



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 22 934 T2 2004.05.27

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 907 631 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 22 934.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/07371

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 922 601.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 97/041090

(86) PCT-Anmeldetag: 30.04.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 06.11.1997

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.04.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.06.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.05.2004

(51) Int Cl.⁷: C07C 211/27

C07C 211/28, C07C 211/30, A61K 31/135

(30) Unionspriorität:

16673 P 01.05.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

NPS Pharmaceuticals, Inc., Salt Lake City, Utah,
US

(72) Erfinder:

MOE, T., Scott, Salt Lake City, US; VAN WAGENEN,
C., Bradford, Salt Lake City, US; DELMAR, G., Eric,
Salt Lake City, US; TROVATO, Richard, Salt Lake
City, US; BALANDRIN, F., Manuel, Sandy, US

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN , DIE AUF ANORGANISCHE IONEN-REZEPTOREN WIRKEN

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**BEREICH DER ERFINDUNG**

[0001] Diese Endung betrifft Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines anorganischen Ionen-Rezeptors modulieren können.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die hier zur Verfügung gestellten Literaturstellen werden nicht als Stand der Technik für die beanspruchte Erfindung gesehen.

[0003] Bestimmte Zellen im Körper reagieren nicht nur auf chemische Signale, sondern auch auf Ionen wie extrazelluläre Calciumionen (Ca^{2+}). Extrazelluläres Ca^{2+} steht unter enger homöostatischer Kontrolle und reguliert verschiedene Prozesse wie Blutgerinnung, Nerven- und Muskel-Energiebarkeit und ordnungsgemäße Knochenbildung.

[0004] Calciumrezeptor-Proteine befähigen bestimmte spezialisierte Zellen dazu, auf Veränderungen in der extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration zu reagieren. Beispielsweise hemmt extrazelluläres Ca^{2+} die Sekretion von Parathormon (PTH) aus Nebenschilddrüsenzellen, hemmt die Knochenresorption durch Osteoklasten und stimuliert die Sekretion von Calcitonin aus C-Zellen.

[0005] PTH ist der wichtigste endokrine Faktor, der die Ca^{2+} -Homöostasie im Blut und in extrazellulären Flüssigkeiten reguliert. PTH erhöht, durch Einwirken auf Knochen- und Nierenzellen, den Spiegel von Ca^{2+} im Blut. Diese Erhöhung von extrazellulärem Ca^{2+} wirkt dann als negatives Rückkopplungssignal, das die PTH-Sekretion herabsetzt. Die wechselseitige Beziehung zwischen extrazellulärem Ca^{2+} und der PTH-Sekretion bildet einen wichtigen Mechanismus, der die Körper- Ca^{2+} -Homöostase aufrechterhält.

[0006] Extrazelluläres Ca^{2+} wirkt unmittelbar auf Nebenschilddrüsenzellen ein, was die PTH-Sekretion reguliert. Die Existenz eines Nebenschilddrüsenzellen-Oberflächenproteins, das Veränderungen von extrazellulärem Ca^{2+} feststellt, ist bestätigt worden. (Brown et al., Nature 366: 574, 1993.) In Nebenschilddrüsenzellen dient dieses Protein, der Calciumrezeptor, als Rezeptor für extrazelluläres Ca^{2+} , stellt Veränderungen in der Ionen-Konzentration von extrazellulärem Ca^{2+} fest und leitet eine funktionelle Zellreaktion, die PTH-Sekretion, ein.

[0007] Extrazelluläres Ca^{2+} kann Wirkungen auf unterschiedliche Zellfunktionen ausüben, Nemeth et al., Cell Calcium 11: 319, 1990 gibt einen Überblick darüber. Die Rolle von extrazellulärem Ca^{2+} in parafollikulären Zellen (C-Zellen) und Nebenschilddrüsenzellen wird in Nemeth, Cell Calcium 11:323, 1990 diskutiert. Von diesen Zellen wurde gezeigt, dass sie ähnliche Calciumrezeptoren exprimieren. (Siehe Brown et al., Nature 366: 574, 1993, Mithal et al., J. Bone Miner. Res. 9, Suppl. 1, 5282, 1994, Rogers et al., J. Bone Miner. Res. 9, Suppl. 1, S409, 1994, Garrett et

al., Endocrinology 136: 5202–5211, 1995.)

[0008] Die Fähigkeit verschiedener Moleküle, extrazelluläres Ca^{2+} in vitro nachzuahmen, wird in Literaturstellen wie Nemeth et al., in „Calcium-Binding Proteins in Health and Disease," 1987, Academic Press, Inc., S. 33–35, Brown et al., Endocrinology 128: 3047, 1991, Chen et al., J. Bone Miner. Res. 5: 581, 1990 und Zaidi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 167: 807, 1990 diskutiert.

[0009] Nemeth et al., PCT/US92/07175, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 93/04373, Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 und Nemeth et al., PCT/US94/12117, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 95/11211, beschreiben verschiedene Verbindungen, welche die Wirkung eines anorganischen Ionen-Rezeptors modulieren können.

[0010] WO 96/12697, WO 94/18959 und WO 93/04373 offenbaren Verbindungen, die auf Calciumrezeptoren wirken, offen. Arylalkylamine, die auf Calciumrezeptoren wirken, sind in WO 95/11221 offenbart. Die Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Naftifin-verwandten Allylamin-Derivaten ist in J. Med. Chem. 1986, 29, 112–125 offenbart.

[0011] EP 092 787 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von $(-)$ -5- $\{(R)\text{-}1\text{-Hydroxy-2-[(R)\text{-}1\text{-methyl-3-phenylpropyl}]aminoethyl}\}\text{salicylamid}$ und seinen Säureadditionssalzen.

[0012] DE 3541181 offenbart N-Arylpropyl-substituierte sekundäre Amine und Verfahren zu deren Herstellung.

[0013] Beilstein Registrierungsnummern 7348908, 2756413, 6793469, 5564574 und 6148053 offenbaren 5-(3-Benzylaminopropyl)benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäuretetramethylester, 3-(4-Chlorphenyl)propyl(3,4-dimethoxybenzyl)amin, Benzyl-(1-naphthalin-1-yl-ethyl)amin, 2-(1-Naphthalin-1-yl-ethylamino)methylphenol beziehungsweise (4-tert-Butylbenzyl)-(1-naphthalin-1-yl-ethyl)amin offen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die vorliegende Erfindung behandelt Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines Calciumionen-Rezeptors modulieren können, und Verwendung solcher Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Leiden oder Störungen. Bevorzugte Verbindungen können die Wirkung von extrazellulärem Calcium auf einen Zelloberflächen-Calciumrezeptor nachahmen oder blockieren.

[0015] Wirkungen eines Calciumionen-Rezeptors sind diejenigen Prozesse, die als Folge einer Aktivierung eines Calciumionen-Rezeptors bewirkt werden. Solche Prozesse schließen die Produktion von Molekülen, welche als intrazelluläre oder extrazelluläre Botenstoffe dienen können, ein.

[0016] Anorganische Ionen-Rezeptor modulierende Verbindungen schließen Ionomimetika, Ionolytika, Calcimimetika und Calcilytika ein. Ionomimetika sind

Verbindungen, welche die Wirkungen eines anorganischen Ions an einem anorganische Ionen-Rezeptor nachahmen (d. h., hervorrufen oder verstärken). Vorzugsweise beeinflußt die Verbindung eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors. Calcimetika sind Ionomimetika, welche eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors beeinflussen. [0017] Ionolytika sind Verbindungen, welche eine oder mehrere Wirkungen, verursacht durch ein anorganisches Ion an einem anorganische Ionen-Rezeptor, blockieren (d. h., hemmen oder vermindern). Vorzugsweise beeinflußt die Verbindung eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors. Calcilytika sind Ionolytika, welche eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors, hervorgerufen durch extrazelluläres Calcium, blockieren.

[0018] Ionomimetika und Ionolytika können an der gleichen Rezeptorstelle binden wie der natürliche anorganische Ionen-Ligand bindet oder können an einer unterschiedlichen Stelle (z. B. einer allosterischen Stelle) binden. Beispielsweise hat NPS R-467-Bindung an einen Calciumrezeptor Calciumrezeptoraktivität zur Folge und somit wird NPS R-467 als ein Calcinumetikum klassifiziert. Jedoch bindet NPS R-467 an einer unterschiedlichen Stelle (d. h., einer allosterischen Stelle) an den Calciumrezeptor als extrazelluläres Calcium.

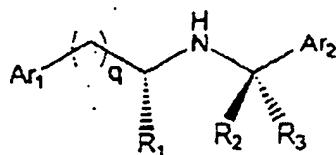
[0019] Ein Maß für die Wirksamkeit einer Verbindung, die Rezeptoraktivität zu modulieren, kann durch Berechnen der EC₅₀ oder IC₅₀ für diese Verbindung bestimmt werden. Die EC₅₀ ist die Konzentration einer Verbindung, welche eine halbmaximale nachahmende Wirkung verursacht. Die IC₅₀ ist die Konzentration einer Verbindung, welche eine halbmaximale blockierende Wirkung verursacht. EC₅₀- und IC₅₀-Werte für Verbindungen an einem Calciumrezeptor können durch Untersuchen einer oder mehrerer der Wirkungen von extrazellulärem Calcium an einem Calciumrezeptor bestimmt werden. Beispiele für Tests zur Messung von EC₅₀- und IC₅₀-Werten sind in Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959, und Nemeth et al., PCT/US92/07175, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 93/04373, (hiermit sind beide Veröffentlichungen hier durch Bezugnahme aufgenommen) und nachstehend beschrieben. Solche Tests schließen Oozyten-Expressions-Tests und Messen von Erhöhungen der intrazellulären Calciumionen-Konzentration ([Ca²⁺]_i) infolge von Calciumrezeptoraktivität ein. Vorzugsweise messen solche Tests die Ausschüttung oder Hemmung eines speziellen Hormons, die mir Aktivität eines Calciumrezeptors verbunden ist.

[0020] Eine anorganische Ionen-Rezeptor modulierende Verbindung zielt vorzugsweise selektiv auf anorganische Ionen-Rezeptor-Aktivität in einer speziellen Zelle ab. Beispielsweise wird selektives Abzielen auf eine Calciumrezeptoraktivität dadurch erreicht, dass eine Verbindung für eine festgesetzte Konzentration der Verbindung eine größere Wirkung auf eine

Calciumrezeptoraktivität in einem Zelltyp als bei einem anderen Zelltyp ausübt. Vorzugsweise beträgt der Unterschied in der Wirkung das 10-fache oder mehr, wie in vivo oder in vitro gemessen. Stärker bevorzugt wird der Unterschied in der Wirkung in vivo gemessen und die Konzentration der Verbindung wird als Plasma-Konzentration oder als Konzentration in der Extrazellulär-Flüssigkeit gemessen und die gemessene Wirkung ist die Produktion eines extrazellulären Botenstoffs wie Plasma-Calcitonin, Parathormon oder Plasma-Calcium. Beispielsweise zielt die Verbindung in einer bevorzugten Ausführungsform selektiv auf die PTH-Sekretion über die Calcitonin-Sekretion ab.

[0021] Vorzugsweise ist die Verbindung entweder ein Calcimetikum oder ein Calcilytikum mit einer EC₅₀ oder einer IC₅₀ an einem Calciumrezeptor von weniger als oder gleich 5 µM und noch stärker bevorzugt weniger als oder gleich 1 µM, 100 nmolar, 10 nmolar oder 1 nmolar unter Verwenden eines der nachstehend beschriebenen Tests. Stärker bevorzugt mißt der Test intrazelluläres Ca²⁺ in HFK 293-Zellen, transformiert mit Nukleinsäure, die den menschlichen parathyreoidalen Calciumrezeptor exprimiert, und beladen mit fura-2. Niedrigere EC₅₀- oder IC₅₀-Werte sind von Vorteil, da sie niedrigere Konzentrationen von Verbindungen, die in vivo oder in vitro verwendet werden sollen, zulassen. Die Entdeckung von Verbindungen mit niedrigen EC₅₀- und IC₅₀-Werten ermöglicht das Design und die Synthese zusätzlicher Verbindungen mir ähnlicher oder verbesseter Wirkungsstärke, Wirksamkeit und/oder Selektivität.

[0022] Folglich behandelt eine erste Ausführungsform der Erfindung besonders eine Calciumionenrezeptor modulierende Verbindung mir der Formel:



wobei Ar₁ entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONN₂, CN, einer Acetoxygruppe, N(alkyl)₂, einer Phenyl-, Phenoxy-, Benzyl-, Benzyloxy-, α,α-Dimethylbenzylgruppe, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), einer Acetylgruppe, OCH₂COOH und einer Ethylenedioxygruppe ausgewählt ist;

Ar₂ entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Halo-

alkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, OCH₂COOH, einer Ethylenoxy- und Acetoxygruppe ausgewählt ist;

q 0, 1, 2 oder 3 ist, mit der Maßgabe, dass wenn q 2 ist, Ar₂ kein unsubstituierter Phenylrest ist;

R₁ entweder H oder ein alkylrest ist; und

R₂ und R₃ jeder ein Alkylrest sind

und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0023] Vorzugsweise ist die Verbindung calcimimeticisch.

[0024] „Alkenylrest“ bezieht sich auf eine Kohlenwasserstoffkette mir 2–6 Kohlenstoffen und mindestens einer Doppelbindung, welche eine gerade Kette, verzweigt oder nicht-aromatisch cyclisch sein kann. Vorzugsweise weist der Alkenylrest 2–4 Kohlenstoffatome auf.

[0025] „Alkylrest“ bezieht sich auf einen gesättigten Kohlenwasserstoff mir 1–6 Kohlenstoffen, welcher eine gerade Kette, verzweigt oder cyclisch sein kann. Vorzugsweise weist der Alkylrest 1–4 Kohlenstoffatome auf.

[0026] „Alkoxyrest“ bezieht sich auf „O-Alkylrest,“ worin „O“ ein mit einem Alkylrest verbundenes Sauerstoffatom ist.

[0027] „Cycloalkenylrest“ bezieht sich auf eine nicht-aromatische cyclische Kohlenwasserstoffkette mit 3–12 Kohlenstoffen und mindestens einer Doppelbindung und beinhaltet mehrfache Ringstrukturen. Vorzugsweise weist der Cycloalkenylrest 3 bis 6 Kohlenstoffatome auf.

[0028] „Cycloalkylrest“ bezieht sich auf eine gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffkette mit 3–12 Kohlenstoffen und beinhaltet mehrfache Ringstrukturen. Vorzugsweise weist der Cycloalkylrest 3 bis 6 Kohlenstoffatome auf.

[0029] „Thioalkylrest“ bezieht sich auf „S-alkylrest,“ worin „S“ ein mit einem Alkylrest verbundenes Schwefelatom ist.

[0030] „Haloalkylrest“ bezieht sich auf einen Alkylrest, substituiert mir mindestens einem Halogenatom. Vorzugsweise ist nur der endständige Kohlenstoff des Haloalkylrests mit einem Halogenatom substituiert und 1 bis 3 Halogenatome sind anwesend. Stärker bevorzugt enthält der Haloalkylrest 1 Kohlenstoff. Vorzugsweise sind die Halogenatomsubstitutionen entweder Cl oder F.

[0031] „Haloalkoxyrest“ bezieht sich auf „O-Haloalkylrest,“ worin „O“ ein mit einem Haloalkylrest verbundenes Sauerstoffatom ist.

[0032] „Heterocyclischer Arylrest“ bezieht sich auf ein Aryl-Ringsystem nur 1 bis 3 Heteroatomen als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem und der Rest der Ringatome sind Kohlenstoffatome. Geeignete Heteroatome beinhalten Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. Vorzugsweise ist das heterocyclische Ringsystem mono- oder bicyclisch. Stärker bevorzugt ist der heterocyclische Arylrest entweder Furanyl, Thifuranyl (auch bekannt als „Thienyl“), Benzofuranyl oder Benzothifuranyl (auch bekannt

als „Benzothienyl“).

[0033] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung behandelt besonders ein Arzneimittel, bestehend aus einer hier beschriebenen Calciumionen-Rezeptor modulierenden Verbindung und einem physiologisch verträglichen Träger. Eine „pharmakologische Zusammensetzung“ bezieht sich auf eine Zusammensetzung in einer zur Verabreichung an ein Säugetier, vorzugsweise einen Menschen, geeigneten Form. Vorzugsweise enthält das Arzneimittel eine ausreichende Menge einer Calciumrezeptor modulierenden Verbindung in einer passenden pharmazeutischen Form, um eine therapeutische Wirkung auf einen Menschen auszuüben.

[0034] Überlegungen betreffend der zur Verabreichung geeigneten Formen sind in dem Fachgebiet bekannt und schließen toxische Wirkungen, Löslichkeit, Applikationsroute und Erhalten der Aktivität ein. Beispielsweise sollten in den Blutstrom injizierte pharmakologische Zusammensetzungen löslich sein.

[0035] Arzneimittel können auch als pharmazeutisch verträgliche Salze (z. B. Säureadditionssalze) und Komplexe davon formuliert werden. Die Herstellung solcher Salze kann die pharmakologische Verwendung einer Verbindung durch Abändern ihrer physikalischen Eigenschaften, ohne sie vom Ausüben einer physiologischen Wirkung abzuhalten, erleichtern.

[0036] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung behandelt die Verwendung von hier beschriebenen Calciumionen-Rezeptor modulierenden Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung eines Patienten, wobei ein Arzneimittel, das eine therapeutisch wirksame Menge einer Calciumionen-Rezeptor modulierenden Verbindung enthält, an den Patienten verabreicht werden soll.

[0037] Calciumionen-Rezeptor modulierende Verbindungen und Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten, können verwendet werden, um unterschiedliche Arten von Patienten zu behandeln. Ein „Patient“ bezieht sich auf ein Säugetier, bei welchem Verbindungen, die die anorganische Ionen-Rezeptor-Aktivität modulieren können, eine günstige Wirkung haben werden, einschließlich einer günstigen vorbeugenden Wirkung. Geeignete Patienten können unter Verwenden von Standardverfahren, die jenen bekannt sind, die den ärztlichen Beruf ausüben, diagnostiziert werden.

[0038] Vorzugsweise ist ein Patient ein Mensch mit einem Leiden oder einer Störung, gekennzeichnet durch eines oder mehrere des Folgenden: (1) abnormale Calciumhomöostasie, (2) ein abnormaler Spiegel eines Botenstoffs, dessen Produktion oder Sekretion durch Calciumrezeptoraktivität beeinflusst wird und (3) ein abnormaler Spiegel oder eine abnormale Aktivität eines Botenstoffs, dessen Funktion durch Calciumrezeptoraktivität beeinflusst wird.

[0039] Erkrankung, gekennzeichnet durch abnormale Calciumhomöostasie, schließen Hyperparathy-

reoidismus, Osteoporose und andere Knochen- und mit Mineralstoffen zusammenhängenden Störungen und dergleichen ein (wie z. B. in medizinischen Standardlehrbüchern, wie „Harrison's Principles of Internal Medicine“ beschrieben). Solche Erkrankungen werden unter Verwenden von Calciumrezeptor modulierenden Verbindungen, welche eine oder mehrere der Wirkungen von extrazellulärem Ca^{2+} an einem Calciumrezeptor nachahmen oder blockieren, behandelt.

[0040] Mit „therapeutisch wirksamer Menge“ ist eine Menge einer Verbindung gemeint, welche bis zu einem gewissen Grad ein oder mehrere Symptome einer Erkrankung oder einer Störung bei dem Patienten lindert; oder entweder teilweise oder vollständig einen oder mehrere der physiologischen oder biochemischen Parameter, verbunden mit oder verursachend für die Erkrankung oder die Störung, normalisiert. Somit kann eine therapeutisch wirksame Menge eine Menge sein, die wirksam ist, vorbeugend die Wahrscheinlichkeit des Ausbruchs einer Erkrankung oder einer Störung zu verringern.

[0041] In einer bevorzugten Ausführungsform weist der Patient eine Erkrankung oder Störung, gekennzeichnet durch einen abnormalen Spiegel einer oder mehrerer Calciumrezeptor-regulierter Komponenten, auf und die Verbindung wirkt auf einen Calciumrezeptor einer Zelle, ausgewählt aus: Nebenschilddrüsenzelle, Knochenosteoklast, juxtaglomeruläre Nierenzelle, Nierenzelle vom proximalen Tubulus, Nierenzelle vom distalen Tubulus, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr, Keratinozyt in der Epidermis, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Thrombozyt, vaskuläre glatte Muskelzelle, Herzvorhofzelle, Gastrin sezernierende Zelle, Glukagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, β -Zelle, Fett-/adipöse Zelle, Immunzelle, Zelle aus dem Gastrointestinaltrakt, Hautzelle, Nebennierenzelle, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans ein.

[0042] Stärker bevorzugt werden die Zellen gewählt aus: Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr in der Niere, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Zelle aus dem Gastrointestinaltrakt, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans.

[0043] In einer bevorzugten Ausführungsform senkt die Verbindung den Spiegel von Parathormon im Serum des Patienten ab. Stärker bevorzugt wird der Spiegel zu einem Grad abgesenkt, welcher ausreicht, eine Abnahme von Plasma- Ca^{2+} zu bewirken. Am meisten bevorzugt wird der Parathormon-Spiegel auf den Spiegel abgesenkt, der bei einem normalen Individuum vorliegt.

[0044] Patienten, die dringend eine Behandlung unter Verwenden der Verbindungen, beschrieben von der vorliegenden Erfindung, brauchen, können durch medizinische Standardverfahren, wie Blut- oder Urinuntersuchung, diagnostiziert werden. Beispiele für solche medizinischen Verfahren schließen Feststellen eines Mangels eines Proteins, dessen Produktion oder Sekretion durch Veränderungen der anorganischen Ionen-Konzentrationen beeinflusst wird, ein und durch Feststellen abnormaler Spiegel anorganischer Ionen oder von Hormonen, welche anorganische Ionen-Homöostasie bewirken.

[0045] Verschiedene Beispiele werden in der ganzen Anmeldung verwendet.

[0046] Andere Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus den folgenden Abbildungen, der ausführlichen Beschreibung der Erfindung, den Beispielen und den Ansprüchen hervorgehen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0047] **Abb. 1** stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

[0048] **Abb. 3** stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

[0049] **Abb. 4** stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0050] Die vorliegende Erfindung behandelt besonders Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines Calciumionen-Rezeptors modulieren können. Vorzugsweise können die Verbindungen eine Wirkung eines extrazellulären Ions auf eine Zelle mit einem anorganischen Ionen-Rezeptor nachahmen oder blockieren, stärker bevorzugt ist das extrazelluläre Ion Ca^{2+} und die Wirkung ist auf eine Zelle nur einem Calciumrezeptor. Am meisten bevorzugt können die Verbindungen die Wirkung von extrazellulärem Ca^{2+} auf eine Zelle mit einem Calciumrezeptor nachahmen.

[0051] Obwohl angenommen wird, dass die hier beschriebenen Verbindungen an einem Calciumrezeptor wirken können, besteht nicht die Absicht, die beanspruchte Verwendung auf diejenigen, die Modulation einer Rezeptoraktivität erfordern, zu beschränken, sofern nicht ausdrücklich in den Ansprüchen anders angegeben, dass eine Verbindung eine Wirkung durch Wirken an einem Rezeptor ausübt. Vielmehr werden die Verbindungen durch ihre Fähigkeit, Calciumionenrezeptoraktivität in vivo oder in vitro zu modulieren, gekennzeichnet.

1. CALCIUMREZEPTOREN

[0052] Calciumrezeptoren kommen in unterschiedlichen Zellen vor. Die pharmakologischen Wirkungen der folgenden Zellen, als Reaktion auf extrazelluläres Ca^{2+} , stehen im Einklang mit der Anwesenheit eines Calciumrezeptors: Nebenschilddrüsenzelle, Knochenosteoklast, juxtaglomeruläre Nierenzelle, Nierenzelle vom proximalen Tubulus, Nierenzelle vom distalen Tubulus, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr, Keratinozyt in der Epidermis, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Trophoblast in der Plazenta, Thrombozyt, vaskuläre glatte Muskelzelle, Herzvorhofzelle, Gastrin sezernierende Zelle, Glukagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, endokrine und exokrine Zellen in der Bauchspeicheldrüse, Fett/adipöse Zelle, Immunzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hautzelle, Nebennierenzelle, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans.

[0053] Die Anwesenheit eines Calciumrezeptors auf den folgenden Zellen ist unter Verwenden physikalischer Daten, wie Hybridisierung mir Nukleinsäure, die einen Calciumrezeptor codiert, bestätigt worden: Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr in der Niere, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle, Zelle des Subfornikalorgans und endokrine und exokrine Zellen in der Bauchspeicheldrüse.

[0054] Der Calciumrezeptor auf diesen unterschiedlichen Zelltypen kann unterschiedlich sein. Es ist auch möglich, dass eine Zelle mehr als eine Sorte von Calciumrezeptoren aufweisen kann. Vergleich von Wirkungen des Calciumrezeptors und von Aminosäuresequenzen von unterschiedlichen Zellen deuten darauf hin, dass voneinander verschiedene Calciumrezeptorsorten existieren. Beispielsweise können Calciumrezeptoren auf eine Vielfalt von di- und trivalenten Kationen reagieren. Der Calciumrezeptor der Nebenschilddrüsenzelle reagiert auf Calcium und Gd^{3+} , wohingegen Osteoklasten auf divalente Kationen wie Calcium reagieren, aber nicht auf Gd^{3+} . Folglich ist der Calciumrezeptor der Nebenschilddrüsenzelle pharmakologisch verschieden von dem Calciumrezeptor auf dem Osteoklasten.

[0055] Andererseits deuten die Nukleinsäuresequenzen, die in Nebenschilddrüsenzellen und in C-Zellen vorkommende Calciumrezeptoren codieren, darauf hin, dass diese Rezeptoren eine sehr ähnliche Aminosäure-Struktur aufweisen. Dennoch legen calcimimetische Verbindungen Unterschiede in der Pharmakologie an den Tag und regulieren unterschiedliche Wirkungen an Nebenschilddrüsenzellen

und an C-Zellen. Folglich können pharmakologische Eigenschaften von Calciumrezeptoren je nach Zelltyp oder Organ, in welchem sie exprimiert werden, signifikant variieren, obwohl die Calciumrezeptoren ähnliche oder sogar identische Strukturen aufweisen können.

[0056] Calciumrezeptoren weisen, im Allgemeinen, eine niedrige Affinität für extrazelluläres Ca^{2+} auf (scheinbare K_d im Allgemeinen größer als etwa 0,5 mM). Calciumrezeptoren können einen freien oder gebundenen Effektor-Mechanismus, wie von Cooper, Bloom und Roth, „The Biochemical Basis of Neuropharmacology“, Kap. 4 definiert, beinhalten und sind somit verschieden von intrazellulären Calciumrezeptoren, z. B. Calmodulin und den Troponinen.

[0057] Calciumrezeptoren reagieren auf Veränderungen von extrazellulären Calcium-Spiegeln. Die tatsächlichen Veränderungen hängen von dem speziellen Rezeptor und der Zelllinie, die den Rezeptor enthält, ab. Beispielsweise beinhaltet die *in vitro*-Wirkung von Calcium auf den Calciumrezeptor in einer Nebenschilddrüsenzelle das Folgende:

1. Eine Erhöhung von internem Calcium. Die Erhöhung ist auf das Einfließen von externem Calcium und/oder der Mobilisierung von internem Calcium zurückzuführen. Kennzeichen für die Erhöhung von internem Calcium beinhalten die folgenden:

- (a) Eine rasche (Zeit bis zum Maximum <5 Sekunden) und vorübergehende Erhöhung von $[\text{Ca}^{2+}]_i$, die refraktär zu Hemmung durch 1 $\mu\text{M} \text{La}^{3+}$ oder 1 $\mu\text{M} \text{Gd}^{3+}$ ist und durch Vorbehandlung mit Ionomycin (in Abwesenheit von extrazellulärem Ca^{2+}) aufgehoben wird;

- (b) Die Erhöhung wird nicht durch Dihydropyridine gehemmt;

- (c) Die vorübergehende Erhöhung wird durch Vorbehandlung für 10 Minuten mit 10 mM Natriumfluorid aufgehoben;

- (d) Die vorübergehende Erhöhung wird durch Vorbehandlung nur einem Aktivator der Proteinkinase C (PKC), wie Phorbolmyristacetat (PMA), Mezerein oder (-)-Indolactam V vermindert. Die Gesamt-Wirkung des Proteinkinase C-Aktivators ist, die Konzentrations-Wirkungs-Kurve von Calcium nach rechts zu verschieben, ohne die Maximal-Reaktion zu beeinflussen; und

- (e) Vorbehandlung mit Pertussistoxin (100 ng/ml für >4 Stunden) beeinflusst die Erhöhung nicht.

2. Eine rasche (<30 Sekunden) Steigerung der Bildung von Inositol-1,4,5-triphosphat oder Diacylglycerol. Vorbehandlung mit Pertussistoxin (100 ng/ml für >4 Stunden) beeinflusst diese Steigerung nicht;

3. Die Hemmung Dopamin- und Isoproterenol-stimulierter Bildung von cyclischem AMP. Diese Wirkung wird durch Vorbehandlung mit Pertussistoxin (100 ng/ml für >4 Stunden) blockiert; und

4. Die Hemmung der PTH-Sekretion. Vorbehandlung mit Pertussistoxin (100 ng/ml für >4 Stunden)

beeinflußt die Hemmung in der PTH-Sekretion nicht.

[0058] Unter Verwendung von in dem Fachgebiet bekannten Verfahren kann die Wirkung von Calcium auf andere Calciumrezeptoren in unterschiedlichen Zellen ohne weiteres bestimmt werden. Solche Wirkungen können ähnlich sein in bezug auf die in Nebenschilddrüsenzellen beobachtete Erhöhung von internem Calcium. Jedoch wird erwartet, dass sich die Wirkung in anderen Aspekten, wie Bewirken oder Hemmen der Ausschüttung eines anderen Hormons als Parathormon, unterscheidet.

II. CALCIUM REZEPTOR MODULIERENDE VERBINDUNGEN

[0059] Calciumrezeptor modulierende Verbindungen modulieren eine oder mehrere Wirkungen des Calciumrezeptors. Bevorzugte Calciumrezeptor modulierende Verbindungen sind Calcimimetika oder Calcilytika. Anorganische Ionen-Rezeptor modulierende Verbindungen können durch Überprüfen von Verbindungen erkannt werden, welche nach dem Modell einer Verbindung gebildet wurden, von der gezeigt wurde, dass sie eine spezielle Aktivität aufweist (d. h., eine Leit-Verbindung).

[0060] Ein bevorzugtes Verfahren zum Messen der Calciumrezeptoraktivität ist, Veränderungen von $[Ca^{2+}]$, zu messen. Veränderungen von $[Ca^{2+}]$, können unter Verwenden unterschiedlicher Verfahren, wie durch Verwenden von HEK 293-Zellen, transduziert mit Nukleinsäure, die den menschlichen parathyroidalen Calciumrezeptor exprimiert, und beladen mit fura-2, gemessen werden; und durch Messen einer Zunahme des Cl^- -stroms in einem Xenopus Oozyten, in den Nukleinsäure injiziert worden war, die einen Calciumrezeptor codiert. (Siehe Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959.) Beispielsweise, kann poly(A)⁺-mRNA von Zellen erhalten werden, die einen Calciumrezeptor exprimieren, wie eine Nebenschilddrüsenzelle, Knochenosteoklast, juxtaglomeruläre Nierenzelle, Nierenzelle vom proximalen Tubulus, Nierenzelle vom distalen Tubulus, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr, Keratinozyt in der Epidermis, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Thrombozyt, vaskuläre glatte Muskelzelle, Herzvorhofzelle, Gastrin sezernierende Zelle, Glukagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, β -Zelle, Fett-/adipöse Zelle, Immunzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hautzelle, Nebennierenzelle, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans. Stärker bevorzugt sind die Zellen gewählt aus Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr in der Niere, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans. Die Anwesenheit eines Calciumrezeptors in dieser Gruppe von Zellen ist durch physikalische Daten, wie *in situ*-Hybridisierung und Färbung mit Antikörpern, bestätigt worden.

[0061] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung eine EC_{50} oder IC_{50} von weniger als oder gleich 5 μM auf, an einer oder mehreren, aber nicht allen Zellen, ausgewählt aus: Nebenschilddrüsenzelle, Knochenosteoklast, juxtaglomeruläre Nierenzelle, Nierenzelle vom proximalen Tubulus, Nierenzelle vom distalen Tubulus, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr, Keratinozyt in der Epidermis, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Thrombozyt, vaskuläre glatte Muskelzelle, Herzvorhofzelle, Gastrin sezernierende Zelle, Glukagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, β -Zelle, Fett-/adipöse Zelle, Immunzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hautzelle, Nebennierenzelle, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans. Stärker bevorzugt sind die Zellen gewählt aus Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife und/oder vom Sammelrohr in der Niere, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans. Die Anwesenheit eines Calciumrezeptors in dieser Gruppe von Zellen ist durch physikalische Daten, wie *in situ*-Hybridisierung und Färbung mit Antikörpern, bestätigt worden.

[0062] Vorzugsweise ahmen anorganische Ionen-Rezeptor modulierende Verbindungen die Wirkungen eines extrazellulären Ions auf eine Zelle mit einem anorganischen Ionen-Rezeptor nach oder blockieren sie, so dass die Verbindungen eine therapeutische Wirkung erzielen. Anorganische Ionen-Rezeptor modulierende Verbindungen können die gleichen, oder unterschiedlichen, Wirkungen auf Zellen mit unterschiedlichen Arten von Morphologie des anorganischen Ionen-Rezeptors (z. B. wie Zellen mit normalen anorganischen Ionen-Rezeptoren, einer normalen Anzahl von anorganischen Ionen-Rezeptoren, einem abnormalen anorganischen Ionen-Rezeptor und einer abnormalen Anzahl von anorganischen Ionen-Rezeptoren) aufweisen.

[0063] Calciumrezeptor modulierende Verbindungen ahmen vorzugsweise alle Wirkungen eines extrazellulären Ions in einer Zelle mit einem Calciumrezeptor nach oder blockieren sie. Jedoch müssen Calcimimetika nicht alle biologischen Wirkungen von extrazellulärem Ca^{2+} besitzen. Gleichermassen müssen Calcilytika nicht alle durch extrazelluläres Calcium verursachten Wirkungen blockieren. Zusätzlich müssen unterschiedliche Calcimimetika und unterschiedliche Calcilytika nicht an der gleichen Stelle an den Calciumrezeptor binden, wie es extrazelluläres Ca^{2+} tut, um ihre Wirkungen auszuüben.

[0064] Anorganische Rezeptor modulierende Verbindungen müssen nicht im selben Ausmaß oder in genau der gleichen Weise auf anorganische Rezeptoraktivität wirken, wie der natürliche Ligand. Bei-

spielsweise kann, verglichen mir Calcium, das an einem Calciumrezeptor wirkt, ein Calcimimetikum die Calciumrezeptoraktivität in einem unterschiedlichen Ausmaß, mir unterschiedlicher Dauer, durch Binden an eine unterschiedliche Bindungsstelle oder durch Aufweisen einer unterschiedlichen Affinität, beeinflussen.

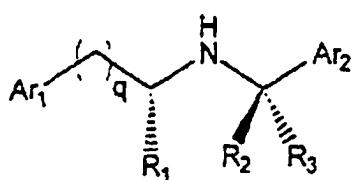
A. Ionomimetika

[0065] Unterschiedliche Verbindungen werden von Nemeth et al., PCT/US92/07175, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 93/04373, Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/ 18959. Nemeth et al., PCT/US94/12117, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 95/11211 und Van Wageningen et al. PCT/US95/13704 (jedes dieser Dokumente ist hiermit hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschrieben. Unterschiedliche generische Gruppen werden hier beschrieben, vorzugsweise schließen diese Gruppen jede der genau festgelegten Verbindungen, beschrieben in diesen früheren internationalen Anmeldungen, aus (d. h., die genau festgelegten Verbindungen, beschrieben in PCT/US92/07175, PCT/US93/01642, PCT/US94/12117 und PCT/US95/13704, werden vorzugsweise aus den hier zur Verfügung gestellten unterschiedlichen generischen und subgenerischen Formeln ausgeschlossen).

1. Verbindungen der Struktur I

[0066] Verbindungen der Struktur I, die Calciumrezeptoraktivität modulieren können, weisen die folgende Formel auf:

STRUKTUR I



[0067] Wobei Ar₁ entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander ausgewählt ist aus: einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, einer Acetoxygruppe, N(alkyl)₂, einer Phenyl-, Phenoxy-, Benzyl-, Benzyloxy-, α,α-Dimethylbenzylgruppe, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), einer Acetylgruppe, OCH₂COOH und einer Ethylenedioxygruppe. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Ar₁ entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist,

stärker bevorzugt ist Ar, entweder ein unsubstituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest; stärker bevorzugt ist Ar, ein substituierter Phenylrest; vorzugsweise ist jeder Ar₁-Substituent unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH₃O, CF₃ CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F und CH₃ ausgewählt.

[0068] Ar₂ ist entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können, oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist, wobei jeder Substituent unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, OCH₂COOH, einer Ethylenedioxy- und Acetoxygruppe ausgewählt ist; Ar₂ ist entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können, oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist, stärker bevorzugt ist Ar₂ entweder ein unsubstituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest; stärker bevorzugt ist Ar₂ ein substituierter Phenylrest mir einem Substituenten in der meta-Position, noch stärker bevorzugt ist Ar₂ monosubstituiert mit einem Substituenten in der meta-Position; vorzugsweise ist jeder Ar₂-Substituent unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃ ausgewählt, stärker bevorzugt ist eine Gruppe CH₃O an der meta-Position lokalisiert.

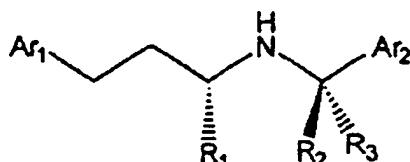
q ist 0, 1, 2, oder 3; in anderen Ausführungsformen ist q 0 oder 2;

R₁ ist entweder N oder ein Alkylrest; wenn R₁ in anderen Ausführungsformen ein Alkylrest ist, ist der Alkylrest eine Methylgruppe oder der Alkylrest weist mehr als ein Kohlenstoffatom auf, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome;

R₂ und R₃ sind jeweils unabhängig ein Alkylrest, vorzugsweise ist R₂ eine Methylgruppe; und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0069] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung folgende Formel auf:

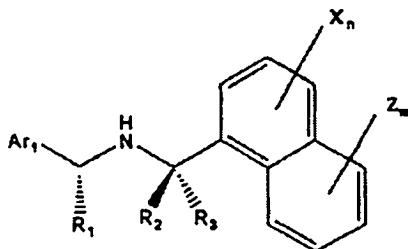
STRUKTUR IA



[0070] Worin Ar₁, Ar₂, R₂, R₃ und R₁ die vorstehend für Verbindungen der Struktur 1 beschriebene Bedeutung haben, einschließlich bevorzugter Ausführungsformen.

[0071] In einer anderen, stärker bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung die Formel:

STRUKTUR IB



auf.

[0072] Worin Ar₁, R₁, R₂ und R₃ die vorstehend für Verbindungen der Struktur 1 beschriebene Bedeutung haben, einschließlich bevorzugter Ausführungsformen;

X und Z sind jeweils unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, OCH₂COOH, einer Ethyldioxy- und Acetoxygruppe ausgewählt; stärker bevorzugt sind X und Z jeweils unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃ ausgewählt; n und m sind jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, mir der Maßgabe, dass n und m zusammen nicht mehr als 5 ergeben; vorzugsweise sind n und m jeweils unabhängig voneinander 0 oder 1, stärker bevorzugt 0.

3. Calcimimetische Aktivität

[0073] Die Fähigkeit der Verbindungen, die Aktivität von Ca²⁺ an Calciumrezeptoren nachzuahmen, kann unter Verwendung von in dem Fachgebiet bekannten Verfahren, wie jene von Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 beschriebenen, bestimmt werden. Beispielsweise besitzen Calcimimetika eine oder mehrere und vorzugsweise alle der folgenden Wirkungen, wenn sie an Nebenschilddrüsenzellen in vitro getestet werden:

1. Die Verbindung verursacht eine rasche (Zeit bis zum Maximum <5 Sekunden) und vorübergehende Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration, die refraktär zu Hemmung durch 1 μM La³⁺ oder 1 μM Gd³⁺ ist. Die Erhöhung der [Ca²⁺]_i besteht in Abwesenheit von extrazellulärem Ca²⁺ weiter, wird aber durch Vorbehandlung mit Ionomycin (in Abwesenheit von extrazellulärem Ca²⁺) aufgehoben;
2. Die Verbindung verstärkt durch submaximale Konzentrationen von extrazellulärem Ca²⁺ ausgelöste Erhöhungen in der [Ca²⁺]_i;
3. Die Erhöhung der [Ca²⁺]_i, ausgelöst durch extrazelluläres Ca²⁺, wird durch Dihydropyridine nicht gehemmt;
4. Die vorübergehende, von der Verbindung verursachte, Erhöhung der [Ca²⁺]_i, wird durch Vorbehandlung für 10 Minuten mit 10 mM Natriumfluorid aufgehoben;

5. Die vorübergehende, von der Verbindung verursachte, Erhöhung der [Ca²⁺]_i wird durch Vorbehandlung mit einem Aktivator der Proteinkinase C (PKC), wie Phorbolmyristat-acetat (PMA), Mezerin oder (-)-Indolactam V, vermindert. Die Gesamt-Wirkung des Proteinkinase C-Aktivators ist, die Konzentrations-Wirkungs-Kurve nach rechts zu verschieben, ohne die Maximal-Reaktion zu beeinflussen;

6. Die Verbindung verursacht eine rasche (<30 Sekunden) Steigerung der Bildung von Inositol-1,4,5-triphosphat und/oder Diacylglycerol;

7. Die Verbindung hemmt Dopamin- oder Isoproterenol-stimulierte Bildung von cyclischem AMP;

8. Die Verbindung hemmt PTH-Sekretion;

9. Vorbehandlung mit Pertussistoxin (100 ng/ml für >4 Stunden) blockiert die inhibitorische Wirkung der Verbindung auf die Bildung von cyclischem AMP, wirkt aber weder auf Erhöhungen der [Ca²⁺]_i, von Inositol-1,4,5-triphosphat oder Diacylglycerol, noch auf Abnahmen in der PTH-Sekretion;

10. Die Verbindung löst Zunahmen im Cl⁻-Strom in Xenopus Oozyten aus, in die poly(A)⁺-angereicherte mRNA aus Rinder- oder menschlichen Nebenschilddrüsenzellen injiziert worden war, bleibt aber ohne Wirkung auf Xenopus Oozyten, in die Wasser oder Leber-mRNA injiziert worden war; und

11. Gleichermaßen wird die Verbindung, unter Verwendung eines klonierten Calciumrezeptors aus einer Nebenschilddrüsenzelle, eine Reaktion in Xenopus Oozyten auslösen, in die spezifische cDNA oder mRNA, die den Rezeptor codiert, injiziert worden war.

[0074] Unterschiedliche Calcium-Wirkungen können unter Verwendung verfügbarer Verfahren gemessen werden. Entsprechende Angaben für Verbindungen, die an anderen, auf Calcium reagierenden Zellen, vorzugsweise an einem Calciumrezeptor, Ca²⁺-Aktivität nachahmen, sind aus den hier zur Verfügung gestellten Beispielen und aus Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 offensichtlich.

[0075] Vorzugsweise weist die Verbindung, wie mit den hier beschriebenen Bioassays oder von Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 gemessen, eine oder mehrere, stärker bevorzugt alle der folgenden Wirkungen auf: ruft eine vorübergehende Erhöhung von internem Calcium, mir einer Dauer von weniger als 30 Sekunden, hervor (vorzugsweise durch Mobilisieren von internem Calcium); ruft eine rasche Erhöhung von [Ca²⁺]_i hervor, die sich innerhalb von dreißig Sekunden ereignet; ruft eine anhaltende Erhöhung (länger als dreißig Sekunden) von [Ca²⁺]_i hervor (vorzugsweise durch Verursachen eines Einfließens von externem Calcium); ruft eine Erhöhung in den Inositol-1,4,5-triphosphat- oder Diacylglycerol-Spiegeln

hervor, vorzugsweise innerhalb von weniger als 60 Sekunden; und hemmt Dopamin- oder Isoproterenol-stimulierte Bildung von cyclischem AMP.

[0076] Die vorübergehende Erhöhung von $[Ca^{2+}]_i$ wird vorzugsweise durch Vorbehandlung der Zelle für zehn Minuten mit 10 mM Natriumfluorid aufgehoben oder die vorübergehende Erhöhung wird durch kurze Vorbehandlung (nicht mehr als zehn Minuten) der Zelle mit einem Aktivator der Proteinkinase C, vorzugsweise, Phorbolmyristat-acetat (PMA), Mezerein oder (-)-Indolactam V verhindert.

B. Calcilytika

[0077] Die Fähigkeit einer Verbindung, die Aktivität extrazellulären Calciums an einem Calciumrezeptor zu blockieren, kann unter Verwenden von Standard-Verfahren, basierend auf der vorliegenden Offenbarung, bestimmt werden. (Siehe auch Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959.) Beispielsweise besitzen Verbindungen, welche die Wirkung von extrazellulärem Calcium blockieren, wenn sie eine Nebenschilddrüsenzelle betreffend verwendet werden, eine oder mehrere und vorzugsweise alle der folgenden Kennzeichen, wenn sie an Nebenschilddrüsenzellen *in vitro* getestet werden:

1. Die Verbindung blockiert, entweder teilweise oder vollständig, die Fähigkeit erhöhter Konzentrationen von extrazellulärem Ca^{2+} :
 - (a) $[Ca^{2+}]_i$, zu erhöhen,
 - (b) intrazelluläres Ca^{2+} zu mobilisieren,
 - (c) Bildung von Inositol-1,4,5-triphosphat zu steigern,
 - (d) Dopamin- oder Isoproterenol-stimulierte Bildung von cyclischem AMP zu verringern und
 - (e) PTH-Sekretion zu hemmen;
2. Die Verbindung blockiert, durch extrazelluläres Ca^{2+} oder calcimimetische Verbindungen ausgelöste, Zunahmen im Cl^- -Strom bei Xenopus Oozyten, in die poly(A)⁺-mRNA von Rinder- oder menschlichen Nebenschilddrüsenzellen injiziert worden war, aber nicht bei Xenopus Oozyten, in die Wasser oder Leber-mRNA injiziert worden war;
3. Gleichermaßen wird die Verbindung, unter Verwenden eines klonierten Calciumrezeptors von einer Nebenschilddrüsenzelle, eine durch extrazelluläres Ca^{2+} oder eine calcimimetische Verbindung ausgelöste Reaktion in Xenopus Oozyten, in die die spezifische cDNA, mRNA oder cRNA, die den Calciumrezeptor codiert, injiziert worden war, blockieren.

[0078] Entsprechende Angaben für Verbindungen, die Ca^{2+} -Aktivität an einer auf Calcium reagierenden Zelle, vorzugsweise an einem Calciumrezeptor, blockieren, sind aus den hier und bei Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 zur Verfügung gestellten Bei-

spielen offensichtlich.

III. BEHANDLUNG VON ERKRANKUNEN ODER STÖRUNGEN

[0079] Erkrankungen oder Störungen, welche unter Verwenden von Verbindungen, die Calciumionenrezeptoraktivität modulieren können, behandelt werden können, schließen einen oder mehrere der folgenden Arten ein: (1) jene, gekennzeichnet durch abnormale Calciumhomöostase; (2) jene, gekennzeichnet durch eine abnormale Menge eines extrazellulären oder intrazellulären Botenstoffs, dessen Produktion durch Calciumrezeptoraktivität beeinflusst werden kann; (3) jene, gekennzeichnet durch eine abnormale Wirkung (z. B. eine unterschiedliche Wirkung in Art oder Ausmaß) eines intrazellulären oder extrazellulären Botenstoffs, welche durch Calciumrezeptoraktivität verbessert werden kann und (4) andere Erkrankungen oder Störungen, bei welchen Modulation der Calciumrezeptoraktivität eine günstige Wirkung ausüben wird, beispielsweise bei Erkrankungen oder Störungen, worin die Produktion eines intrazellulären oder extrazellulären Botenstoffs, stimuliert durch Rezeptoraktivität, eine abnormale Menge eines unterschiedlichen Botenstoffs ausgleicht. Beispiele für extrazelluläre Botenstoffe, deren Sekretion und/oder Wirkung durch Modulieren der Calciumrezeptoraktivität beeinflusst werden kann, schließen anorganische Ionen, Hormone, Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Chemokine ein. Beispiele für intrazelluläre Botenstoffe schließen cAMP, cGMP, IP₃ und Diacylglycerol ein.

[0080] In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung verwendet, um eine Erkrankung oder eine Störung, gekennzeichnet durch abnormale Knochen- und Calciumhomöostase, zu behandeln. Extrazelluläres Ca^{2+} steht unter enger homöostatischer Kontrolle und kontrolliert verschiedene Prozesse wie Blutgerinnung, Nerven- und Muskel-Erregbarkeit und ordnungsgemäße Knochenbildung. Abnormale Calciumhomöostase ist durch eine oder mehrere der folgenden Wirkungen gekennzeichnet: (1) eine abnormale Erhöhung oder Abnahme des Serumcalciums; (2) eine abnormale Erhöhung oder Abnahme der Ausscheidung von Calcium mit dem Urin; (3) eine abnormale Erhöhung oder Abnahme der Knochencalciumpinspiegel, wie beispielsweise durch Knochenmineraldichtemessungen bestimmt; (4) eine abnormale Aufnahme von Calcium aus der Ernährung; (5) eine abnormale Steigerung oder Abnahme in der Produktion und/oder Ausschüttung von Botenstoffen, welche die Serumcalciumspiegel beeinflussen, wie Parathormon und Calcitonin und (6) eine abnormale Änderung der durch Botenstoffe, welche Serumcalciumspiegel beeinflussen, ausgelösten Reaktion. Die abnormale Erhöhung oder Abnahme in diesen unterschiedlichen Aspekten der Calciumhomöostase ist relativ zu den in der allgemeinen Bevölkerung auftretenden Werten und ist im Allgemeinen mit einer Erkrankung oder einer Störung verbunden.

[0081] Erkrankungen und Störungen, gekennzeichnet durch abnormale Calciumhomöostase, können auf unterschiedliche zelluläre Defekte zurückzuführen sein, wie eine fehlerhafte Calciumrezeptoraktivität, eine fehlerhafte Anzahl an Calciumrezeptoren oder einem mangelhaften intrazellulären Protein, auf das ein Calciumrezeptor einwirkt. Beispielsweise ist in Nebenschilddrüsenzellen der Calciumrezeptor an das G₁-Protein gekoppelt, welches wiederum die Produktion von cyclischem AMP hemmt. Defekte am G₁-Protein können seine Fähigkeit beeinflussen, die Produktion von cyclischem AMP zu hemmen.

[0082] Erkrankungen oder Störungen, welche durch Modulieren der Calciumrezeptoraktivität behandelt werden können, sind in dem Fachgebiet bekannt. Beispielsweise können Erkrankungen oder Störungen, welche durch Modulieren der Calciumrezeptoraktivität behandelt werden können, basierend auf den funktionellen Reaktionen der Zellen, die durch Calciumrezeptoraktivität reguliert werden, erkannt werden.

[0083] Funktionelle Reaktionen von Zellen, die durch einen Calciumrezeptor reguliert werden, sind in dem Fachgebiet bekannt, einschließlich PTH-Sekretion von Nebenschilddrüsenzellen, Calcitonin-Sekretion von C-Zellen und Knochenresorption durch Osteoklasten. Solche funktionellen Reaktionen sind mit unterschiedlichen Erkrankungen oder Störungen verbunden. Beispielsweise hat Hyperparathyreoidismus erhöhte Spiegel von PTH im Plasma zur Folge. Verringern der Plasmaspiegel von PTH bietet ein wirksames Mittel zur Behandlung von Hyperparathyreoidismus an. Ebenso ist Erhöhen der Plasmaspiegel von Calcitonin mit einer Hemmung der Knochenresorption verbunden. Hemmen der Knochenresorption ist eine wirksame Behandlung von Osteoporose. Somit kann Modulation der Calciumrezeptoraktivität verwendet werden, um Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus und Osteoporose zu behandeln.

[0084] Jene Verbindungen, die Calciumrezeptoraktivität modulieren, können verwendet werden, günstige Wirkungen auf Patienten zu übertragen, die an einer Vielfalt von Erkrankungen oder Störungen leiden. Beispielsweise ist Osteoporose eine altersabhängige Störung, gekennzeichnet durch Verlust von Knochenmasse und erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. Verbindungen können verwendet werden, Knochenresorption durch Osteoklasten zu blockieren, entweder direkt (z. B. eine Osteoklasten-ionomimetische Verbindung) oder indirekt durch Erhöhen endogener Calcitonin-Spiegel (z. B. ein C-Zellen-Calcimimetikum). Wahlweise wird ein Calcilytikum, das auf den Calciumrezeptor der Nebenschilddrüsenzelle einwirkt, zirkulierende Spiegel von Parathormon erhöhen, was die Knochenbildung stimuliert. Alle drei dieser Herangehensweisen werden günstige Wirkungen auf Patienten, die an Osteoporose leiden, zur Folge haben.

[0085] Außerdem ist bekannt, dass intermittierende, niedrige Gabe von PTH eine anabole Wirkung auf die

Knochenmasse und adäquaten Knochenumbau zur Folge hat. Somit können Verbindungen und Dosierungsregime, die vorübergehende Erhöhungen von Parathormon hervorrufen (z. B. intermittierende Gabe eines Nebenschilddrüsenzellen-Ionolytikums), die Knochenmasse bei Patienten, die an Osteoporose leiden, erhöhen.

[0086] Zusätzliche Erkrankungen oder Störungen können erkannt werden durch Erkennen zusätzlicher zellulärer funktioneller Reaktionen, verbunden mit einer Erkrankung oder einer Störung, welche durch Calciumrezeptoraktivität reguliert werden. Erkrankungen oder Störungen, welche durch Modulieren anderer anorganische Ionen-Rezeptoren behandelt werden können, können in analoger Weise erkannt werden.

[0087] Unterschiedliche Erkrankungen können durch die vorliegende Erfindung durch Abzielen auf Zellen mit einem Calciumrezeptor behandelt werden. Beispielsweise ist primärer Hyperparathyreoidismus (HPT) durch Hypercalcämie und abnormal erhöhte Spiegel von zirkulierendem PTH gekennzeichnet. Ein mit der Hauptform des HPT verbundener Defekt ist eine verminderte Empfindlichkeit von Nebenschilddrüsenzellen auf die negative Rückkopplungsregulation durch extrazelluläres Ca²⁺. Somit ist im Gewebe von Patienten mit primärem HPT der „Sollwert“ für extrazelluläres Ca²⁺ nach rechts verschoben, so dass höhere Konzentrationen als normal von extrazellulärem Ca²⁺ erforderlich sind, um die PTH-Sekretion herabzusetzen. Überdies setzen bei primärer HPT sogar hohe Konzentrationen von extrazellulärem Ca²⁺ die PTH-Sekretion oft nur teilweise herab. Bei sekundärem (urämischem) HPT wird eine ähnliche Erhöhung des Sollwertes für extrazelluläres Ca²⁺ beobachtet, obwohl der Grad, zu welchem Ca²⁺ die PTH-Sekretion unterdrückt, normal ist. Die Veränderungen der PTH-Sekretion entsprechen den Veränderungen der [Ca²⁺]_i; der Referenzpunkt für Erhöhungen von [Ca²⁺]_i, die durch extrazelluläres Ca²⁺ induziert sind, ist nach rechts verschoben und das Ausmaß solcher Erhöhungen ist abgesenkt.

[0088] Patienten, die an sekundärem HPT leiden, können auch renale Osteodystrophie aufweisen. Calcimimetika scheinen bei solchen Patienten sowohl zur Behandlung von abnormaler PTH-Sekretion als auch von renaler Osteodystrophie nützlich zu sein.

[0089] Verbindungen, die die Auswirkung von extrazellulärem Ca²⁺ nachahmen, sind sowohl zur Langzeitbehandlung von primärem als auch von sekundärem HPT günstig. Solche Verbindungen liefern den zusätzlichen Impuls, der erforderlich ist, die PTH-Sekretion zu unterdrücken, was der hypercalcämische Zustand alleine nicht erreichen kann, und helfen dadurch den hypercalcämischen Zustand zu lindern. Verbindungen mit größerer Wirksamkeit als extrazelluläres Ca²⁺ können den manifesten, nichtunterdrückbaren Anteil der PTH-Sekretion überwinden, welcher bei der schweren Form des primären HPT, verursacht

durch ein Nebenschilddrüsenadenom, besonders problematisch ist. Wahlweise, oder zusätzlich, können solche Verbindungen die Synthese von PTH herabsetzen, weil von anhaltender Hypercalcämie gezeigt worden ist, dass sie die Spiegel von pre-proPTH-mRNA in Rinder- und menschlichem adenomatösem parathyreoidalem Gewebe herabsetzt. Anhaltende Hypercalcämie setzt in vitro auch die Proliferation der Nebenschilddrüsenzellen herab, deshalb können Calcimimetika auch im Beschränken der Hyperplasie der Nebenschilddrüsenzellen, kennzeichnend für sekundären HPT, wirksam sein.

[0090] Andere Zellen als Nebenschilddrüsenzellen können unmittelbar auf physiologische Veränderungen in der Konzentration von extrazellulärem Ca^{2+} reagieren. Beispielsweise wird die Calcitonin-Sekretion von parafollikulären Zellen in der Schilddrüse (C-Zellen) durch Veränderungen in der Konzentration von extrazellulärem Ca^{2+} reguliert.

[0091] Isolierte Osteoklasten reagieren auf Erhöhungen in der Konzentration von extrazellulärem Ca^{2+} mit korrespondierenden Erhöhungen der $[\text{Ca}^{2+}]_i$, die teilweise aus der Mobilisierung von intrazellulärem Ca^{2+} entstehen. Erhöhungen der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in Osteoklasten sind mit der Hemmung der Knochenresorption verbunden. Freisetzung von alkalischer Phosphatase aus Knochenbildenden Osteoblasten wird unmittelbar durch Calcium stimuliert.

[0092] Renin-Sekretion aus juxtaglomerulären Zellen in der Niere wird, gleich wie PTH-Sekretion, durch erhöhte Konzentrationen von extrazellulärem Ca^{2+} herabgesetzt. Extrazelluläres Ca^{2+} verursacht die Mobilisierung von intrazellulärem Ca^{2+} in diesen Zellen. Andere Nierenzellen reagieren auf Calcium wie folgt: erhöhtes Ca^{2+} hemmt die Bildung von 1,25 ($\text{OH})_2$ -Vitamin D durch proximale Tubuluszellen, stimuliert die Produktion von Calcium-bindendem Protein in distalen Tubuluszellen und hemmt die tubuläre Rückresorption von Ca^{2+} und Mg^{2+} und die Auswirkung von Vasopressin auf den dicken ansteigenden Ast der Henleschen Schleife (MTAL), senkt die Vasopressin-Auswirkung in den kortikalen Sammelrohr-Zellen ab und beeinflusst vaskuläre glatte Muskelzellen in Blutgefäßen des Nierenglomerulus.

[0093] Calcium fördert auch die Differenzierung von Becherzellen im Darm, Brustdrüsen-Zellen und Hautzellen; hemmt die Sekretion von atridem natriuretischen Peptid aus Herzvorhöfen; senkt cAMP-Anhäufung in Thrombozyten ab; ändert Gastrin- und Glucagon-Sekretion um; wirkt auf vaskuläre glatte Muskelzellen ein, was die Zell-Sekretion von vasoaktiven Faktoren modifiziert und beeinflusst Zellen des Zentralnervensystems und des peripheren Nervensystems.

[0094] Somit gibt es genügend Hinweise, die nahelegen, dass Ca^{2+} , zusätzlich zu seiner ubiquitären Rolle als intrazelluläres Signal, auch als extrazelluläres Signal fungiert, was die Reaktionen bestimmter spezialisierter Zellen reguliert. Verbindungen dieser Erfindung können in der Behandlung von Leiden oder

Störungen, verbunden mit unterbrochenen Ca^{2+} -Reaktionen in diesen Zellen, verwendet werden.

[0095] Spezifische Erkrankungen und Störungen, welche, basierend auf den beeinflussten Zellen, behandelt oder verhindert werden könnten, schließen auch jene des Zentralnervensystems wie Anfälle, Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, durch Sauerstoffmangel induzierte Schädigung von Nervenzellen wie bei Herzstillstand oder Atemnotsyndrom der Neugeborenen, Epilepsie, neurodegenerative Leiden wie Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington und Parkinson-Krankheit, Demenz, Muskelanspannung, Depression, Angst, Panikstörung, zwangsneurotische Störung, akute Belastungsreaktion, Schizophrenie, malignes neuroleptisches Syndrom und Tourette-Syndrom; Erkrankungen, die ein Übermaß an Wasser-Rückresorption durch die Niere mit sich bringen, wie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Zirrhose, dekompensierte Herzinsuffizienz und Nephrose; Bluthochdruck; Verhindern und/oder Verringern der Nierentoxizität kationischer Antibiotika (z. B. Aminoglycosid-Antibiotika); Darmmotilitätsstörungen wie Durchfall und Reizkolon; Ulkuskrankheiten im Gastrointestinaltrakt; Krankheiten des Gastrointestinaltraktes mir übermäßiger Calcium-Aufnahme wie Sarkoidose; und Autoimmunerkrankungen und Organtransplantatabstoßung ein.

[0096] Obwohl Calciumrezeptor-modulierende Verbindungen der vorliegenden Erfindung typischerweise in der Therapie für menschliche Patienten verwendet werden werden, können sie auch verwendet werden, um ähnliche oder identische Erkrankungen bei anderen warmblütigen Tierarten, wie anderen Primaten, landwirtschaftlichen Nutztieren wie Schweinen, Rindern und Geflügel und Sport- und Haustieren wie Pferden, Hunden und Katzen, zu behandeln.

IV. VERABREICHUNG

[0097] Die von der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen können für eine Vielfalt von Verabreichungsarten formuliert werden, einschließlich systemischer und topischer oder lokalisierter Verabreichung. Verfahren und Formulierungen können im Allgemeinen in Remington's Pharmaceutical Sciences 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 (hiermit hier durch Bezugnahme aufgenommen) gefunden werden.

[0098] Geeignete Daneichungsformen sind, zum Teil, bedingt durch die Verwendung oder den Weg des Eintritts, beispielsweise oral, transdermal, transmucosal oder durch Injektion (parenteral). Solche Daneichungsformen sollten der Verbindung erlauben, eine Zielzelle zu erreichen, ob die Zielzelle in einem mehrzelligen Wirt vorliegt oder in Kultur. Beispielsweise sollten, in den Blutstrom injizierte, pharmakologische Verbindungen oder Zusammensetzungen, löslich sein. Andere Faktoren sind bekannt in dem Fachgebiet und beinhalten Überlegungen wie

Toxizität und Daneichungsformen, welche das Ausüben der Wirkung von der Verbindung oder Zusammensetzung verzögern.

[0099] Verbindungen können auch als pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon formuliert werden. Pharmazeutisch verträgliche Salze sind in den Mengen und Konzentrationen, in denen sie verabreicht werden, ungiftige Salze. Die Herstellung solcher Salze kann die pharmakologische Verwendung durch Abändern der physikalischen Kenngrößen der Verbindung, ohne sie vom Ausüben ihrer physiologischen Wirkung abzuhalten, erleichtern. Nützliche Umänderungen der physikalischen Eigenschaften beinhalten Erniedrigen des Schmelzpunktes, um transmucosale Verabreichung zu erleichtern und Erhöhen der Löslichkeit, um Verabreichen höherer Konzentrationen des Arzneistoffs zu erleichtern.

[0100] Die pharmazeutisch verträglichen Salze der unterschiedlichen Verbindungen können als Komplexe vorliegen. Beispiele für Komplexe beinhalten einen 8-Chlortheophyllin-Komplex (analog zu, z. B., Dimenhydrinat : Diphenhydramin-8-Chlortheophyllin-(1 : 1)-Komplex, Dramamine) und verschiedene Cyclo-dextrin-Einschlußverbindungen.

[0101] Pharmazeutisch verträgliche Salze beinhalten Säureadditionssalze wie diejenigen, die Sulfat, Hydrochlorid, Fumarat, Maleat, Phosphat, Sulfamat, Acetat, Citrat, Lactat, Tartrat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Cyclohexylsulfamat und Chinat enthalten. Pharmazeutisch verträgliche Salze können von Säuren wie Salzsäure, Maleinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfaminsäure, Essigsäure, Citronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfamsäure, Fumarsäure und Chinasäure erhalten werden.

[0102] Pharmazeutisch verträgliche Salze beinhalten auch Basenadditionssalze wie diejenigen, die Benzathin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin, Procain, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium, Ammonium, einen Alkylaminrest und Zink enthalten, wenn saure funktionelle Gruppen wie Carbonsäure oder Phenol anwesend sind. Siehe beispielsweise Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing., Easton, PA, p. 1445, 1990. Solche Salze können unter Verwenden der adäquaten korrespondierenden Basen hergestellt werden.

[0103] Pharmazeutisch verträgliche Salze können durch Standard-Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise wird die Verbindung in Form der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem wäßrigen oder wässrig-alkoholischen, das in Lösung die adäquate Säure enthält, gelöst und dann durch Abziehen der Lösung isoliert. In einem anderen Beispiel wird ein Salz durch Umsetzen der freien Base und Säure in einem organischen Lösungsmittel hergestellt. (Siehe z. B., PCT/US92/03736, das hiermit hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.)

[0104] Auch Träger oder Exzipienten können verwendet werden, um die Verabreichung der Verbindung zu erleichtern. Beispiele für Träger schließen Calciumcarbonat, Calciumphosphat, verschiedene Zucker wie Lactose, Glucose oder Saccharose oder Stärkearten, Cellulosederivate, Gelatine, Pflanzenöle, Polyethylenglykole und physiologisch verträgliche Lösungsmittel ein. Beispiele für physiologisch verträgliche Lösungsmittel schließen sterile Lösungen von Wasser für Injektionszwecke (WFI), Kochsalzlösung und Glucose ein.

[0105] Die Verbindungen können auf unterschiedlichen Wegen verabreicht werden, einschließlich intravenöser, intraperitonealer, subcutaner, intramuskulärer, oraler, topischer (transdermaler) oder transmucosaler Verabreichung. Zur systemischen Verabreichung wird die orale Verabreichung bevorzugt. Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen beispielsweise als herkömmliche perorale Darreichungsformen wie Kapseln, Tabletten und flüssige Zubereitungen wie Sirupe, Elixiere und konzentrierte Tropfen formuliert werden.

[0106] Wahlweise kann Injektion (parenterale Verabreichung) verwendet werden, beispielsweise intramuskuläre, intravenöse, intraperitoneale und/oder subcutane Verabreichung. Für die Injektion werden die Verbindungen der Erfindung als flüssige Lösungen formuliert, vorzugsweise in physiologisch verträglichen Puffern oder Lösungen, wie Kochsalzlösung, Hankscher Lösung oder Ringerlösung. Außerdem können die Verbindungen in fester Form formuliert und unmittelbar vor Verwendung wieder gelöst oder suspendiert werden. Auch lyophilisierte Formen können hergestellt werden.

[0107] Systemische Verabreichung kann auch auf transmucosalem oder transdermalen Weg erfolgen. Für die transmucosale oder transdermale Verabreichung werden Penetrationsmittel, adäquat zu der Barriere, die durchdrungen werden soll, in der Formulierung verwendet. Solche Penetrationsmittel sind im Allgemeinen in dem Fachgebiet bekannt und beinhalten beispielsweise zur transmucosalen Verabreichung, Gallensäuresalze und Fusidinsäurederivate. Außerdem können Detergentien verwendet werden, um die Permeation zu erleichtern. Transmucosale Verabreichung kann beispielsweise durch Nasensprays, Buccal- oder Sublingualtabletten, Rektalzäpfchen oder Vaginalzäpfchen erfolgen.

[0108] Zur topischen Verabreichung können die Verbindungen der Erfindung als Balsame, Salben, Gele oder Cremes, wie im Allgemeinen in dem Fachgebiet bekannt, formuliert werden.

[0109] Die Mengen der verschiedenen zu verabreichenden Verbindungen können durch Standard-Verfahren bestimmt werden, unter Berücksichtigung von Faktoren wie die IC₅₀, EC₅₀ der Verbindung, der biologischen Halbwertszeit der Verbindung, dem Alter, Größe und Gewicht des Patienten und die mir dem Patienten verbundene Erkrankung oder Störung. Die Wichtigkeit dieser und anderer zu erwägender Fakto-

ren ist dem Durchschnittsfachmann bekannt. Im Allgemeinen ist es eine Menge zwischen etwa 0,01 und 50 mg/kg, vorzugsweise 0,01 und 20 mg/kg des zu behandelnden Tieres.

V. BEISPIELE

[0110] Nachstehend werden Beispiele zur Verfügung gestellt, die unterschiedliche Aspekte und Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung veranschaulichen. Eingeschlossen in diese Beispiele sind Syntheseprotokolle, die Verfahren veranschaulichen, welche verwendet werden können, unterschiedliche hier beschriebene Verbindungen zu synthetisieren. Andere Verbindungen, die unter die hier beschriebenen generischen Gruppen fallen, können unter Verwenden von Standard-Verfahren hergestellt werden.

Beispiel 1. Untersuchen der Calciumrezeptoraktivität

[0111] Die Fähigkeit unterschiedlicher Verbindungen, Calciumrezeptoraktivität zu modulieren, wird in diesem Beispiel beschrieben. Andere Verfahren, welche verwendet werden können, die Calciumrezeptoraktivität zu messen, sind in dem Fachgebiet bekannt.

[0112] Rekombinante, einen Calciumrezeptor enthaltende HEK 293 4,0–7 Zellen wurden hergestellt, wie von Rogers et al., J Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1: 5483, 1995 (hiermit hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschrieben. Die rekombinanten Zellen wurden, durch Inkubieren der Zellen für eine Stunde bei Raumtemperatur in Dulbeccos modifiziertem Eagle's-Medium, gepuffert mit 20 mM HEPES, das etwa 5 µM Fluo-3/AM enthielt, mit fura-2 beladen. Die Zellen wurden dann mit Hankscher balancierter Salz-Lösung, gepuffert mit 20 mM HEPES, die 1 mM CaCl₂ und 1 mM MgCl₂ enthielt, gespült. Die zu testenden Verbindungen wurden dann zu den Zellen zugegeben und die Fluoreszenz wurde gemessen (Anregungs- und Emissions-Wellenlängen von 340 beziehungsweise 510 nm). Tabelle 1 stellt Ergebnisse für unterschiedliche Verbindungen zur Verfügung. Verbindungen mit Sternchen sind Vergleichs-Beispiele

Tabelle 1

Verbindung	EC ₅₀ (nM)
26A*	52 (1)
6X*	286
26B*	10900
26C*	22000
26D*	47 (3)
26E*	77 (3)
26F*	15 (3)
26G*	11 (3)

26H*	36 (1)
26I*	126(1)
26J*	47(1)
27E	12000
27F*	230
27G*	70
27H*	2750
28O*	2500
27J	1100
27K*	3800
27L*	>100000
27M*	1800
27N*	960
27O*	29
27P*	1600
27Q*	23
27R*	2550
27S*	210
27T	2900
27U*	210
27V*	140
27W	1500
27X*	22
27Y*	12
27Z*	16
28A*	9,5
28B*	24
28C*	270
28D*	7300
28E*	810
28F*	660

28G*	602
28H*	3000
28I*	1200
28J*	1100
28K*	57
28L*	>3000
28M*	170
28N*	303

Vergleichs-Beispiel 2: Synthese von 26D,
(R,R)-N-(1-Ethyl-4'-iodphenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid

[0113] Die Synthese der Titelverbindung (26D) wurde in einer zweistufigen Eintopfreaktionsfolge durch reduktive Aminierung des Imins, gebildet aus den im Handel erhältlichen 4'-Iodacetophenon und (R)-Naphthyl-1-ethylamin, bewerkstelligt. Die Reduktion des Imins wurde diastereoselektiv unter ähnlichen Bedingungen, wie früher berichtet (Tetrahedron Lett. (1985) 41, 6005–6011.), durchgeführt.

[0114] Ein Gemisch aus 4'-Iodacetophenon (0,25 g, 1,0 mmol), (R)-Naphthyl-1-ethylamin (0,17 g, 1,0 mmol) und Ti(i-PrO)₄ (0,38 ml, 1,1 mmol) in abs. EtOH (5 ml) wurde für 18 Std. unter Rückfluß erhitzt. Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridin-decarboxylat (0,25 g, 1,0 mmol) und Mg(ClO₄)₂ (0,22 g, 1,0 mmol) wurden dann zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und das Erhitzen unter Rückfluß wurde für zusätzliche 18 Std. fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, H₂O (3 ml) und Diethylether (10 ml) wurden zugegeben und das Gemisch wurde zentrifugiert (3000 U/min), um die anorganischen Salze zu entfernen. Der Überstand wurde von dem Pellet abdekantiert und die flüchtigen Bestandteile wurden unter verminderter Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (Elution mit 1% MeOH/CH₂Cl₂), was das gereinigte Produkt als freie Base lieferte. Diese Substanz wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt. Das Salz wurde aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert, was GC/MS-reine Substanz lieferte.

Vergleichs-Beispiel 3: Synthese von 26E,
(R,R)-N-(1-Ethyl-4'-ethoxy-3'-methylphenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid

[0115] Die Synthese der Titelverbindung (26E) wurde in einer dreistufigen Zweitopfreaktionsfolge bewerkstelligt. Im Handel erhältliches 4-Hydroxy-3-methylacetophenon wurde mit Ethyliodid/K₂CO₃/Aceton O-alkyliert. Dieses Keton wurde anschließend mit (R)-Naphthyl-1-ethylamin in Gegenwart von

Ti(i-PrO)_4 umgesetzt, was das Imin lieferte. Dieses Imin wurde in hoher diastereoselektiver Ausbeute durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel reduziert.

[0116] Ein Gemisch aus 4-Ethoxy-3-methylacetophenon (2,0 g, 11,2 mmol), (R)-Naphthal-1-ethylamin (2,0 g, 11,2 mmol), Ti(i-PrO)_4 (4,2 ml, 14,1 mmol) und EtOH (10 ml) wurden bei 60°C für 18 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in einen Parr-Hydrier-Kolben umgefüllt, Raney-Nickel (100 mg; gewaschen mir EtOH, 3 × 20 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei 50 psig, 25°C für 4 Std. hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert (Celice/Glasfritte), der Katalysator wurde gewaschen (EtOH, 20 ml) und das Filtrat wurde unter verminderter Druck eingeengt, was das Rohprodukt lieferte. Diese Substanz wurde durch Kieselgelchromatographie (Elution mir 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) gereinigt. Die freie Base wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt, was 1,1 g (27%) eines weißen Feststoffs lieferte.

Vergleichs-Beispiel 4: Synthese von 26F, (R,R)-N-(1-Propyl-4'-methoxy-3'-methylphenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid

[0117] Die Synthese der Titelverbindung (26F) wurde in einer vierstufigen Dreitopfreaktionsfolge bewerkstelligt. Im Handel erhältlicher 3-Methyl-p-anisaldehyd wurde mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt, was sein Phenylpropanolderivat lieferte. Dieser Alkohol wurde dann in der üblichen Weise mit PCC zu seinem korrespondierenden Keton oxidiert. Dieses Keton wurde anschließend mit (R)-Naphthal-1-ethylamin in Gegenwart von Ti(i-PrO)_4 umgesetzt, was das Imin lieferte. Dieses Imin wurde in hoher diastereoselektiver Ausbeute durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel reduziert.

[0118] In ähnlicher Weise wie bei der Synthese von 26E wurde ein Gemisch aus 4-Methoxy-3-methylpropiophenon (5,7 g, 31,7 mmol), (R)-Naphthal-1-ethylamin (5,2 ml, 31,7 mmol), Ti(i-PrO)_4 (11,8 ml, 39,6 mmol) und EtOH (30 ml) wie oben umgesetzt, was das Imin bildete, welches anschließend unter katalytischen Hydrierungs-Bedingungen über Raney-Nickel reduziert wurde. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie (Elution mir 10 : 1, Nexan/EtOAc) gereinigt. Die freie Base wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt, was 0,50 g (4%) eines weißen Feststoffs lieferte.

Vergleichs-Beispiel 5: Synthese von 26G, (R,R)-N-(1-Ethyl-4'-methoxy-3'-bromphenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid

[0119] Die Synthese der Titelverbindung (26G) wurde in einer vierstufigen Dreitopfreaktionsfolge bewerkstelligt. Im Handel erhältlicher 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd wurde mit Ethylmagnesiumbromid umgesetzt, was sein Phenylethanolderivat lieferte. Dieser Alkohol wurde dann in der üblichen Weise mir

Pyridiniumchlorchromat (PCC) zu dem korrespondierenden Keton oxidiert. Dieses Keton wurde anschließend mit (R)-Naphthal-1-ethylamin in Gegenwart von Ti(i-PrO)_4 umgesetzt, was das Imin lieferte. Dieses [min wurde in hoher diastereoselektiver Ausbeute unter Verwenden von Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridin-decarboxylat reduziert.

[0120] In ähnlicher Weise wie bei der Synthese von 26D wurde ein Gemisch aus 3-Brom-4-methoxyacetophenon (3,0 g, 13,1 mmol), (R)-Naphthal-1-ethylamin (2,1 ml, 13,1 mmol) und Ti(i-PrO)_4 (4,7 ml, 15,7 mmol) in abs. EtOH (100 ml) mir Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridin-decarboxylat in Gegenwart von $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ reduziert. Die so erhaltene Rohsubstanz wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt. Das Salz wurde durch Ausfällen aus Diethylether/Hexan gereinigt, was GC/MS-reine Substanz (0,6 g, 11%) als einen weißen Feststoff lieferte.

Vergleichs-Beispiel 6: Synthese von 26N, 26I und 26J, (R)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid, (R)-N-(2-Methyl-3-phen-2-propenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid und (R)-N-(2-Methoxy-3-phen-2-propenyl)-1-(1-naphthyl)ethylamin-Hydrochlorid

[0121] Die Synthesen der Titelverbindungen wurden in drei zweistufigen Eintopfreaktionsfolgen bewerkstelligt. Im Handel erhältlicher Zimtaldehyd, 2-Methyl-trans-Zimtaldehyd beziehungsweise 2-Methoxyzimtaldehyd wurden mit (R)-Naphthal-1-ethylamin in Gegenwart von Ti(i-PrO)_4 umgesetzt, was das korrespondierende Imin lieferte. Diese Imine wurden unter Verwenden von Natriumcyanoborhydrid reduziert, was die Titelverbindungen in hohen Gesamt-Ausbeuten lieferte.

Beispiel 7: Physikalische Daten

[0122] Tabelle II stellt physikalische Daten für einige der hier beschriebenen Verbindungen zur Verfügung. Gaschromatographische und Massenspektral-Daten wurden auf einem Hewlett-Packard 5890 Series II Gaschromatographen mit einem 5971 Series Massen-Selektrivdetektor erhalten [Ultra-2 Ultra-Leistungs-Kapillarsäule (vernetztes 5% Ph-Me-Silicon), Säulenlänge 25 m, Säulen-i. D. 0,20 mm, Schichtdicke 0,33 µm, He-Flußrate 60 mUMin, Injektortemp. 250°C; Temp.-Programm 20°C/Min von 125 bis 325°C für 10 Min., dann konstant bei 325°C für 6 Min.]. Verbindungen mir Sternchen sind Vergleichs-Verbindung

TABELLE II

Verbindung	GC _{rt}	m/z
25Z*	8,32	285
26A*	8,75	286
26B*	8,51	288
26C*	9,60	346
26D*	11,08	401
26E*	10,71	333
26F*	10,56	333
26G*	9,09	385
26H*	10,95	287
26I*	10,98	301
26J*	11,79	317

[0123] Zusätzliche gaschromatographische und Massenspektral-Daten wurden auf einem Hewlett-Packard 5890 Series II Gaschromatographen mit einem 5971 Series Massen-Selektivdetektor erhalten [Ultra-2 Ultra-Leistungs-Kapillarsäule (vernetztes 5% Phenylmethyl-Silicon), Säulenlänge 25 m, Säulendi. D. 0,20 mm, Schichtdicke 0,33 µm, He-Flußrate 60 ml/Min, Injektortemp. 250°C; Gradienten-Temperatur-Programm 20°C/Min von 125 bis 325°C für 10 Min., dann konstant bei 325°C für 6 Min.].

[0124] Vergleichs-Verbindung 26Z, rt = 10,22', m/z (rel. Int.) 331 (M+, 15), 316 (56), 182 (9), 168 (5), 156 (20), 155 (100), 154 (28), 153 (18), 152 (8), 141 (11), 133 (43), 131 (5), 129 (11), 128 (18), 127 (15), 117 (9), 115 (13), 115 (13), 105 (8), 91 (7).

[0125] Vergleichs-Verbindung 27A, rt = 10,13', m/z (rel. Int.) 331 (M+, 18), 316 (76), 182 (10), 176 (5), 168 (10), 167 (5), 156 (17), 155 (100), 154 (57), 153 (27), 152 (14), 141 (14), 134 (7), 133 (58), 133 (58), 131 (7), 129 (14), 128 (21), 127 (23), 126 (5), 119 (5), 117 (12), 116 (5), 115 (18), 105 (10), 91 (12), 77 (5).

[0126] Vergleichs-Verbindung 27D, rt = 9,41', m/z (rel. Int.) 292 (M+, 5), 171 (7), 160 (7), 157 (9), 147 (6), 146 (9), 145 (66), 143 (7), 134 (7), 133 (20), 132 (11), 131 (13), 129 (10), 119 (11), 117 (25), 116 (100), 115 (14), 115 (14), 105 (10), 103 (5), 91 (16), 89 (17), 77 (8).

[0127] Verbindung 27E, rt = 7,81', m/z (rel. Int.) 283 (M+, 3), 268 (100), 176 (16), 150 (14), 149 (39), 148 (7), 135 (7), 134 (11), 121 (19), 118 (6), 117 (6), 115 (6), 109 (10), 105 (8), 104 (11), 103 (9), 92 (12), 91 (75), 79 (9), 78 (10), 77 (21), 77 (21), 65 (15), 51 (5), 42 (6), 41 (6).

[0128] Vergleichs-Verbindung 27F, rt = 7,38', m/z (rel. Int.) 365 (M+, 1), 231 (6), 230 (31), 216 (28), 215 (59), 214 (17), 190 (15), 174 (25), 136 (41), 135

(100), 134 (14), 129 (13), 128 (15), 127 (9), 119 (9), 117 (6), 114 (9), 109 (10), 105 (21), 104 (7), 103 (18), 91 (21), 91 (10), 79 (11), 78 (7), 77 (19), 68 (12), 65 (6), 42 (9), 0 (0).

[0129] Vergleichs-Verbindung 27G, rt = 7,45', m/z (rel. Int.) 365 (M+, 4), 231 (8), 230 (49), 216 (44), 215 (86), 213 (27), 190 (23), 187 (6), 175 (6), 174 (31), 136 (37), 135 (100), 134 (14), 130 (8), 129 (11), 128 (13), 127 (9), 120 (7), 120 (7), 116 (5), 115 (8), 109 (8), 105 (19), 103 (13), 92 (8), 91 (16), 79 (8), 77 (13), 68 (9), 0 (0).

[0130] Vergleichs-Verbindung 27H, rt = 10,44', m/z (rel. Int.) 317 (M+, 8), 170 (9), 162 (5), 155 (19), 154 (28), 153 (14), 152 (9), 148 (5), 147 (13), 146 (100), 134 (7), 129 (6), 128 (18), 127 (21), 126 (7), 115 (12), 115 (12), 103 (7), 102 (6), 89 (8), 77 (8).

[0131] Verbindung 27J, rt = 9,88', m/z (rel. Int.) 337 (M+, 2), 323 (22), 322 (100), 210 (26), 196 (9), 184 (12), 182 (11), 170 (13), 169 (53), 168 (31), 167 (14), 165 (10), 154 (22), 153 (41), 152 (32), 150 (9), 141 (53), 129 (27), 128 (34), 127 (62), 126 (20), 124 (98), 115 (24), 103 (23), 91 (15), 89 (18), 77 (23), 42 (11), 41 (9), 0 (0).

[0132] Vergleichs-Verbindung 27K, rt = 9,03', m/z (rel. Int.) 342 (M+, 1), 327 (40), 325 (41), 308 (14), 306 (21), 204 (17), 202 (31), 174 (43), 173 (26), 172 (66), 171 (26), 139 (11), 138 (15), 137 (20), 127 (33), 124 (100), 117 (10), 115 (12), 111 (11), 103 (37), 102 (41), 101 (30), 98 (12), 91 (11), 89 (28), 77 (35), 75 (21), 63 (12), 51 (10), 0 (0).

[0133] Vergleichs-Verbindung 27L, rt = 8,84', m/z (rel. Int.) 264 (M+, 24), 145 (100), 145 (7), 119 (29), 118 (26), 118 (16), 117 (7), 116 (5), 102 (37), 92 (10), 91 (41), 90 (41), 77 (6), 76 (9), 75 (14), 75 (14), 65 (S), 64 (21), 63 (23), 51 (8).

[0134] Vergleichs-Verbindung 27M, rt = 8,48', m/z (rel. Int.) 305 (M+, 0), 291 (6), 290 (31), 164 (28), 136 (17), 135 (100), 120 (6), 111 (7), 111 (7), 105 (16), 103 (9), 98 (7), 92 (6), 91 (13), 79 (8), 77 (12), 65 (5), 63 (5).

[0135] Vergleichs-Verbindung 27N, rt = 8,81', m/z (rel. Int.) 294 (M+, 6), 279 (100), 187 (5), 164 (7), 144 (7), 136 (16), 135 (75), 135 (75), 134 (11), 130 (15), 121 (6), 120 (7), 117 (11), 116 (36), 115 (6), 105 (18), 104 (14), 103 (30), 102 (7), 92 (9), 91 (19), 90 (6), 89 (17), 79 (10), 78 (7), 77 (23), 65 (6), 63 (6).

[0136] Vergleichs-Verbindung 27O, rt = 9,33', m/z (rel. Int.) 347 (M+, 1), 304 (58), 192 (6), 156 (14), 156 (14), 155 (100), 154 (22), 153 (22), 152 (9), 150 (24), 149 (16), 148 (23), 135 (28), 129 (9), 128 (14), 127 (15), 115 (9), 91 (8), 77 (6).

[0137] Vergleichs-Verbindung 27P, rt = 9,23', m/z (rel. Int.) 347 (M+, 0), 304 (100), 177 (3), 156 (12), 155 (87), 154 (12), 153 (15), 152 (6), 150 (20), 149 (10), 148 (12), 128 (6), 127 (6).

[0138] Vergleichs-Verbindung 27Q, rt = 9,64', m/z (rel. Int.) 361 (M+, 1), 304 (54), 156 (17), 155 (100), 153 (17), 152 (7), 151 (5), 150 (40), 148 (12), 135 (27), 129 (7), 128 (9), 127 (9), 115 (7), 91 (5), 91 (5).

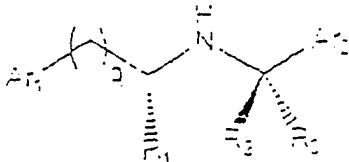
[0139] Vergleichs-Verbindung 27R, rt = 9,16', m/z

- (rel. Int.) 294 (M+, 3), 279 (100), 187 (5), 164 (6), 136 (24), 135 (77), 121 (10), 120 (6), 117 (5), 116 (33), 105 (15), 104 (7), 103 (15), 92 (6), 91 (14), 91 (14), 89 (10), 79 (8), 78 (5), 77 (14), 65 (5).
- [0140] Vergleichs-Verbindung 27S, rt = 9,27', m/z (rel. Int.) 338 (M+, 0), 323 (7), 322 (38), 164 (9), 162 (7), 160 (25), 158 (37), 136 (25), 136 (6), 135 (100), 134 (16), 124 (7), 122 (6), 120 (8), 120 (7), 115 (8), 105 (19), 104 (5), 103 (16), 102 (11), 101 (9), 92 (10), 91 (19), 89 (8), 79 (10), 78 (6), 77 (17), 65 (6), 63 (6), 0 (0).
- [0141] Vergleichs-Verbindung 27U, rt = 8,65', m/z (rel. Int.) 385 (M+, 3), 230 (16), 230 (16), 216 (12), 215 (55), 214 (15), 210 (12), 174 (19), 156 (23), 155 (100), 154 (27), 153 (24), 152 (12), 140 (5), 129 (15), 128 (25), 127 (22), 126 (5), 115 (12), 109 (5), 68 (5).
- [0142] Vergleichs-Verbindung 27V, rt = 8,59', m/z (rel. Int.) 385 (M+, 3), 230 (14), 216 (9), 215 (49), 214 (13), 210 (5), 174 (17), 156 (23), 155 (100), 154 (25), 153 (26), 152 (11), 130 (5), 129 (19), 129 (19), 128 (27), 127 (26), 115 (14), 109 (6), 101 (5), 77 (5), 69 (7).
- [0143] Verbindung 27W, rt = 8,88', m/z (rel. Int.) 371 (M+, 2), 356 (100), 244 (20), 184 (5), 182 (5), 170 (8), 169 (24), 168 (14), 167 (8), 160 (5), 159 (46), 154 (11), 153 (24), 153 (24), 152 (15), 150 (6), 141 (26), 133 (9), 129 (11), 128 (13), 127 (19), 126 (5), 115 (6), 109 (10).
- [0144] Vergleichs-Verbindung 27X, rt = 10,61', m/z (rel. Int.) 419 (M+, 0), 406 (50), 404 (20), 403 (100), 402 (11), 401 (51), 263 (6), 250 (27), 248 (55), 246 (29), 169 (9), 167 (7), 156 (5), 155 (14), 154 (16), 153 (12), 153 (12), 152 (6), 128 (9), 127 (9).
- [0145] Vergleichs-Verbindung 27Y, rt = 10,21', m/z (rel. Int.) 375 (M+, 4), 361 (20), 360 (100), 359 (15), 358 (78), 279 (7), 217 (11), 206 (23), 205 (7), 204 (93), 202 (74), 170 (13), 168 (8), 156 (12), 155 (38), 154 (53), 153 (37), 152 (21), 141 (11), 129 (16), 128 (37), 127 (41), 126 (21), 123 (20), 115 (14), 89 (28), 77 (10), 75 (10), 63 (8), 0 (0).
- [0146] Vergleichs-Verbindung 27Z, rt = 11,10', m/z (rel. Int.) 466 (M+, 1), 451 (60), 450 (13), 449 (61), 311 (9), 309 (11), 296 (97), 295 (8), 294 (100), 169 (29), 168 (9), 167 (24), 156 (20), 155 (56), 154 (74), 153 (45), 152 (27), 151 (8), 141 (13), 129 (21), 128 (52), 127 (61), 126 (18), 115 (18), 89 (43), 77 (13), 75 (14), 74 (9), 63 (16), 0 (0).
- [0147] Vergleichs-Verbindung 28A, rt = 10,73', m/z (rel. Int.) 421 (M+, 4), 408 (33), 407 (21), 407 (21), 406 (100), 279 (9), 265 (7), 252 (22), 251 (6), 250 (70), 156 (6), 155 (20), 154 (25), 153 (19), 152 (11), 141 (6), 129 (7), 128 (18), 127 (21), 126 (10), 123 (11), 115 (7), 89 (16).
- [0148] Vergleichs-Verbindung 28B, rt = 10,75', m/z (rel. Int.) 417 (M+, 3), 274 (5), 261 (16), 261 (16), 247 (10), 246 (100), 156 (7), 155 (29), 154 (35), 153 (19), 152 (11), 141 (6), 129 (8), 128 (23), 127 (23), 126 (7), 115 (8), 105 (9), 91 (7), 90 (16), 89 (9), 77 (15).
- [0149] Vergleichs-Verbindung 28C, rt = 8,73', m/z (rel. Int.) 317 (M+, 1), 303 (12), 302 (62), 282 (9), 178 (6), 149 (22), 148 (100), 148 (7), 135 (9), 131 (6), 127 (16), 124 (46), 119 (12), 117 (6), 115 (8), 104 (6), 103 (24), 102 (6), 92 (9), 91 (65), 90 (7), 89 (18), 78 (6), 77 (25), 65 (19), 63 (11).
- [0150] Vergleichs-Verbindung 28D, rt = 8,73', m/z (rel. Int.) 317 (M+, 1), 303 (14), 302 (71), 282 (11), 178 (6), 149 (23), 149 (23), 148 (100), 135 (9), 131 (6), 127 (14), 124 (42), 119 (10), 117 (5), 115 (7), 103 (19), 92 (8), 91 (56), 90 (5), 89 (14), 78 (6), 77 (19), 65 (16), 63 (7).
- [0151] Vergleichs-Verbindung 28E, rt = 9,33', m/z (rel. Int.) 338 (M+, 2), 324 (7), 324 (35), 323 (11), 323 (11), 322 (54), 164 (9), 161 (15), 159 (23), 136 (30), 135 (100), 121 (15), 120 (5), 105 (14), 103 (10), 92 (5), 91 (11), 79 (7), 77 (11).
- [0152] Vergleichs-Verbindung 28F, rt = 9,11', m/z (rel. Int.) 338 (M+, 1), 325 (7), 324 (39), 323 (11); 322 (59), 164 (10), 161 (19), 161 (19), 159 (29), 136 (27), 135 (100), 121 (11), 120 (6), 115 (5), 105 (17), 103 (12), 102 (7), 101 (5), 92 (6), 91 (14), 89 (6), 79 (9), 77 (14), 65 (5).
- [0153] Vergleichs-Verbindung 28G, rt = 7,18', m/z (rel. Int.) 251 (M+, 6), 236 (43), 156 (6), 155 (26), 154 (32), 153 (24), 152 (18), 152 (18), 151 (6), 141 (8), 129 (11), 128 (25), 127 (31), 126 (11), 115 (12), 95 (12), 82 (6), 81 (100), 77 (8), 53 (27), 51 (6).
- [0154] Vergleichs-Verbindung 28H, rt = 7,31', m/z (rel. Int.) 251 (M+, 9), 236 (100), 208 (7), 170 (10), 168 (8), 156 (5), 155 (26), 154 (39), 153 (27), 152 (19), 152 (19), 151 (6), 141 (8), 129 (9), 128 (22), 127 (29), 126 (10), 115 (9), 94 (5), 82 (5), 81 (77), 53 (13).
- [0155] Vergleichs-Verbindung 28I, rt = 8,20', m/z (rel. Int.) 267 (M+, 6), 252 (36), 156 (6), 155 (21), 154 (15), 153 (15), 152 (10), 141 (7), 129 (7), 128 (15), 127 (16), 126 (5), 115 (8), 112 (16), 98 (8), 98 (8), 98 (6), 96 (100), 53 (5), 44 (6).
- [0156] Vergleichs-Verbindung 28J, rt = 8,23', m/z (rel. Int.) 267 (M+, 6), 251 (56), 170 (11), 155 (25), 154 (31), 153 (23), 153 (23), 152 (16), 151 (5), 141 (7), 129 (9), 128 (22), 127 (26), 126 (9), 115 (10), 111 (7), 110 (7), 98 (6), 97 (8), 96 (100), 85 (5), 77 (5), 53 (6), 44 (9).
- [0157] Vergleichs-Verbindung 28K, rt = 9,28', m/z (rel. Int.) 315 (M+, 42), 301 (5), 300 (23), 160 (19), 156 (19), 155 (78), 154 (42), 153 (27), 152 (15), 146 (16), 145 (100), 144 (19), 141 (6), 129 (11), 128 (24), 127 (31), 127 (31), 126 (8), 118 (7), 117 (14), 116 (8), 115 (41), 91 (12), 89 (9), 77 (7).
- [0158] Vergleichs-Verbindung 28L, rt = 7,41', m/z (rel. Int.) 319 (M+, 6), 318 (8), 159 (15), 147 (12), 146 (100), 132 (6), 131 (5), 130 (7), 119 (6), 117 (13), 115 (10), 109 (8), 105 (6), 104 (16), 103 (11), 91 (8), 78 (8), 77 (8), 42 (8).
- [0159] Vergleichs-Verbindung 28M, rt = 10,76', m/z (rel. Int.) 372 (M+, 2), 360 (8), 359 (10), 358 (44), 357 (16), 356 (68), 169 (6), 168 (29), 167 (8), 160 (32), 158 (51), 156 (17), 155 (100), 154 (29), 153 (34), 152 (18), 151 (6), 141 (9), 129 (18), 128 (25), 127 (28), 126 (8), 124 (7), 122 (9), 115 (19), 102 (6), 101 (7), 89 (10), 77 (7), 0 (0).

[0160] Vergleichs-Verbindung 28N, $rt = 7,40'$, m/z (rel. Int.) 270 (M⁺, 6), 136 (62), 135 (100), 133 (20), 120 (12), 120 (8), 106 (5), 105 (34), 103 (18), 103 (18), 103 (6), 91 (28), 91 (23), 79 (11), 79 (5), 78 (11), 77 (22), 76 (5), 64 (10), 63 (5), 62 (7).

Patentansprüche

1. Calciumrezeptor modulierende Verbindung der Formel:



wobei Ar_1 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, einer Acetoxygruppe, N(alkyl)₂, einer Phenyl-, Phenoxy-, Benzyl-, Benzyloxy-, α,α -Dimethylbenzylgruppe, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), einer Acetylgruppe, OCH₂COOH und einer Ethyldioxygruppe ausgewählt ist;

Ar_2 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können, oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist, wobei jeder Substituent unabhängig voneinander aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-, Haloalkoxyrest, OH, CH₂OH, CONN₂, CN, OCH₂COOH, einer Ethyldioxy- und Acetoxygruppe ausgewählt ist;

q 0, 1, 2 oder 3 ist;

R_1 entweder H oder ein Alkylrest ist; und

R_2 und R_3 jeder ein Alkylrest sind;

oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz oder ein Komplex davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R_2 und R_3 beide eine Methylgruppe sind.

3. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei R_1 ein Wasserstoffatom ist.

4. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei Ar_2 ein substituierter Phenylrest ist.

5. Verbindung gemäß Anspruch 4, wobei Ar_2 , der substituierte Phenylrest, ein bis vier unabhängig ausgewählte Substituenten aufweist, mit der Maßgabe, dass mindestens ein Substituent an der meta-Position lokalisiert ist.

6. Verbindung gemäß Anspruch 5, wobei Ar_2 , der

substituierte Phenylrest, ein bis vier Substituenten aufweist, welche unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃ ausgewählt sind.

7. Verbindung gemäß Anspruch 2, wobei Ar_2 ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei Ar_2 eine nichtsubstituierte Naphthylgruppe ist.

9. Verbindung gemäß Anspruch 7, wobei Ar_2 ein substituierter Naphthylrest ist, welcher 1 bis 4 unabhängig ausgewählte Substituenten aufweist, welche aus einem Isopropylrest, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃ ausgewählt sind.

10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus:

N-(3-(2-Chlorphenyl)propyl)-1-methyl-1-(3-methoxyphenyl)ethylamin;

N-(3-(2-Chlorphenyl)propyl)-1-methyl-1-(2-methoxyphenyl)ethylamin;

N-(3-(2-Chlorphenyl)propyl)-1-methyl-1-(4-methoxyphenyl)ethylamin;

N-(3-Phenylpropyl)-1-methyl-1-(3-methoxyphe-nyl)ethylamin;

N-(3-(3-Trifluormethylphenyl)propyl)-1-me-thyl-1-(3-methoxyphenyl)ethylamin;

N-(3-(3-Trifluormethylphenyl)propyl)-1-me-thyl-1-(1-naphthyl)ethylamin; und

N-(3-(2-Chlorphenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-naphthyl)ethylamin

ausgewählt ist, oder ein pharmazeutisch verträgliche Salz oder ein Komplex davon.

11. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten durch Abnahme des Serum-PTH.

13. Verwendung gemäß Anspruch 12, wobei der Serum-PTH-Spiegel zu einem Grad abgesenkt wird, welcher ausreicht, um eine Abnahme von Ca²⁺ im Plasma zu bewirken.

14. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Abnahme von Plasma-Ca²⁺.

15. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten, welcher ein Leiden aufweist, gekennzeichnet durch einem von beiden oder beiden einer: (1) abnormalen Calciumhomöostasie und einer (2) abnormalen Menge einer extrazellulären oder intrazellulären Botenstoffs,

dessen Produktion durch eine Calciumrezeptoraktivität beeinflusst werden kann, und die Verbindung calcimetisch ist.

16. Verwendung gemäß Anspruch 15, wobei der Patient ein Leiden aufweist, welches aus einem primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus, Paget-Krebs, Hyperkalzämialignantät, Osteoporosis, Bluthochdruck und renaler Osteodystrophie ausgewählt ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

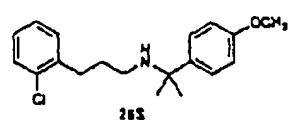
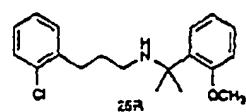
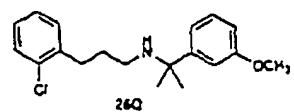


Abb. 1

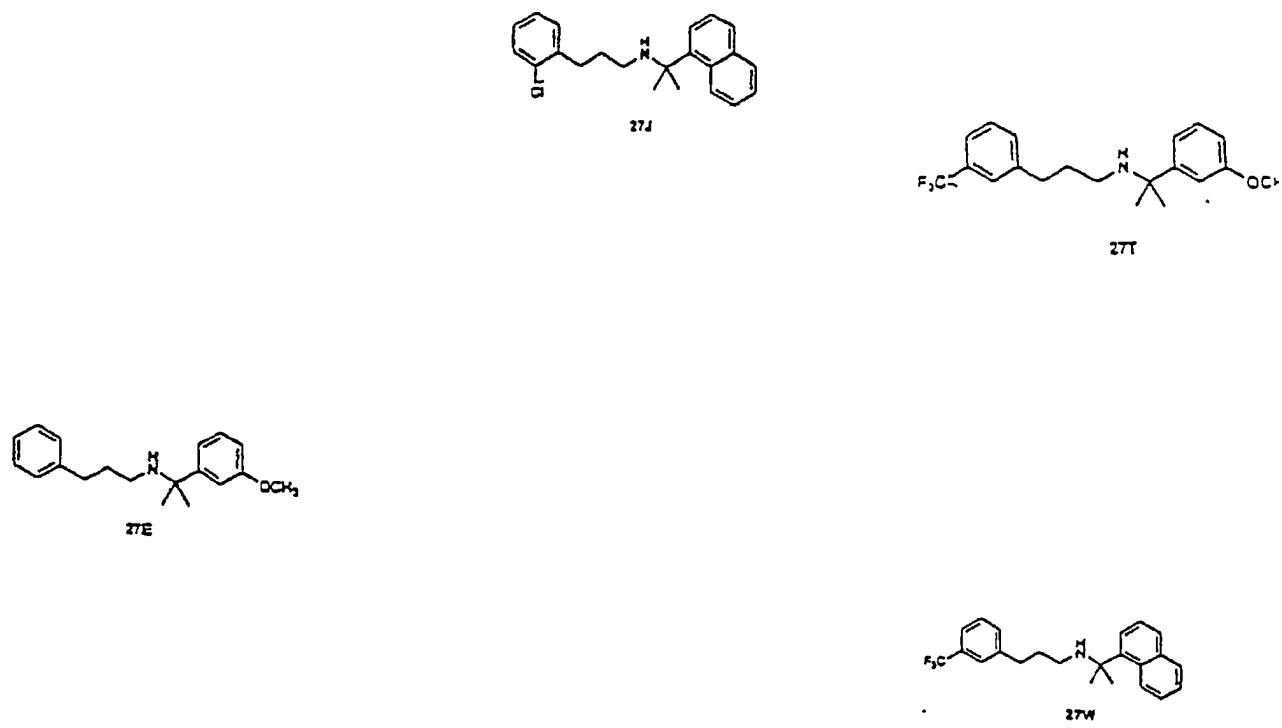


Abb. 3

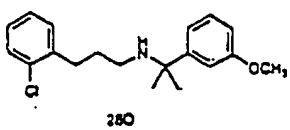


Abb. 4