



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 09 263 T2 2005.02.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 143 964 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 09 263.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB00/00207

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 901 207.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/44371

(86) PCT-Anmeldetag: 26.01.2000

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 03.08.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.10.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 24.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.02.2005

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/135

A61K 31/381, A61K 31/131, C07C 211/04,
C07D 333/10, A61P 25/16, A61P 25/28,
A61P 25/30, A61P 25/32, A61P 25/34,
A61P 25/36, A61P 9/10

(30) Unionspriorität:

9901691 26.01.1999 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Vernalis Research Ltd., Winnersh, Wokingham,
GB

(72) Erfinder:

GILLESPIE, John, Roger, Winnersh, Wokingham
RG41 5UA, GB; MONCK, Julius, Nathaniel,
Winnersh, Wokinghaam RG41 5UA, GB; BIRD,
Andrew James, Winnersh, Wokingham RG41 5UA,
GB; WARD, Edward, Simon, Winnersh,
Wokingham RG41 5UA, GB

(74) Vertreter:

Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European
Patent Attorneys, 81671 München

(54) Bezeichnung: 2-ADAMANTANMETHANAMIN-VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON ANOMALIEN BEI GLU-TAMERGER ÜBERTRAGUNG

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 eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und Zusammensetzungen zur Verwendung bei der Behandlung von Zuständen, die allgemein mit Anomalien bei der glutameren Übertragung zusammenhängen.

[0002] Die exzitatorische Neurotransmission, die der Gehirnfunktion zugrunde liegt, ist vorwiegend (etwa 80%) von der Wirkung von Glutamat und anderen verwandten Neurotransmittern auf spezifische Rezeptoren abhängig, die durch die exzitatorischen Aminosäuren aktiviert werden. Diese Rezeptoren fallen in verschiedene Kategorien, wobei eine dieser Kategorien der Glutamatrezeptor ist, der spezifisch bezüglich des Agonisten N-Methyl-D-aspartat sensibel ist (der NMDA-Rezeptor). NMDA-Rezeptor-Subtypen werden überall im Säugerhirn exprimiert und weisen einzigartige Eigenschaften auf, die ihrer Rolle bei der synaptischen Funktion und der synaptischen Plastizität zugrunde liegen. Im Hinblick auf die zentrale Rolle dieser Rezeptoren bei der normalen Funktion des zentralen Nervensystems wurden bezüglich des Nutzens von Arzneistoffen, die an diesem Rezeptor wirken, zur Modulierung der Prozesse, die verschiedenen Krankheitszuständen zugrunde liegen, zahlreiche Vorschläge gemacht. Der NMDA-Rezeptor wurde mit besonderem Interesse bezüglich seiner offensichtlichen Beteiligung bei der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen untersucht.

[0003] Nicht-kompetitive Antagonisten an diesem Rezeptor sollten bei der Behandlung von Krankheiten besonders vorteilhaft sein, da solche Verbindungen eine Aktivität aufweisen würden, die nicht durch hohe Konzentrationen endogener Agonisten überwunden werden sollte und die gleichermaßen gut unabhängig von dem endogenen Agonisten wirken sollten, der den Rezeptor aktiviert. Dies ist wichtig, da hohe Konzentrationen von endogenem Glutamat bei bestimmten pathologischen Prozessen vorkommen können und es viele verschiedene endogene Agonisten gibt, die mittels vieler spezifischer modulierender Agonistenbindungsstellen an dem Rezeptor wirken können.

[0004] Es wurde eine Anzahl von NMDA-Antagonisten beschrieben, die durch Binden an den Ionenkanal des NMDA-Rezeptors wirken. Der Vorteil von Kanalblockiermitteln besteht darin, dass sie nur am "offenen" Kanal wirken und daher nicht aktivierte Rezeptoren nicht beeinflussen. Darüber hinaus sind sie ungeachtet des Mechanismus der Rezeptorstimulation wirksam und ihre Wirkung wird nicht durch hohe Konzentrationen eines endogenen Agonisten vermindert.

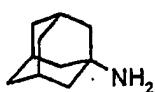
[0005] Unter der Annahme, dass der NMDA-Rezeptor eine primäre Rolle bei der normalen Funktion des zentralen Nervensystems spielt, ist es nicht überraschend, dass bestimmte Arzneistoffe, die dahingehend wirken, dass sie die Funktion dieses Rezeptors blockieren oder der Funktion dieses Rezeptors entgegenwirken, die normale Funktion innerhalb des Gehirns beeinflussen. Diese kann sich durch Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem wie z. B. Halluzinationen, Verwirrung, Paranoia, Aggression, Unruhe und Katatonie zeigen. Diese Nebenwirkungen können als psychotische Zustände beschrieben werden und die Arzneistoffe, die diese induzieren, sind als psychotomimetische NMDA-Antagonisten bekannt. Solche Nebenwirkungen beschränken den Nutzen dieser Verbindungen bei der Behandlung von Krankheitszuständen. NMDA-Rezeptorantagonisten, die bei der Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems wirksam sind, jedoch keine derartigen psychotomimetischen Nebenwirkungen aufweisen, hätten einen klaren therapeutischen Vorteil. Folglich ist es im Hinblick auf die entscheidende Rolle, die der NMDA-Rezeptor bei der Progression oder der Expression der Krankheitspathologie und des Krankheitsprozesses spielt, eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Verbindungen zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems bereitzustellen, welche die Aktivität des NMDA-Rezeptors modulieren, die jedoch dahingehend, dass sie eine beträchtlich verminderte Neigung zur Induktion psychotomimenter Nebenwirkungen haben, gut verträglich sind.

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Behandlung neurodegenerativer Störungen. Es gibt viele Beweise, die nahe legen, dass entweder eine exzitotoxische oder eine langsame exzitotoxische pathologische Überaktivierung des NMDA-Rezeptors das Absterben von Neuronen in vielen verschiedenen Störungen induziert, wie z. B. bei ischämischen Schlag, anderen Formen einer hypoxischen Verletzung, einer hämorrhagischen Gehirnverletzung, einer traumatischen Gehirnverletzung, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit und anderen Demenzerkrankungen. Es gibt folglich klare Beweise dafür, dass der Antagonismus des NMDA-Rezeptors die Neurodegeneration, die dem Krankheitsprozess bei diesen und verwandten Zuständen zugrunde liegt, verhindern oder verhindern kann. Es gibt auch Beweise, die nahe legen, dass eine gut verträgliche Verbindung eine wirksame symptomatische Behandlung der Manifestationen des Krankheitsprozesses bei diesen Störungen sowie eine Verminderung des primär zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozesses ermöglicht. Es ist auch bekannt, dass Störungen, die bisher so beschrieben wurden, dass sie eine akute Neurodegeneration umfassen, eine länger als erwartete Erhöhung der Glutamatfrei-

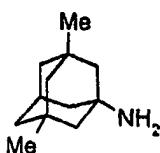
setzung aufweisen und folglich eine länger als erwartete Behandlung mit NMDA-Antagonisten erfordern. Es bestünde daher ein therapeutischer Vorteil für neue Arzneistoffe, die gut verträglich sind und die daher dauerhaft verabreicht werden können.

[0007] Die veröffentlichte Literatur enthält Verweise auf eine Anzahl von Verbindungen und Verbindungsklassen, die wahrscheinlich als NMDA-Antagonisten geeignet sind.

[0008] Die Verbindungen Amantadin und Memantin und verwandte antivirale Mittel sind seit vielen Jahren bekannt.



Amantadin



Memantin

[0009] Es wurden Patentanmeldungen eingereicht, die in den 1970er Jahren auf die Verwendung von Memantin bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit und in den 1990er Jahren auf die Verwendung von Memantin als NMDA-Antagonist gerichtet waren (vgl. die EP-A-0392059 und die US-PS 5,061,703). Ferner schlägt die internationale Patentanmeldung WO 94/05275 die Verwendung von Amantadin und verwandten Verbindungen wie z. B. Memantin bei der Behandlung und Prävention einer nicht-ischämischen, NMDA-Rezeptor-vermittelten neuronalen Langzeitdegeneration vor. Eine Zunahme der Affinität für den NMDA-Rezeptor aufgrund einer Substitution des Adamantanrings von Amantadin mit Alkylgruppen wurde festgestellt und von Kornhuber et al. veröffentlicht (Eur. J. Pharmacol. 206, 297–300, 1991). Struktur-Wirkungsbeziehungen, die 1-(Adamantyl)alkanamine betreffen, werden von Kroemer et al. (J. Med. Chem. 41, 393–400, 1998), von Parsons et. al. (Neuropharmacology 34, 1239–1258, 1995) und von Fytas et. al. (Il Farmaco 49, 641–647, 1994) beschrieben.

[0010] Wie es vorstehend diskutiert worden ist, werden psychotomimetische Nebenwirkungen während der Verwendung einer Anzahl bekannter NMDA-Kanalblockermittel beobachtet und daher wird es von beträchtlichem Vorteil sein, klinisch gut verträgliche Antagonisten zu identifizieren, bei denen solche Nebenwirkungen minimiert sind. Porter und Greenamyre (J. Neurochem. 64, 614–623, 1995, die unter Bezugnahme einbezogen wird) zeigten, dass gut verträgliche und psychotomimetische NMDA-Rezeptorkanalblockermittel auf der Basis ihrer relativen Affinitäten für Vorderhirn- und Kleinhirnrezeptoren ungeachtet der absoluten Affinitäten differenziert werden können. Bei gut verträglichen Verbindungen wird eine Selektivität für Kleinhirn-NMDA-Rezeptoren gegenüber Vorderhirn-NMDA-Rezeptoren beobachtet. Die Basis dieser Beobachtung kann mit verschiedenen Populationen von NMDA-Rezeptor-Subtypen in diesen Gehirnregionen in Beziehung gebracht werden.

[0011] Die Verwendung einer Anzahl der bekannten NMDA-Antagonisten wie z. B. Dizocilpin, PCP, Cerestat und Ketamin führt zu einer Anzahl von Nebenwirkungen, welche diese Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung ungeeignet machen. Insbesondere ist die Verabreichung der Verbindungen mit Wahrnehmungsstörungen und kognitiven Störungen einer Art verbunden, die natürlich vorkommenden psychotischen Zuständen ähnlich sind.

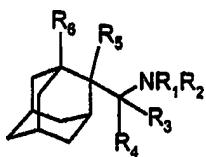
[0012] Darüber hinaus werden die Nebenwirkungen bezüglich der Wahrnehmung und kognitive Nebenwirkungen der Verbindungen nach dem Einsetzen der Pubertät und der sexuellen Reifung stärker und diese Verbindungen sind daher besonders zur Behandlung von Erwachsenen ungeeignet. Diese auf die Entwicklung bezogene Veränderung wurde empirisch sowohl bei Versuchstieren als auch beim Menschen gezeigt und geht bei Versuchstieren mit einem Gehirn-Hypermetabolismus einher.

[0013] Daraus ergibt sich zusammenfassend, dass ein Bedarf für einen NMDA-Rezeptorantagonisten besteht, der gut verträglich ist und keinen Anlass zu Nebenwirkungen gibt, die mit bisherigen, klinisch untersuchten NMDA-Antagonisten verbunden sind.

[0014] Nunmehr wurde eine Anzahl von Verbindungen gefunden, die eine Affinität für den NMDA-Rezeptor zeigen und die bei der Behandlung von Zuständen geeignet sind, die allgemein mit Anomalien bei der glutamergen Übertragung verbunden sind, wie z. B. eines Schlags, einer traumatischen Gehirnverletzung und neurodegenerativer Erkrankungen wie z. B. Parkinson-Krankheit und Alzheimer-Krankheit. Es wurde auch gefunden, dass die Verbindungen ein überraschend günstiges Verhältnis von Cortex-Bindungsaffinität zu Klein-

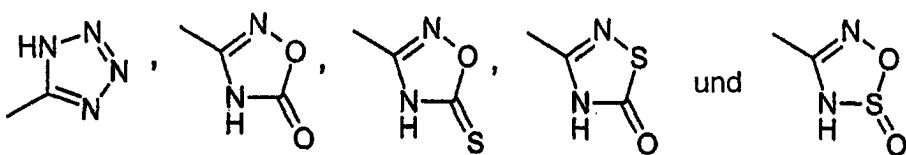
hirn-Bindungsaffinität aufweisen, was zeigt, dass diese Verbindungen in vivo gut vertragen werden.

[0015] Erfindungsgemäß wird die Verwendung einer Verbindung der Formel (1)



(1)

bereitgestellt, worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon, mit der Maßgabe, dass dann, wenn R₁ bis R₄ und R₆ Wasserstoff sind, R₅ nicht aus CH₂CH₂NHSO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CF₃ und Methyl, substituiert mit SO₂NH₂, SO₃H, PO₃H₂, CONHOH oder einer heterocyclischen Gruppe, ausgewählt aus



ausgewählt ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines Zustandes, in welchem Antagonismus des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors vorteilhaft ist, ausgewählt aus ischämischem Schlag, hämorrhagischem Schlag, Subarachnoidalblutung, subduralem Hämatom, Koronararterie-Bypasschirurgie, Neurochirurgie, traumatischer Gehirnverletzung, traumatischer Spinalverletzung, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Picks-Krankheit, Lewy-Korpuskeikrankheit, seniler Demenz, spongiformen Enzephalopathien, Prionprotein-induzierte Neurotoxizität, perinataler Asphyxie, Entmarkungskrankheit, Multiinfarktdemenz, vaskulärer Demenz, Dementia pugilans, Drogenabhängigkeit, Alkoholentzug, Opiatentzug, Motroneuronerkrankung, Multipler Sklerose, akutem und chronischem Schmerz, diabetischer Neuropathie, Epilepsie, AIDS-Demenz, Multisystem-Atrophie, progressiver supranukleärer Lähmung, Friedreich-Ataxie, Autismus, fragiler-X-Syndrom, Bourneville-Syndrom, Aufmerksamkeitsmangelstörung, Olivio-ponto-zerebellärer Atrophie, Zerebralparese, Wirkstoff-induziertem Optikusneuritis, peripherer Neuropathie, Myelopathie, ischämischer Retinopathie, Glaukom, Herzstillstand, Meningitis, Enzephalitis, Depression, manisch-depressiver Psychose, Schizophrenie, Psychose, Verhaltensstörungen, Impulskontrollstörungen, Voreklampsie, neuroleptischem malignem Syndrom, chronischem Ermüdungssyndrom, Magersucht, Angstneurosen, generalisierter Angstneurose, Panikstörung, Phobien, Frischwasserertrinken und Dekompression.

[0016] Der Begriff "Alkyl" steht hier für einen verzweigten oder unverzweigten, cyclischen oder acyclischen, gesättigten oder ungesättigten (z. B. Alkenyl oder Alkinyl) Kohlenwasserstoffrest, der substituiert oder unsubstituiert sein kann. Wenn die Alkylgruppe cyclisch ist, dann ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine C₃–C₁₂-, mehr bevorzugt eine C₅–C₁₀- und insbesondere eine C₅–C₇-Gruppe. Wenn die Alkylgruppe acyclisch ist, dann ist die Alkylgruppe vorzugsweise eine C₁–C₁₀-, mehr bevorzugt eine C₁–C₆-Alkylgruppe, mehr bevorzugt eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- (n-Propyl- oder Isopropyl-), Butyl- (n-Butyl-, Isobutyl- oder tert-Butyl-) oder Pentylgruppe (einschließlich n-Pentyl- und Isopentyl-), und insbesondere eine Methylgruppe. Es sollte daher beachtet werden, dass der hier verwendete Begriff "Alkyl" Alkyl- (verzweigt oder unverzweigt), substituierte Alkyl- (verzweigt oder unverzweigt), Alkenyl- (verzweigt oder unverzweigt), substituierte Alkenyl- (verzweigt oder unverzweigt), Alkinyl- (verzweigt oder unverzweigt), substituierte Alkinyl- (verzweigt oder unverzweigt), Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, substituierte Cycloalkinyl- und substituierte Cycloalkinylgruppen umfasst.

[0017] Der Begriff "Aryl" steht hier für eine substituierte oder unsubstituierte carbocyclische aromatische Gruppe, wie z. B. eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, oder eine substituierte oder unsubstituierte heteroaromatische Gruppe, die ein oder mehrere Heteroatom(e), vorzugsweise ein Heteroatom enthält, wie z. B. eine Pyridyl-, Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Oxadiazolyl-, Thiadiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrazinyl-, Triazinyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Chinolyl-, Chinazolyl-, Benzimidazolyl-, Benzothiazolyl-, Benzisouzazolyl- und Benzisothiazolylgruppe. In einer Ausführungsform umfasst die Arylgruppe eine Phenylgruppe.

[0018] Die Alkyl- und Arylgruppen können substituiert oder unsubstituiert sein. Wenn sie substituiert sind, lie-

gen im Allgemeinen 1 bis 3 Substituenten, vorzugsweise 1 Substituent vor. Die Substituenten können umfassen:

Kohlenstoff-enthaltende Gruppen, wie z. B. Alkyl-, Aryl-, Arylalkylgruppen (z. B. substituiertes und unsubstituiertes Phenyl, substituiertes und unsubstituiertes Benzyl);

Halogenatome und Halogen-enthaltende Gruppen, wie z. B. Halogenalkylgruppen (z. B. Trifluormethyl);

Sauerstoff-enthaltende Gruppen, wie z. B. Alkohole (z. B. Hydroxy, Hydroxyalkyl, Aryl(hydroxy)alkyl), Ether (z. B. Alkoxy, Aryloxy, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl), Aldehyde (z. B. Carboxyaldehyde), Ketone (z. B. Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonyl, Arylalkylcarbonyl, Arylcarbonylalkyl), Säuren (z. B. Carboxy, Carboxyalkyl), Säurederivate wie z. B. Ester (z. B. Alcoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonyloxyalkyl), Amide (z. B. Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl, Aminocarbonylalkyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonylalkyl, Arylaminocarbonyl), Carbamate (z. B. Alkoxycarbonylamino, Aryloxycarbonyl-amino, Aminocarbonyloxy, Mono- oder Dialkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy) und Harnstoffe (z. B. Mono- oder Dialkylaminocarbonylamino oder Arylaminocarbonylamino);

Stickstoff-enthaltende Gruppen, wie z. B. Amine (z. B. Amino, Mono- oder Dialkylamino, Aminoalkyl, Mono- oder Dialkylaminoalkyl), Azide, Nitrile (z.B. Cyano, Cyanoalkyl), Nitro; Schwefel-enthaltende Gruppen, wie z. B. Thiole, Thioether, Sulfoxide und Sulfone (z. B. Alkylothio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Arylthio, Arylsulfinyl, Arylsulfonyl, Arylthioalkyl, Arylsulfinylalkyl, Arylsulfonylalkyl); und

heterocyclische Gruppen, die ein oder mehrere Heteroatom(e), vorzugsweise ein Heteroatom enthalten (z. B. Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazol-yl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Aziridinyl, Azetidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Pyrazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrananyl, Pyronyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Piperidyl, Hexahydroazepinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Benzo-thienyl, Benzofuranyl, Isobenzofuranyl, Indolyl, Oxyindolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Indolinyl, 7-Azaindolyl, Indolizinyl, Benzopyranyl, Cumaryl, Isocumarinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Naphthyridinyl, Cinnolinyl, Chinazolinyl, Pyridopyridyl, Benzoxazinyl, Chinoxalinyl, Chromenyl, Chromanyl, Isochromanyl, Phthalazinyl und Carbolinyl).

[0019] Der Begriff "Alkoxy" steht hier für Alkyl-O- und der Begriff "Alkoyl" steht hier für Alkyl-CO-, wobei Alkyl die vorstehend angegebene Bedeutung hat.

[0020] Der Begriff "Halogen" steht hier für einen Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodrest, vorzugsweise für einen Fluor-, Chlor- oder Bromrest.

[0021] Der Ausdruck "Zustände, die allgemein mit Anomalien bei der glutamerigen Übertragung verbunden sind" umfasst in erster Linie ischämischen Schlag, hämorrhagischen Schlag, Subarachnoidalblutung, subdurales Hämatom, Koronarerterie-Bypasschirurgie, Neurochirurgie, traumatische Gehirnverletzung, traumatische Spinalverletzung, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Picks-Krankheit, Lewy-Korpuskelkrankheit, senile Demenz, spongiforme Enzephalopathien, Prionprotein-induzierte Neurotoxizität, perinatale Asphyxie, Entmarkungskrankheit, Multiinfarktdemenz, vaskuläre Demenz, Dementia pugilans, Drogenabhängigkeit, Alkoholentzug, Opiatentzug, Motorneuronerkrankung, Multiple Sklerose, akuten und chronischen Schmerz, einschließlich neuropathischen Schmerz, Schmerz bei Krebserkrankungen, Trigemino-neuralgie, Migräne, primäre und sekundäre Hyperalgesie, Entzündungsschmerzen, nozizeptiven Schmerz, Rückenmarksschwindsucht, Amputationstäuschung, Rückenmarksverletzungsschmerz, zentraler Schmerz, Post-Herpes-Schmerz, HIV-Schmerz und diabetische Neuropathie. Darüber hinaus umfasst der Ausdruck auch die folgenden Zustände: Epilepsie, AIDS-Demenz, Multisystem-Atrophie, progressive supranukleäre Lähmung, Friedrich-Ataxie, Autismus, fragiler-X-Syndrom, Bourneville-Syndrom, Aufmerksamkeitsmangelstörung, Olivio-ponto-zerebellärer Atrophie, Zerebralparese, Wirkstoff-induzierte Optikusneuritis, periphere Neuropathie, Myelopathie, ischämische Retinopathie, Glaukom, Herzstillstand, Meningitis, Enzephalitis, Depression, manisch-depressive Psychose, Schizophrenie, Psychose, Verhaltensstörungen, Impulskontrollstörungen, Voreklampsie, neuroleptisches malignes Syndrom, chronisches Ermüdungssyndrom, Magersucht, Angstneurosen, generalisierte Angstneurose, Panikstörung, Phobien, Frischwasserertrinken und Dekompression.

[0022] Der Begriff "Behandlung" umfasst hier eine prophylaktische Behandlung.

[0023] Der Ausdruck "pharmazeutisch verträgliches Salz" steht für ein beliebiges pharmazeutisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel (1). Die Salze können aus pharmazeutisch verträglichen nicht-toxischen Säuren einschließlich anorganischen und organischen Säuren hergestellt werden. Solche Säuren umfassen Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Zitronen-, Dichloressig-, Ethensulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutamin-, Hippur-, Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamo-, Pantothen-, Phosphor-, Bernstein-, Schwefel-, Wein-, Oxal-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Fumar-,

Bernstein-, Methansulfon- und Schwefelsäure und das Chlorwasserstoffsäuresalz ist ganz besonders bevorzugt.

[0024] Die Verbindungen der Formel (1) können in einer Anzahl diastereomerer und/oder enantiomerer Formen vorliegen. Wenn in der vorliegenden Beschreibung auf "eine Verbindung der Formel (1)" Bezug genommen wird, dann ist dies eine Bezugnahme auf alle stereoisomeren Formen der Verbindung und umfasst eine Bezugnahme auf die nicht getrennten Stereoisomere in einem Gemisch, das racemisch oder nicht-racemisch sein kann, und auf jedes Stereoisomer in seiner optisch reinen Form.

[0025] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als NMDA-Antagonisten wirksam und dahingehend gut verträglich, dass Nebenwirkungen minimiert sind. Experimentelle Daten sind in der Tabelle 1 gezeigt.

[0026] In den Verbindungen der Formel (1) ist bzw. sind vorzugsweise einer oder mehrere der Reste R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ ein Wasserstoffatom. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist einer oder sind beide von R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist einer oder sind beide von R₃ und R₄ ein Wasserstoffatom. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ alle Wasserstoffatome.

[0027] In den Verbindungen der Formel (1) ist R₅ vorzugsweise eine Alkyl- oder Arylgruppe und mehr bevorzugt ist R₅ eine Arylgruppe.

[0028] Wenn R₅ eine Alkylgruppe ist, dann ist R₅ vorzugsweise ein acyclischer Kohlenwasserstoffrest, der vorzugsweise gesättigt, vorzugsweise unverzweigt und vorzugsweise unsubstituiert ist. In einer Ausführungsform ist R₅ eine Alkylgruppe, die mit einer substituierten oder unsubstituierten carbocyclischen aromatischen Gruppe, vorzugsweise mit einer Phenylgruppe, oder mit einer substituierten oder unsubstituierten heteroaromatischen Gruppe substituiert ist, die 1 oder 2 Heteroatome, vorzugsweise 1 Heteroatom enthält, und vorzugsweise mit einer Thienyl-, Pyridyl- oder Furanylgruppe.

[0029] Wenn R₅ eine Arylgruppe ist, dann ist R₅ vorzugsweise eine substituierte oder unsubstituierte carbocyclische aromatische Gruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte heteroaromatische Gruppe, die 1 oder 2 Heteroatome, vorzugsweise 1 Heteroatom enthält. Mehr bevorzugt ist R₅ eine carbocyclische aromatische Gruppe, vorzugsweise eine Phenylgruppe, die substituiert oder unsubstituiert ist. Wenn R₅ substituiert ist, dann ist R₅ vorzugsweise monosubstituiert. Wenn R₅ eine monosubstituierte Phenylgruppe ist, dann liegt der Substituent vorzugsweise in der meta- oder para-Position und mehr bevorzugt in der meta-Position des Phenylrings bezogen auf die Adamantangruppe vor. Bevorzugte Substituenten sind aus C₁-C₄-Alkyl, vorzugsweise Methyl und Ethyl; Halogen, vorzugsweise Fluor und Chlor; Alkoxy, vorzugsweise Methoxy; und Halogenalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl ausgewählt. Vorzugsweise ist R₅ aus Phenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl und 3-Ethylphenyl ausgewählt. Mehr bevorzugt ist R₅ aus 3-Methylphenyl und 3-Ethylphenyl ausgewählt. Insbesondere ist R₅ 3-Methylphenyl. In der Ausführungsform, bei der R₅ eine heteroaromatische Gruppe ist, ist es bevorzugt, dass R₅ aus Thienyl-, Pyridyl- und Furanylgruppen und insbesondere aus einer substituierten oder unsubstituierten Thienylgruppe ausgewählt ist.

[0030] In einer Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen aus Verbindungen ausgewählt, die von denjenigen verschieden sind, bei denen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₅ entweder eine C1-2-Alkylgruppe ist, die mit Sulfonamid, Amid, Phosphonsäure, Sulfonsäure, Hydroxamsäure oder einer heterocyclischen Gruppe substituiert ist, oder R₅ eine heterocyclische Gruppe ist, insbesondere wobei die heterocyclische Gruppe eine heteroaromatische Gruppe ist und insbesondere wobei die heterocyclische Gruppe 3 oder mehr Heteroatome enthält.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen aus Verbindungen ausgewählt, die von denjenigen verschieden sind, bei denen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₅ eine Gruppe umfasst, die eine Sulfonamid-, Amid-, Phosphonsäure-, Sulfonsäure-, Hydroxamsäuregruppe oder heterocyclische Gruppe ist, insbesondere wobei die heterocyclische Gruppe eine heteroaromatische Gruppe ist und insbesondere wobei die heterocyclische Gruppe 3 oder mehr Heteroatome enthält.

[0032] In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen aus Verbindungen ausgewählt, die von denjenigen verschieden sind, bei denen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind, und bei denen R₅ nicht aus CH₂CH₂NHSO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CF₃ und Methyl, das mit SO₂NH₂, SO₃H, PO₃H₂, CON-HOH substituiert ist, oder einer heterocyclischen Gruppe ausgewählt ist, die aus Tetrazol-5-yl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 5-Thioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]thiadiazol-3-yl und

2-Oxo-2,3-dihydro-[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-yl ausgewählt ist. In einer weiteren alternativen Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen aus Verbindungen ausgewählt, die von denjenigen verschieden sind, bei denen R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₅ eine Gruppe umfasst, die eine Sulfonamid-, Amid-, Phosphonsäure-, Sulfonsäure-, Hydroxamsäuregruppe oder eine heterocyclische Gruppe ist, die aus Tetrazol-5-yl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 5-Thioxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]thiadiazol-3-yl und 2-Oxo-2,3-dihydro-[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-yl ausgewählt ist.

[0033] Besonders bevorzugte Verbindungen sind 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanamin, 2-(3-Methylphenyl)-2-adamantanmethanamin, 2-Phenyl-2-adamantanmethanamin und 2-(4-Methylphenyl)-2-adamantanmethanamin und die Hydrochloridsalze davon.

[0034] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur Verwendung in der Therapie bereit, die von Verbindungen verschieden ist, bei denen R₃, R₄, R₅ und R₆ Wasserstoffatome sind und einer von R₁ und R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Benzylgruppe ist und einer von R₁ und R₂ eine substituierte Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe ist, und die von Verbindungen verschieden ist, bei denen R₁, R₂, R₅ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₃ und R₄ aus Methyl und Aminomethyl ausgewählt sind.

[0035] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung auch Verbindungen der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur Verwendung in der Therapie bereit, die von Verbindungen verschieden sind, bei denen R₃, R₄, R₅ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₁ und R₂ unabhängig aus Alkylgruppen ausgewählt sind, und die von Verbindungen verschieden sind, bei denen R₁, R₂, R₅ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₃ und R₄ unabhängig aus Alkylgruppen ausgewählt sind.

[0036] In einer alternativen bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur therapeutischen Verwendung bereit, wobei

- i) R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und Aryl ausgewählt sind, oder
- ii) R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind, oder
- iii) R₁, R₂, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und Aryl ausgewählt sind, oder
- iv) R₁, R₂, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind.

[0037] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur Verwendung in der Therapie bereit, bei denen R₅ und R₆ unabhängig aus Alkyl- und Arylgruppen ausgewählt sind.

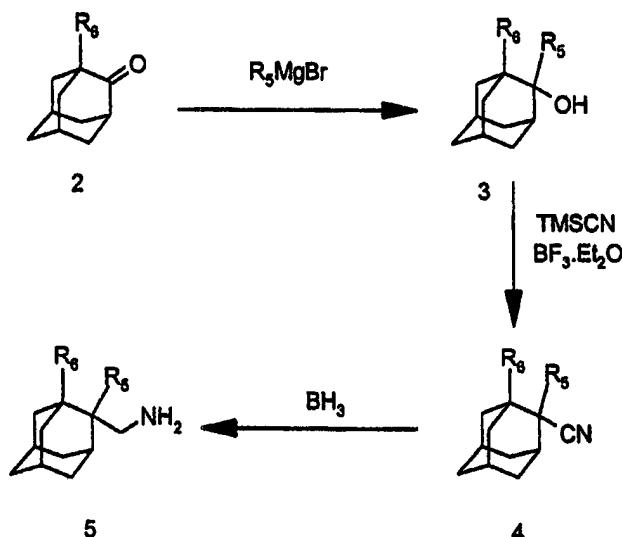
[0038] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur Verwendung in der Therapie bereit, bei denen R₅ aus Alkyl- und Arylgruppen ausgewählt ist.

[0039] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Verbindung der Formel (1), wie sie vorstehend definiert worden ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon bereit, bei denen R₅ aus Alkyl- und Arylgruppen ausgewählt ist, mit der Maßgabe, dass dann, wenn R₁ und R₂ eine Methylgruppe und R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind, R₅ keine Hydroxymethylgruppe ist.

[0040] Gemäß eines weiteren Aspekts der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (1) bereitgestellt, wie sie vorstehend definiert worden ist, worin R₅ aus Alkyl- und Arylgruppen ausgewählt ist, die von Verbindungen verschieden sind, bei denen R₁ und R₂ eine Methylgruppe sind, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoffatome sind und R₅ eine Hydroxymethylgruppe ist.

[0041] Die Verbindungen der Formel (1) können mit herkömmlichen Synthesewegen hergestellt werden. Beispielsweise können Verbindungen, bei denen R₃, R₂, R₃ und R₄ alle Wasserstoffatome sind, so hergestellt werden, wie es im Reaktionsschema 1 veranschaulicht ist.

Reaktionsschema 1



[0042] Die Amine (5) werden durch Reduktion des entsprechenden Nitrils (4) mittels Standardverfahren wie z. B. Boran hergestellt. Die Nitrile (4) werden aus den Alkoholen (3) mittels Standardverfahren wie z. B. TMSCN in Gegenwart von BF_3 hergestellt. Die Alkohole (3) werden durch Zusetzen von beispielsweise Grignard-Reagenzien zu den entsprechenden 2-Adamantanonen (2) hergestellt, die käuflich sind oder mittels Standardverfahren synthetisiert werden.

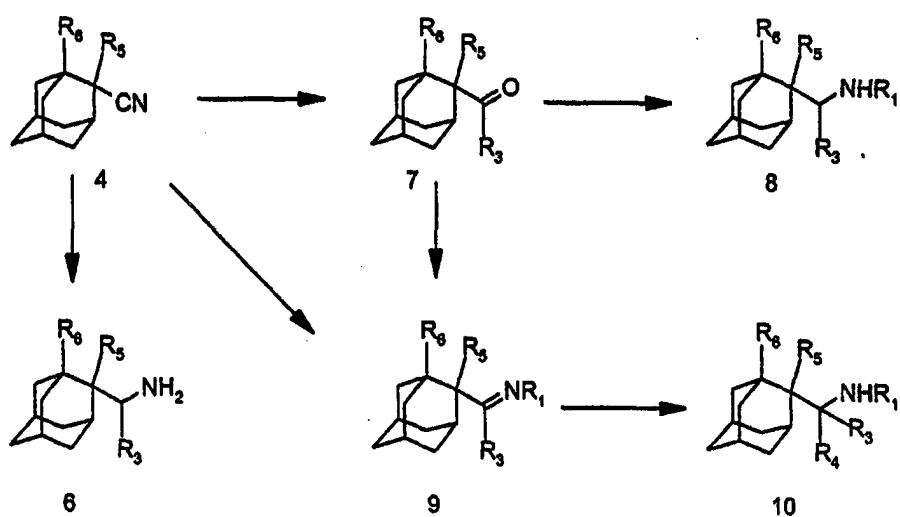
[0043] Die Verbindungen der Formel (1), bei denen R_1 und/oder R_2 eine Alkylgruppe ist bzw. sind, können aus Aminen (5) mittels Standardverfahren einschließlich Alkylierung, reduktive Alkylierung oder Acylierung/Reduktion hergestellt werden.

[0044] Die Verbindungen der Formel (1), bei denen R_1 und/oder R_2 eine Arylgruppe ist bzw. sind, können aus Aminen (5) mittels Standardverfahren wie z. B. einer Palladium-katalysierten Kupplung an Arylhalogenide hergestellt werden.

[0045] Die Verbindungen der Formel (1), bei denen R_3 und/oder R_4 eine Alkylgruppe oder Arylgruppe ist bzw. sind, können aus Nitrilen (4) mittels Standardverfahren wie z. B. der Zugabe von metallierten Alkyl- oder Aryl-anionen hergestellt werden.

[0046] Verbindungen der Formel (1), bei denen R_1 , R_2 , R_3 und R_4 nicht alle Wasserstoffatome sind, können auch so hergestellt werden, wie es im Reaktionsschema 2 veranschaulicht ist.

Reaktionsschema 2



[0047] Die Amine (6), bei denen R_3 eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, können aus den Nitrilen (4) mittels Stan-

dardverfahren wie z. B. der Zugabe eines metallierten Alkyl- oder Arylanions und anschließender Reduktion hergestellt werden.

[0048] Die Amine (8), bei denen R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, können aus den Ketonen (7) mittels Standardverfahren wie z. B. einer reduktiven Aminierung hergestellt werden. Die Ketone (7), bei denen R₃ eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, können aus den Nitrilen (4) mittels Standardverfahren wie z. B. der Zugabe eines metallierten Alkyl- oder Arylanions und anschließender Hydrolyse hergestellt werden. Die Ketone (7), bei denen R₃ ein Wasserstoffatom ist, können aus den Nitrilen (4) mittels Standardverfahren wie z. B. durch eine Reduktion hergestellt werden.

[0049] Die Amine (10), bei denen R₃ und R₄ Alkyl- oder Arylgruppen sind, können aus den Iminen (9) mittels Standardverfahren wie z. B. durch Zugabe eines Grignard-Reagenzes hergestellt werden. Die Amine (10) können in weitere Verbindungen der vorstehend beschriebenen Formel (1) umgewandelt werden. Die Imine (9), bei denen R₃ eine Alkyl- oder Arylgruppe ist und R₁ eine Alkyl- oder Arylgruppe ist, können aus den Ketonen (7) mittels Standardverfahren wie z. B. durch eine Behandlung mit einem Amin hergestellt werden. Alternativ können Imine (9), bei denen R₁ eine Alkylgruppe ist, aus den Nitrilen (4) durch die Zugabe eines metallierten Alkyl- oder Arylanions und anschließender Behandlung z. B. mit einem Alkyhalogenid hergestellt werden.

[0050] Die vorliegende Erfindung stellt ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, welche die Verbindung der Formel (1) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

[0051] Die Verbindung der Formel (1) kann in einer Form verabreicht werden, die für eine orale Anwendung, wie z. B. als Tablette, Kapsel, Pille, wässrige oder ölige Lösung, Suspension oder Emulsion; für eine lokale Anwendung, einschließlich einer transmukosalen und transdermalen Anwendung, wie z. B. als Creme, Salbe, Gel, wässrige oder ölige Lösung oder Suspension, Unguentum, Pflaster oder Breiauflage; für eine nasale Anwendung, z. B. als Schnupfpulver, Nasenspray, Nasenpulver oder Nasentropfen; für eine vaginale oder rektale Anwendung, z. B. als Zäpfchen oder Pessar; für eine Verabreichung durch Einatmen, z. B. als fein verteiltes Pulver oder als flüssiges Aerosol; für eine sublinguale oder bukkale Anwendung, wie z. B. als Tablette oder Kapsel; für eine okulare Anwendung, wie z. B. als sterile wässrige Lösung oder sterile Salbe; oder für eine parenterale Anwendung geeignet ist (einschließlich intravenös, subkutan, intramuskulär, intravaskulär oder als Infusion), wie z. B. als sterile wässrige oder ölige Lösung oder Suspension oder Emulsion, oder als Depotinjektionsformulierung. Im Allgemeinen können die vorstehend genannten Zusammensetzungen in herkömmlicher Weise unter Verwendung gebräuchlicher Träger unter Verwendung von Standardtechniken hergestellt werden, einschließlich Technologien für eine gesteuerte Freisetzung, wie z. B. Systemen auf Gelatine-, Lipid-, Geldepot-, Liposom- und Mikrokapselbasis, die dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt sind.

[0052] Für eine orale Verabreichung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen im Allgemeinen in Form von Tabletten oder Kapseln oder als wässrige Lösung oder Suspension bereitgestellt.

[0053] Tabletten oder Pillen zur oralen Anwendung können den Wirkstoff gemischt mit pharmazeutisch verträglichen Trägern enthalten, wie z. B. inerten Verdünnungsmitteln, Sprengmitteln, Bindemitteln, Gleitmitteln, Süßungsmitteln, Geschmacksstoffen, Farbmitteln und Konservierungsmitteln. Geeignete inerte Verdünnungsmittel umfassen Natrium- und Calciumcarbonat, Natrium- und Calciumphosphat, Calciumhydrogenphosphat, Cellulosederivate und Lactose, während Maisstärke und Alginsäure geeignete Sprengmittel sind. Bindemittel können Stärke, Gelatine und Polyvinylpyrrolidonederivate umfassen, während das Gleitmittel, falls dieses vorliegt, gewöhnlich Magnesiumstearat, Stearinäure oder Talk sein wird. Gegebenenfalls können die Tabletten mit einem Material wie z. B. Glycerinmonostearat oder Glycerindistearat oder Polymethacrylatpolymeren, Cellulosederivaten oder einem anderen pharmazeutisch verträglichen Polymer formuliert oder beschichtet sein, um die Absorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern.

[0054] Kapseln für eine orale Anwendung umfassen Hartgelatinekapseln, bei denen der Wirkstoff mit einem festen Verdünnungsmittel gemischt ist, und Weichgelatinekapseln, bei denen der Wirkstoff mit Wasser oder einem Öl wie z. B. Erdnussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl gemischt ist.

[0055] Für eine intramuskuläre, intraperitoneale, subkutane und intravenöse Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen im Allgemeinen in sterilen wässrigen Lösungen oder Suspensionen oder Emulsionen bereitgestellt, die auf einen geeigneten pH-Wert und eine geeignete Isotonie gepuffert sind. Geeignete wässrige Träger umfassen Ringer's Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Erfindungsgemäße wässrige Suspensionen können Suspendiermittel, wie z. B. Cellulosederivate, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon

und Tragantgummi, und ein Benetzungsmittel wie z. B. Lecithin umfassen. Geeignete Konservierungsmittel für wässrige Suspensionen umfassen Ethyl- und n-Propyl-p-hydroxybenzoat.

[0056] Transdermale Formulierungen umfassen Membranpermeationssysteme, Multilaminat-Haftdispersionssysteme und Matrixdispersionssysteme. Die transdermale Abgabe umfasst auch die Verwendung eines elektrisch unterstützten Transports und Hautpenetrationsverstärker und nadellose Injektionsvorrichtungen.

[0057] Der bevorzugte Verabreichungsweg wird eine intravenöse Infusion, vorzugsweise über einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen, oder eine orale Formulierung oder eine intramuskuläre Injektion mittels einer Styrette oder eine subkutane Injektion sein.

[0058] Es sollte beachtet werden, dass die Höhe der eingesetzten Dosierungen abhängig von der verwendeten Verbindung, der Schwere des Zustands, in dem sich der Patient befindet und dem Körpergewicht des Patienten über einem ziemlich weiten Bereich variieren kann. Ohne an eine strenge Definition der Dosierungen gebunden sein zu wollen beträgt eine tägliche Dosis des Wirkstoffs (als freie Base abgeschätzt) 100 µg bis 800 mg. Insbesondere können die bevorzugten Verbindungen bei einer bevorzugten Dosis von 50 bis 800 mg täglich in einer einzelnen oder in aufgeteilten Dosierungen verabreicht werden.

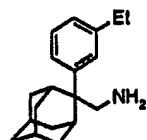
[0059] Die Erfindung wird nachstehend detailliert beschrieben. Es sollte beachtet werden, dass die Erfindung lediglich mit Beispielen beschrieben wird und dass Detailmodifizierungen vorgenommen werden können, ohne vom Schutzbereich der Erfindung abzuweichen.

Experimenteller Teil

1. Synthese

Beispiel 1

2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol

[0060] Ein gerührtes Gemisch aus Magnesiumspänen (0,89 g, 36,6 mmol) und Iod (katalytische Menge) in trockenem THF (60 ml) wurde mit 3-Bromethylbenzol (5 ml, 36,6 mmol) behandelt, 3 Stunden unter Rückfluss gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt, mit einer Lösung von 2-Adamantanon (5,0 g, 33,3 mmol) in trockenem THF (20 ml) behandelt und 2 Stunden unter Rückfluss gehalten. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 3 M HCl (20 ml) behandelt, mit EtOAc (2 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), unter verminderter Druck konzentriert und mittels Chromatographie [SiO_2 ; Heptan-EtOAc (9 : 1)] gereinigt, wobei das Produkt (7,84 g, 92%) als weißer Feststoff erhalten wurde: Schmp.: 63–65°C; IR ν_{max} (Nujol)/ cm^{-1} 3442, 3281, 2921, 2855, 1604, 1451, 1101, 1043, 1009, 803 und 708; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,23 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,61–1,70 (9H, m), 1,89 (1H, s), 2,38–2,41 (2H, m), 2,56 (2H, s), 2,65 (2H, q, J 7,5 Hz), 3,46 (1H, s), 7,11 (1H, d, J 7,5 Hz) und 7,24–7,36 (3H, m); Analyse: Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}$: C, 84,32; H, 9,43, gefunden: C, 84,24; H, 9,28.

2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril

[0061] Eine Lösung von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol (1,82 g, 7,14 mmol) in trockenem CHCl_3 (5 ml) unter Argon wurde mit Trimethylsilylcyanid (1,00 ml, 7,5 mmol) behandelt, auf 0°C gekühlt, mit BF_3 -Etherat (1,10 ml, 8,57 mmol) behandelt, auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde mit verdünnter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) behandelt, mit CHCl_3 (2 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), unter verminderter Druck konzentriert und mittels Chromatographie [SiO_2 ; Heptan-EtOAc (9 : 1)] gereinigt, wobei das Produkt (1,54 g, 82%) als farbloses Öl erhalten wurde: IR ν_{max} (Dünnfilm)/ cm^{-1} 2922, 2860, 2226, 1604, 1487, 1453, 1105, 799 und 704; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,24 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,62–1,65 (2H, m), 1,70–1,82 (5H, m), 1,98–2,04 (3H, m), 2,45–2,48 (2H, m), 2,66 (2H, q, J 7,5 Hz), 2,79 (2H, s), 7,15 (1H, d, J 7,5 Hz) und 7,25–7,34 (3H, m); Analyse: Berechnet für

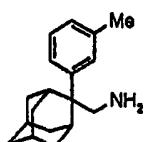
$C_{19}H_{23}N$: C, 85,99; H, 8,73; N, 5,28, gefunden: C, 85,85; H, 8,77; H, 5,23.

2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0062] Eine Lösung von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril (265 mg, 1 mmol) in trockenem THF (5 ml) unter Argon wurde mit 1 M BH_3 in THF (3,3 ml, 3,3 mmol) behandelt, 2 Stunden unter Rückfluss gehalten, auf Raumtemperatur gekühlt, mit 6 M HCl (10 ml) behandelt, 0,25 Stunden unter Rückfluss gehalten, auf Raumtemperatur gekühlt und mit $CHCl_3$ (2×10 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (2×5 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), unter verminderter Druck konzentriert und mittels Chromatographie [SiO_2 ; EtOAc-McOH (9 : 1)] gereinigt, wobei die Titelverbindung (258 mg, 85%) als weißer Feststoff erhalten wurde: Schmp.: 89–90°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 3395, 2922, 1603, 1489, 1458, 1376, 1100, 797, 734 und 713; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,19 (3H, d, J 7,5 Hz), 1,41–1,57 (2H, m), 1,60–1,75 (6H, m), 1,89 (1H, s), 2,06–2,15 (2H, m), 2,46–2,64 (5H, m), 3,05 (2H, s) und 7,02–7,33 (7H, m); Analyse: Berechnet für $C_{19}H_{28}CIN \cdot 0,2 H_2O$: C, 73,74; H, 9,25; N, 4,53, gefunden: C, 73,90; H, 9,28; N, 4,53.

Beispiel 2

2-(3-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(3-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril

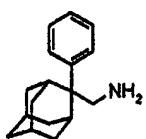
[0063] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(3-Methylphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (1,16 g, 66%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 85–86°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2924, 2858, 2225, 1604, 1455, 1378, 1103, 783 und 705; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,63–1,66 (2H, m), 1,76–1,82 (5H, m), 1,99–2,05 (3H, m), 2,38 (3H, s), 2,45–2,48 (2H, m), 2,78 (2H, s), 7,10 (1H, d, J 8,0 Hz) und 7,26–7,30 (3H, m); Analyse: Berechnet für $C_{18}H_{21}N$: C, 86,01; H, 8,42; N, 5,57, gefunden: C, 85,82; H, 8,50; N, 5,54.

2-(3-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0064] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(3-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (261 mg, 90%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 242–243°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2923, 1591, 1511, 1493, 1457, 1376, 1355, 1130, 1099, 778 und 710; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-ds) 1,52 (2H, d, J 11,5 Hz), 1,64–1,72 (7H, m), 1,89 (1H, s), 2,10 (2H, d, J 11,5 Hz), 2,31 (3H, s), 2,53 (2H, s), 3,06 (2H, s), 7,07 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,14–7,18 (2H, m), 7,26–7,28 (1H, m) und 7,50 (3H, br s); Analyse: Berechnet für $C_{18}H_{26}CN$: C, 74,08; H, 8,98; N, 4,80, gefunden: C, 73,97; N, 9,14; N, 4,80.

Beispiel 3

2-Phenyl-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-Phenyl-2-adamantancarbonitril

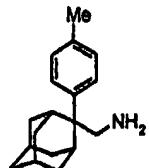
[0065] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Phenyl-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (900 mg, 97%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 120–122°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2924, 2852, 2221, 1598, 1494, 1453, 1376, 1363, 1108, 761 und 704; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,65 (2H, m), 1,73–1,83 (5H, m), 2,04 (3H, m), 2,48 (2H, m), 2,80 (2H, s), 7,32 (1H, m), 7,42 (2H, m) und 7,47 (2H, m); Analyse: Berechnet für $C_{17}H_{19}N$: C, 86,03; H, 8,07; N, 5,90, gefunden: C, 85,89; H, 8,15; N, 5,85.

2-Phenyl-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0066] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-Phenyl-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (249 mg, 90%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 253–255°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2920, 1593, 1498, 1458, 1377, 1097, 761 und 698; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,52 (2H, d, J 12,5 Hz), 1,64–1,72 (7H, m), 1,89 (1H, s), 2,10 (2H, d, J 12,5 Hz), 2,48 (3H, s), 3,05 (2H, s), 7,0 (3H, br s), 7,23 (1H, m) und 7,36–7,41 (3H, m); Analyse: Berechnet für C₁₇H₂₄CIN: C, 73,49; H, 8,71; N, 5,04, gefunden: C, 73,73; H, 8,82; N, 5,05.

Beispiel 4

2-(4-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(4-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril

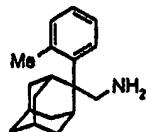
[0067] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Methylphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (933 mg, 54%) wurde als weißer kristalliner Feststoff isoliert: Schmp.: 99–100°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2921, 2855, 2221, 1514, 1453, 1377, 1194, 1100 und 813; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,64 (2H, d, J 13 Hz), 1,76–1,82 (5H, m), 1,99–2,05 (3H, m), 2,36 (3H, s), 2,46 (2H, d, J 13 Hz), 2,77 (2H, s), 7,23 (2H, d, J 8 Hz) und 7,36 (2H, d, J 8 Hz); Analyse: Berechnet für C₁₈H₂₁N: C, 86,01; H, 8,42; N, 5,57, gefunden: C, 86,11; H, 8,48; N, 5,57.

2-(4-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0068] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (261 mg, 90%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 261–263°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 3408, 3259, 2923, 1603, 1501, 1457, 1377, 1096 und 812; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,48–1,51 (2H, m), 1,63–1,71 (7H, m), 1,88 (1H, br s), 2,07–2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,48 (2H, m), 3,04 (2H, s), 7,15–7,30 (4H, m) und 7,41 (3H, br s); Analyse: Berechnet für C₁₈H₂₆CIN·0,85 H₂O: C, 70,38; H, 9,09; N, 4,56, gefunden: C, 70,41; H, 8,87; N, 4,44.

Beispiel 5

2-(2-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(2-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril

[0069] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(2-Methylphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (580 mg, 34%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 80–81°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2922, 2854, 2220, 1487, 1451, 1378, 1365, 762 und 729; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,59–1,77 (6H, m), 1,97–2,03 (4H, m), 2,51–2,60 (5H, m), 2,90 (2H, br s), 7,21–7,26 (3H, m) und 7,40–7,43 (1H, m); Analyse: Berechnet für C₁₈H₂₁N: C, 86,01; H, 8,42; N, 5,57, gefunden: C, 85,97; H, 8,48; N, 5,56.

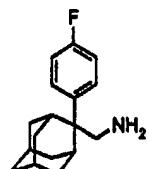
2-(2-Methylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0070] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(2-Methylphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelver-

bindung (174 mg, 60%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 270–271°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2921, 1592, 1487, 1459, 1377, 759 und 733; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,43 (1H, d, J 12,5 Hz), 1,55–1,76 (7H, m), 1,86 (2H, s), 2,11–2,16 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,69 (1H, s), 2,83 (1H, s), 2,95 (1H, d, J 12,5 Hz), 3,44 (1H, d, J 13,0 Hz), 6,90 (3H, br s) und 7,10–7,34 (4H, m); Analyse: Berechnet für C₁₈H₂₆CIN: C, 74,08; H, 8,98; N, 4,80, gefunden: C, 74,48; H, 9,07; N, 4,79.

Beispiel 6

2-(4-Fluorphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(4-Fluorphenyl)-2-adamantancarbonitril

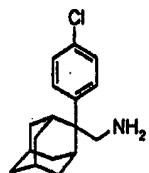
[0071] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Fluorphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (163 mg, 64%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 81–82°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2924, 2861, 2223, 1601, 1510, 1502, 1467, 1454, 1242, 1166, 1104 und 835; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,62–1,65 (2H, m), 1,74 (5H, s), 1,97–2,03 (3H, m), 2,44 (2H, d, J 12,5 Hz), 2,73 (2H, s), 7,07–7,11 (2H, m) und 7,41–7,44 (2H, m); Analyse: Berechnet für C₁₇H₁₈FN: C, 79,97; H, 7,11; N, 5,48, gefunden: C, 80,02; H, 7,21; N 5,47.

2-(4-Fluorphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0072] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Fluorphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (251 mg, 85%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 262–263°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2923, 2855, 1605, 1511, 1458, 1377, 1237, 1213, 1164 und 826; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,50–1,74 (9H, m), 1,90 (1H, s), 2,09–2,14 (2H, m), 2,46–2,56 (2H, m), 3,04 (2H, s), 7,01 (3H, br s), 7,10–7,21 (2H, m) und 7,30–7,40 (2H, m); Analyse: Berechnet für C₁₇H₂₃CIFN: C, 69,02; H, 7,84; N, 4,73, gefunden: C, 68,89; H, 7,93; N, 4,67.

Beispiel 7

2-(4-Chlorphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(4-Chlorphenyl)-2-adamantancarbonitril

[0073] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Chlorphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (1,15 g, 60%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 131,5–133°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2926, 2852, 2223, 1490, 1454, 1401, 1108, 1092, 1015 und 824; NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,63–1,76 (7H, m), 1,99–2,05 (3H, m), 2,02–2,05 (2H, m), 2,74 (2H, s) und 7,38–7,42 (4H, m); Analyse: Berechnet für C₁₇H₁₈CIN: C, 75,13; H, 6,68; N, 5,15, gefunden: C, 74,96; H, 6,71; N, 5,13.

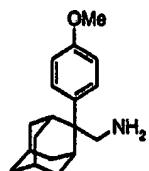
2-(4-Chlorphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0074] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Chlorphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (280 mg, 90%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: > 300°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2927, 1517, 1509, 1494, 1455, 1377, 1102, 1092, 1010, 974, 821 und 720; NMR δ_{H} (400 MHz, DMSO-d₆) 1,52–1,77 (7H,

m), 1,90 (1H, s), 2,10–2,13 (2H, m), 2,51–2,56 (3H, m), 3,10 (2H, br s), 3,65–3,67 (1H, m), 7,39–7,46 (4H, m) und 7,58–7,64 (3H, m); Analyse: Berechnet für $C_{17}H_{23}Cl_2N$: C, 65,39; H, 7,42; N, 4,48, gefunden: C, 65,11; H, 7,46; N, 4,40.

Beispiel 8

2-(4-Methoxyphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(4-Methoxyphenyl)-2-adamantancarbonitril

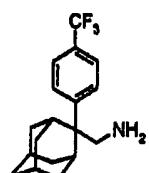
[0075] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Methoxyphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (601 mg, 58%) wurde als schwach gelber Feststoff isoliert: Schmp.: 165–166,5°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2918, 2855, 2220, 1609, 1512, 1458, 1377, 1298, 1260, 1183 und 1029; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,63 (2H, d, J 13,0 Hz), 1,75–1,81 (5H, m), 1,98–2,04 (3H, m), 2,45 (2H, d, J 13,0 Hz), 2,74 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,94 (2H, d, J 8,5 Hz) und 7,38 (2H, d, J 8,5 Hz); Analyse: Berechnet für $C_{18}H_{21}NO$: C, 80,86; H, 7,92; N, 5,24, gefunden: C, 80,60; H, 7,94; N, 5,20.

2-(4-Methoxyphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0076] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Methoxyphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (215 mg, 70%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 234–235°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2922, 2854, 1610, 1515, 1465, 1377, 1259, 1188 und 1040; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,50 (2H, d, J 12,0 Hz), 1,63–1,71 (7H, m), 1,88 (1H, br s), 2,09 (2H, d, J 12,0 Hz), 2,49–2,50 (2H, m), 3,04 (2H, s), 3,74 (3H, s), 6,92 (2H, d, J 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J 8,5 Hz) und 7,55 (3H, br s); Analyse: Berechnet für $C_{18}H_{26}ClNO$: C, 70,23; H, 8,51; N, 4,55, gefunden: C, 70,06; H, 8,74; N, 4,45.

Beispiel 9

2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-adamantancarbonitril

[0077] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-adamantanol anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanol hergestellt und das Produkt (1,0 g, 46%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 122–123,5°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2924, 2855, 2227, 1615, 1455, 1328, 1309, 1166, 1124, 1069 und 832; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,70–1,78 (7H, m), 2,02–2,06 (3H, m), 2,47–2,50 (2H, m), 2,81 (2H, s), 7,62 (2H, d, J 8,5 Hz) und 7,69 (2H, d, J 8,5 Hz); Analyse: Berechnet für $C_{18}H_{18}F_3N$: C, 70,81; H, 5,94; N, 4,59, gefunden: C, 70,71; H, 5,97; N, 4,55.

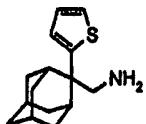
2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0078] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(4-Trifluormethylphenyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (310 mg, 90%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 279–281°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2921, 1618, 1460, 1377, 1328, 1161, 1126, 1070, 1014 und 845; NMR δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,56–1,74 (9H, m), 1,80 (1H, br s), 2,10–2,14 (2H, m), 2,60 (2H, s), 3,13 (2H, s), 7,587,60 (5H, m) und 7,73–7,75 (2H, m); Analyse:

Berechnet für C₁₈H₂₃ClF₃N·0,75 H₂O: C, 60,16; H, 6,87; N, 3,90, gefunden: C, 60,09; H, 6,76; N, 3,85.

Beispiel 10

2-(2-Thienyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-(2-Thienyl)-2-adamantancarbonitril

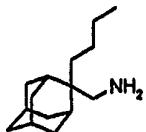
[0079] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(2-Thienyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid hergestellt und das Produkt (1,34 g, 78%) wurde als hellbrauner Feststoff isoliert: Schmp.: 108–109,5°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2921, 2855, 2227, 1454, 1377, 1240, 1104, 820 und 728; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,70 (2H, d, J 12,5 Hz), 1,78 (3H, s), 1,97–2,05 (5H, m), 2,46 (2H, d, J 12,5 Hz), 2,64 (2H, s), 7,01–7,06 (2H, m) und 7,33 (1H, d, J 6,5 Hz); Analyse: Berechnet für C₁₅H₁₇NS: C, 74,03; H, 7,04; N, 5,75, gefunden: C, 74,19; H, 7,09; N, 5,73.

2-(2-Thienyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0080] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-(2-Thienyl)-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (236 mg, 84%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 255–257°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2924, 1592, 1570, 1516, 1457, 1377, 1248, 1100 und 690; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,65 (5H, s), 1,75–1,99 (7H, m), 3,19 (2H, s), 5,39 (3H, br s), 6,97–6,98 (1H, m) und 7,27–7,29 (2H, m); Analyse: Berechnet für C₁₅H₂₂CINS: C, 63,47; H, 7,81; N, 4,93, gefunden: C, 63,64; H, 7,78; N, 4,89.

Beispiel 11

2-n-Butyl-2-adamantanmethanaminhydrochlorid



2-n-Butyl-2-adamantancarbonitril

[0081] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-n-Butyl-2-adamantanmethanaminhydrochlorid anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanaminhydrochlorid hergestellt und das Produkt (675 mg, 44%) wurde als weißer Feststoff isoliert: Schmp.: 48–50°C; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 2922, 2228, 1460, 1356 und 1098; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,95 (3H, t, J 7 Hz), 1,37–1,48 (4H, m), 1,60–1,65 (2H, m), 1,74–1,83 (7H, m), 1,90–1,94 (5H, m) und 2,26 (2H, d, J 13 Hz).

2-n-Butyl-2-adamantanmethanaminhydrochlorid

[0082] Diese Verbindung wurde mit dem Verfahren von Beispiel 1 unter Verwendung von 2-n-Butyl-2-adamantancarbonitril anstelle von 2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantancarbonitril hergestellt und die Titelverbindung (172 mg, 53%) wurde als blasser Feststoff isoliert: Schmp.: > 250°C, Zersetzung; IR ν_{max} (Nujol)/cm⁻¹ 3386, 2924, 1984, 1606, 1527, 1490, 1465, 1378, 1099 und 722; NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,90 (3H, t, J 7,5 Hz), 1,07–1,09 (2H, m), 1,29–1,31 (2H, m), 1,51–1,58 (8H, m), 1,64 (2H, s), 1,82 (2H, s), 1,97 (4H, m), 2,96–2,98 (2H, m) und 7,76 (3H, br s); Analyse: Berechnet für C₁₅H₂₈NC₁: C, 69,87; H, 10,94; N, 5,43, gefunden: C, 69,35; H, 10,81; N, 5,39.

II. NMDA-Rezeptorbindung

[0083] Der NMDA-Rezeptor enthält mehrere unterscheidbare Bindungsdomänen, die das Öffnen des kationischen Kanals regulieren können. Die Phencyclidin-Stelle (PCP-Stelle) des NMDA-Rezeptors kann mit

[³H]-(+)-5-Methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-iminhydrogenmaleat, [³H-MK-801], radioaktiv markiert werden. Nachstehend ist das Verfahren zur Bestimmung der Affinität der Verbindungen für die PCP-Stelle in Cortex- oder Kleinhirnmembranen von Ratten beschrieben.

[0084] Gefrorenes Cortex oder Kleinhirn von Ratten, das in 10 Volumenteilen eiskalter 0,32 M Saccharoselösung homogenisiert worden ist, wird 12 min bei 1000 g zentrifugiert und der Überstand wird auf Eis gelagert, während das Pellet zwei weitere Male resuspendiert, rehomogenisiert und rezentrifugiert wird. Die schließlich erhaltenen drei Überstände werden vereinigt und 40 min bei 4°C und 30000 g zentrifugiert, um P₂-Pellets zu erhalten. Diese werden in eiskaltem destillierten Wasser resuspendiert und 50 min bei 4°C und 30000 g zentrifugiert. Nach drei weiteren Waschvorgängen in destilliertem Wasser werden die P₂-Pellets mindestens 18 Stunden bei -20°C gelagert. Am Tag des Tests werden die Membranpellets bei Raumtemperatur aufgetaut, in eiskaltem destilliertem Wasser resuspendiert und 20 min bei 30000 g zentrifugiert. Die Pellets werden in 50 mM Tris-HCl (pH: 7,4) resuspendiert und zwei weitere Male zentrifugiert, bevor sie für den sofortigen Gebrauch in Tris-HCl resuspendiert werden. Die Bindungstests werden im Gleichgewicht in einem Gesamtvolumen von 200 µl durchgeführt, das [³H-MK-801] (Endkonzentration 5 nM), 10 µM Glutamat, 10 µM Glycin, 160 µl Membranzubereitung und gegebenenfalls zusätzlich Arzneistoffe enthält. Die nichtspezifische Bindung wird unter Verwendung von MK-801 (10 µM) durchgeführt. Der Test wird bei Raumtemperatur 120 min inkubiert. Die Inkubation wird durch eine Schnellfiltration durch Whatman GF/B-Filter (in 0,1%iger PEI-Lösung vorgetränkt) beendet. Die Teströhrchen und Filter werden fünfmal mit 1 ml eiskaltem Testpuffer gewaschen. Die Filter werden mit etwa 5 ml Szintillationsfluid in poly-Q-Minifläschchen eingebracht. Die Fläschchen werden dann geschüttelt und mindestens 8 Stunden stehen gelassen, bevor sie auf einem Flüssigszintillationszähler gezählt werden. Zur Bestimmung der Konzentration des freien Liganden werden auch 3 Aliquots (20 µl) der [³H-MK-801]-Arbeitslösung gezählt. Die Konzentrations-Antwortdaten für die Arzneistoffe werden unter Verwendung einer 4-Parametergleichung analysiert, die mit einer nicht-linearen Regression gefittet wurde. Dadurch werden die halbmaximal wirksame Arzneistoffkonzentration (IC₅₀) und der Hill-Koeffizient erhalten. Die aus diesen Tests erhaltenen Daten sind in der Tabelle 1 angegeben. Die Daten zeigen deutlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen als NMDA-Antagonisten wirksam sind und günstige Verhältnisse der Cortex-Bindungsaffinität zur Kleinhirnbindungsaffinität aufweisen, was zeigt, dass die Verbindungen in vivo gut verträglich sein werden.

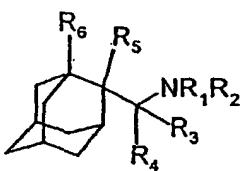
Tabelle 1

Bindungsaffinitäten an Cortex- und Kleinhirn-NMDA-Rezeptoren

Verbindung	IC ₅₀ (µM) Cortex	IC ₅₀ (µM) Kleinhirn	Verhältnis
Beispiel 1	27	14	1,9
Beispiel 2	13	6	2,2
Beispiel 3	87	21	4,1
Beispiel 4	124	33	3,8
Beispiel 6	53	48	1,1
Beispiel 7	103	68	1,5
Beispiel 8	51	24	2,1
Beispiel 9	189	110	1,7
Beispiel 10	33	20	1,7

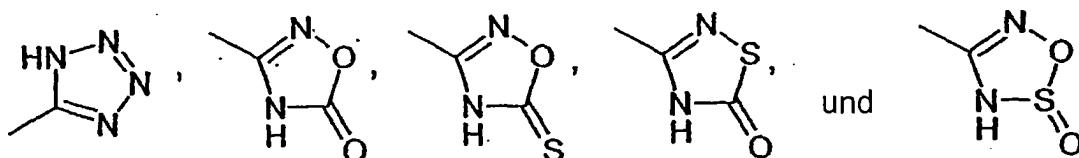
Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung der Formel (1):



(1)

worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon, mit der Maßgabe, daß wenn R₁ bis R₄ und R₆ Wasserstoff sind, R₅ nicht aus CH₂CH₂NHSO₂CH₃, CH₂CH₂NHSO₂CF₃ und Methyl, substituiert mit SO₂NH₂, SO₃H, PO₃H₂, CONHOH oder einer heterocyclischen Gruppe, ausgewählt aus



ausgewählt ist, zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines Zustandes, in welchem Antagonismus des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors vorteilhaft ist, ausgewählt aus ischämischem Schlag, hämorrhagischem Schlag, Subarachnoidalblutung, subduralem Hämatom, Koronararterie-Bypasschirurgie, Neurochirurgie, traumatischer Gehirnverletzung, traumatischer Spinalverletzung, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, Huntington-Krankheit, Picks-Krankheit, Lewy-Korpuskelkrankheit, seniler Demenz, spongiformen Enzephalopathien, Prionprotein-induzierte Neurotoxizität, perinataler Asphyxie, Entmarkungs-krankheit, Multinfarktdemenz, vaskulärer Demenz, Dementia pugilans, Drogenabhängigkeit, Alkoholentzug, Opiatentzug, Motroneuronerkrankung, Multipler Sklerose, akutem und chronischem Schmerz, diabetischer Neuropathie, Epilepsie, AIDS-Demenz, Multisystem Atrophie, progressiver supranukleärer Lähmung, Friedrich Ataxie, Autismus, fragiler-X-Syndrom, Bourneville-Syndrom, Aufmerksamkeitsmangelstörung, Olivio-ponto-zerebellärer Atrophie, Zerebralparese, Wirkstoff-induzierter Optikusneuritis, peripherer Neuropathie, Myelopathie, ischämischer Retinopathie, Glaukom, Herzstillstand, Meningitis, Enzephalitis, Depression, manischdepressiver Psychose, Schizophrenie, Psychose, Verhaltensstörungen, Impulskontrollstörungen, Voreklampsie, neuroleptischem malignem Syndrom, chronischem Ermüdungssyndrom, Magersucht, Angstneurosen, generalisierter Angstneurose, Panikstörung, Phobien, Frischwasserertrinken und Dekompression.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei eines oder mehrere von R₁, R₂, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoff sind.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei eines oder beide von R₁ und R₂ Wasserstoff sind.
4. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei eines oder beide von R₃ und R₄ Wasserstoff sind.
5. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, wobei R₅ Alkyl ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, wobei R₅ ein acyclischer Kohlenwasserstoffrest ist.
7. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, wobei R₅ Aryl ist.
8. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, wobei R₅ substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl ist.
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei R₅ Phenyl ist, welches mit einem Substituenten, ausgewählt aus Methyl, Ethyl, Fluor, Chlor, Methoxy und Trifluormethyl, substituiert ist.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, wobei das Phenyl meta-substituiert ist.
11. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, wobei R₅ 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl oder 3-Ethylphenyl ist.
12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus:
2-(3-Ethylphenyl)-2-adamantanmethanamin,
2-(3-Methylphenyl)-2-adamantanmethanamin,

2-Phenyl-2-adamantanmethanamin und
2-(4-Methylphenyl)-2-adamantanmethanamin.

13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Zustand aus ischämischem Schlag, hämorrhagischem Schlag, traumatischer Gehirnverletzung, traumatischer Spinalverletzung, Alzheimer-Erkrankung, Parkinson-Erkrankung, Huntington-Erkrankung, Multipler Sklerose, akutem und chronischem Schmerz, Epilepsie, Wirkstoff-induzierter Optikusneuritis, peripherer Neuropathie, Myelopathie, ischämischer Retinopathie und Glaukom ausgewählt ist.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und pharmazeutisch verträgliche Salze davon zur therapeutischen Verwendung, anders als die Verbindungen, in welchen R₃, R₄, R₅ und R₆ Wasserstoff sind und eines von R₁ und R₂ Wasserstoff, Methyl oder Benzyl und eines von R₁ und R₂ eine substituierte Methyl-, Ethyl- oder Propyl-Gruppe ist, und anders als die Verbindungen, in welchen R₁, R₂, R₅ und R₆ Wasserstoff sind, und R₃ und R₄ aus Methyl und Aminomethyl ausgewählt sind.

15. Verbindung nach Anspruch 14 zur therapeutischen Verwendung, anders als die Verbindungen, in welchen R₃, R₄, R₅ und R₆ Wasserstoff sind und R₁ und R₂ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind, und anders als die Verbindungen, in welchen R₁, R₂, R₅ und R₆ Wasserstoff sind und R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

16. Verbindung nach Anspruch 14 zur therapeutischen Verwendung, wobei
(i) R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und Aryl ausgewählt sind, oder
(ii) R₃, R₄, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₁ und R₂ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind, oder
(iii) R₁, R₂, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus Wasserstoff und Aryl ausgewählt sind, oder
(iv) R₁, R₂, R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Alkyl und Aryl ausgewählt sind, und R₃ und R₄ unabhängig voneinander aus Alkyl ausgewählt sind,
und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

17. Verbindung nach Anspruch 14 zur therapeutischen Verwendung, wobei R₅ aus Alkyl und Aryl ausgewählt ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

18. Verbindung per se nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei R₅ aus Alkyl und Aryl ausgewählt ist, anders als die Verbindungen, in welchen R₁ und R₂ Methyl sind, R₃, R₄ und R₆ Wasserstoff sind und R₅ Hydroxymethyl ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

19. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine Verbindung nach Anspruch 18 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen