologischen Assays, die zur Feststellung der Wirksamkeit der Verbindungen der vorliegenden Erfindung eingesetzt wurden.

Beispiele: (Alkylierte) Dopamin-Prodrugs

Schema 1) Prodrugs von (alkyliertem) Dopamin:



Reagentien: (a) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$; (b) $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$, Cs_2CO_3 ;
(c) $\text{CH}\equiv\text{CMgBr}$; (d) NaBH_3CN



Reagentien: (a) i) Li/NH₃, tBuOH, 2h, ii) MeOH;
 (b) Alkylierungs- oder Acylierungsmittel; (c) H⁺/H₂O

[0055] Das untere Schema stellt eine Birch-Reduktion dar.

Beispiel 1. 3-(2-Dipropylamino-ethyl)cyclohex-2-enon (GMC6598)

[0056] 3-Vinyl-cyclohex-2-enon (0,75 g, 6,1 mmol) (hergestellt gemäß dem Nasarow-Verfahren) wurde in Acetonitril (1 ml) gelöst, und Dipropylamin (1,5 g, 16 mmol) wurde hinzugegeben, gefolgt von Cs₂CO₃ (50 mg). Nach Rühren der Mischung bei Raumtemperatur (RT) für 3 h wurde sie mit Diethylether (100 ml) verdünnt, filtriert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde im Vakuum (175°C, 1,33 Pa (0,01 mmHg)) destilliert, um ein schwachgelbes Öl zu ergeben, daß zum Hydrochloridsalz umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Isopropylether/Isopropylalkohol lieferte: 1,2 g, 4,6 mmol (75%), Smp. 95–97°C.

IR (KBr): 2962, 2613, 1667;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,84 (d, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,27–2,60 (m, 9H), 1,99 (m, 2H), 1,39–1,51 (m, 5H), 0,86 (t, 6H) ppm;

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 198,2, 163,5, 124,9, 54,2, 50,1, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 18,5, 10,4 ppm;

MS (EI) m/z 223 (M⁺).

Beispiel 2. 3-(2-Diethylamino-ethyl)cyclohex-2-enon (GMC6608)

[0057] Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet, aber unter Verwendung von Diethylamin. Destillation bei 120°C, 1,33 Pa (0,01 mmHg) lieferte ein farbloses Öl, das zum Hydrochloridsalz umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Isopropylether/Isopropylalkohol lieferte: 1,3 g, 5,6 mmol (91%), Smp. 148–149°C;

IR (KBr): 2948, 2851, 1661;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,86 (d, 1H), 2,48–2,67 (m, 6H), 2,27–2,39 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,02 (t, 6H) ppm;

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 198,3, 163,5, 124,8, 48,9, 45,2, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 10,1 ppm;

MS (EI) m/z 195 (M⁺).

Beispiel 3. 3-(2-Dibutylamino-ethyl)cyclohex-2-enon (GMC6623)

[0058] Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet, aber unter Verwendung von Dibutylamin. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselerde, Ethylacetat) lieferte ein farbloses Öl, das zum Hydrochloridsalz umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Isopropylether/Isopropylalkohol ergab 1,3 g, 5,6 mmol (91%), Smp. 115–117°C.

IR (KBr): 2959, 2494, 1661;

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,84 (d, 1H), 2,60 (q, 2H), 2,26–2,44 (m, 8H), 1,96 (m, 3H), 1,21–1,46 (m, 8H), 0,87 (t, 6H) ppm;

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 198,2, 163,6, 124,9, 52,0, 50,2, 35,7, 33,8, 28,4, 27,5, 21,2, 19,1, 12,5 ppm;

MS (CI) m/z 252 (M + 1).

Beispiel 4. 3-(2-((2-Phenyl)ethyl-propylamino)ethyl)cyclohex-2-enon (GMC6624)

[0059] Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde wiederholt, aber unter Verwendung von N-Propyl-2-phenylethylamin. Reinigung durch Säulenchromatographie (Kieselerde, Ethylacetat) lieferte ein farbloses Öl, das zum Hydrochloridsalz umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Ether/Ethanol ergab 1,8 g, 5,6 mmol (91%), Smp. 110–112°C.

IR (KBr): 2937, 2538, 2442, 1667;

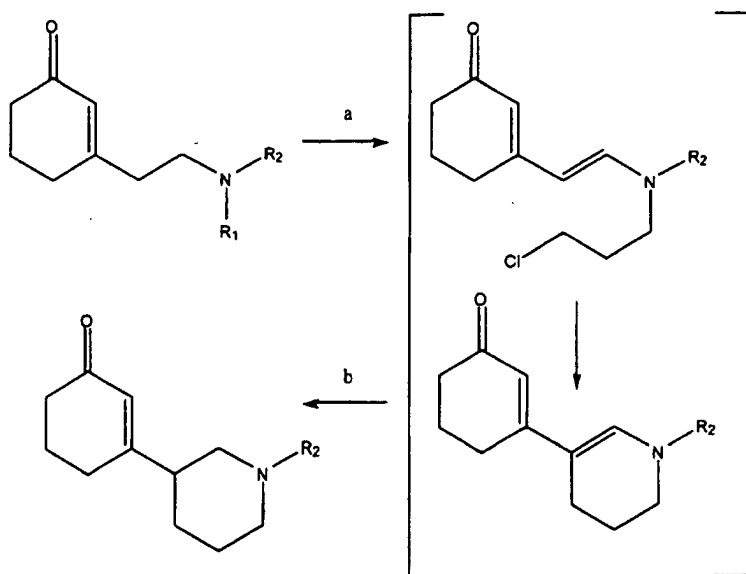
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,15–7,83 (m, 5H), 5,95 (s, 1H), 3,07 (t, 2H), 2,83 (q, 2H), 2,27–2,50 (m, 6H), 2,04 (p, 4H), 1,47–1,64 (m, 4H), 0,86 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 198,2, 163,5, 136,4, 127,2, 127,0, 126,7, 119,2, 48,1, 42,7, 42,4, 36,2, 34,0, 32,2, 22,8, 20,7, 20,3, 9,4 ppm;

MS (CI) m/z 286 ($M + 1$).

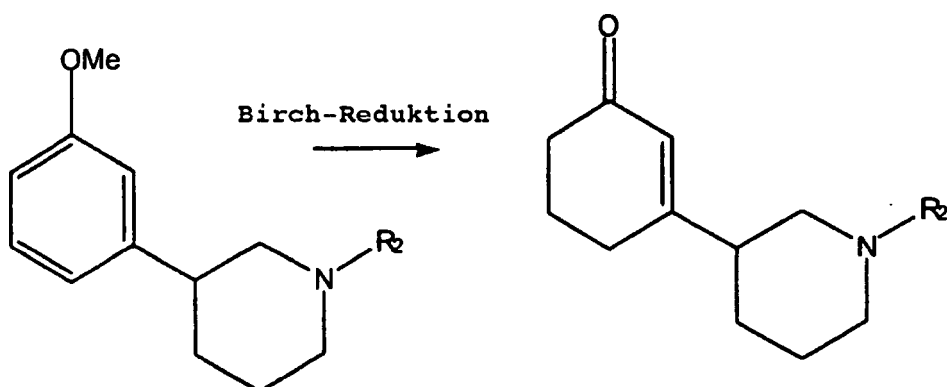
N-n-Propyl-3-(3,4-di-hydroxyphenyl)piperidin-Prodrug

Schema 2) Prodrug von 3-APC (Alkylpyridincatechol)



Reagentien: (a) Chlorpropylalkylamin; (b) NaBH_3CN

[0060] Bezüglich des Dopamin-Prodrugs besteht die gleiche Möglichkeit für eine Birch-Reduktion:



Beispiel 5

a) 3-Ethynyl-2-cyclohexen-1-on (GMC6573)

[0061] Zu einer Lösung aus 0,5 N Ethynylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde unter N_2 und Rühren 3-Ethoxy-2-cyclohexen-1-on (3,75 g, 26,8 mmol) in Tetrahydrofuran (12,5 ml) gegeben. Die Mischung wurde bei RT für 20 h gerührt, worauf sie mit 1 N HCl (100 ml) angesäuert wurde. Nach Rühren für 15 min wurde die saure Phase mit Dichlormethan (5×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden

mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Verdampfen des Lösungsmittels ergab ein Öl, das durch Säulenchromatographie (Kieselerde, Ethylacetat/Hexan 1:9) gereinigt wurde, um ein gelbes Öl zu liefern (2,71 g, 22,6 mmol, 84%). Die Analyse war in Übereinstimmung mit Literaturdaten.

b) 3-(1-Propyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)cyclohex-2-enon (GMC6602)

[0062] 3-Ethynyl-cyclohex-2-enon (3,20 g, 26,8 mmol) (aus a) oben) und (3-Chlorpropyl)propylamin (4,50 g, 33,2 mmol) wurden in Acetonitril (50 ml) vermischt. Cs_2CO_3 (100 mg) und KI (200 mg) wurden hinzugegeben, und die Mischung wurde unter N_2 für 10 h refluxiert. Nach Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das resultierende dunkle Öl wurde durch Säulenchromatographie (Kieselerde, Ethylacetat) gereinigt, um ein gelbrotes Öl zu ergeben. Ausbeute: 5,1 g, 23,3 mmol (87%).

IR (unverdünnt): 2932, 2871, 1589, 1538, 1157 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6,84 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,04–3,12 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 1,83–2,03 (m, 4H), 1,49–1,64 (m, 2H), 0,87 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 197,0, 158,5, 140,1, 112,1, 102,4, 56,6, 44,3, 35,6, 23,6, 21,4, 20,2, 20,1, 19,7, 9,6 ppm;

MS (CI) m/z 220 ($\text{M} + 1$).

c) 3-(1-Propyl-piperidin-3-yl)cyclohex-2-enon (CMC6606)

[0063] 3-(1-Propyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin-3-yl)cyclohex-2-enon (5,0 g, 22,8 mmol) (aus b) oben) wurde in THF (100 ml) gelöst. Bei 0°C wurde Essigsäure (1,38 ml, 22,8 mmol) hinzugegeben, gefolgt von der Zugabe von NaBH_3CN (1,9 g, 30,0 mmol) in kleinen Portionen unter Aufrechterhaltung der Temperatur. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur und dann bei RT über Nacht gerührt. Aufarbeitung durch Zugabe von Wasser (50 ml) und gesättigtem wässrigem NaHCO_3 (50 ml) gefolgt von Extraktion mit Dichlormethan (5 × 50 ml). Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kieselerde, Dichlormethan/Ethanol 20:1) gereinigt, um ein farbloses Öl zu ergeben, das zum Hydrochlorid umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Isopropylether ergab 4,2 g, 17,5 mmol (77%), Smp. 184–185°C.

IR (KBr): 3396, 2941, 2469, 1667, 1455 cm^{-1} ;

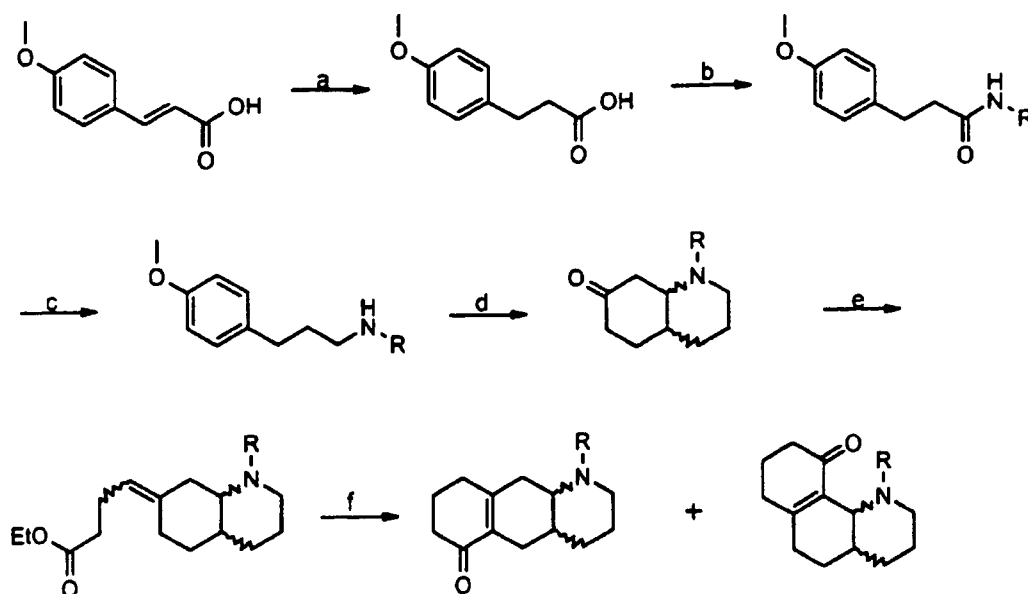
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,83 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,29–2,56 (m, 7H), 1,23–2,17 (m, 10H), 0,88 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 198,4, 165,1, 123,4, 59,0, 55,6, 51,9, 41,6, 36,0, 27,3, 26,9, 22,8, 21,2, 17,6, 10,2 ppm;

MS (EI) m/z 221 (M^+).

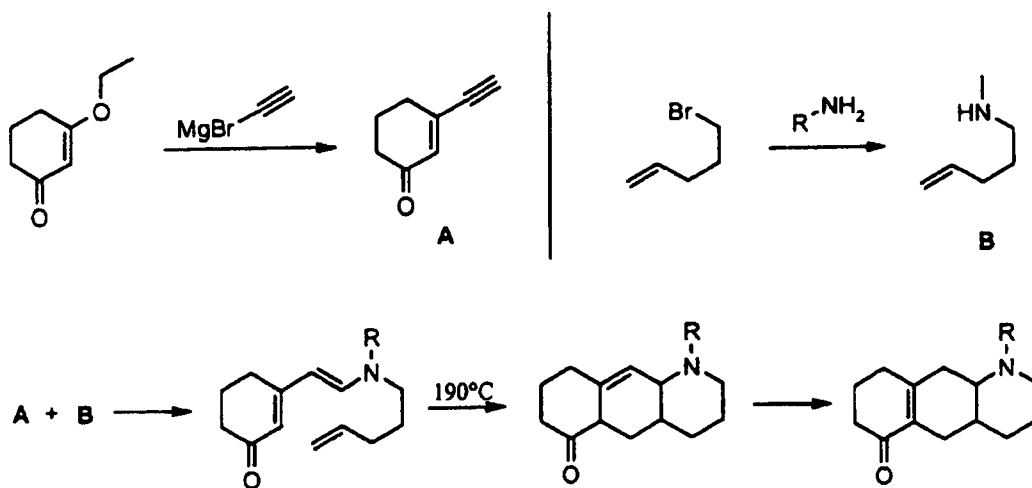
BENZO[g]CHINOLIN-PRODRUG

Schema 3) Prodrug der Benzo[g]chinoline:



Reagentien: (a) H_2 , Pd/C; (b) SOCl_2 , RNH_2 ; (c) LiAlH_4 ; (d) Li, NH_3 ; (e) $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$, $\text{K}^+\text{O}^-\text{Bu}$; (f) PPA.

[0064] Oder eine andere Strategie:



Beispiel 6

a) 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure-n-propylamid (GMC6632)

[0065] 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure (8,8 g, 49 mmol) wurde in Dichlormethan (200 ml) mit Thionylchlorid (6,6 ml, 90 mmol) für 1 h refluxiert. Die flüchtigen Stoffe wurden verdampft und das resultierende Öl in Dichlormethan (100 ml) gelöst. Dies wurde zu einer kräftig gerührten Mischung aus 5%igem wässrigem NaOH (200 ml), Dichlormethan (100 ml) und n-Propylamin (3,0 ml, 71 mmol) gegeben. Nach Rühren für 1 h wurden die Schichten getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels ergab das Amid in quantitativer Ausbeute (10,7 g, 49 mmol, 100%).

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 3300, 2961; 1734, 1642;

MS (EI) m/z 221 (M^+).

[0066] Die Analysen waren in Übereinstimmung mit Literaturdaten.

b) N-(3-(4-Methoxyphenyl)propyl)-N-propylamin (GMC6633)

[0067] Zu einer gerührten Mischung aus LiAlH_4 (8,0 g, 200 mmol) in Tetrahydrofuran (100 ml) wurde eine Lösung aus 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure-n-propylamid (10,7 g, 49 mmol) (aus a) oben) in Tetrahydrofuran (100 ml) getropft. Nach Refluxieren für 12 h wurde die Mischung auf 50°C abgekühlt, und überschüssiges Hydrid wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser (10 ml), 5%igem wässrigem NaOH (40 ml) und Wasser (20 ml) unter Rückflußbedingungen zerstört. Die heiße Aufschlämmung wurde filtriert, und der weiße Niederschlag wurde sorgfältig mit Ethanol gewaschen. Die flüchtigen Stoffe wurden verdampft und das resultierende Öl in Ethylacetat (50 ml) gelöst, das mit 0,5 N wässrigem HCl (4 × 50 ml) extrahiert wurde. Die saure Phase wurde durch Zugabe von 30%igem wässrigem NaOH alkalisch gemacht (pH = 9) und mit Ethylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet MgSO_4 und zur Trockene eingedampft, um ein Öl zu ergeben, das teilweise in Diethylether als Hydrochloridsalz kristallisierte. Umkristallisation aus Aceton/Diethylether ergab ein weißes flockiges kristallines Material. Gesamtausbeute (als freie Base): 9,9 g, 48 mmol, 98%, Smp. 176–177°C.

IR (unverdünnt) cm^{-1} : 2960, 2772, 1611, 1514;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,46 (br s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,82 (br s, 4H), 2,59 (t, 2H), 2,15 (p, 2H), 1,83 (h, 2H), 0,89 (t, 3H) ppm;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 156,6, 130,3, 127,7, 112,4, 53,7, 47,9, 45,66, 30,3, 25,9, 17,8, 9,7 ppm;

MS (EI) m/z 207 (M^+).

c) trans-N-Propyl-7-keto-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-[6H]-chinolin (GMC6638)

[0068] N-(3-(4-Methoxyphenyl)propyl)-N-propylamin (6,15 g, 31,45 mmol) (aus b) oben) wurde in THF (60 ml) und t-BuOH (4,65 g, 5,93 mol, 62,89 mmol) gelöst. Die Mischung wurde auf -60°C abgekühlt, und flüssiges NH_3 (60 ml) wurde eingeleitet. Dann wurde allmählich Li-Metall (1,70 g, 0,24 mol) in kleinen Portionen hinzu-

gegeben, und die blaue Mischung wurde bei -60°C für 4 h gerührt. Die Farbe wurde durch Zugabe einer Lösung aus MeOH/wässrigem NH_4Cl (gesättigt) (1:1, 20 ml) entfärbt und das Kühlbad entfernt. Nachdem das NH_3 verdampft war, wurde der pH der Aufschlämmung durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 1 eingestellt, und es wurde für 24 h gerührt. Dann wurde die Mischung auf pH 10 basisch gemacht (30%iges NaOH, $T < 15^{\circ}\text{C}$), und festes NaCl wurde eingeleitet, bis sich die organische Schicht abtrennte. Die wässrige Schicht wurde mit Dichlormethan (8×50 ml) extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Verdampfen lieferte ein rotes Öl, das durch Säulenchromatographie (Kiesel Erde, Dichlormethan/Ethanol, 20:1) gereinigt wurde, um ein farbloses Öl zu liefern (4,69 g, 24,05 mmol, 76%). Eine Probe wurde zum Hydrochlorid zur Analyse umgewandelt, Smp. $148\text{--}150^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 2950, 2384, 1711, 1464 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,10 (dt, 1H, $J = 3,91\text{ Hz}$, $9,52\text{ Hz}$), 1,23–1,80 (m, 7H), 1,93–2,72 (m, 10H), 0,84 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 210,4, 59,5, 54,3, 46,3, 36,6, 36,0, 33,7, 26,8, 23,6, 22,7, 18,0, 10,3 ppm;

MS (EI) m/z 195 (M^+).

d) 1-Propyl-trans-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydrobenzo[g]chinolin-6-on (GMC6650) und 1-Propyl-cis-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydrobenzo[g]chinolin-6-on (GMC6651)

[0069] Zu einer gekühlten (0°C) Suspension aus KO^tBu (2,5 g, 25,6 mmol) in trockenem Dimethylformamid (4 ml), gespült mit N_2 , wurde eine Lösung aus (3-Ethoxycarbonylpropyl)triphenylphosphoniumbromid (12,9 g, 28,2 mmol) in trockenem, mit N_2 gespültem Dimethylformamid (25 ml) getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung für 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurde eine Lösung aus trans-N-Propyl-7-ke-to-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-[6H]-chinolin (2,5 g, 12,8 mmol) (aus c) oben) in trockenem, mit N_2 gespültem Dimethylformamid (4 ml) bei 0°C hinzuge tropft. Nach Rühren bei 0°C für 4 h wurde die Temperatur auf RT ansteigen gelassen, und das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt. Wasser (50 ml) wurde hinzugegeben, und die Mischung wurde durch Celite (2 g) filtriert. Das Filtrat wurde mit Hexan (5×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft, um einen beigefarbenen Feststoff (9,1 g) zu ergeben. Der Feststoff wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst und zu PPA (40 g) bei 100°C unter Rühren gegeben. Nach 4 h Rühren bei dieser Temperatur ließ man die Reaktionsmischung auf ca. 80°C abkühlen, worauf gestoßenes Eis (50 g) eingeleitet wurde. Das Rühren wurde bei dieser Temperatur für 1 h fortgesetzt, und dann ließ man die Lösung auf RT abkühlen. Konzentriertes Ammoniak wurde bis pH = 8 hinzugegeben, und dann wurde die Lösung mit Dichlormethan (6×100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Kiesel Erde, Dichlormethan/Methanol, Gradient) gereinigt, und die Produkte wurden anschließend zum Hydrochloridsalz umgewandelt und aus Diethylether/Ethanol umkristallisiert.

cis-Isomer: Ausbeute: 0,07 g, 0,3 mmol (6%).

IR (KBr) 2928, 2592, 1668, 1457, 1394 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz (CDCl_3) δ : 3,20 (t, 1H, $J = 11\text{ Hz}$), 2,75 (d, 1H), 2,00–2,58 (m, 12H), 1,82–2,00 (m, 2H), 1,52–1,79 (m, 4H), 1,38 (d, 1H), 1,22–1,29 (dq, 1H), 0,90 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 197,3, 151,1, 128,7, 54,8, 53,5, 45,1, 36,3, 31,0, 29,7, 26,3, 24,0, 23,3, 22,6, 20,9, 18,0, 10,3 ppm;

MS (EI) m/z 249 (M^+).

trans-Isomer: Ausbeute 0,61 g, 2,2 mmol (67%), Smp. 235°C .

IR (KBr): 2928, 2592, 1668, 1457, 1394 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ 500 MHz (CDCl_3) δ : 3,06 (d, 1H, $J = 11,2\text{ Hz}$), 2,72–2,78 (dt, 1H), 2,15–2,55 (m, 10H), 1,51–1,99 (m, 9H), 1,01–1,10 (dq, 1H), 0,89 (t, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ 200 MHz (CDCl_3) δ : 197,0, 152,6, 129,8, 59,6, 53,6, 51,2, 36,1, 35,2, 34,9, 29,3, 29,4, 28,1, 23,2, 20,8, 15,8, 10,4 ppm;

MS (EI) m/z 249 (M^+).

Beispiel 7. 1-Propyl-trans-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydrobenzo[g]chinolin-6-on (GMC6650) und 1-Propyl-cis-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydrobenzo[g]chinolin-6-on (GMC6651)

[0070] Eine Lösung aus 3-Ethynyl-2-cyclohexen-1-on (GMC6573) (Beispiel 5a) (1,80 g, 15,0 mmol) in 1,2-Dichlorbenzol (50 ml) wurde zu einer Lösung aus 1-Propylamin-4-penten in 1,2-Dichlorbenzol (50 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 30 min bei RT und dann für 72 h bei 190°C gerührt. Nach Abkühlen wurde die Mischung in 4 N HCl (400 ml) gegossen, und dies wurde bei RT für 2 h gerührt. Die saure Schicht wurde abgetrennt und mit Diethylether (2×50 ml) extrahiert. Dann wurde die wässrige Schicht mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gemacht (pH = 8) und mit Dichlormethan (5×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Eindampfen ergab ein dunkles Öl, das durch Säulenchromatographie (Kiesel Erde, Dichlormethan/Methanol, Gradient) gereinigt und anschließend zum Hy-

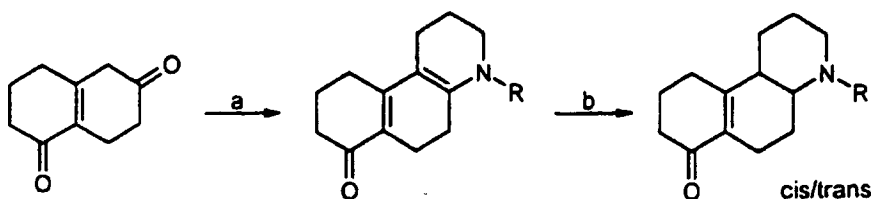
drochlorid umgewandelt wurde, das in 2%iger Ausbeute isoliert wurde. Die Analysendaten waren wie in Beispiel 6.

[0071] Dieses Verfahren wurde wiederholt, aber anstelle des Arbeitens in 1,2-Dichlorbenzol-Lösung wurden die Reaktanten unverdünnt bei 300°C umgesetzt. Bei Arbeiten in dieser Weise war die Ausbeute beträchtlich verbessert.

Beispiel 8. Auftrennung von 1-Propyl-trans-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydrobenzo[g]chinolin-6-on
(GMC6650)

[0072] Eine 5 mg/ml-Lösung von racemischem GMC6650, hergestellt wie in Beispiel 6 veranschaulicht, in Hexan/Isopropanol (4/1 (V/V)) wurde in ein HPLC-System unter Verwendung einer Water 510-HPLC-Pumpe injiziert, ausgerüstet mit einer 500 µl-Probenschleife und einer halbpräparativen Chiralpack AD-Säule (250 × 10 mm). Die mobile Phase war eine Mischung, die durch einen Gradientenprogrammautomaten ISCO Modell 2360 erzeugt wurde, und bestand aus 98% Hexan (mit 0,1% (G/G) Triethylamin) und 2% Isopropanol/Hexan (1/1 (G/G)). Der Fluß der mobilen Phase betrug 4,0 ml/min. Die separaten Enantiomere wurden durch einen Water 486 Millipore einstellbaren Extinktionsdetektor ($\lambda = 254$ nm, AUFS = 2,0) detektiert und auf Papier unter Verwendung eines Flachbettschreibers Kipp & Zonen (Vorschubgeschwindigkeit 5 mm/min, $\alpha = 1,33$, $k_1' = 2,16$; $k_2' = 2,88$) aufgezeichnet. Die Fraktionen wurden manuell aufgefangen. Nach Verdampfen der mobilen Phase wurde die optische Rotation der zwei Fraktionen unter Verwendung eines Polarimeters Perkin Elmer 241 bestimmt. Die erste eluierende Fraktion: $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$ ($c = 0,08$, Methanol). Die zweite eluierende Fraktion: $[\alpha]_D^{20} = -214^\circ$ ($c = 0,07$, Methanol). Beide Enantiomere wurden auf Reinheit unter Verwendung des gleichen HPLC-Systems analysiert, aber jetzt mit einer Chiralpack AD-Analysensäule (250 × 4,6 mm) und einer 20 µl-Probenschleife ausgerüstet (Enantiomerenüberschuß = > 99,9% für beide Enantiomere). Beide Enantiomere wurden zu ihren entsprechenden Maleatsalzen umgewandelt und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Schmelzpunkte: (+)-GMC6650·Maleat Smp.: 186°C, (–)-GMC6650·Maleat Smp.: 192°C.

Schema 4) Prodrug der Benzo[f]chinoline:



Reagentien: (a) Chlorpropylalkylamin; (b) NaBH_3CN

Beispiel 9. N-PROPYL-BENZO[f]CHINOLIN-PRODRUG

N-Propyl-8,9-dihydro-10H-aporphin-11-on

a) Verfahren 1:

[0073] Zu einer gerührten Lösung aus 3,4,7,8-Tetrahydro-2H,5H-naphthalin-1,6-dion (0,5 g, 3,0 mmol) in trockenem Acetonitril (15 ml) wird 3-Chlorpropylpropylamin (0,38 g, 3,0 mmol) gegeben. Die Mischung wird für 36 h unter Argon auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird dann auf RT abgekühlt und mit Ether (25 ml) verdünnt. Filtration und Verdampfen der Lösungsmittel liefert ein Öl, das in Tetrahydrofuran (15 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt wird. Das Rohprodukt wird mit NaBH_3CN unter sauren Bedingungen reduziert. Die Aufarbeitung wird in der gewöhnlichen Weise durchgeführt, und die Produkte werden durch Säulenchromatographie gereinigt, und die getrennten cis- und trans-Produkte werden anschließend zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz umgewandelt und umkristallisiert, was die gewünschten Produkte liefert.

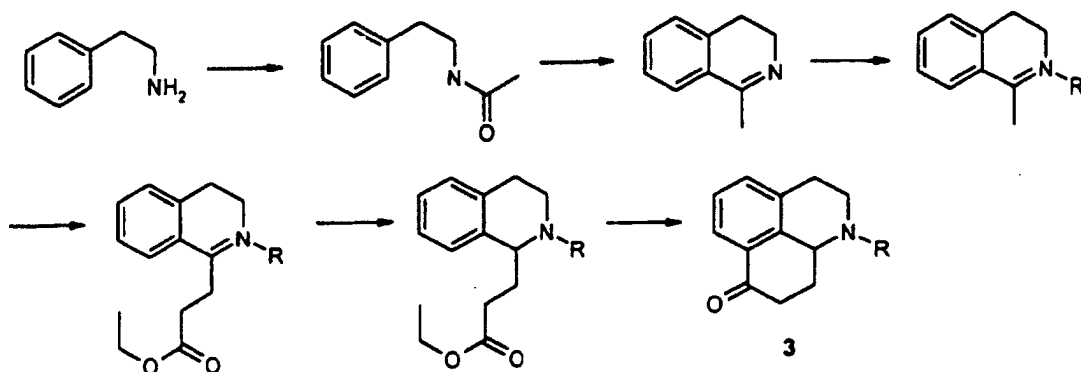
b) Verfahren 2:

[0074] 1,3-Cyclohexadion (0,2 mol), Paraformaldehyd (0,2 mol), (3-Chlorpropyl)propylamin (0,2 mol) und gepulverte 4 Å-Molekularsiebe werden in Toluol vermischt. Die Mischung wird erwärmt, und Aceton (0,2 mol) wird eingeleitet und das Erwärmen fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum aufkonzentriert und dann durch eine Säule aus Kieselerde gewaschen. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und aufkonzentriert. Dieses Material wird weiter durch Säulenchromatographie gereinigt. Das gereinigte Dienami-

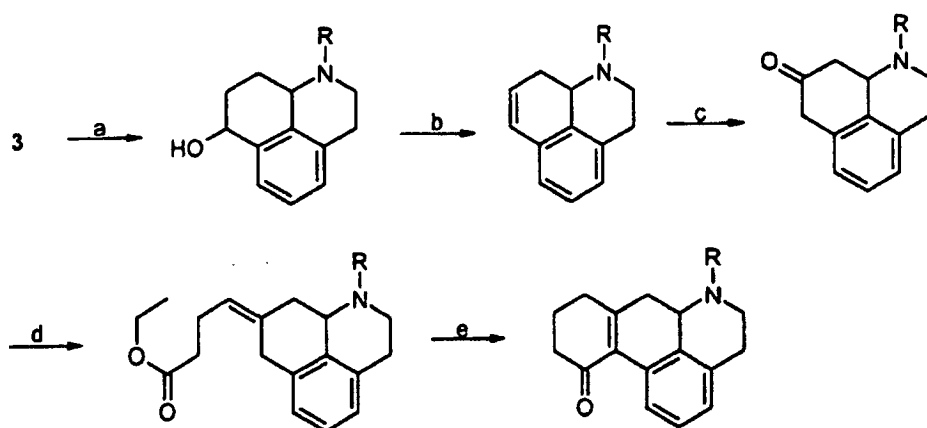
non wird mit NaBH_3CN unter sauren Bedingungen reduziert. Aufarbeitung in der gewöhnlichen Weise, und die Produkte werden durch Säulenchromatographie gereinigt, und die getrennten cis- und trans-Produkte werden anschließend zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz umgewandelt und umkristallisiert, was die gewünschten Produkte liefert.

Schema 5) Synthese eines Prodrugs von Apomorphin:

Synthese des Hauptbausteins:

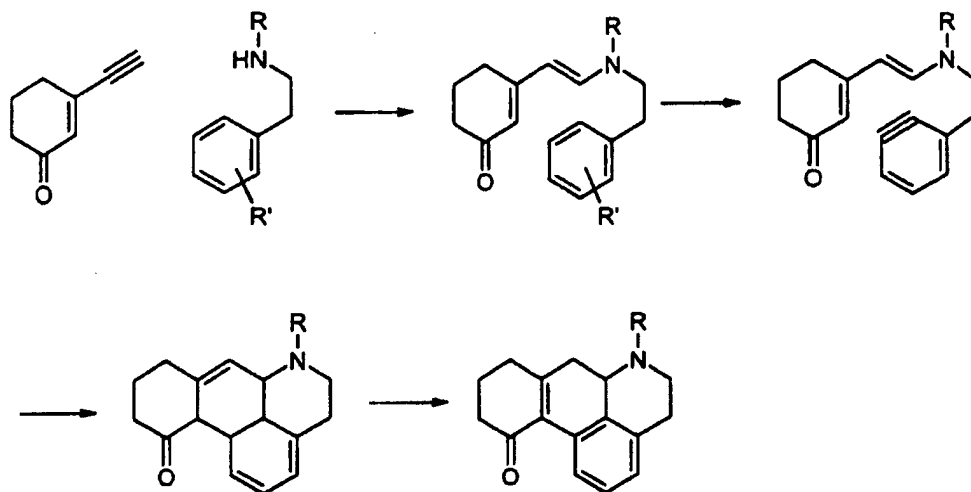


Keto-Austausch und Anbringung des 4. Rings:



Reagentien: (a) NaBH_4 ; (b) 6 N HCl ; (c) i) $\text{BrCH}_2\text{CONH}_2$, HCO_2H ; ii) NaOH ; (d) Wittig-Reaktion; (e) PPA.

Benzin-Strategie:



Beispiel 10

a) 3-Aminophenylethylsäureethylester (GMC6635)

[0075] Zu einer gekühlten Lösung (-15°C) aus 3-Aminophenylethylsäure (10,2 g, 67 mmol) in Ethanol (200 ml) wurde Thionylchlorid (10 ml, 0,14 mol) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h gerührt, wobei man die Temperatur langsam auf RT ansteigen ließ. Verdampfen der flüchtigen Stoffe ergab einen beigefarbenen Feststoff, der mehrere Male mit Dichlormethan gestrippt wurde. Der Feststoff wurde dann mit heißem Diethylether behandelt und filtriert, um Diethylsulfid zu entfernen. Umkristallisation aus Diethylether ergab 14,4 g, 67 mmol, 100% der gewünschten Verbindung als cremefarbenes kristallines Hydrochlorid, Smp. 135°C . IR (KBr) cm^{-1} : 2857, 2614, 1740.

b) N-Propyl-2-(3-aminophenyl)ethylamin (GMC6636)

[0076] 3-Aminophenylethylsäureethylesterhydrochlorid (2,7 g, 13 mmol) wurde zu n-Propylamin (20 ml) unter Rühren und Abkühlen auf 0°C gegeben. Nach Rühren für 45 min wurde die Reaktionsmischung eingedampft, um einen farblosen Feststoff des Amidprodukts zu ergeben. Das Amid wurde in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst, und 2 N $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde bei -10°C hinzugegeben. Nach Rühren bei dieser Temperatur für 2 h wurde die Mischung für 48 h refluxiert. Die Mischung wurde extrahiert, um das Amin zu ergeben, das zum Hydrochloridsalz umgewandelt wurde. Umkristallisation aus Aceton/Diethylether ergab 2,2 g, 10 mmol (77%), Smp. 175°C . IR (KBr): 2928, 2592, 1457, 1394 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 178 (M^+).

c) N-Propyl-8,9-dihydro-10H-11-oxo-aporphin (GMC6660)

[0077] Eine Lösung aus 3-Ethynyl-2-cyclohexen-1-on (GMC6573) (1,80 g, 15,0 mmol) in Toluol (5 ml) wurde zu einer Lösung aus N-Propyl-(3-aminophenylethyl)amin (2,67 g, 15,0 mmol, freie Base) in Toluol (5 ml) gegeben. Die Lösung wurde für 30 min gerührt und anschließend mit einer 6 N HCl-Lösung ($2 \times 4\text{ ml}$) extrahiert. Die saure Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, und eine Lösung aus NaNO_2 (0,69 g, 100 mmol) in Wasser (15 ml) wurde langsam unter Beibehaltung von 0°C hinzugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung auf RT erwärmen gelassen und gerührt, bis das gesamte Ausgangsmaterial und die Diazonium-Zwischenstufe verbraucht waren. Die saure Lösung wurde mit Ethylacetat ($2 \times 20\text{ ml}$) extrahiert, alkalisch gemacht ($\text{pH} \approx 8$) und mit Dichlormethan ($4 \times 20\text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit gesättigter NaCO_3 -Lösung (50 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Eindampfen ergab ein Öl, das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol, 40:1) gereinigt wurde, und das reine Produkt wurde anschließend zum Hydrochloridsalz zu 3,18 g, 10 mmol (67%) umgewandelt, Smp. $210\text{--}212^{\circ}\text{C}$. IR (KBr) 2948, 2851, 1661 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,86 (d, 1H), 2,48–2,67 (m, 6H), 2,27–2,39 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,02 (t, 6H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 198,3, 163,5, 124,8, 48,9, 45,2, 35,7, 33,7, 28,4, 21,2, 10,1 ppm; MS (CI) m/z 282 ($\text{M} + 1$).

Beispiel 11

N-n-Propyl-1,3,4,4a,5,6,8,9,10,10b-decahydro-2H-benzo[f]chinolin-7-on

[0078] 1-Propyl-7-oxo-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[de]chinolin wird zum entsprechenden Alkohol reduziert und anschließend dehydratisiert. Die exocyclische Doppelbindung wird epoxidiert, gefolgt von einer Ringöffnung, wodurch 1-Propyl-6-oxo-2,3,6,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[de]chinolin gebildet wird. Dieses Keton wird einer Wittig-Reaktion mit (3-Ethoxycarbonylpropyl)triphenylphosphoniumbromid unterworfen. Nach der gewöhnlichen Aufarbeitung wird das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst und zu PPA gegeben. Nach Beendigung der Cyclisierung läßt man das Produkt unter sauren Bedingungen hydrolysieren. Extraktion nach Basischmachen ergibt das rohe Endprodukt. Dieses wird durch Säulenchromatographie gereinigt, und die Produkte wurden anschließend zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz umgewandelt und umkristallisiert.

Verhaltensuntersuchung in Ratten mit der Verbindung GMC6650 (Beispiel 6)

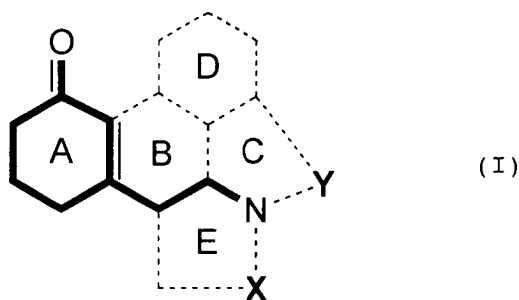
[0079] Einer Ratte mit einem Gewicht von ca. 350 g wurde subkutan im Nacken 1 $\mu\text{mol/kg}$ von GMC6650 injiziert. Einer anderen Ratte mit einem Gewicht von ca. 350 g wurde peroral die gleiche Dosis injiziert. Der Wirkstoff (3,4 mg) wurde zunächst gelöst in: Ethanol (50 μl), 1 M Essigsäure (2 Tropfen) und Wasser (1,4 ml), was 15 μmol auf 1,5 ml entspricht, was eine Konzentration von 10 $\mu\text{mol/ml}$ bedeutet. Durch zuerst 10-faches Verdünnen dieser Lösung und Injizieren von 0,35 ml wird die verabreichte Dosis 1 $\mu\text{mol/kg}$ sein. Dies gilt für beide Ratten.

[0080] Unabhängig von der Art der Verabreichung, die die Ratten erhalten hatten, zeigten beide Individuen das gleiche Muster der biologischen Aktivität: nach 10 Minuten wurden die Ratten beruhigt, wobei sie ihre Augen schlossen oder teilweise schlossen. Nach 15 Minuten wurden offensichtliche dopaminerge Effekte beobachtet, d.h. Kauen, Schnüffeln, Lecken, Penisputzen, Putzen und nach 30 Minuten zeigten beide Ratten klare Anzeichen für Stereotypie.

[0081] Die Sterotypie war intensiv und wurde mehrere Stunden lang durch visuelle Inspektion registriert. Nach 10 Stunden zeigten beide Ratten noch immer Anzeichen von Stereotypie. Am nächsten Morgen war die subkutane Ratte noch immer aktiv, während die perorale Ratte ruhte. Die Wirkungsbedauer betrug somit ≥ 10 h für sowohl die subkutane als auch die perorale Verabreichung von 1 $\mu\text{mol/kg}$.

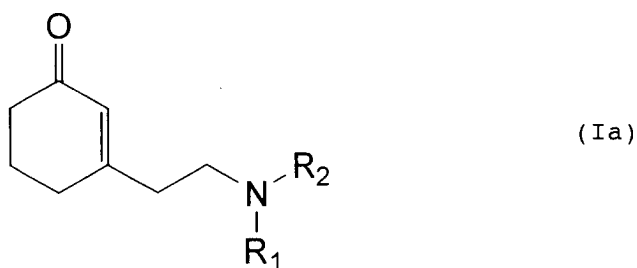
Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



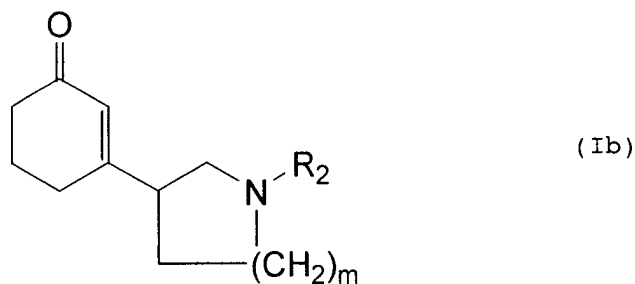
worin die Ringe B, C, D und E vorhanden sein können oder nicht und, wenn sie vorhanden sind, mit A als A + C, A + E, A + B + C, A + B + D, A + B + E, A + C + E, A + B + C + D oder A + B + C + D + E kombiniert sind, wobei die Ringe B, C und E aliphatisch sind, wohingegen Ring D aliphatisch oder aromatisch/heteroaromatisch sein kann, und worin X $-(\text{CH}_2)_m-$, worin m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, um einen Ring E zu bilden, oder, wenn E fehlt, eine Gruppe R_1 ist, die an das Stickstoffatom gebunden ist, worin R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffatom, Alkyl- oder Halogenalkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl(alkyl)gruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen (d.h. einschließlich Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl und Cyclobutylmethyl) besteht, und worin Y $-(\text{CH}_2)_n-$, worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist, um einen Ring C zu bilden, oder, wenn C fehlt, eine Gruppe R_2 ist, die an das Stickstoffatom gebunden ist, worin R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Wasserstoffatom, Alkyl- oder Halogenalkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl(alkyl)gruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkynylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Arylalkyl und Heteroarylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in der Alkyleinheit besteht, während der Aryl/Heteroaryl Kern substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß dann, wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, NR_1R_2 von Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, N-Methyl-N-propinylamino, N-Methyl-N-propylamino und N-Hydroxypropyl-N-methylamino verschieden ist, und Salze davon mit pharmazeutisch akzeptablen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ia) haben:



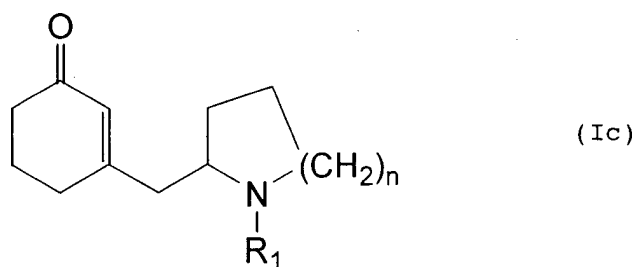
worin R_1 und R_2 wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ib) haben:



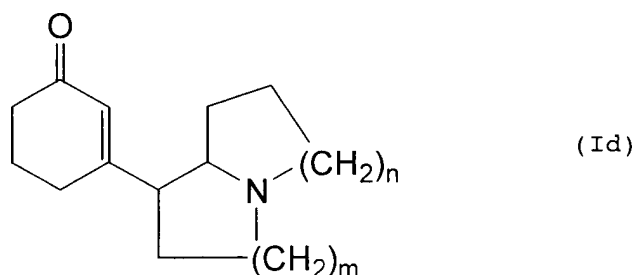
worin R_2 und m wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ic) haben:



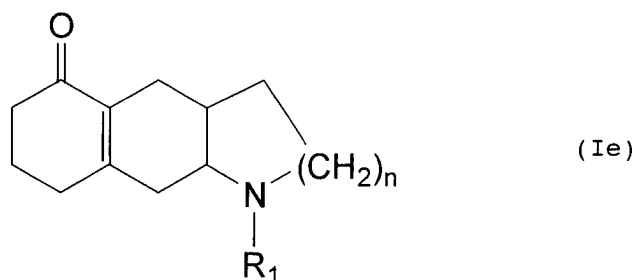
worin R_1 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Id) haben:



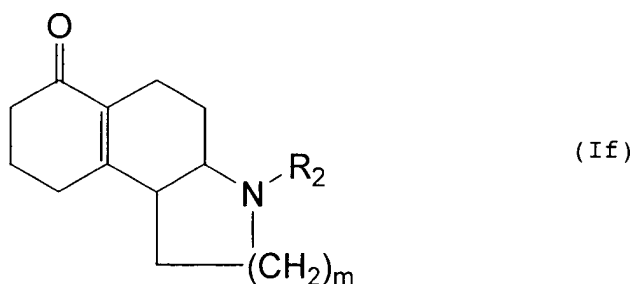
worin m und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

6. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ie) haben:



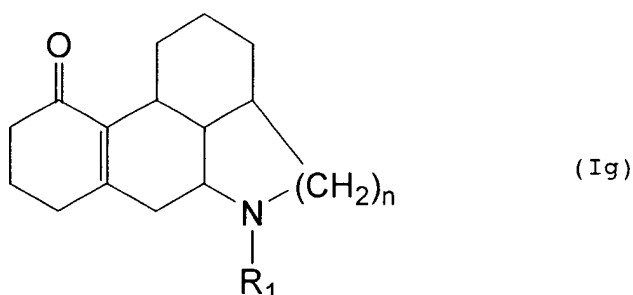
worin R_1 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (If) haben:



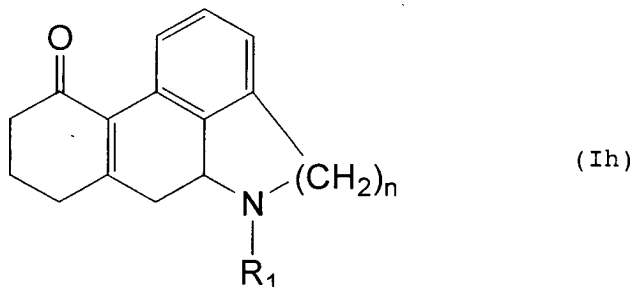
worin R_2 und m wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

8. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ig) haben:



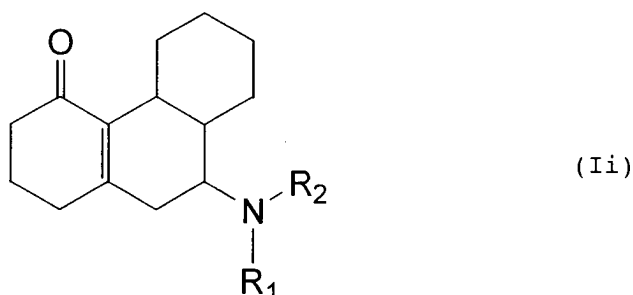
worin R_1 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

9. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ih) haben:



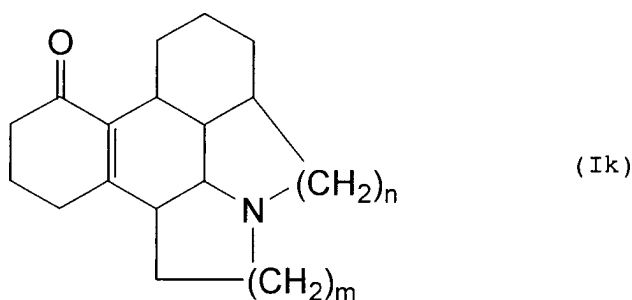
worin R_1 und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

10. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ii) haben:



worin R_1 und R_2 wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

11. Verbindungen gemäß Anspruch 1, die die allgemeine Formel (Ik) haben:



worin m und n wie in Anspruch 1 definiert sind, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

12. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, worin R_1 und/oder R_2 n-Propyl ist/sind.

13. Verbindung gemäß Anspruch 1, die:

3-(2-Dipropylamino-ethyl)cyclohex-2-enon,
 3-(2-Diethylamino-ethyl)cyclohex-2-enon,
 3-(2-Dibutylamino-ethyl)cyclohex-2-enon,
 3-(2-((2-Phenyl)ethyl-propylamino)ethyl)cyclohex-2-enon,
 3-(1-Propyl-piperidin-3-yl)cyclohex-2-enon,
 1-Propyl-trans-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydro-benzo[g]-chinolin-6-on,
 1-Propyl-cis-2,3,4,4a,5,7,8,9,10,10a-decahydro-benzo[g]chinolin-6-on,
 1-Propyl-trans-2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-decahydro-benzo[f]chinolin-8-on oder
 1-Propyl-cis-2,3,4,4a,5,6,7,9,10,10a-decahydro-benzo[f]chinolin-8-on ist,
 und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, die als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert enthält, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR_1R_2 , wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger, Verdünnungsmittel oder Exzipienten.

15. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR_1R_2 , wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, und die pharmazeutisch akzeptablen Salze davon zur therapeutischen Verwendung.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, jedoch ohne die Maßgabe in der Bedeutung von NR_1R_2 , wenn die Ringe B, C, D und E fehlen, und den pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Parkinson-Krankheit, Psychosen, Huntington-Krankheit, Impotenz, Nierenversagen, Herzversagen oder Hypertonie.

17. Verwendung einer Verbindung jeder der Formeln (Ie), (If) und (Ig) wie in Ansprüchen 6, 7 bzw. 8 definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Parkinson-Krankheit.

18. Verwendung einer Verbindung jeder der Formeln (Ib) und (Id) wie in Ansprüchen 3 bzw. 5 definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Schizophrenie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen