



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 37 303 T2** 2007.08.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 258 471 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 303.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 018 228.3**

(96) Europäischer Anmeldetag: **30.04.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.11.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 211/28** (2006.01)

C07C 217/62 (2006.01)

C07C 217/58 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

16673 P 01.05.1996 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

**Dr. Weber, Dipl.-Phys. Seiffert, Dr. Lieke, 65183
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Moe, T, Scott, Marlboro, MA 01752, US; Van
Wagenen, Bradford C, Salt Lake City, UT 84124,
US; Delmar, Eric G, Salt Lake City, UT 84108, US;
Trovato, Richard, Salt Lake City, UT 84117, US;
Balandrin, Manuel F, Sandy, UT 84093, US**

(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 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

[0001] Diese Erfindung betrifft Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines Rezeptors für anorganische Ionen 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 Muskelerregbarkeit 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.

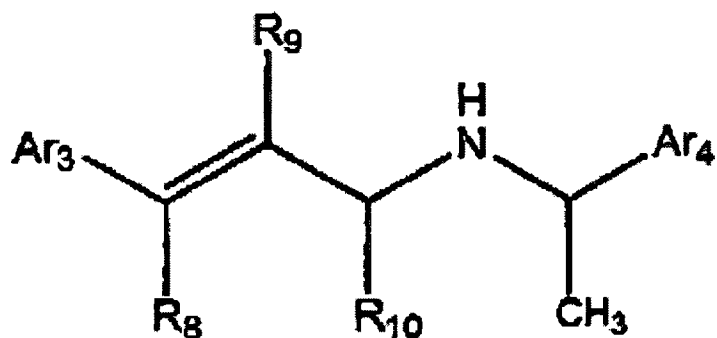
[0005] PTH ist der wichtigste endokrine Faktor, der die Ca^{2+} -Homöostase im Blut und in extrazellulären Flüssigkeiten reguliert. PTH erhöht, durch Einwirken auf Knochen- und Nierenzellen, den Spiegel von Ca^{2+} im Blut. Diese Erhöhung von extrazellulärem Ca^{2+} wirkt dann als negatives Rückkopplungssignal, 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 Ionenkonzentration von extrazellulären 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, S282, 1994, Rogers et al., J. Bone Miner. Res. 9, Suppl. 1, S409, 1994, Garrett et al., Endocrinology 136: 5202-5211, 1995.) 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.

[0008] 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 Ionenrezeptors modulieren können.

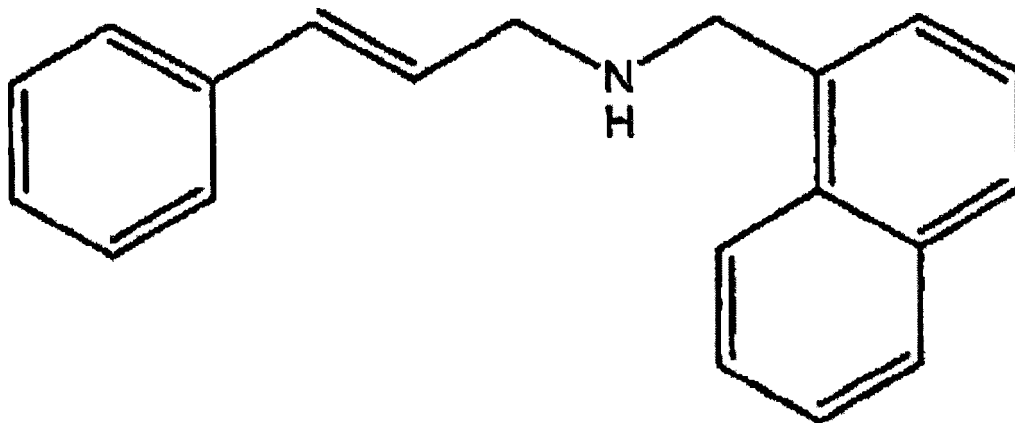
[0009] Die WO 96/12697 offenbart Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindungen der allgemeinen Formel



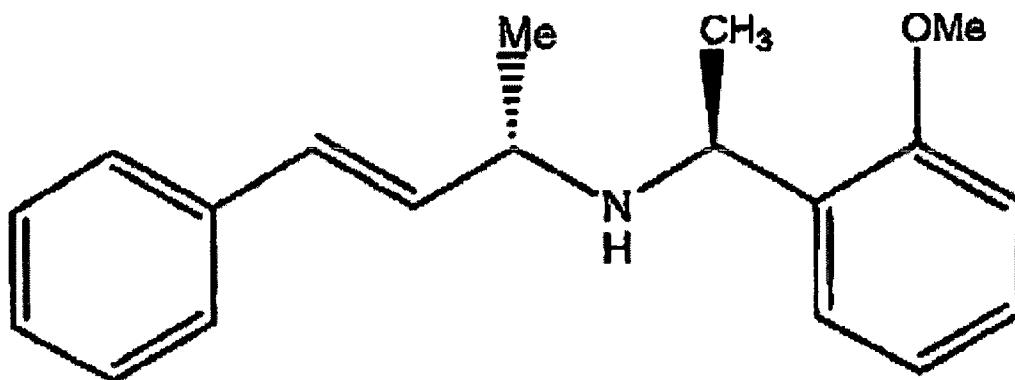
wobei Ar₃ entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, die jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus niederem Alkyl, Halogen, niederem Alkoxy, niederem Thioalkyl, Methylendioxy, niederem Haloalkyl, niederem Haloalkoxy, OH, CN₂OH, CONH₂, CN, Acetoxy, Benzyl, Benzyloxy, α,α -Dimethylbenzyl, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), N(CH₃)₂, Acetyl, Ethylendioxy, Ar₄ entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, die jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus niederem Alkyl, Halogen, niederem Alkoxy, niederem Thioalkyl, Methylendioxy, niederem Haloalkyl, niederem Haloalkoxy, OH, CH₂OH, CONH₂, CN und Acetoxy, R₈ entweder Wasserstoff oder Phenyl ist, R₉ entweder Wasserstoff oder Methyl ist und R₁₀ entweder Wasserstoff, Methyl oder Phenyl ist, oder pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0010] Die WO 95/11221 offenbart Zwischenprodukte, die bei der Herstellung von Rezeptoren für anorganische Ionen modulierenden Verbindungen verwendet werden.

[0011] J. Med. Chem., 1986, 29, 112-125, offenbart die Synthese und Struktur-Aktivitäts-Verhältnisse von mit Naftifin verwandten Allylamin-Antimykotika. Die offenbarten Verbindungen besitzen Antipilzaktivität. Diese umfassen die Verbindung



[0012] Synlett, 1995, 9, 961-962 offenbart chirale Imine, hergestellt aus einem künstlichen chiralen Hilfsstoff, 1-(2-Methoxyphenyl)-ethylamin, und verschiedene Aldehyde, umgesetzt mit Organolithiumreagenzien unter Erhalt der korrespondierenden chiralen Amine mit hoher Diastereoselektivität. Zu den chiralen Aminen gehört die Verbindung



[0013] Die WO 95/18134 offenbart (S)-N-Cinnamyl-α-methylbenzylamin. Diese Verbindung wird als bei der Herstellung von chiralen Lithiumamiden nützlich offenbart.

[0014] Die WO 96/02492 offenbart ein Verfahren zum Herstellen von achiralen oder chiralen Iminen und/oder achiralen oder chiralen Aminen. Zu den hergestellten Verbindungen gehört (R)-N-[3-(3-Methylphenyl)-prop-2-en-1-yl]-α-naphthenylamin.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0015] Die vorliegende Erfindung behandelt Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines Rezeptors für anorganische Ionen modulieren können, und Verfahren zur Behandlung von Leiden oder Störungen unter Verwendung solcher Verbindungen. Bevorzugte Verbindungen können die Wirkung von extrazellulärem Calcium auf einen Zelloberflächen-Calciumrezeptor nachahmen oder blockieren.

[0016] Wirkungen eines Rezeptors für anorganische Ionen sind diejenigen Prozesse, die als Folge einer Aktivierung eines Rezeptors für anorganische Ionen bewirkt werden. Solche Prozesse schließen die Produktion von Molekülen, welche als intrazelluläre oder extrazelluläre Botenstoffe dienen können, ein.

[0017] Anorganische Ionenrezeptor modulierende Verbindungen schließen Ionomimetika, Ionolytika, Calcimimetika und Calcilytika ein. Ionomimetika sind Verbindungen, welche die Wirkungen eines anorganischen Ions an einem anorganische Ionenrezeptor nachahmen (d. h., hervorrufen oder verstärken). Vorzugsweise beeinflusst die Verbindung eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors. Calcimimetika sind Ionomimetika, welche eine oder mehrere der Wirkungen eines Calciumrezeptors beeinflussen.

[0018] Ionolytika sind Verbindungen, welche eine oder mehrere Wirkungen, verursacht durch ein anorganisches Ion an einem anorganische Ionenrezeptor, 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.

[0019] Ionomimetika und Ionolytika können an der gleichen Rezeptorstelle binden wie der natürliche anorganische Ionenligand 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.

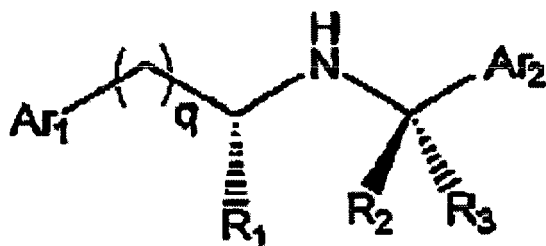
[0020] Ein Maß für die Wirksamkeit einer Verbindung, die Rezeptoraktivität zu modulieren, kann durch Berechnen der EC_{50} oder IC_{50} für diese Verbindung bestimmt werden. Die EC_{50} ist die Konzentration einer Verbindung, welche eine halbmaximale nachahmende Wirkung verursacht. Die IC_{50} ist die Konzentration einer Verbindung, welche eine halbmaximale blockierende Wirkung verursacht. EC_{50} - und IC_{50} -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 EC_{50} - und IC_{50} -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. Solche Tests schließen Oozyten-Expressions-Tests und Messen von Erhöhungen der intrazellulären Calciumionenkonzentration ($[Ca^{2+}]_i$) infolge von Calciumrezeptoraktivität ein. Vorzugsweise messen solche Tests die Ausschüttung oder Hemmung eines speziellen Hormons, die mit Aktivität eines Calciumrezeptors verbunden ist.

[0021] Eine anorganische Ionenrezeptor modulierende Verbindung zielt vorzugsweise selektiv auf anorganische Ionenrezeptoraktivität 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 Plasmakonzentration oder als Konzentration in der Extrazellulär-Flüssigkeit gemessen und die gemessene Wirkung ist die Produktion eines extrazellulären Botenstoffs wie Plasmacalcitonin, Parathormon oder Plasmacalcium. Beispielsweise zielt die Verbindung in einer bevorzugten Ausführungsform selektiv auf die PTH-Sekretion über die Calcitonin-Sekretion ab.

[0022] Vorzugsweise ist die Verbindung entweder ein Calcimimetikum oder ein Calcilytikum mit einer EC_{50} oder einer IC_{50} an einem Calciumrezeptor von weniger als oder gleich $5\ \mu\text{M}$ und noch stärker bevorzugt weniger als oder gleich $1\ \mu\text{M}$, $100\ \text{nmolar}$, $10\ \text{nmolar}$ oder $1\ \text{nmolar}$ unter Verwenden eines der nachstehend beschriebenen Tests. Stärker bevorzugt misst der Test intrazelluläres Ca^{2+} in HEK 293-Zellen, transformiert mit Nukleinsäure, die den menschlichen parathyreoidalen Calciumrezeptor exprimiert, und beladen mit fura-2. Niedrigere EC_{50} - oder IC_{50} -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 EC_{50} - und IC_{50} -Werten ermöglicht das Design und die Synthese zusätzlicher Verbindungen mit ähnlicher oder verbesserter Wirkungsstärke, Wirksamkeit und/oder Selektivität.

[0023] Bestimmte Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindungen haben die Formel:

STRUKTUR 1



wobei Ar_1 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl-, ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest 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, CH_2OH , CONH_2 , CN, einer Acetoxygruppe, $\text{N}(\text{alkyl})_2$, einer Phenyl-, Phenoxy-, Benzyl-, Benzyloxy-, α,α -Dimethylbenzylgruppe, NO_2 , CHO, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$, einer Acetylgruppe, OCH_2COOH und einer Ethylendioxygruppe ausgewählt ist;

Ar_2 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest oder ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest 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, CH_2OH , CONH_2 , CN, OCH_2COOH , einer Ethylendioxy- 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 unabhängig voneinander entweder Wasserstoff oder ein Alkylrest sind oder zusammen Cycloalkyl oder Cycloalkenyl bilden,

und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0024] Vorzugsweise ist die Verbindung eine Ionen nachahmende Verbindung, welche eine oder mehrere Wirkungen eines Rezeptors für anorganische Ionen moduliert, und bevorzugter ist die Verbindung eine Calcium nachahmende Verbindung.

[0025] "Alkenylrest" bezieht sich auf eine Kohlenwasserstoffkette mit 2-6 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung, welche eine gerade Kette, verzweigt oder nicht-aromatisch zyklisch sein kann. Vorzugsweise weist der Alkenylrest 2-4 Kohlenstoffatome auf.

[0026] "Alkylrest" bezieht sich auf einen gesättigten Kohlenwasserstoff mit 1-6 Kohlenstoffatomen, welcher eine

gerade Kette, verzweigt oder zyklisch sein kann. Vorzugsweise weist der Alkylrest 1-4 Kohlenstoffatome auf.

[0027] "Alkoxyrest" bezieht sich auf "O-Alkylrest", worin "O" ein mit einem Alkylrest verbundenes Sauerstoffatom ist.

[0028] "Cycloalkenylrest" bezieht sich auf eine nicht-aromatische zyklische Kohlenwasserstoffkette mit 3-12 Kohlenstoffatomen und mindestens einer Doppelbindung und beinhaltet mehrfache Ringstrukturen. Vorzugsweise weist der Cycloalkenylrest 3 bis 6 Kohlenstoffatome auf.

[0029] "Cycloalkylrest" bezieht sich auf eine gesättigte zyklische Kohlenwasserstoffkette mit 3-12 Kohlenstoffatomen und beinhaltet mehrfache Ringstrukturen. Vorzugsweise weist der Cycloalkylrest 3 bis 6 Kohlenstoffatome auf.

[0030] "Thioalkylrest" bezieht sich auf "S-alkylrest", worin "S" ein mit einem Alkylrest verbundenes Schwefelatom ist.

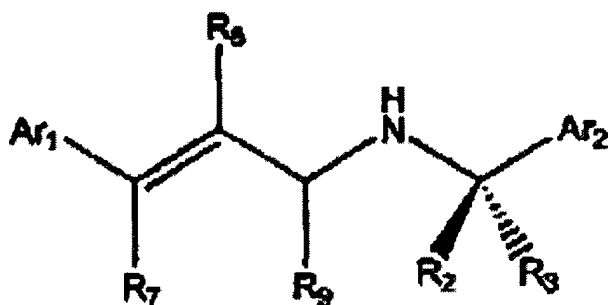
[0031] "Haloalkylrest" bezieht sich auf einen Alkylrest, substituiert mit mindestens einem Halogenatom. Vorzugsweise ist nur der endständige Kohlenstoff des Haloalkylrests mit einem Halogenatom substituiert und 1 bis 3 Halogenatome sind anwesend. Stärker bevorzugt enthält der Haloalkylrest 1 Kohlenstoff. Vorzugsweise sind die Halogenatomsstitutionen entweder Cl oder F.

[0032] "Haloalkoxyrest" bezieht sich auf "O-Haloalkylrest", worin "O" ein mit einem Haloalkylrest verbundenes Sauerstoffatom ist.

[0033] "Heterozyklischer Arylrest" bezieht sich auf ein Aryl-Ringsystem mit 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 heterozyklische Ringsystem mono- oder bityklisch. Stärker bevorzugt ist der heterozyklische Arylrest entweder Furanyl, Thiofuranyl (auch bekannt als "Thienyl"), Benzofuranyl oder Benzothiofuranyl (auch bekannt als "Benzothienyl").

[0034] Die vorliegende Erfindung behandelt eine Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindung mit der Formel:

STRUKTUR II



wobei Ar₁ entweder optional substituiertes Naphthyl, optional substituiertes Phenyl oder ein optional substituiertes Arylringsystem mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem ausgewählt sind und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, ist, wobei bis zu 5 Substituenten vorhanden sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy, Haloalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, Acetoxy, Benzyl, Benzyloxy, α,α,α,α-Dimethylbenzyl, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), N(Alkyl)₂ mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen pro Alkyl, Acetyl, OCH₂COOH und Ethylendioxy,

Ar₂ entweder optional substituiertes Naphthyl, optional substituiertes Phenyl oder ein optional substituiertes Arylringsystem mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem ausgewählt sind und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, ist, wobei bis zu 5 Substituenten vorhanden sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy,

oxy, Haloalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, OCH₂COOH, Ethylendioxy und Acetoxy, R₂ und R₃ unabhängig voneinander entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind, R₇ Wasserstoff ist, R₈ entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, R₉ entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon, mit der Maßgabe, daß, wenn Ar₁ entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methylenedioxy, Haloalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, OH, CH₂OH, CONH₂, CN, Acetoxy, Benzyl, Benzyloxy, α,α-Dimethylbenzyl, NO₂, CHO, CH₃CH(OH), N(CH₃)₂, Acetyl, Ethylendioxy, und Ar₂ entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methylenedioxy, Haloalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, OH, CH₂OH, CONH₂, CN und Acetoxy, R₇ Wasserstoff ist, R₈ Wasserstoff oder Methyl ist, R₉ Wasserstoff oder Methyl ist und wenigstens einer von R₂ und R₃ Methyl ist, dann der andere von R₂ und R₃ nicht Wasserstoff ist, mit der weiteren Maßgabe, daß, wenn Ar₁ unsubstituiertes Phenyl ist, Ar₂ unsubstituiertes α-Naphthyl ist, R₂, R₃, R₇ und R₈ Wasserstoff sind, dann R₉ etwas anders als Wasserstoff ist, wobei die Verbindung eine Ionen nachahmende Verbindung ist, die eine oder mehrere Aktivitäten von Rezeptoren für anorganische Ionen moduliert.

[0035] Bevorzugt ist die Verbindung eine Ionen nachahmende Verbindung, die die Wirkungen eines oder mehrerer Rezeptoren für anorganische Ionen moduliert, und bevorzugter ist die Verbindung eine Calcium nachahmende Verbindung.

[0036] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung behandelt besonders eine pharmazeutische Zusammensetzung, bestehend aus einer hier beschriebenen, Rezeptoren für anorganische Ionen 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 die pharmazeutische Zusammensetzung eine ausreichende Menge einer Calciumrezeptor modulierenden Verbindung in einer passenden pharmazeutischen Form, um eine therapeutische Wirkung auf einen Menschen auszuüben.

[0037] Überlegungen betreffend die 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.

[0038] Pharmazeutische Zusammensetzungen 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.

[0039] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung behandelt die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten unter Verwendung der hier beschriebenen, Rezeptoren für anorganische Ionen modulierenden Verbindungen. Die oben angegebene Verwendung umfaßt die Verabreichung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Rezeptoren für anorganische Ionen modulierenden Verbindung enthält, an den Patienten. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Krankheit oder Störung behandelt, indem man dem Patienten eine therapeutisch wirksame Menge einer Calciumrezeptor-modulierenden Verbindung verabreicht.

[0040] Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindungen und Zusammensetzungen, die solche Verbindungen enthalten, können bei der Herstellung eines Medikaments verwendet werden, um unterschiedliche Arten von Patienten zu behandeln. Ein "Patient" bezieht sich auf ein Säugetier, bei welchem Verbindungen, die die anorganische Ionenrezeptoraktivität modulieren können, eine günstige Wirkung haben wer-

den, einschließlich einer günstigen vorbeugenden Wirkung. Geeignete Patienten können unter Verwenden von Standardverfahren, die jenen bekannt sind, die den ärztlichen Beruf ausüben, diagnostiziert werden.

[0041] Vorzugsweise ist ein Patient ein Mensch mit einem Leiden oder einer Störung, gekennzeichnet durch eines oder mehrere des Folgenden: (1) abnormale Homöostase von anorganischen Ionen, bevorzugter abnormale Calciumhomöostase, (2) ein abnormaler Spiegel eines Botenstoffs, dessen Produktion oder Sekretion durch die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen beeinflusst wird, bevorzugter durch Calciumrezeptoraktivität beeinflusst wird und (3) ein abnormaler Spiegel oder eine abnormale Aktivität eines Botenstoffs, dessen Funktion durch die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen beeinflusst wird, bevorzugter durch Calciumrezeptoraktivität beeinflusst wird.

[0042] Erkrankungen, gekennzeichnet durch abnormale Calciumhomöostase, schließen Hyperparathyreoidismus, Osteoporose und andere Knochen- und mit Mineralstoffen zusammenhängende 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.

[0043] 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.

[0044] 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 Henle'schen 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, Glucagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, Beta-Zelle, Fett-/adipöse Zelle, Immunzelle, Zelle aus dem Gastrointestinaltrakt, Hautzelle, Nebennierenzelle, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle und Zelle des Subfornikalorgans ein.

[0045] Stärker bevorzugt werden die Zellen gewählt aus: Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henle'schen 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.

[0046] 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.

[0047] 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 anorganische Ionenkonzentrationen beeinflusst wird, ein und durch Feststellen abnormaler Spiegel anorganischer Ionen oder von Hormonen, welche anorganische Ionen-Homöostase bewirken.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0048] Abb. 1 stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

[0049] Abb. 2 stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

[0050] Abb. 3 stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung. Die Verbindungen 27F und 27G sind als Diastereomere verwandt. Die Verbindungen 27U und 27V sind als Diastereomere verwandt.

[0051] Abb. 4 stellt die chemischen Strukturen von unterschiedlichen ionomimetischen Verbindungen zur Verfügung.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0052] Die vorliegende Erfindung behandelt besonders Verbindungen, die eine oder mehrere Wirkungen eines Rezeptors für anorganische Ionen modulieren können. Vorzugsweise können die Verbindungen eine Wirkung eines extrazellulären Ions auf eine Zelle mit einem anorganischen Ionenrezeptor nachahmen oder blockieren, stärker bevorzugt ist das extrazelluläre Ion Ca^{2+} und die Wirkung ist auf eine Zelle mit einem Calciumrezeptor. Am meisten bevorzugt können die Verbindungen die Wirkung von extrazellulärem Ca^{2+} auf eine Zelle mit einem Calciumrezeptor nachahmen.

[0053] Obwohl angenommen wird, dass die hier beschriebenen Verbindungen an einem Rezeptor für anorganische Ionen, bevorzugt an einem Calciumrezeptor wirken können, besteht nicht die Absicht, die beanspruchten Verfahren 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, die Aktivität eines Rezeptors für anorganische Ionen in vivo oder in vitro zu modulieren, gekennzeichnet.

I. CALCIUMREZEPTOREN

[0054] 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 Henle'schen 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, Glucagon 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.

[0055] Die Anwesenheit eines Calciumrezeptors auf den folgenden Zellen ist unter Verwenden physikalischer Daten, wie Hybridisierung mit Nukleinsäure, die einen Calciumrezeptor codiert, bestätigt worden: Nebenschilddrüsenzelle, Zelle des Zentralnervensystems, Zelle des peripheren Nervensystems, Zelle vom dicken ansteigenden Ast der Henle'schen Schleife und/oder vom Sammelrohr in der Niere, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darm-Zelle, Zelle vom Gastrointestinaltrakt, Hypophysenzelle, Hypothalamuszelle, Zelle des Subfornikalorgans und endokrine und exokrine Zellen in der Bauchspeicheldrüse.

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] 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 Effektormechanismus, 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.

[0059] 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 die 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 mit einem Aktivator der Proteinkinase C (PKC), wie Phorbolmyristatacetat (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 ($100\ \text{ng/ml}$ 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 ($100\ \text{ng/ml}$ für >4 Stunden) beeinflusst diese Steigerung nicht;
3. Die Hemmung Dopamin- und Isoproterenol-stimulierter Bildung von zyklischem AMP. Diese Wirkung wird durch Vorbehandlung mit Pertussistoxin ($100\ \text{ng/ml}$ für >4 Stunden) blockiert; und
4. Die Hemmung der PTH-Sekretion. Vorbehandlung mit Pertussistoxin ($100\ \text{ng/ml}$ für >4 Stunden) beeinflusst die Hemmung in der PTH-Sekretion nicht. 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. REZEPTOREN FÜR ANORGANISCHE IONEN MODULIERENDE VERBINDUNGEN

[0060] Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindungen modulieren eine oder mehrere Wirkungen des Rezeptors für anorganische Ionen. Bevorzugte, Rezeptoren für anorganische Ionen modulierende Verbindungen sind Calcimimetika oder Calcilytika. Rezeptoren für anorganische Ionen 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).

[0061] Ein bevorzugtes Verfahren zum Messen der Calciumrezeptoraktivität ist, Veränderungen von $[\text{Ca}^{2+}]_i$ zu messen. Veränderungen von $[\text{Ca}^{2+}]_i$ können unter Verwenden unterschiedlicher Verfahren, wie durch Verwenden von HEK 293-Zellen, transduziert mit Nukleinsäure, die den menschlichen parathyreoidalen 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 Henle'schen Schleife und/oder vom Sammelrohr, Keratinozyt in der Epidermis, parafollikuläre Zelle in der Schilddrüse (C-Zelle), Darmzelle, Zentralnervenzelle, Zelle des peripheren Nervensystems, Thrombozyt, vaskuläre glatte Muskelzelle, Herzvorhofzelle, Gastrin sezernierende Zelle, Glucagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, Beta-Zelle, Fett-/adipöse Zelle, Immunzelle und Zelle vom Gastrointestinaltrakt. Vorzugsweise stammt die Nukleinsäure von einer Nebenschilddrüsenzelle, einer C-Zelle oder einem Osteoklast. Stärker bevorzugt co-

diert die Nukleinsäure einen Calciumrezeptor und liegt auf einem Plasmid oder Vektor vor.

[0062] In einer bevorzugten Ausführungsform weist die Verbindung eine EC_{50} oder IC_{50} von weniger als oder gleich $5 \mu M$ 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 Henle'schen 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, Glucagon sezernierende Zelle, Nieren-Mesangialzelle, Brustdrüsenzelle, Beta-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 Henle'schen 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.

[0063] Vorzugsweise ahmen anorganische Ionenrezeptor modulierende Verbindungen die Wirkungen eines extrazellulären Ions auf eine Zelle mit einem anorganische Ionenrezeptor nach oder blockieren sie, so dass die Verbindungen eine therapeutische Wirkung erzielen. Anorganische Ionenrezeptor modulierende Verbindungen können die gleichen, oder unterschiedliche, Wirkungen auf Zellen mit unterschiedlichen Arten von Morphologie des anorganische Ionenrezeptors (z. B. wie Zellen mit normalen anorganische Ionenrezeptoren, einer normalen Anzahl von anorganische Ionenrezeptoren, einem abnormalen anorganische Ionenrezeptor und einer abnormalen Anzahl von anorganische Ionenrezeptoren) aufweisen.

[0064] 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.

[0065] Anorganische Rezeptor modulierende Verbindungen müssen nicht im selben Ausmaß oder in genau der gleichen Weise auf anorganische Rezeptoraktivität wirken, wie der natürliche Ligand. Beispielsweise kann, verglichen mit Calcium, das an einem Calciumrezeptor wirkt, ein Calcimimetikum die Calciumrezeptoraktivität in einem unterschiedlichen Ausmaß, mit unterschiedlicher Dauer, durch Binden an eine unterschiedliche Bindungsstelle oder durch Aufweisen einer unterschiedlichen Affinität, beeinflussen.

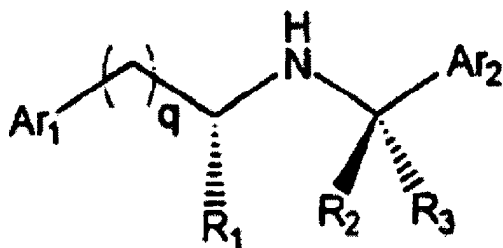
A. Ionomimetika

[0066] 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 Wagenen et al. PCT/US95/13704 Qedes 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

[0067] Verbindungen der Struktur I, die Calciumrezeptoraktivität modulieren können, weisen die folgende Formel auf:

STRUKTUR 1



[0068] Wobei Ar_1 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl-, ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest 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, CH_2OH , $CONH_2$, CN, einer Acetoxygruppe, $N(alkyl)_2$, einer Phenyl-, Phenoxy-, Benzyl-, Benzyloxy-, α,α -Dimethylbenzylgruppe, NO_2 , CHO, $CH_3CH(OH)$, einer Acetylgruppe, OCH_2COOH und einer Ethylendioxygruppe. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Ar_1 entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist, stärker bevorzugt ist Ar_1 entweder ein unsubstituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest; stärker bevorzugt ist Ar_1 ein substituierter Phenylrest; vorzugsweise ist jeder Ar_1 -Substituent unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH_3O , CF_3 , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F und CH_3 ausgewählt. In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Ar_1 ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest. Bevorzugte heterozyklische Arylsubstituenten sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, die besteht aus: Isopropyl, CH_3O , CF_3 , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F und CH_3 . Bevorzugte heterozyklische Arylreste sind entweder Furanyl, Thiofuranyl, Benzofuranyl oder Benzothiophenyl.

[0069] Ar_2 ist entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest, ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest oder ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest, wobei bis zu 5 Substituenten anwesend sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Halogen, Alkoxy, Thioalkyl, Methylendioxy, Haloalkyl, Haloalkoxy, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, OCH_2COOH , Ethylendioxy und Acetoxy. In einer Ausführungsform ist Ar_2 vorzugsweise entweder ein gegebenenfalls substituierter Naphthylrest oder ein substituierter Phenylrest, welcher 1 bis 4 Substituenten aufweist, stärker bevorzugt ist Ar_2 entweder ein unsubstituierter Naphthyl- oder ein substituierter Phenylrest; stärker bevorzugt ist Ar_2 ein substituierter Phenylrest mit einem Substituenten in der meta-Position, noch stärker bevorzugt ist Ar_2 monosubstituiert mit einem Substituenten in der meta-Position; vorzugsweise ist jeder Ar_2 -Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus einem Isopropylrest, CH_3O , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F, CF_3 und CH_3 , stärker bevorzugt ist eine Gruppe CH_3O an der meta-Position lokalisiert. In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Ar_2 ein gegebenenfalls substituierter heterozyklischer Arylrest. Bevorzugte heterozyklische Arylsubstituenten sind unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus Isopropyl, CH_3O , CF_3 , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F und CH_3 . Bevorzugte heterozyklische Arylreste sind entweder Furanyl, Thiofuranyl, Benzofuranyl oder Benzothiophenyl.

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

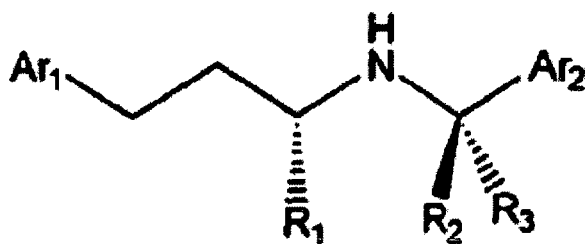
R_1 ist entweder H oder ein Alkylrest; wenn R_1 in alternativen Ausführungsformen ein Alkylrest ist, ist der Alkylrest eine Methylgruppe oder der Alkylrest weist mehr als ein Kohlenstoffatom auf, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome;

R_2 und R_3 sind jeweils unabhängig entweder Wasserstoff oder ein Alkylrest oder zusammen Cycloalkyl oder Cycloalkenyl, vorzugsweise sind R_2 und R_3 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein Alkylrest, mit der Maßgabe, dass, wenn wenigstens einer von R_2 und R_3 nicht Wasserstoff ist, vorzugsweise R_2 ein Alkylrest ist und bevorzugter R_2 eine Methylgruppe ist,

und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

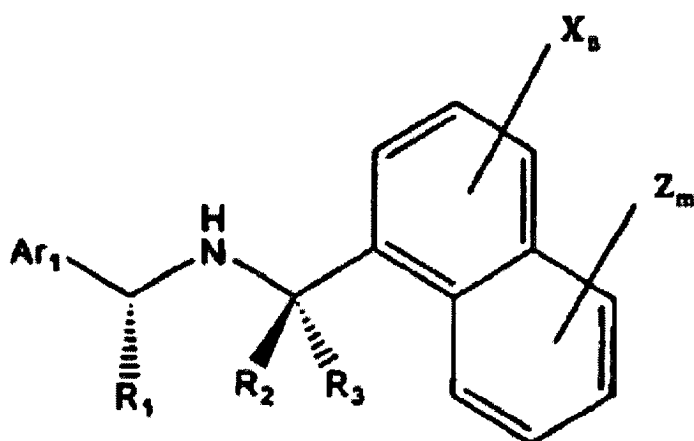
[0070] Weitere Verbindungen weisen die folgende Formel:

STRUKTUR IA



worin Ar_1 , Ar_2 , R_1 , R_2 und R_3 die vorstehend für Verbindungen der Struktur 1 beschriebene Bedeutung haben, einschließlich bevorzugter Ausführungsformen oder die Formel:

STRUKTUR IB



auf, worin Ar_1 , R_1 , R_2 und R_3 die vorstehend für Verbindungen der Struktur 1 beschriebene Bedeutung haben, einschließlich bevorzugter Ausführungsformen;

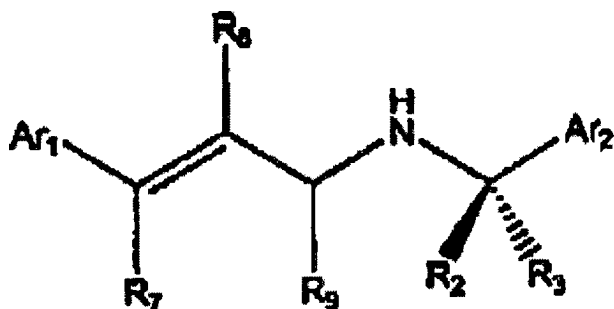
X und Z sind jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus einem Alkyl-, Alkenylrest, einem Halogenatom, einem Alkoxy-, Thioalkyl-, Methylendioxy-, Haloalkyl-Haloalkoxyrest, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, OCH_2OOH , einer Ethylendioxy- und Acetoxygruppe; stärker bevorzugt sind X und Z jeweils unabhängig voneinander aus einem Isopropylrest, CH_3O , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F, CF, und CH_3 ausgewählt;

n und m sind jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, mit 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.

2. Verbindungen der Struktur II

[0071] Verbindungen der Struktur II haben die Formel:

STRUKTUR II



wobei Ar_1 , Ar_2 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 und R_9 wie oben beschrieben sind,

R_8 vorzugsweise Wasserstoff ist,

wenn R_9 Alkyl ist, ist in alternativen Ausführungsformen der Alkylrest eine Methylgruppe oder der Alkylrest enthält mehr als ein Kohlenstoffatom, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome,

und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

3. Calcimimetische Aktivität

[0072] Die Fähigkeit der Verbindungen, die Aktivität von Ca^{2+} 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 $1 \mu\text{M La}^{3+}$ oder $1 \mu\text{M Gd}^{3+}$ ist. Die Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ besteht in Abwesenheit von extrazellulärem Ca^{2+} weiter, wird aber durch Vorbehandlung mit Ionomycin (in Abwesenheit von extrazellulärem Ca^{2+} aufgehoben;
2. Die Verbindung verstärkt durch submaximale Konzentrationen von extrazellulärem Ca^{2+} ausgelöste Erhöhungen in der $[\text{Ca}^{2+}]_i$;
3. Die Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_i$, ausgelöst durch extrazelluläres Ca^{2+} , wird durch Dihydropyridine nicht gehemmt;
4. Die vorübergehende, von der Verbindung verursachte, Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ wird durch Vorbehandlung für 10 Minuten mit 10 mM Natriumfluorid aufgehoben;
5. Die vorübergehende, von der Verbindung verursachte, Erhöhung der $[\text{Ca}^{2+}]_i$ wird durch Vorbehandlung mit einem Aktivator der Proteinkinase C (PKC), wie Phorbolmyristat-acetat (PMA), Mezerein 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 zyklischem 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 zyklischem AMP, wirkt aber weder auf Erhöhungen der $[\text{Ca}^{2+}]_i$, 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.

[0073] 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, Ca^{2+} -Aktivität nachahmen, sind aus den hier zur Verfügung gestellten Beispielen und aus Nemeth et al., PCT/US93/01642, Internationale Veröffentlichungsnummer WO 94/18959 offensichtlich.

[0074] 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, mit einer Dauer von weniger als 30 Sekunden, hervor (vorzugsweise durch Mobilisieren von internem Calcium); ruft eine rasche Erhöhung von $[\text{Ca}^{2+}]_i$ hervor, die sich innerhalb von dreißig Sekunden ereignet; ruft eine anhaltende Erhöhung (länger als dreißig Sekunden) von $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 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 zyklischem AMP.

[0075] Die vorübergehende Erhöhung von $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 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 vermindert.

B. Calcilytika

[0076] 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) $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 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 zyklischem 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.

[0077] 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 Beispielen offensichtlich.

III. BEHANDLUNG VON ERKRANKUNGEN ODER STÖRUNGEN

[0078] Erkrankungen oder Störungen, welche unter Verwenden von Verbindungen, die die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen modulieren können, behandelt werden können, schließen einen oder mehrere der folgenden Arten ein: (1) jene, gekennzeichnet durch abnormale Homöostase von anorganischen Ionen, bevorzugt abnormale Calcium-Homöostase; (2) jene, gekennzeichnet durch eine abnormale Menge eines extrazellulären oder intrazellulären Botenstoffs, dessen Produktion durch die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen, bevorzugt 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 die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen, bevorzugt Calciumrezeptoraktivität verbessert werden kann, und (4) andere Erkrankungen oder Störungen, bei welchen Modulation der Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen, bevorzugt 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 Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen beeinflusst werden kann, schließen anorganische Ionen, Hormone, Neurotransmitter, Wachstumsfaktoren und Chemokine ein. Beispiele für intrazelluläre Botenstoffe schließen cAMP, cGMP, IP_3 und Diacylglycerol ein.

[0079] In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Verbindung verwendet, um eine Erkrankung oder eine Störung, gekennzeichnet durch abnormale Knochen- und Mineralhomöostase, bevorzugt Calcium-Homöostase, zu behandeln. Extrazelluläres Ca^{2+} steht unter enger homöostatischer Kontrolle und kontrolliert verschiedene Prozesse wie Blutgerinnung, Nerven- und Muskel-Erregbarkeit und ordnungsgemäße Knochenbildung. Abnormale Calcium-Homöostase 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 Knochencalciumspiegel, 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 Serum calciumspiegel beeinflussen, ausgelösten Reaktion. Die abnormale Erhöhung oder Abnahme in diesen unterschiedlichen Aspekten

der Calcium-Homöostase ist relativ zu den in der allgemeinen Bevölkerung auftretenden Werten und ist im Allgemeinen mit einer Erkrankung oder einer Störung verbunden.

[0080] Erkrankungen und Störungen, gekennzeichnet durch abnormale Calcium-Homöostase, 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 G_1 -Protein gekoppelt, welches wiederum die Produktion von zyklischem AMP hemmt. Defekte am G_1 -Protein können seine Fähigkeit beeinflussen, die Produktion von zyklischem AMP zu hemmen.

[0081] 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.

[0082] 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.

[0083] 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 die Aktivität von Rezeptoren für anorganische Ionen, bevorzugt eine 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 Ionenrezeptoren behandelt werden können, können in analoger Weise erkannt werden.

[0087] Unterschiedliche Erkrankungen können durch die vorliegende Erfindung durch Abzielen auf

[0088] Zellen mit einem Calciumrezeptor behandelt werden. Beispielsweise ist primärer Hyperparathyreoidismus (HPT) durch Hypercalciämie 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 Ca^{2+} . Somit ist im Gewebe von Patienten mit primärem HPT der "Sollwert" für extrazelluläres Ca^{2+} nach rechts verschoben, so dass höhere Konzentrationen als normal von extrazellulärem Ca^{2+} erforderlich sind, um die PTH-Sekretion herabzusetzen. Überdies setzen bei primärer HPT sogar hohe Konzentrationen von extrazellulärem Ca^{2+} die PTH-Sekretion oft nur teilweise herab. Bei sekundärem (urämischem) HPT wird eine ähnliche Erhöhung des Sollwertes für extrazelluläres Ca^{2+} beobachtet, obwohl der Grad, zu welchem Ca^{2+} die PTH-Sekretion unterdrückt, normal ist. Die Veränderungen der PTH-Sekretion entsprechen den Veränderungen der $(Ca^{2+})_i$; der Referenzpunkt für Erhö-

hungen von $(\text{Ca}^{2+})_i$, die durch extrazelluläres Ca^{2+} induziert sind, ist nach rechts verschoben und das Ausmaß solcher Erhöhungen ist abgesenkt.

[0089] Patienten, die an sekundärem HPT leiden, können auch renale Osteodystrophie aufweisen. 1 Calcimimetika scheinen bei solchen Patienten sowohl zur Behandlung von abnormaler PTH-Sekretion als auch von renaler Osteodystrophie nützlich zu sein.

[0090] Verbindungen, die die Auswirkung von extrazellulärem Ca^{2+} 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 hypercalciämische Zustand alleine nicht erreichen kann, und helfen dadurch den hypercalciämischen Zustand zu lindern. Verbindungen mit größerer Wirksamkeit als extrazelluläres Ca^{2+} können den manifesten, nichtunterdrückbaren Anteil der PTH-Sekretion überwinden, welcher bei der schweren Form des primären HPT, verursacht durch ein Nebenschilddrüsadenom, besonders problematisch ist. Wahlweise, oder zusätzlich, können solche Verbindungen die Synthese von PTH herabsetzen, weil von anhaltender Hypercalciämie gezeigt worden ist, dass sie die Spiegel von preproPTH-mRNA in Rinder- und menschlichem adenomatösem parathyreoidalem Gewebe herabsetzt. Anhaltende Hypercalciämie 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.

[0091] 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.

[0092] 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 inochenresorption verbunden. Freisetzung von alkalischer Phosphatase aus Knochen-bildenden Osteoblasten wird unmittelbar durch Calcium stimuliert.

[0093] 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 Henle'schen Schleife (MTAL), senkt die Vasopressin-Auswirkung in den kortikalen Sammelrohr-Zellen ab und beeinflusst vaskuläre glatte Muskelzellen in Blutgefäßen des Nierenglomerulus.

[0094] Calcium fördert auch die Differenzierung von Becherzellen im Darm, Brustdrüsen-Zellen und Hautzellen; hemmt die Sekretion von atrialem 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.

[0095] 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.

[0096] 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, posttraumatische Belastungsstörung, 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 Nierento-

xizität kationischer Antibiotika (z. B. Aminoglycosid-Antibiotika); Darmmotilitätsstörungen wie Durchfall und Reizkolon; Ulkuserkrankungen im Gastrointestinaltrakt; Krankheiten des Gastrointestinaltraktes mit übermäßiger Calcium-Aufnahme wie Sarkoidose; und Autoimmunerkrankungen und Organtransplantatabstoßung ein.

[0097] Obwohl Calciumrezeptor-modulierende Verbindungen der vorliegenden Erfindung typischerweise bei der Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von menschlichen Patienten verwendet 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

[0098] Die von der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der Struktur II 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 gefunden werden.

[0099] Geeignete Darreichungsformen sind, zum Teil, bedingt durch die Verwendung oder den Weg des Eintritts, beispielsweise oral, transdermal, transmukosal oder durch Injektion (parenteral). Solche Darreichungsformen 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 Darreichungsformen, welche das Ausüben der Wirkung von der Verbindung oder Zusammensetzung verzögern.

[0100] 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 transmukosale Verabreichung zu erleichtern und Erhöhen der Löslichkeit, um Verabreichen höherer Konzentrationen des Arzneistoffs zu erleichtern.

[0101] 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 Cyclodextrin-Einschlußkomplexe.

[0102] 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, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfaminsäure, Fumarsäure und Chinasäure erhalten werden.

[0103] 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, S. 1445, 1990. Solche Salze können unter Verwenden der adäquaten korrespondierenden Basen hergestellt werden.

[0104] 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.) 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, Polyethy-

lenglykole 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, subkutaner, intramuskulärer, oraler, topischer (transdermal) oder transmukosaler 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 subkutane Verabreichung. Für die Injektion werden die Verbindungen der Erfindung als flüssige Lösungen formuliert, vorzugsweise in physiologisch verträglichen Puffern oder Lösungen, wie Kochsalzlösung, Hank'scher 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 transmukosalem oder transdermalen Weg erfolgen. Für die transmukosale 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 transmukosalen Verabreichung, Gallensäuresalze und Fusidinsäurederivate. Außerdem können Detergenzien verwendet werden, um die Permeation zu erleichtern. Transmukosale Verabreichung kann beispielsweise durch Nasensprays, Bukkal- oder Sublingualtabletten, Rektalzapfchen oder Vaginalzapfchen 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 IC_{50} , EC_{50} der Verbindung, der biologischen Halbwertszeit der Verbindung, dem Alter, Größe und Gewicht des Patienten und die mit dem Patienten verbundene Erkrankung oder Störung. Die Wichtigkeit dieser und anderer zu erwägender Faktoren 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. 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:S483, 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 μ M 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 $CaCl_2$ und 1 mM $MgCl_2$ 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.

Tabelle I

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

Verbindung	EC ₅₀ (nM)
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)-ethylaminhydrochlorid

[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 vermindertem 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)-ethylaminhydrochlorid

[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)-Naphthyl-1-ethylamin (2,0 g,

11,2 mmol), $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (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 mit EtOH, 3 × 20 ml) wurde zugegeben und das Gemisch wurde bei 50 psig, 25°C für 4 Std. hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert (Celite/Glasfritte), der Katalysator wurde gewaschen (EtOH, 20 ml) und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, was das Rohprodukt lieferte. Diese Substanz wurde durch Kieselgelchromatographie (Elution mit 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)-Naphthyl-1-ethylamin in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 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-methylpropio-phenon (5,7 g, 31,7 mmol), (R)-Naphthyl-1-ethylamin (5,2 ml, 31,7 mmol), $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (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 mit 10:1, Hexan/EtOAc) gereinigt. Die freie Base wurde in ihr Hydrochloridsalz überführt, was 0,50 g (4%) eines weißen Feststoffs lieferte.

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 Methylmagnesiumbromid umgesetzt, was sein Phenylethanolderivat lieferte. Dieser Alkohol wurde dann in der üblichen Weise mit Pyridiniumchlorchromat (PCC) zu dem korrespondierenden Keton oxidiert. Dieses Keton wurde anschließend mit (R)-Naphthyl-1-ethylamin in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ umgesetzt, was das Imin lieferte. Dieses Imin 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-methoxyaceto-phenon (3,0 g, 13,1 mmol), (R)-Naphthyl-1-ethylamin (2,1 ml, 13,1 mmol) und $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (4,7 ml, 15,7 mmol) in abs. EtOH (100 ml) mit Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindecaboxylat 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.

Beispiel 6: Synthese von 26H 26J, und

26J(R)-N-(3-Phenyl-2-propenyl)-1-(1-naphthyl)-ethylaminhydrochlorid, (R)-N-(2-Methyl-3-phenyl-2-propenyl)-1-(1-naphthyl)-ethylamin-hydrochlorid und (R)-N-(2-Methoxy-3-phenyl-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)-Naphthyl-1-ethylamin in Gegenwart von $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ 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 Massenspekttral-Daten wurden auf einem Hewlett-Packard 5890 Series II Gaschromatographen mit einem 5971 Series Massen-Selektivdetektor 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 ml/Min, Injektortemp. 250°C; Temp.-Programm 20°C/Min von 125 bis 325°C für 10 Min., dann konstant bei 325°C für 6 Min.].

TABELLE II

Verbindung	GC <i>rt</i>	<i>m/z</i>
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 Massenspekttral-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, Säulenl. D. 0,20 mm, 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.].

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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 (5), 64 (21), 63 (23), 51 (8).

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).

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).

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).

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).

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). 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).

Verbindung 27S, rt = 9,27', m/z (rel. Int.) 338 (M^+ , U), 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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

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).

Verbindung 28E, rt = 9,33', m/z (rel. Int.) 338 (M^+ , 2), 325 (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).

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).

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).

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).

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).

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).

Verbindung 28K, $r_t = 9,28'$, 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 i (31), 127 (31), 126 (8), 118 (7), 117 (14), 116 (8), 115 (41), 91 (12), 89 (9), 77 (7).

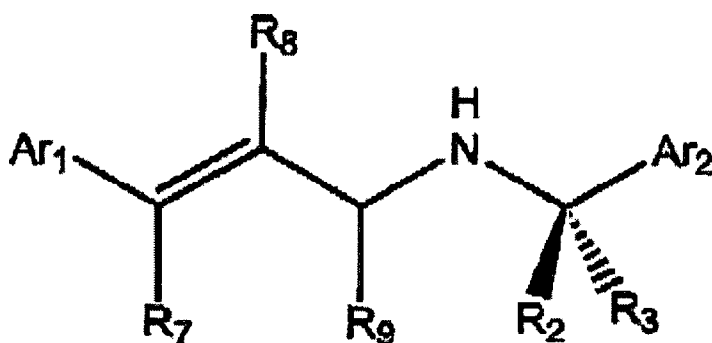
Verbindung 28L, $r_t = 7,41'$, m/z (rel. Int.) 319 (M^+ , 6), 318 (8), 159 (15), 147 (12), 146 (100), 132 (6), 131 (5), 130 (7), 119 (6), 117 (13), 115 (10), 109 (8), 105 (6), 104 (16), 103 (11), 91 (8), 78 (8), 77 (8), 42 (8).

Verbindung 28M, $r_t = 10,76'$, 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).

Verbindung 28N, $r_t = 7,40'$, 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. Einen Rezeptor für anorganische Ionen modulierende Verbindung der Formel:



wobei Ar_1 entweder optional substituiertes Naphthyl, optional substituiertes Phenyl oder ein optional substituiertes Arylringsystem mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem ausgewählt sind und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, ist, wobei bis zu 5 Substituenten vorhanden sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy, Haloalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, Acetoxy, Benzyl, Benzyloxy, α,α,α -Dimethylbenzyl, NO_2 , CHO, $CH_3CH(OH)$, $N(Alkyl)_2$ mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen pro Alkyl, Acetyl, OCH_2COOH und Ethylendioxy,

Ar_2 entweder optional substituiertes Naphthyl, optional substituiertes Phenyl oder ein optional substituiertes Arylringsystem mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem ausgewählt sind und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, ist, wobei bis zu 5 Substituenten vorhanden sein können und jeder Substituent unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus: Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy, Haloalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, OCH_2COOH , Ethylendioxy und Acetoxy,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind, R_7 Wasserstoff ist,

R_8 entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist,

R_9 entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist,

und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon,

mit der Maßgabe, daß, wenn Ar_1 entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy, Haloalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN, Acetoxy, Benzyl, Benzyloxy, α,α -Dimethylbenzyl, NO_2 , CHO, $CH_3CH(OH)$, $N(CH_3)_2$, Acetyl, Ethylendioxy, und

Ar_2 entweder Naphthyl oder Phenyl ist, optional substituiert mit 0 bis 5 Substituenten, jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Thioalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methylendioxy, Haloalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Haloalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, OH, CH_2OH , $CONH_2$, CN und Acetoxy,

R₇ Wasserstoff ist,
 R₈ Wasserstoff oder Methyl ist,
 R₉ Wasserstoff oder Methyl ist und
 wenigstens einer von R₂ und R₃ Methyl ist, dann d
 er andere von R₂ und R₃ nicht Wasserstoff ist,
 mit der weiteren Maßgabe, daß, wenn Ar₁ unsubstituiertes Phenyl ist, Ar₂ unsubstituiertes α-Naphthyl ist, R₂,
 R₃, R₇ und R₈ Wasserstoff sind, dann R₉ etwas anders als Wasserstoff ist,
 wobei die Verbindung eine Ionen nachahmende Verbindung ist, die eine oder mehrere Aktivitäten von Rezeptoren für anorganische Ionen moduliert.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei
 Ar₁ das optional substituierte Arylringsystem mit 1 bis 3 Heteroatomen, die unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff als Ringatome in einem heteroaromatischen Ringsystem ausgewählt sind und wobei die restlichen Ringatome Kohlenstoffatome sind, ist,
 R₂ und R₃ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind, mit der Maßgabe, daß wenigstens einer von R₂ und R₃ nicht Wasserstoff ist,
 R₇ Wasserstoff ist,
 R₈ Wasserstoff ist und
 R₉ entweder Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist,
 wobei die Verbindung ein Calcimimetikum ist, das eine oder mehrere Calciumrezeptoraktivitäten moduliert.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei R₂ nicht Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei R₂ und R₃ beide Methyl sind.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R₃ Wasserstoff ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R₉ Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei das Alkyl R₉ mehr als ein Kohlenstoffatom hat.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R₉ Wasserstoff ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei Ar₂ ein substituiertes Phenyl ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei das substituierte Phenyl Ar₂ einen bis vier unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten hat, mit der Maßgabe, daß wenigstens ein Substituent an der meta-Position lokalisiert ist.

11. Verbindung nach Anspruch 9, wobei das substituierte Phenyl Ar₂ 1 bis 4 Substituenten hat, die jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus: Isopropyl, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃.

12. Verbindung nach Anspruch 9, wobei das substituierte Phenyl Ar₂ 1 bis 4 Substituenten hat, die jeweils unabhängig voneinander aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus: Isopropyl, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃, mit der Maßgabe, daß wenigstens ein Substituent an der meta-Position lokalisiert ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei Ar₂ ein optional substituiertes Naphthyl ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei Ar₂ ein unsubstituiertes Naphthyl ist.

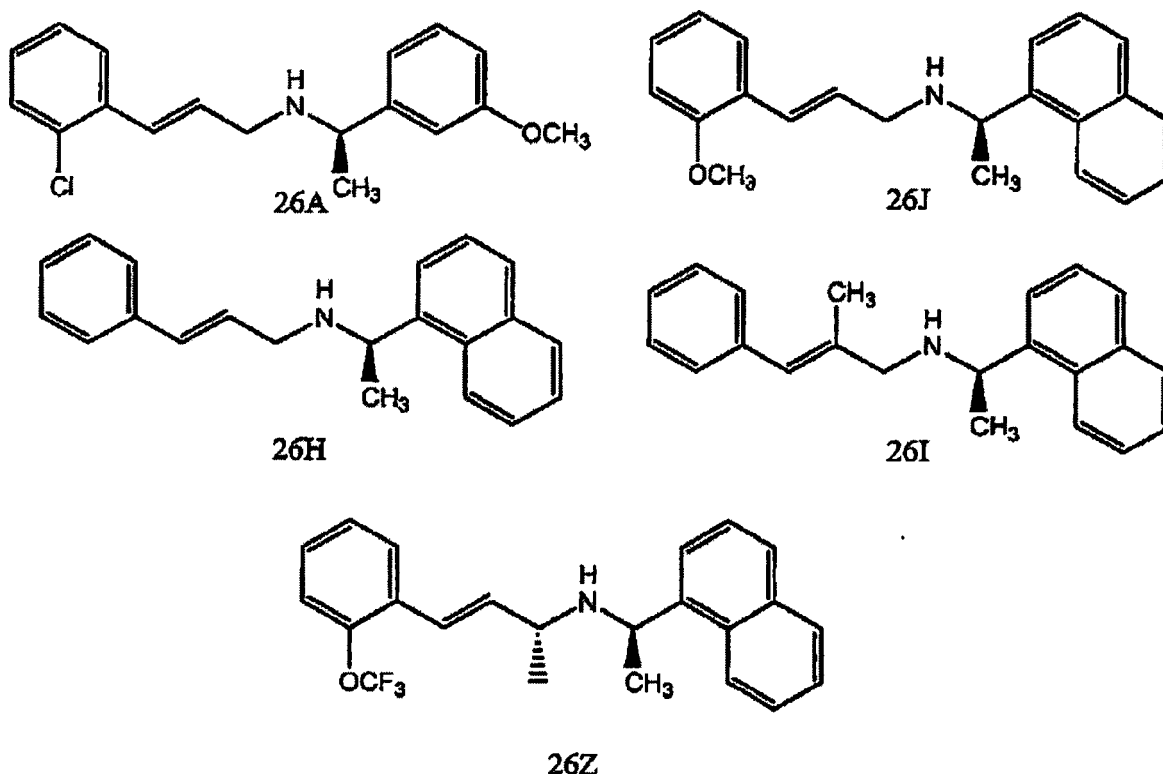
15. Verbindung nach Anspruch 13, wobei Ar₂ ein substituiertes Naphthyl ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei das substituierte Naphthyl Ar₂ 1 bis 4 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten hat.

17. Verbindung nach Anspruch 16, wobei das substituierte Naphthyl Ar₂ 1 bis 4 unabhängig voneinander ausgewählte Substituenten hat, die jeweils aus der Gruppe ausgewählt sind, bestehend aus: Isopropyl, CH₃O, CH₃S, CF₃O, Br, I, Cl, F, CF₃ und CH₃.

18. Verbindung nach Anspruch 8, wobei das substituierte Naphthyl Ar_2 1 Substituenten hat, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus: Isopropyl, CH_3O , CH_3S , CF_3O , Br, I, Cl, F, CF_3 und CH_3 .

19. Auf einen Calciumrezeptor aktive Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon.

20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei die Verbindung 26A ist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche die Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 und einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfaßt.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 zur Verwendung als ein Medikament.

23. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Erkrankung, die entweder durch eine der beiden oder beide der folgenden gekennzeichnet ist: (1) eine abnormale Calcium-Homöostase und (2) eine abnormale Menge eines extrazellulären oder intrazellulären Botenstoffs, dessen Produktion durch die Calciumrezeptoraktivität beeinflusst werden kann.

24. Verwendung nach Anspruch 23, wobei die Erkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus, Paget'scher Krankheit, Hyperkalziämie malignität, Osteoporose, Bluthochdruck und renaler Osteodystrophie.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei die Erkrankung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus.

26. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 bei der Herstellung eines Medikaments zur Absenkung des Serum-PTH in einem Patienten.

27. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Serum-PTH-Spiegel auf ein Maß abgesenkt wird, welches ausreicht, um eine Abnahme von Ca^{2+} im Plasma zu bewirken.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen