



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 12 508 T2 2005.06.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 180 094 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 12 508.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/01819**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 929 701.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/73259**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.07.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.06.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 229/34**

**A61K 31/195, A61P 25/24, A61P 25/28,
A61P 25/02, A61P 25/08**

(30) Unionspriorität:

136100 P 26.05.1999 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Andrae Flach Haug, 83022 Rosenheim

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BRYANS, Justin Stephen, Balsham CB1 6DZ, GB;
HORWELL, David Christopher, Cambridge CB2
6SZ, GB; OSBORNE, Simon,
Stetchworth-Newmarket, Suffolk CB8 9TZ, GB**

(54) Bezeichnung: **AMINOSÄUREN MIT POLYCYCLISCHER STRUKTUR ALS PHARMAKA**

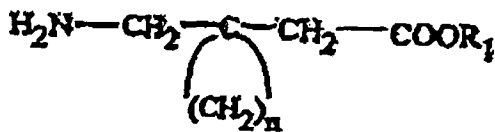
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

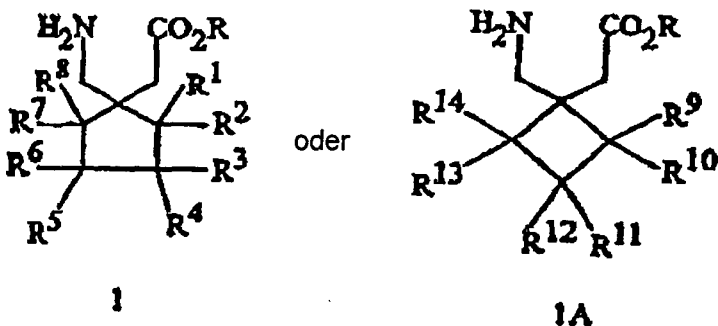
HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Verbindungen mit der Formel



wobei R_1 Wasserstoff oder eine kürzere Alkylgruppe ist und n 4, 5 oder 6 ist, kennt man aus dem United States Patent Number 4 024 175 und dessen Divisional United States Patent Number 4 087 544. Die offenbarten Anwendungen sind: Schutzwirkung gegen einen durch Thiosemicarbazid hervorgerufenen Krampf, schützende Aktivität gegen einen Cardiazol-Krampf, die zerebralen Erkrankungen Epilepsie, Schwächeanfälle, Hypokinese und Schädeltraumata sowie die Verbesserung zerebraler Funktionen. Die Verbindungen sind für geriatrische Patienten nützlich.

[0002] Verbindungen mit der Formel

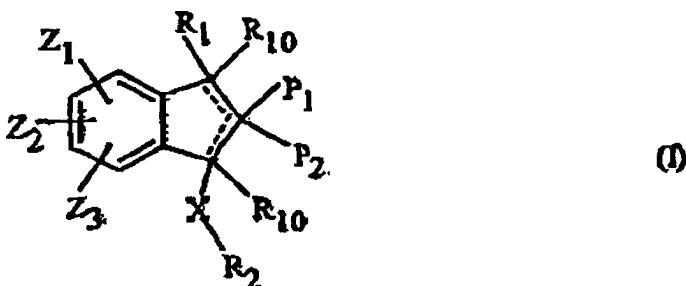


oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz von diesen, wobei:

R Wasserstoff oder eine kürzere Alkylgruppe ist;

R^1 bis R^{14} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Wasserstoff, linearen oder verzweigten Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Hydroxymethyl, Amino, Aminomethyl, Trifluormethyl, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{OR}^{15}$, wobei R^{15} eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Benzyl, eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl ist, und R^1 bis R^8 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, kennt man aus der United States Provisional Application Serial Number 60/097 685, eingereicht am 8. August 1998.

[0003] WO 93/08799 behandelt eine Verbindung mit der Formel I



wobei:

R_1 ist $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ oder $-\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{R}_8$ oder



R_2 ist Wasserstoff, Ar oder (c);

P_1 ist $-X(CH_2)_nR_8$;

P_2 ist $-X(CH_2)_nR_8$ oder $-XR_9Y$;

R_3 und R_5 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $-XR_9Y$ oder $-X(CH_2)_nR_8$, wobei die Methylengruppen von $-X(CH_2)_nR_8$ unsubstituiert oder mit einer oder mehreren $-(CH_2)_nAr$ -Gruppe(n) substituiert sein können;

R_4 ist Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-5} -Alkoxy, $S(O)qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl oder $NHCOR_6$, wobei die C_{1-5} -Alkoxy-Gruppe unsubstituiert oder mit OH, Methoxy oder Halogen substituiert sein kann;

R_6 ist unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;

R_7 ist unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder $(CH_2)_nAr$;

R_8 ist Wasserstoff, R_{11} , CO_2H , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ oder Tetrazol;

R_9 ist C_{1-10} -Alkyl, C_{2-10} -Alkenyl oder Phenyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, $N(R_6)_2$, $COOH$, Halogen oder $XC_{1-5}Alkyl$ substituiert sein können;

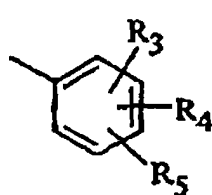
R_{10} ist R_3 oder R_4 ;

R_{11} ist C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, CH_2OH , $N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein können;

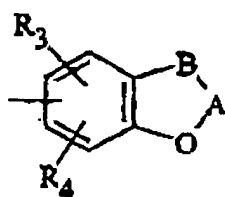
X ist $(CH_2)_n$, O, NR_6 oder $S(O)q$;

Y ist CH_3 oder $-CH_2X(CH_2)_nAr$;

Ar ist:



(a)



(b)

Naphthyl, Indolyl, Pyridyl oder Thienyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Thiazolidinyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Morpholiny, Piperidiny, Piperazinyl, Pyrrolol oder Pyrimidyl; wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren R_3 - oder R_4 -Gruppe(n) substituiert sein können;

A ist $C=O$ oder $[C(R_6)_2]_m$;

B ist $-CH_2-$ oder $-O-$;

Z_1 und Z_2 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)qC_{1-8}$ -Alkyl, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, Phenyl, Benzyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei das C_{2-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl oder C_{2-8} -Alkynyl gegebenenfalls mit $COOH$, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein kann; oder Z_1 und Z_2 zusammen können $-O-A-O-$ an unmittelbar aufeinanderfolgenden Kohlenstoffen sein;

Z_3 ist Z_1 oder XR_9Y ;

q ist null, eins oder zwei;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis sechs;

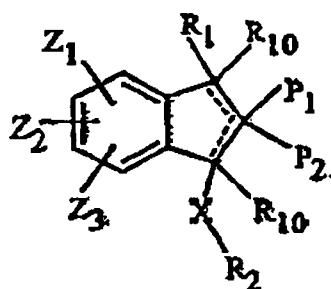
m ist 1, 2 oder 3; und die gepunktete Linie zeigt das optionale Vorliegen einer Doppelbindung an; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon; mit der Maßgabe, dass:

– R_2 nicht Wasserstoff ist, wenn X $S(O)q$ ist;

– wenn die optionale Doppelbindung vorliegt, es nur ein R_{10} gibt und es kein P_1 gibt;

– die Verbindung mit der Formel I nicht ist (1RS)-1,3-Diphenylinden-2-carbonsäure, (cis,cis)-(1RS,3SR)-1,3-Diphenylindan-2-carbonsäure, (1RS)-3-[3-Methyl-1-phenyl-(1H)-ind-2-en-1-yl]propionsäure oder (1RS)-2(1,3-Diphenyl-(1H)-ind-2-en-2-yl)ethansäure.

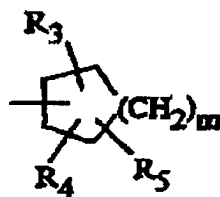
[0004] WO 94/25013 behandelt eine Verbindung mit der Formel (I):



(I)

wobei:

R_1 ist $-X(CH_2)_nAr$ oder $-X(CH_2)_nR_8$ oder



(c)

R_2 ist Wasserstoff, Ar, C_{1-4} -Alkyl oder (c);

P_1 ist $-X(CH_2)_nR_8$;

P_2 ist $-X(CH_2)_nR_8$ oder $-X-R_9-Y$;

R_3 und R_5 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $R_{11}CO_2R_7$, $-X-R_9-Y$ oder $-X(CH_2)_nR_8$, wobei jede Methylengruppe in $-X(CH_2)_nR_8$ unsubstituiert oder mit einer oder mehreren $-(CH_2)_nAr$ -Gruppe(n) substituiert sein kann;

R_4 ist Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-5} -Alkoxy, $S(O)_qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl oder $NHCOR_6$, wobei die C_{1-5} -Alkoxy-Gruppe unsubstituiert oder mit OH, Methoxy oder Halogen substituiert sein kann;

R_6 ist unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;

R_7 ist unabhängig Wasserstoff, C_{1-10} -Alkyl, C_{2-10} -Alkenyl oder C_{2-8} -Alkynyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, $N(R_6)_2$, CO_2R_{12} , Halogen oder XC_{1-5} Alkyl substituiert sein können; oder R_7 ist $(CH_2)_nAr$;

R_8 ist Wasserstoff, R_{11} , CO_2R_7 , $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$, $PO_3(R_7)_2$, $SO_2NR_7R_{11}$, $CONR_7SO_2R_{11}$, SO_3R_7 , SO_2R_7 , $P(O)(OR_7)_2R_7$, CN, $C(O)N(R_6)_2$, $CO_2(CH_2)_mC(O)N(R_6)_2$, $C(R_{11})_2N(R_7)_2$, Tetrazol oder OR_6 ;

R_9 ist $(CH_2)_n$, divalentes C_{1-10} -Alkyl, divalentes C_{2-10} -Alkenyl oder Phenyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, $N(R_6)_2$, COOH und Halogen substituiert sein können, oder es kann $>C=O$ oder XC_{1-5} Alkyl sein;

R_{10} ist R_3 oder R_4 ;

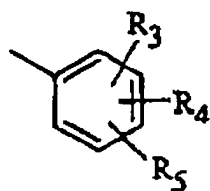
R_{11} ist Wasserstoff, Ar, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, CH_2OH , $N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein können;

R_{12} ist Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl oder C_{2-7} -Alkynyl;

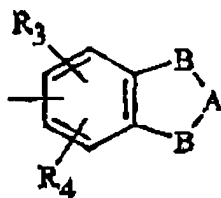
X ist $(CH_2)_n$, O, NR_6 oder $S(O)_q$;

Y ist CH_3 oder $X(CH_2)_nAr$;

Ar ist:



(a)



(b)

Naphthyl, Indolyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Thiazolidinyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl oder Pyrimidyl; wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren R_3 - oder R_4 -Gruppe(n) substituiert sein können;

A ist $C=O$ oder $[C(R_6)_2]_m$;

B ist $-CH_2-$ oder $-O-$;

Z_1 und Z_2 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)_qC_{1-8}$ -Alkyl, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X-R_9-Y$, $-X(CH_2)_nR_8$, Phenyl, Benzyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei das C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl oder C_{2-8} -Alkynyl gegebenenfalls mit COOH, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein kann; oder Z_1 und Z_2 zusammen können $-O-A-O-$ an unmittelbar aufeinanderfolgenden Kohlenstoffen sein;

Z_3 ist Z_1 oder $-X-R_9-Y$;

q ist null, eins oder zwei;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis sechs;

m ist 1, 2 oder 3;

und die gepunktete Linie zeigt das optionale Vorliegen einer Doppelbindung an; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon; mit der Maßgabe, dass:

R_2 ist Wasserstoff, Ar oder (c); P_1 ist $-X(CH_2)_nR_8$;

P_2 ist $-X(CH_2)_nR_8$ oder $-XR_9Y$;

R_3 und R_5 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)qR_{11}$, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, CF_3 , $NHCOR_6$, $-XR_9Y$ oder $-X(CH_2)_nR_8$, wobei die Methylengruppen von $-X(CH_2)_nR_8$ unsubstituiert oder mit einer oder mehreren $-(CH_2)_nAr$ -Gruppe(n) substituiert sein können;

R_4 ist Wasserstoff, R_{11} , OH, C_{1-5} -Alkoxy, $S(O)qR_{11}$, $N(R_6)_2$, $-X(R_{11})$, Br, F, I, Cl oder $NHCOR_6$, wobei die C_{1-5} -Alkoxy-Gruppe unsubstituiert oder mit OH, Methoxy oder Halogen substituiert sein kann;

R_6 ist unabhängig Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl;

R_7 ist unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder $(CH_2)_nAr$;

R_8 ist Wasserstoff, R_{11} , CO_2H , PO_3H_2 , $P(O)(OH)R_7$ oder Tetrazol;

R_9 ist C_{1-10} -Alkyl, C_{2-10} -Alkenyl oder Phenyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, $N(R_6)_2$, $COOH$, Halogen oder $XC_{1-5}Alkyl$ substituiert sein können;

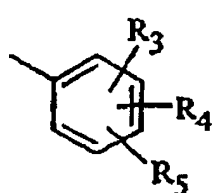
R_{10} ist R_3 oder R_4 ;

R_{11} ist C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der Gruppen OH, CH_2OH , $N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein können;

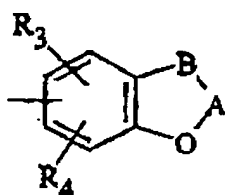
X ist $(CH_2)_n$, O, NR_6 oder $S(O)q$;

Y ist CH_3 oder $-CH_2X(CH_2)_nAr$;

Ar ist:



(a)



(b)

Naphthyl, Indolyl, Pyridyl oder Thienyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Imidazolyl, Imidazolidinyl, Thiazolidinyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Morpholyl, Piperidyl, Piperazinyl, Pyrrolol oder Pyrimidyl; wobei alle diese Gruppen unsubstituiert oder mit einer oder mehreren R_3 - oder R_4 -Gruppen substituiert sein können;

A ist $C=O$ oder $[C(R_6)_2]_m$;

B ist $-CH_2-$ oder $-O-$;

Z_1 und Z_2 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, OH, C_{1-8} -Alkoxy, $S(O)qC_{1-8}$ -Alkyl, $N(R_6)_2$, Br, F, I, Cl, $NHCOR_6$, $-X(CH_2)_nR_8$, Phenyl, Benzyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei das C_{1-8} -Alkyl, C_{2-8} -Alkenyl oder C_{2-8} -Alkynyl gegebenenfalls mit $COOH$, OH, $CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ oder Halogen substituiert sein kann; oder Z_1 und Z_2 zusammen können $-O-A-O-$ an unmittelbar aufeinanderfolgenden Kohlenstoffen sein;

Z_3 ist Z_1 oder XR_9Y ;

q ist null, eins oder zwei;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis sechs;

m ist 1, 2 oder 3; sind ausgeschlossen.

$CO(CH_2)_nCH_3$, $CO(CH_2)_nCH_2N(R_6)_2$ oder Halogen; oder Z_1 und Z_2 zusammen können $-O-A-O-$ an unmittelbar aufeinanderfolgenden Kohlenstoffen sein;

Z_3 ist Z_1 oder $-XR_9Y$;

q ist null, eins oder zwei;

n ist eine ganze Zahl von 0 bis sechs;

m ist 1, 2 oder 3; und die gepunktete Linie zeigt das optionale Vorliegen einer Doppelbindung an; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon; mit der Maßgabe, dass:

– R_2 nicht Wasserstoff ist wenn X $S(O)q$ ist;

– wenn die optionale Doppelbindung vorhanden ist, es nur ein R_{10} gibt und es kein P_1 gibt und P_2 nicht NR_6R_9Y ist;

– wenn die optionale Doppelbindung in der Formel (I) vorhanden ist und $X-R_2$ an der Doppelbindung angebracht ist, X nicht NR_6 ist;

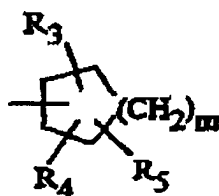
– wenn die optionale Doppelbindung vorhanden ist und R_1 direkt an der Doppelbindung angebracht ist, R_1 nicht NR_6AR ist;

– wenn R_3 , R_5 , Z_1 , Z_2 oder Z_3 $X(CH_2)_nR_8$ ist und n nicht 0 ist, X Sauerstoff oder NR_6 ist, wenn R_8 OR_6 oder CO_2H ist;

– wenn R_8 $CO_2C(R_{11})_2O(CO)XR_7$ ist, X nicht $S(O)q$ ist;

– die Verbindung mit der Formel I ist nicht (1RS)-1,3-Diphenylinden-2-carbonsäure, (cis,cis)-(1RS,3SR)-1,3-Di-

phenylindan-2-carbonsäure, (1RS)-3-[3-Methyl-1-phenyl-(1H)-ind-2-en-1-yl]propionsäure, oder (1RS)-2-[1,3-Diphenyl-(1H)-ind-2-en-2-yl]ethansäure, 1,3-Diphenyl-1-ethoxyinden-2-carbonsäure, 1,2,3-Triphenylinden, 1,3-Diphenylinden, 1-(2,3-Dimethyl-2-buten-yl)-1,3-diphenylinden, 1,3-Diphenyl-2-methylinden, 1,3-Diphenyl-2-methylindan, 1,3-Diphenylindan, 5,6-Dimethoxy-1,3-dimethoxyinden, 1,3-Bis(4,5-dimethoxy-2-hydroxyphenyl)-5,6-dimethoxyindan, 1,3-Bis(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxyindan, 1,3-Diphenyl-2-methoxyinden, 1,3-Diphenyl-2-ethoxyinden oder 5-Fluor-2-methyl-inden-3-essigsäure; und ferner mit der Maßgabe, dass Verbindungen, bei denen:
 R_1 ist $-X(CH_2)_nAr$ oder $-X(CH_2)_nR_8$ oder

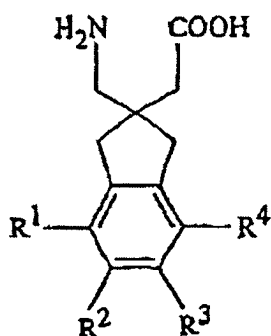


(c)

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0005] Die Verbindungen, Prodrugs und pharmazeutisch annehmbaren Salze sind bei verschiedenen Erkrankungen nützlich, zu denen Epilepsie, Schwächeanfälle, Hypokinese, Schädelerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Depressionen, Angstzustände, Panikattacken, Schmerzen, neuropathologische Erkrankungen und Schlafstörungen gehören.

[0006] Die Verbindungen sind diejenigen mit der Formel I



I

wobei R¹ bis R⁴ die unten beschriebenen Reste sind.

[0007] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, bei denen R¹ bis R⁴ nicht vorhanden sind.

[0008] Besonders bevorzugt sind:

(2-Aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-dimethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-dimethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-methyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-methyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (4,7-Dichlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (5,6-Dichlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (4-Chlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (5-Chlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalin-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalin-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-dimethoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-dimethoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-methoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-methoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-dibrom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-dibrom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-brom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-brom-indan-2-yl)-essigsäure,

(4-Amino-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (5-Amino-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-4-carbonsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-5-carbonsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-4-carbonsäuremethylester,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-5-carbonsäuremethylester,
 (2-Aminomethyl-4-methylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-methylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-cyano-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-cyano-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-1,7-bis-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-bis-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-hydroxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-hydroxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-phenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-phenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,5-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-isopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-isopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-diisopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-isobutyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-isobutyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-dimethylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-dimethylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-iod-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-iod-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-nitro-indan-2-yl)-essigsäure, und
 (2-Aminomethyl-5-nitro-indan-2-yl)-essigsäure.

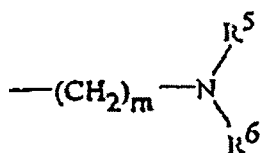
[0009] Die Erfindung umfasst ferner pharmazeutische Zusammensetzungen aus einer oder mehreren Verbindungen) mit der obigen Formel I in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Mittel, die für die Behandlung der Epilepsie, von Schwächeanfällen, einer Hypokinese, von Schädelerkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Depressionen, Angstzuständen, Panikattacken, Schmerzen, neuropathologischen Erkrankungen und Schlafstörungen nützlich sind.

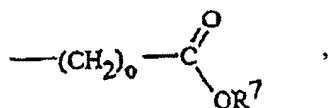
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die Verbindungen mit der Formel I unten sind lipophiler und deshalb besser in der Lage, in den Darm zu gelangen und durch passive Diffusion die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Es wird erwartet, dass die Verbindungen eine längere Wirkungsdauer haben.

[0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze und Prodrugs entsprechen der oben definierten Formel I oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz von dieser, wobei: R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander nicht vorhanden sind oder ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, -CN, -NO₂, -CF₃, -OH, -SH, -Z-A, wobei Z ist -O-, -S- oder (CH₂)_n, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und A ist ein linearer, verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCH₃ oder einem linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;



wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, R^5 ist H, ein linearer oder verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Gruppen substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂ und -CF₃, und R^6 ist H, ein linearer oder verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;



wobei o eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R^7 ist H, ein linearer, verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Gruppen substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂ und -CF₃; oder

R^3 und R^4 sind ein Phenylring, der mit dem Ring fusioniert ist, an dem sie angebracht sind; oder R^3 und R^2 sind ein Phenylring, der mit dem Ring fusioniert ist, an dem sie angebracht sind.

[0013] Der Begriff „Alkyl“ bezeichnet eine lineare, verzweigte oder cyclische Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einschließlich von, ohne jedoch auf sie beschränkt zu sein, Methyl, Ethyl, Propyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, n-Hexyl, Cyclopropyl oder Cyclopentyl.

[0014] Bevorzugte Gruppen sind Methyl und tert-Butyl.

[0015] Die Phenylgruppen können unsubstituiert sein oder mit 1 bis 5 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Halogen, linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylresten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -CF₃, -CN, -NO₂ oder -OCH₃.

[0016] Halogen schließt Fluor, Brom, Chlor und Iod ein.

[0017] Da Aminosäuren amphoter sind, können pharmakologisch kompatible Salze, wenn R Wasserstoff ist, Salze geeigneter anorganischer oder organischer Säuren sein, z.B. der Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxasäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure und Ascorbinsäure. Ausgehend von den entsprechenden Hydroxiden oder Carbonaten werden Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen, z.B. Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium, gebildet. Salze mit quartären Ammoniumionen können ebenfalls gebildet werden, z.B. mit dem Tetramethylammonium-Ion.

[0018] Prodrugs der Verbindung I sind im Umfang der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Aminoacyl-glykol- und -milchsäureester sind als Prodrugs von Aminosäuren bekannt (Wermuth, C.G., Chemistry and Industry, 1980: 433-435). Die Carbonyl-Gruppe der Aminosäuren kann mittels bekannter Verfahren verestert werden. Prodrugs und weiche Arzneimittel sind in diesem Fachgebiet bekannt (Palomino, E., Drugs of the Future, 1990, 15(4): 361-368).

[0019] Die Wirksamkeit eines oral verabreichten Arzneimittels hängt vom effizienten Transport des Arzneimittels durch das Mucosaepithel und von seiner Stabilität im enterohepatischen Kreislauf ab. Arzneimittel, die nach parenteraler Verabreichung wirksam sind, aber nach oraler Verabreichung weniger wirksam sind, oder deren Plasma-Halbwertszeit als zu kurz erachtet wird, können chemisch zu einer Prodrug-Form modifiziert werden.

[0020] Ein Prodrug ist ein Arzneimittel, das chemisch modifiziert wurde und an seinem Wirkort biologisch inaktiv sein kann, das aber über einen enzymatischen Prozess oder mehrere enzymatische Prozesse oder über andere In-vivo-Prozesse zur biologisch aktiven Ausgangsform abgebaut oder modifiziert werden kann.

[0021] Dieses chemisch modifizierte Arzneimittel oder Prodrug sollte ein anderes pharmakokinetisches Profil als die Ausgangsverbindung zeigen, wodurch eine leichtere Resorption über das Mucosaepithel, eine bessere Salzformulierung und/oder bessere Löslichkeit und eine verbesserte systemische Stabilität (zum Beispiel für eine Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit) erreicht werden. Diese chemischen Modifikationen können sein

- 1) Ester- oder Amid-Derivate, die z.B. durch Esterasen oder Lipasen gespalten werden können. Bei Ester-Derivaten wird der Ester über die Carbonsäure-Gruppe des Arzneimittelmoleküls mittels bekannter Verfahren erhalten. Bei Amid-Derivaten kann das Amid über die Carbonsäure-Gruppe oder die Amino-Gruppe des Arzneimittelmoleküls mittels bekannter Verfahren erhalten werden.
- 2) Peptide, die von spezifischen oder unspezifischen Proteasen erkannt werden können. Ein Peptid kann an das Arzneimittelmolekül über die Bildung einer Amidbindung mit der Amino- oder Carbonsäure-Gruppe des Arzneimittelmoleküls mittels bekannter Verfahren gekoppelt werden.
- 3) Derivate, die an einem Wirkort über eine Membranselektion einer Prodrug-Form oder einer modifizierten Prodrug-Form akkumulieren.
- 4) Eine beliebige Kombination aus 1 bis 3.

[0022] Die laufende tierexperimentelle Forschung hat gezeigt, dass die orale Resorption bestimmter Arzneimittel über die Zubereitung „weicher“ quartärer Salze erhöht werden kann. Das quartäre Salz wird als „weiches“ quartäres Salz bezeichnet, da es im Gegensatz zu normalen quartären Salzen, z.B. $R-N^+(CH_3)_3$, bei einer Hydrolyse das aktive Arzneimittel freisetzen kann.


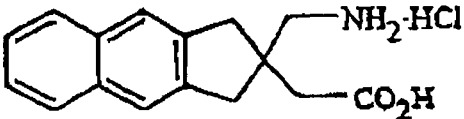

[0023] „Weiche“ quartäre Salze haben im Vergleich mit dem Ausgangsarzneimittel oder dessen Salzen nützliche physikalische Eigenschaften. Die Wasserlöslichkeit kann im Vergleich zu anderen Salzen, z.B. dem Hydrochlorid, erhöht sein, aber es kann, was wichtiger ist, zu einer erhöhten Resorption des Arzneimittels aus dem Darm kommen. Eine erhöhte Resorption beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass das „weiche“ quartäre Salz Tenseideigenschaften besitzt und imstande ist, Micellen und nichtionisierte Ionenpaare mit Gallensäuren etc. zu bilden, die imstande sind, das Darmepithel effektiver zu durchdringen. Das Prodrug wird nach der Resorption schnell unter Freisetzung des aktiven Ausgangsarzneimittels hydrolysiert.

[0024] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen können in nicht-solvatisierten Formen sowie in solvatisierten Formen vorliegen, einschließlich von hydratisierten Formen. Im allgemeinen sind die solvatisierten Formen, einschließlich der hydratisierten Formen, den nicht-solvatisierten Formen äquivalent, und sie sollen im Umfang der vorliegenden Erfindung mit eingeschlossen sein.

[0025] Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen ein chirales Zentrum oder mehrere chirale Zentren, und jedes Zentrum kann in der R(D)- oder S(L)-Konfiguration vorliegen. Die vorliegende Erfindung schließt alle enantiomeren und epimeren Formen sowie die geeigneten Mischungen von diesen ein. Zum Beispiel ist die Verbindung aus dem Beispiel I eine Mischung aller vier möglicher Stereoisomere. Die Verbindung aus Beispiel 6 ist eines der Isomere. Die Konfiguration der Kohlenstoffzentren des Cyclohexanringes kann in diesen Verbindungen R oder S sein, wenn eine Konfiguration definiert werden kann.

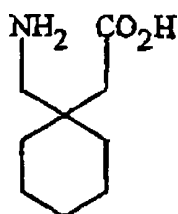
[0026] Es wurde der Radioligandenbindungsassay unter Verwendung $[^3H]$ Gabapentin und der $\alpha_2\delta$ -Untereinheit, die aus Schweinehirngewebe stammte, eingesetzt (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., „The Novel Anti-convulsant Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel“, J. Biol. Chem. 1996, 271: 5768-5776).

TABELLE 1

Struktur	$\alpha_2\delta$ - Bindung	Modell der Carrageenan-induzierten thermischen Hyperalgesie (Ratte) %MPE* zum betreffenden Zeitpunkt nach der oralen Verabreichung von 30 mg/kg	
	0,059 μ M	28,5 (1h)	10 (2h)
			
			

[0027] Die Tabelle 1 oben zeigt die Bindungsaffinität der erfindungsgemäßen Verbindungen an die $\alpha_2\delta$ -Untereinheit sowie die Ergebnisse aus einem Tiermodell.

[0028] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit Neurontin® verglichen, einem auf dem Markt befindlichen Arzneimittel, das sich für die Behandlung von Erkrankungen wie der Epilepsie als wirksam erwiesen hat. Neurontin® ist 1-(Aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid mit der Strukturformel



[0029] Die Konzentration von Gabapentin (Neurontin®) liegt in diesem Assay bei ungefähr 0,10 bis 0,12 μ M. Es wird deshalb von den erfindungsgemäßen Verbindungen erwartet, dass sie pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die denen von Gabapentin vergleichbar sind, z.B. als Mittel für Krämpfe, Angstzustände und Schmerzen.

[0030] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die therapeutische Verwendung von Verbindungen des Mimetikums als Mittel für neurodegenerative Erkrankungen.

[0031] Solche neurodegenerativen Erkrankungen sind z.B. die Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, die Parkinson-Krankheit und die Amyotrophe Lateralsklerose.

[0032] Die vorliegende Erfindung sieht auch die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen vor, die als akute Hirnverletzung bezeichnet werden. Zu diesen gehören, ohne auf sie beschränkt zu sein, ein Schlaganfall, ein Kopftrauma und eine Asphyxie.

[0033] Ein Schlaganfall bezieht sich auf eine Erkrankung von Hirngefäßen und kann auch als zerebraler Gefäßschaden bezeichnet werden, und er schließt einen akuten thromboembolischen Schlag ein. Ein Schlaganfall schließt sowohl eine fokale als auch eine globale Ischämie ein. Eingeschlossen sind auch transiente zerebrale ischämische Anfälle und andere zerebrale Gefäßprobleme, die von einer zerebralen Ischämie begleitet sind. Ein Patient, der sich spezifisch einer Carotid-Endarterektomie unterzieht oder generell einem anderen zerebrovaskulären oder vaskulären Operationsverfahren oder gefäßdiagnostischen Verfahren, einschließlich einer

Zerebralangiographie.

[0034] Andere Vorfälle sind ein Kopftrauma, ein Rückenmarkstrauma oder eine Schädigung aus einer generellen Anoxie, Hypoxie, Hypoglykämie, einer Hypotonie sowie ähnlichen Schädigungen, zu denen es bei Verfahren durch eine Embolie, Hyperfusion oder Hypoxie kommen kann.

[0035] Die vorliegende Erfindung ist bei verschiedenen Zwischenfällen nützlich, beispielsweise bei einer Herz-Bypassoperation, bei Zwischenfällen wie einer intrakranialen Blutung, bei einer perinatalen Asphyxie, bei einem Herzstillstand und beim Status epilepticus.

[0036] Schmerzen bezieht sich sowohl auf akute als auch auf chronische Schmerzen.

[0037] Akute Schmerzen sind im allgemeinen von kurzer Dauer, und sie sind mit einer Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems assoziiert. Beispiele sind postoperative Schmerzen und eine Allodynie.

[0038] Chronische Schmerzen werden üblicherweise als Schmerzen definiert, die 3 bis 6 Monate anhalten, und sie schließen somatogene Schmerzen und psychogene Schmerzen ein. Andere Schmerzen sind nozizeptiv.

[0039] Noch andere Schmerzen werden durch eine Verletzung oder eine Infektion peripherer sensorischer Nerven hervorgerufen. Sie schließen, ohne auf sie beschränkt zu sein, Schmerzen aus einem Trauma peripherer Nerven, aus einer Herpesvirusinfektion, durch Diabetes mellitus, durch eine Kausalgie, eine Plexusavulsio, ein Neurom, eine Amputation einer Extremität und eine Vasculitis ein. Neuropathische Schmerzen werden auch durch einen Nervenschaden als Folge eines chronischen Alkoholismus, einer Infektion mit dem HIV-Virus, einer Schilddrüsenunterfunktion, einer Urämie oder Vitaminmangelzuständen hervorgerufen. Neuropathische Schmerzen schließen, ohne auf sie beschränkt zu sein, Schmerzen ein, die durch Nervenschädigungen verursacht werden, wie z.B. die Schmerzen, unter denen Diabetiker leiden.

[0040] Die psychogenen Schmerzen sind diejenigen, die entstehen, ohne dass eine organische Ursache vorliegt, wie Schmerzen im unteren Rücken, atypische Gesichtsschmerzen und chronische Kopfschmerzen.

[0041] Andere Typen von Schmerzen sind entzündliche Schmerzen, osteoarthritische Schmerzen, eine Trigeminalneuralgie, Schmerzen durch Krebserkrankungen, eine diabetische Neuropathie, das Restless-legs-Syndrom, eine akute herpetische oder postherpetische Neuralgie, eine Kausalgie, eine Avulsio des Plexus brachialis, eine Okzipitalneuralgie, Gicht, Phantomschmerzen, Verbrennungen sowie andere Formen einer Neuralgie und das neuropathische und das idiopathische Schmerzsyndrom.

[0042] Ein erfahrener Arzt wird imstande sein, die jeweilige Situation zu bestimmen, in der Patienten empfindlich dafür sind oder unter dem Risiko stehen, z.B. einen Schlaganfall zu erleiden, bzw. festzustellen, ob sie unter einem Schlaganfall leiden, um dann eine Verabreichung mittels erfindungsgemäßer Verfahren durchzuführen.

[0043] Es wird auch erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich für die Behandlung von Depressionen sind. Eine Depression kann das Ergebnis einer organischen Erkrankung sein, sie kann die sekundäre Folge eines Stresses sein, der mit einem persönlichen Verlust verbunden ist, oder sie kann idiopathische Ursachen haben. Es gibt eine deutliche Tendenz, dass einige Formen der Depression familiär gehäuft auftreten, was eine mechanistische Ursache für wenigstens einige Formen der Depression nahe legt. Die Diagnose der Depression erfolgt in erster Linie über eine Quantifizierung der Veränderungen der Stimmung des Patienten. Diese Bewertungen der Stimmung werden normalerweise von einem Arzt vorgenommen, oder sie werden von einem Neuropsychologen unter Verwendung validierter Bewertungskriterien, wie des Hamilton Depression Rating Scale oder des Brief Psychiatric Rating Scale quantifiziert. Es sind zahlreiche andere Bewertungsschemata entwickelt worden, um das Ausmaß der Stimmungsschwankungen bei Patienten mit einer Depression zu quantifizieren und zu messen, beispielsweise einer Schlaflosigkeit, einer Konzentrationsschwäche, eines Energiemangels, eines Minderwertigkeitsgefühls und von Schuldgefühlen. Die Standards für die Diagnose einer Depression sowie aller psychiatrischer Diagnosen sind im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (vierte Auflage) gesammelt, das als das DSM-IV-R-Handbuch bezeichnet wird, das von der American Psychiatric Association 1994 veröffentlicht wurde.

[0044] GABA ist ein inhibitorischer Neurotransmitter des Zentralnervensystems. Innerhalb des generellen Hemmungszusammenhangs scheint es wahrscheinlich, dass GABA-Mimetika die Zerebralfunktion erniedri-

gen oder hemmen könnten, und dadurch könnten sie die Funktion verlangsamen und die Stimmung abschwächen, die zur Depression führt.

[0045] Die erfindungsgemäßen Verbindungen könnten eine antikonvulsive Wirkung über die Erhöhung des neu gebildeten GABA an der Synapsenverbindung hervorrufen. Falls Gabapentin in Wirklichkeit nicht die GABA-Konzentrationen oder die Wirksamkeit von GABA an der Synapsenverbindung erhöht, dann könnte es als ein GABA-Mimetikum klassifiziert werden, und es könnte die Zerebralfunktion erniedrigen oder hemmen, und es könnte deshalb die Funktion verlangsamen und die Stimmung abschwächen, die zur Depression führt.

[0046] Die Tatsache, dass ein GABA-Agonist oder ein GABA-Mimetikum auf genau die umgekehrte Weise wirken könnte, indem er bzw. es die Stimmung verbessert und somit ein Antidepressivum sein könnte, ist ein neues Konzept, das sich von der bisherigen vorherrschenden Meinung über die GABA-Aktivität unterscheidet.

[0047] Es wird auch erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Angstzuständen und von Panikattacken nützlich sind, wie mittels Standardverfahren der Pharmakologie gezeigt wird.

[0048] Es wird auch erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich für die Behandlung von Schlafstörungen sind.

MATERIAL UND METHODEN

Carrageenin-induzierte Hyperalgesie

[0049] Die Schwellen bezüglich des nozizeptiven Drucks wurden im Rattenpfoten-Drucktest unter Verwendung eines Algesimeters gemessen (Randall-Selitto-Verfahren: Randall L.O. und Selitto J.J., „A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue“, Arch. Int. Pharmacodyn., 1957, 4: 409–419). Männliche Sprague-Dawley-Ratten (70–90 g) wurden am Tag vor dem Test an diesem Apparat trainiert. Es wurde ein allmählicher Druck auf die hintere Pfote einer jeden Ratte ausgeübt, um die nozizeptiven Schwellen als derjenige Druck (g) bestimmt, der erforderlich war, um ein Wegziehen der Pfote hervorzurufen. Es wurde eine Begrenzung von 250 g eingesetzt, um eine mögliche Schädigung des Gewebes der Pfote zu vermeiden. Am Tag des Testes wurden zwei bis drei Messungen der Ausgangswerte durchgeführt, ehe den Tieren 100 µL 2 % Carrageenin über eine intraplantare Injektion in die rechte hintere Pfote verabreicht wurde. Die nozizeptiven Schwellen wurden 3 Stunden nach der Carrageenin-Applikation erneut bestimmt um nachzuweisen, dass die Tiere eine Hyperalgesie zeigten. Den Tieren wurde entweder Gabapentin (3–300 mg, s.c.), Morphin (3 mg/kg, s.c.) oder Saline 3,5 Stunden nach dem Carrageenin verabreicht, und die nozizeptiven Schwellen wurden 4, 4,5 und 5 Stunden nach der Carrageenin-Verabreichung bestimmt.

[0050] (R)-2-Aza-spiro[4,5]decan-4-carbonsäurehydrochlorid wurde im obigen Modell der Carrageenin-induzierten Hyperalgesie getestet. Die Verbindung wurde oral in einer Dosis von 30 mg/kg verabreicht, und 1 Stunde nach der Verabreichung führte sie zu einer Wirkung, die 53 % der maximal möglichen Wirkung (maximum possible effect, MPE) entsprach. 2 Stunden nach der Dosierung führte sie zu einem MPE-Wert von 4,6 %.

Semicarbazid-induzierte tonische Krämpfe

[0051] Tonische Krämpfe bei Mäusen werden durch die subkutane Verabreichung von Semicarbazid (750 mg/kg) induziert. Es wird die Latenz bis zur tonischen Streckung der Vorderpfoten festgehalten. Jede Maus, die nicht innerhalb von 2 Stunden nach der Semicarbazid-Verabreichung krampft, wird als geschützt betrachtet, und sie erhält eine maximale Latenz-Bewertung von 120 Minuten.

Tiere

[0052] Männliche Hooded-Lister-Ratten (200–250 g) werden von Interfauna (Huntingdon, GB) bezogen, und männliche TO-Mäuse (20–25 g) werden von Bantin und Kingman (Hull, GB) bezogen. Beide Nagerspezies werden in Sechsergruppen gehalten. Zehn gemeine Pinseläffchen (*Callithrix jacchus*), die zwischen 280 und 360 g wiegen und in der Manchester University Medical School (Manchester, GB) gezüchtet wurden, werden paarweise gehalten. Alle Tiere werden unter Bedingungen eines 12-stündigen Hell-Dunkel-Zyklus (Einschaltung des Lichts um 7.00 Uhr) mit Nahrung und Wasser ad libitum gehalten.

Verabreichung der Arzneimittel

[0053] Arzneimittel werden entweder intraperitoneal (i.p.) oder subkutan (s.c.) 40 Minuten vor dem Test in einem Volumen von 1 mL/kg für Ratten und Pinseläffchen und 10 mL/kg für Mäuse verabreicht.

Hell-Dunkel-Kammer für die Maus

[0054] Die Apparatur ist eine oben offene Kammer von 45 cm Länge, 27 cm Breite und 27 cm Höhe, die durch eine Trennwand, die 20 cm über die Wände hinaus ragt, in eine kleine (2/5) und eine große (3/5) Fläche unterteilt ist (Costall B. et al., „Exploration of mice in a black and white box: validation as a model of anxiety“, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1989, 32: 777–785).

[0055] Im Zentrum der Trennwand befindet sich in Bodenhöhe eine Öffnung von 7,5 × 7,5 cm. Die kleine Kammer ist schwarz ausgemalt und die große Kammer weiß. Die weiße Kammer wird von einer 60-W-Wolframlampe ausgeleuchtet. Das Labor ist mit Rotlicht beleuchtet. Jede Maus wird getestet, indem sie in die Mitte des weißen Bereiches gesetzt wird und man sie die neue Umgebung 5 Minuten lang erforschen lässt. Es wird die Zeit gemessen, die sie auf der beleuchteten Seite zubringt (Kilfoil T. et al., „Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice“, *Neuropharmacol.*, 1989, 28: 901–905).

Erhöhtes X-Labyrinth für Ratten

[0056] Ein standardgemäßes erhöhtes X-Labyrinth (Handley S.L. et al., „Effects of alphaadrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of „fear“-motivated behavior“, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1984, 327: 1–5) wurde automatisiert, wie es früher beschrieben wurde (Field et al., „Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety“, *Br. J. Pharmacol.*, 1991, 102 (Suppl.): 304). Die Tiere wurden so ins Zentrum des X-Labyrinths gesetzt, dass sie in Richtung eines der offenen Arme blickten. Zur Bestimmung der Angst-lösenden Wirkungen wird gemessen, wie oft innerhalb des Testzeitraums von 5 Minuten die Endhälften der offenen Arme betreten werden und wie viel Zeit in ihnen verbracht wird (Costall et al., „Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat“, *Br. J. Pharmacol.*, 1989, 96 (Suppl.): 312).

Mensch-Drohreiz mit Pinseläffchen

[0057] Es wird die Gesamtzahl von Körperhaltungen aufgezeichnet, die das Tier innerhalb des Testzeitraums von 2 Minuten gegenüber dem Drohreiz (einem Menschen, der in ungefähr 0,5 m Entfernung vom Käfig des Pinseläffchens steht und in die Augen des Pinseläffchens starrt) einnimmt. Die bewerteten Körperhaltungen sind ein Starren mit verengten Augen, Schwanzhaltungen, die Duftmarkierung des Käfigs/der Stangen, eine Piloarrektion, Rückzüge und eine Abrundung des Rückens. Jedes Tier wird am Tag des Tests dem Drohreiz zweimal ausgesetzt, vor und nach der Behandlung mit dem Arzneimittel. Der Unterschied zwischen den beiden Bewertungen wird mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse, an die sich Dunnetts t-Test anschließt, analysiert. Alle Arzneimittelbehandlungen werden s.c. mindestens 2 Stunden nach der ersten Bedrohung (= Kontrolle) durchgeführt. Die Vorbehandlungszeit liegt für jede Verbindung bei 40 Minuten.

Konflikttest mit Ratten

[0058] Ratten wurden so trainiert, dass sie in Skinner-Boxen für eine Nahrungsbelohnung Hebel drückten. Der Ablauf besteht aus der alternierenden Abfolge von vier straffreien Perioden von jeweils 4 Minuten auf variable Intervalle von 30 Sekunden, die durch das Einschalten des Lichtes in der Kammer angezeigt wurden, und drei bestraften Perioden von 3 Minuten auf das feste Verhältnis 5 (über einen Fußschock, der gleichzeitig mit der Futterabgabe erfolgt), die durch ausgeschaltete Lichter in der Kammer angezeigt werden. Das Ausmaß des Fußschocks wird für jede Ratte so eingestellt, dass eine ungefähr 80- bis 90-prozentige Unterdrückung des Ansprechens im Vergleich zum unbestraften Ansprechen erhalten wird. An den Trainingstagen erhalten die Ratten nur das Lösemittel Saline.

DBA2-Mausmodell der antikonvulsiven Wirksamkeit

[0059] Alle Prozeduren wurden in Übereinstimmung mit dem NIH-Guide for the Care and Use of Laboratory Animals nach einem Protokoll durchgeführt, das vom Parke-Davis Animal Use Committee genehmigt worden war. Männliche, 3 bis 4 Wochen alte DBA/2-Mäuse wurden von Jackson Laboratories, Bar Harbour, Maine, bezogen. Unmittelbar vor dem Test auf antikonvulsive Aktivität wurden die Mäuse auf ein Drahtgitter von 4 Inch im Quadrat gesetzt, das an einem Stahlstab befestigt war. Das Quadrat wurde langsam um 180° gedreht, und

die Mäuse wurden 30 Sekunden lang beobachtet. Jede Maus, die vom Drahtgitter fiel, wurde als ataktisch bewertet (Coughenour L.L., McLean J.R., Parker R.B., „A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice“, Pharm. Biochem. Behav., 1977, 6(3): 351–3). Die Mäuse wurden in eine geschlossene Kunststoffkammer aus Acryl gesetzt (21 cm hoch und ungefähr 30 cm im Durchmesser), bei der sich ein Hochfrequenzlautsprecher (4 cm im Durchmesser) in der Mitte des oberen Deckels befand. Es wurde ein Audiosignal-Generator (Protek, Modell B-810) eingesetzt, um einmal alle 10 ms einen kontinuierlichen sinusförmigen Ton zu erzeugen, der linear eine Frequenz zwischen 8 kHz und 15 kHz überstrich. Der durchschnittliche Schalldruck während der Stimulation lag am Boden der Kammer bei ungefähr 100 dB. Die Mäuse wurden in die Kammer gesetzt, und man ließ sie sich eine Minute lang akklimatisieren. Die DBA/2-Mäuse in der mit dem Träger behandelten Gruppe reagierten auf den Tonstimulus (der eingesetzt wurde, bis eine tonische Streckung erfolgte, oder maximal 60 Sekunden lang) mit einer charakteristischen Krampffolge, die aus einem wilden Umherrennen gefolgt von klonischen Krämpfen, später von einer tonischen Streckung und schließlich einem Atemstillstand und dem Tod von 80 % oder mehr der Mäuse bestand. Bei den Vehikel-behandelten Mäusen dauerte die gesamte Folge der Krämpfe bis zum Atemstillstand ungefähr 15 bis 20 Sekunden. Die Häufigkeit aller Krampfphasen bei den Arzneimittelbehandelten und den Träger-behandelten Mäusen wurde aufgezeichnet, und das Auftreten der tonischen Krämpfe wurde für die Berechnung der ED₅₀-Werte für die antikonvulsive Wirkung mittels einer Probit-Analyse verwendet (Litchfield J.T., Wilcoxon F., „A simplified method for evaluating dose-effect experiments“, J. Pharmacol., 1949, 96: 99–113). Die Mäuse wurden nur einmal für die Testung bei jedem Dosispunkt eingesetzt. Die Gruppen der DBA/2-Mäuse (n = 5–10 pro Dosis) wurden hinsichtlich der schallinduzierten Krampfreaktionen 2 Stunden (dem zuvor ermittelten Zeitpunkt des maximalen Effektes) nach der oralen Verabreichung des Arzneimittels getestet. Alle Arzneimittel in der vorliegenden Studie wurden in destilliertem Wasser gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 10 mL/kg Körpergewicht verabreicht. Verbindungen, die unlöslich sind, werden in 1 % Carboxymethylcellulose suspendiert. Die Dosen werden als Gewicht der aktiven Arzneimittelgruppe angegeben.

[0060] Es wird auch erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich für die Behandlung von Schmerzen und Phobien sind (Am. J. Pain Manag., 1995, 5: 7–9).

[0061] Es wird auch erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich für die Behandlung der Symptome einer manischen, akuten oder chronischen, „Single upside“ oder rekurrenten Depression sind. Es wird auch erwartet, dass sie nützlich für die Behandlung und/oder Verhinderung der bipolaren Psychose sind (United States Patent Number 5 510 381).

[0062] Die Verbindungen sind bei Schlafstörungen nützlich. Das Verfahren zu ihrer Beurteilung wird vollständig in Drug Development Res., 1988, 14: 151–159 beschrieben.

[0063] Schlafstörungen sind Störungen, die die Fähigkeit zum Einschlafen und/oder Durchschlafen beeinträchtigen, die mit zu viel Schlafen verbunden sind, oder die zu einem anormalen Schlafverhalten führen. Zu den Schlafstörungen gehören beispielsweise eine Insomnie, eine Arzneimittel-assoziierte Schlaflosigkeit, eine Hypersomnie, Narkolepsie, Insomnie-Syndrome und Parasomnien.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form einer großen Vielzahl oraler und parenteraler Dosierungsformen hergestellt und verabreicht werden. So können die erfindungsgemäßen Verbindungen über eine Injektion, d.h. intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch über eine Inhalation, z.B. intranasal, verabreicht werden. Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen transdermal verabreicht werden. Es ist für Fachleute auf diesem Gebiet offensichtlich, dass die folgenden Dosierungsformen die aktive Komponente entweder als eine Verbindung mit der Formel (I) oder als ein entsprechendes pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung mit der Formel (I) umfassen können.

[0065] Für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutisch annehmbaren Träger entweder fest oder flüssig sein. Zu Zubereitungen in fester Form gehören Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets, Zäpfchen und dispergierbare Körnchen. Ein fester Träger kann aus einer Substanz oder aus mehreren Substanzen bestehen, die auch als Verdünnungsmittel, Geschmacksstoffe, Bindemittel, Konservierungsmittel, Sprengmittel für Tabletten oder als ein Verkapselungsmaterial dienen kann bzw. können.

[0066] Bei Pulvern ist der Träger ein fein zerteilter Feststoff, der eine Mischung mit dem fein zerteilten aktiven Wirkstoff darstellt.

[0067] Bei Tabletten wird die aktive Verbindung in geeigneten Verhältnissen mit dem Träger gemischt, der die erforderlichen bindenden Eigenschaften aufweist, und dann zu der gewünschten Form und Größe gepresst.

[0068] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5 oder 10 bis ungefähr 70 % an aktiver Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs und Kakaobutter. Der Begriff „Zubereitung“ soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit einem Verkapselungsmaterial als Träger zur Bereitstellung einer Kapsel einschließen, in der die aktive Komponente, mit anderen Trägern oder ohne andere Träger, von einem Träger umgeben ist, der sich somit in Kontakt mit ihr befindet. Ähnlich sind auch Cachets und Pastillen eingeschlossen. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets und Pastillen können als feste Dosierungsformen, die für eine orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

[0069] Für die Zubereitung von Zäpfchen wird zunächst ein niedrighschmelzendes Wachs, z.B. eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, geschmolzen, und die aktive Verbindung wird dann darin homogen, beispielsweise durch Rühren, verteilt. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in Formen passender Größe gegossen, und man lässt sie abkühlen, wodurch sie fest wird.

[0070] Zu Zubereitungen in flüssiger Form gehören Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, beispielsweise Lösungen in Wasser oder in Wasser und Propylenglykol. Für eine parenterale Injektion können flüssige Zubereitungen in einer Lösung aus Wasser und Polyethylenglykol formuliert werden.

[0071] Wässrige Lösungen, die für eine orale Anwendung geeignet sind, können durch das Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und die Zugabe geeigneter Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel nach Bedarf hergestellt werden.

[0072] Wässrige Suspensionen, die für eine orale Anwendung geeignet sind, können durch das Verteilen der fein zerteilten aktiven Komponente in Wasser mit einem zähflüssigen Material, beispielsweise natürlichen oder synthetischen Gummis, Harzen Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen, gut bekannten Suspendiermitteln hergestellt werden.

[0073] Ebenfalls eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, die kurz vor der Verwendung in Zubereitungen in flüssiger Form für die orale Verabreichung überführt werden sollen. Zu derartigen flüssigen Formen gehören Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Zubereitungen können zusätzlich zur aktiven Komponente Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispergiermittel, Verdickungsmittel und Solubilisierungsmittel enthalten.

[0074] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Form einer Einheitsdosis vor. In einer derartigen Form ist die Zubereitung in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheitsdosisform kann eine abgepackte Zubereitung sein, wobei die Packung einzelne Mengen der Zubereitung enthält, beispielsweise Tabletten, Kapseln und Pulver in Gefäßen oder Ampullen. Die Einheitsdosisform kann auch selbst in Form von Kapseln, Tabletten, Cachets oder Pastillen vorliegen, oder sie kann eine geeignete Zahl beliebiger dieser abgepackten Formen ausmachen.

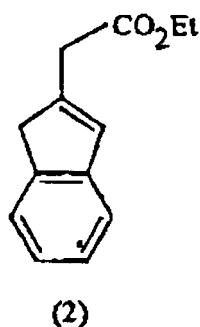
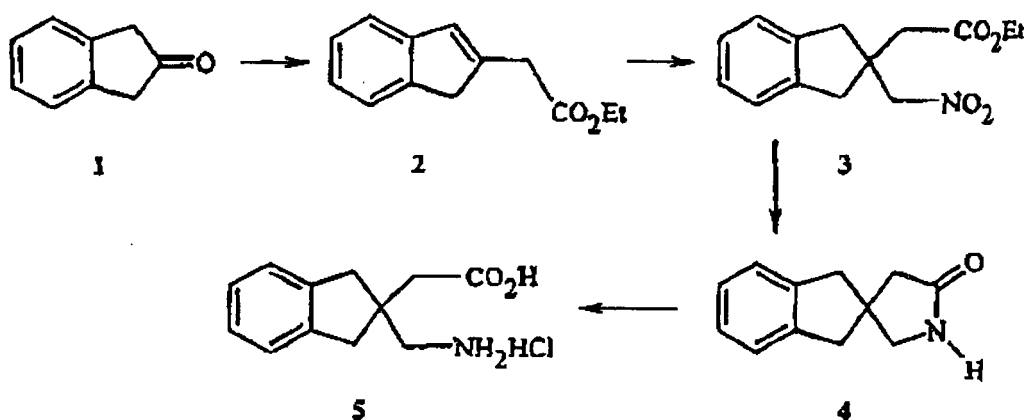
[0075] Die Menge der aktiven Komponente in einer Einheitsdosiszubereitung kann zwischen 0,1 mg und 1 g variiert oder eingestellt werden, in Abhängigkeit von der jeweiligen Anwendung und der Potenz der aktiven Komponente. Bei der medizinischen Anwendung kann das Arzneimittel dreimal täglich beispielsweise als Kapsel von 100 oder 300 mg verabreicht werden. Die Zusammensetzung kann, wenn es gewünscht wird, auch andere kompatible therapeutische Mittel enthalten.

[0076] Bei der therapeutischen Anwendung werden die im erfindungsgemäßen pharmazeutischen Verfahren eingesetzten Verbindungen als eine Anfangsdosierung von täglich 0,01 mg bis 100 mg/kg verabreicht. Es wird ein Bereich von 0,01 mg bis 100 mg/kg für die Tagesdosis bevorzugt. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Bedürfnissen des Patienten, der Schwere der zu behandelnden Erkrankung und der eingesetzten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der richtigen Dosierung für die jeweilige Situation gehört zum Fachwissen auf diesem Gebiet. Im allgemeinen wird die Behandlung mit niedrigeren Dosierungen begonnen, die unter der optimalen Dosis der Verbindung liegen. Danach wird die Dosierung langsam erhöht, bis die unter den jeweiligen Umständen optimale Wirkung erreicht wird. Aus praktischen Gründen kann die Tagesdosis über den Tag verteilt in Portionen aufgeteilt und verabreicht werden, wenn es gewünscht wird.

[0077] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung; sie sollen ihren Umfang nicht einschränken.

BEISPIEL 1

Synthese der 2-Indanon-Verbindung (5)



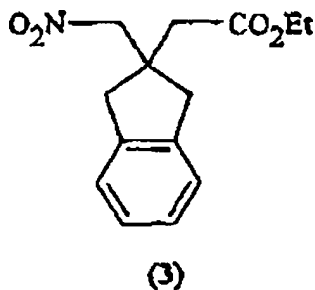
Synthese der Verbindung (2)

[0078] Triphenylphosphonoacetat (5,5 mL, 27,8 mmol) wurde langsam (innerhalb von 15 Minuten) einer Suspension von Natriumhydrid (1,06 g, 26,6 mmol) in THF (60 mL) bei 0°C unter Stickstoff zugesetzt. Es entwickelte sich ein Gas, und die Lösung wurde klar. Als nächstes wurde 2-Indanon (1) (3,35 g, 25,3 mmol in THF (10 mL + 5 mL)) zugesetzt, und man ließ die Lösung sich unter Rühren innerhalb von 3 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, und anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (150 mL) verdünnt und mit Ether (2 × 200 mL) extrahiert und dann getrocknet (MgSO₄). Die organische Phase wurde im Vakuum eingengt.

[0079] Die Säulenchromatographie (40% Ethylacetat in Heptan) lieferte 4,45 g (87%) des Produkts in Form eines Öls.

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 7,40 (4H, m), 7,31 (1H, d, J7,6), 7,25 (1H, t, J7,6), 7,15 (1H, t, J7,6), 6,7 (1H, br s), 4,18 (2H, q, J7,1), 3,52 (2H, s), 3,45 (2H, s), 3,45 (2H, s), 1,28 (3H, t, J7,2).

IR (dünner Film) (cm⁻¹) ν = 2981, 1782, 1734, 1613, 1369, 1174, 1029, 753

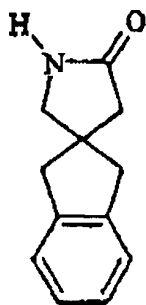


Synthese der Verbindung (3)

[0080] Nitromethan (2,1 mL, 38,88 mmol) wurde einer gerührten Lösung von (2) (2,00 g, 9,9 mmol) und TBAF (1,0 M in THF, 11,6 mL, 11,6 mmol) in THF (14 mL) zugesetzt. Der Ansatz wurde 5 Stunden erhitzt (Ölbad von 60°C), und anschließend wurde der Ansatz mit Ethylacetat (100 mL) verdünnt und mit 1 M HCl (30 mL) und gesättigter Salzlösung (40 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde dann getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Die Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) lieferte eine 8:1-Mischung aus dem Ausgangsmaterial und dem Produkt in Form eines gelben Öls. Das Produkt wurde weiter mittels Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) gereinigt, wobei 0,21 g (8%) des Produktes in Form eines gelben Öls erhalten wurden.

Wiedergewonnenes Ausgangsmaterial = 1,3904 g, 69%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,26 (4H, m), 4,75 (2H, s), 4,15 (2H, q, J7,2), 3,10 (2H, d, J16,4), 2,85 (2H, d, J16), 2,71 (2H, s), 1,26 (3H, t, J7,2)

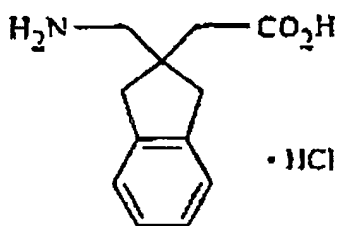


(4)

Synthese der Verbindung (4)

[0081] Die Verbindung (3) (0,45 g, 1,7 mmol) und ein kleiner Spatel Nickelschwamm-Katalysator wurden in Methanol (100 mL) 5 Stunden einer Hydrierung bei 30°C und einem Druck von 78 psi unterzogen (vor der Verwendung wurde der Katalysator mehrmals gewaschen, zuerst mit Wasser und dann mit Methanol), und dann wurde – die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert und die resultierende Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei ein gelb-oranger Feststoff erhalten wurde. Die Reaktion lieferte eine quantitative Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 7,23–7,10 (4H, m), 5,48 (1H, br s), 3,35 (2H, s), 3,03 (4H, s), 2,43 (2H, s). m/z (ES^+) 234, entsprechend dem $M+1$ bei 100%.



(5)

Synthese der Verbindung (5)

[0082] 6 M HCl (15 mL, 0,09 mol) wurden einer Lösung von (4) (0,33 g, 1,4 mmol) in Dioxan (5 mL) zugesetzt, und die Lösung wurde 4 Stunden unter Rückfluss (Ölbad von 110°C) erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde sie mit Wasser (20 mL) verdünnt, die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 20 mL) gewaschen und dann im Vakuum eingeeengt. Das resultierende gelbe Öl wurde mit Ethylacetat und Acetonitril gewaschen und dann weiter in einem Rotationsverdampfer getrocknet, wobei 0,30 g (87%) des Produkts in Form eines weißen Pulvers erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ = 7,35 (4H, m), 3,35 (2H, s), 3,11 (4H, s), 2,77 (2H, s). m/z (ES^+) 206, entsprechend dem $M+1$ bei 31 %, und 411, entsprechend dem $2M+1$ bei 4%.

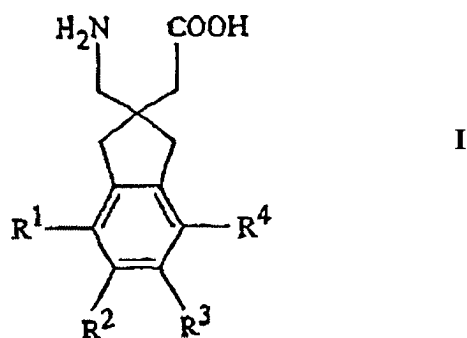
CHN ; $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

Erwartet: C, 57,19%; H, 6,63%; N, 5,59%

Erhalten: C, 57,49%; H, 6,83%; N, 5,59%

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel I



oder pharmazeutisch annehmbares Salz von ihr, wobei

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander nicht vorhanden sind oder ausgewählt sind aus Wasserstoff,

Halogen,

-CN,

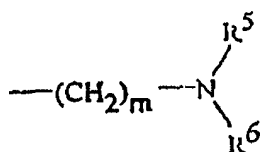
-NO₂,

-CF₃,

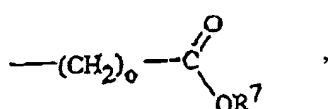
-OH,

-SH,

-Z-A, wobei Z ist -O-, -S- oder (CH₂)_n, wobei n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und A ist ein linearer, verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCH₃ oder einem linearen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;



wobei m eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, R^5 ist H, ein linearer oder verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Gruppen substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂ und -CF₃, und R^6 ist H, ein linearer oder verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen;



wobei o eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R_7 ist N, ein linearer, verzweigter oder cyclischer Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest, der mit 1 bis 5 Gruppen substituiert ist, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂ und -CF₃; oder

R^3 und R^4 sind ein Phenylring, der mit dem Ring fusioniert ist, an dem sie angebracht sind; oder R^3 und R^2 sind ein Phenylring, der mit dem Ring fusioniert ist, an dem sie angebracht sind.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R^1 bis R^4 nicht vorhanden sind.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ausgewählt ist aus

(2-Aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(2-Aminomethyl-4,7-dimethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(2-Aminomethyl-5,6-dimethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(2-Aminomethyl-4-methyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(2-Aminomethyl-5-methyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(4,7-Dichlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(5,6-Dichlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(4-Chlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(5-Chlor-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,

(2-Aminomethyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalin-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[a]naphthalin-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-dimethoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-dimethoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-methoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-methoxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-dibrom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-dibrom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-brom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-brom-indan-2-yl)-essigsäure,
 (4-Amino-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (5-Amino-2-aminomethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-4-carbonsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-5-carbonsäure,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-4-carbonsäuremethylester,
 2-Aminomethyl-2-carboxymethyl-indan-5-carbonsäuremethylester,
 (2-Aminomethyl-4-methylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-methylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-cyano-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-cyano-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-1,7-bis-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-bis-trifluormethyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-hydroxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-hydroxy-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-phenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-phenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5,6-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,5-diphenyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-isopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-isopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4,7-diisopropyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-isobutyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-isobutyl-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-dimethylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-dimethylamino-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-iod-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-5-iod-indan-2-yl)-essigsäure,
 (2-Aminomethyl-4-nitro-indan-2-yl)-essigsäure, und
 (2-Aminomethyl-5-nitro-indan-2-yl)-essigsäure.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

5. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Epilepsie.

6. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schwächeanfällen, einer Hypokinese sowie von Schädelenerkrankungen.

7. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Depressionen.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Angstpsychosen.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Panikanfällen.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerzen.

12. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung neuropathologischer Erkrankungen.

13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schlafstörungen.

14. Verbindung nach einem beliebigen der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in der Medizin.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen