



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 696 27 852 T2 2004.02.26

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 831 799 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 696 27 852.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US96/10201

(96) Europäisches Aktenzeichen: 96 918 477.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 96/040097

(86) PCT-Anmeldetag: 07.06.1996

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.12.1996

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.04.1998

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 02.05.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 26.02.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/135

A61K 31/155, A61K 31/165, A61K 31/40,
A61K 31/38, A61K 31/44, A61K 31/445

(30) Unionspriorität:

485038 07.06.1995 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

MUELLER, L., Alan, Salt Lake City, US; MOE, T.,
Scott, Salt Lake City, US; BALANDRIN, F., Manuel,
Sandy, US; DELMAR, G., Eric, Salt Lake City, US;
VANWAGENEN, C., Bradford, Salt Lake City, US;
ARTMAN, D., Linda, Salt Lake City, US;
BARMORE, M., Robert, Salt Lake City, US; SMITH,
L., Daryl, Murray, US

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN, DIE AN EINER NEUEN STELLE AUF REZEPTOR-STIMULIERTEN KALZIUMKA-
NÄLEN WIRKSAM SIND, VERWENDBAR ZUR BEHANDLUNG VON NEUROLOGISCHEN KRANKHEITEN

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 eingeleitet, 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**Fachgebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als neuroprotektive Mittel, Antikonvulsiva, Anxiolytika, Analgetika, Muskelrelaxanzien oder Adjuvanzien bei Allgemeinanästhesien eingesetzt werden können. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung solcher Verbindungen für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Störungen und Krankheiten, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf globalen und fokalen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, durch Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, wie bei Herzstillstand oder Distress des Neugeborenen, Epilepsie, Angst und neurodegenerative Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit oder amyotrophische Lateralsklerose (ALS).

Stand der Technik

[0002] Im Folgenden wird der Stand der Technik beschrieben.

[0003] Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter im Gehirn von Säugetieren. Glutamat bindet an einen oder mehrere Glutamat-Rezeptoren oder interagiert damit, wobei diese Rezeptoren pharmakologisch in mehrere Subtypen differenziert werden können. Im Zentralnervensystem (ZNS) der Säugetiere gibt es drei wichtige Subtypen von ionotropen Glutamat-Rezeptoren, diese sind durch die selektiven Agonisten N-Methyl-D-aspartat (NMDA), Kainat (KA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure (AMPA) pharmakologisch definiert. Der NMDA-Rezeptor wurde mit den verschiedensten neurologischen Störungen in Verbindung gebracht, umfassend Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, Epilepsie, Angst und neurodegenerative Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit (Watkins und Collingridge, "The NMDA Receptor", Oxford: IRL Press, 1989). Außerdem wurde eine Rolle für NMDA-Rezeptoren in der Schmerzempfindung und Analgesie postuliert (Dickenson, „A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 307, 1990). Kürzlich wurden AMPA-Rezeptoren gründlich auf ihre mögliche Beteiligung an solchen neurologischen Störungen untersucht (Fisher und Bogousslavsky, „Evolving toward effective therapy for acute ischemic stroke“; J. Am. Med. Assoc. 270: 360, 1993; Yamaguchi et al., „Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: Comparison of GYKI 52466 and NBQX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models“; Epilepsy Res. 15: 179, 1993).

[0004] Wenn der NMDA-Rezeptor durch Glutamat, den endogenen Neurotransmitter, aktiviert wird, lässt er das Einströmen von extrazellulärem Calcium (Ca^{2+}) und Natrium (Na^+) durch einen assoziierten Ionenkanal zu. Der NMDA-Rezeptor erlaubt deutlich mehr Einströmen von Ca^{2+} als Kainat- oder AMPA-Rezeptoren (vgl. jedoch nachstehend) und stellt ein Beispiel eines Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanals dar. Normalerweise ist der Kanal nur kurz geöffnet, so dass eine örtliche und vorübergehende Zunahme der Konzentration des intrazellulären Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) zustande kommt, die ihrerseits die funktionelle Aktivität der Zelle verändert. Jedoch sind längere Anstiege des $[Ca^{2+}]_i$, die aus einer chronischen Stimulation des NMDA-Rezeptors resultieren, für die Zelle toxisch und führen zum Absterben der Zelle. Die chronische Erhöhung des $[Ca^{2+}]_i$, die durch die Stimulation von NMDA-Rezeptoren zustande kommt, soll eine grundlegende Ursache der Nervendegeneration nach einem Schlaganfall sein (Choi, „Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system“; Neuron 1: 623, 1988). Außerdem soll die Überstimulation von NMDA-Rezeptoren an der Pathogenese von einigen Formen der Epilepsie (Dingledine et al., „Excitatory amino acid receptors in epilepsy“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 334, 1990), Angst (Wiley und Balster, „Preclinical evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists for antianxiety effects: A review“; in: „Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands: Mechanisms for Neuromodulation and Neuroprotection?“; NPP Books, Ann Arbor, Michigan, S. 801-815, 1992), neurodegenerativen Krankheiten (Meldrum und Garthwaite, „Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 379, 1990) und Zuständen mit einem verstärken Schmerzempfinden beteiligt sein (Dickenson, „A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 307, 1990).

[0005] Die Aktivität des NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplexes wird durch die verschiedensten modulatorischen Orte reguliert, die durch selektive Antagonisten angesprochen werden können. Kompetitive Antagonisten, wie das Phosphonat AP5, wirken an der Glutamat-Bindungsstelle, wohingegen nicht-kompetitive Antagonisten, wie Phencyclidin (PCP), MK-801 oder Magnesium (Mg^{2+}), innerhalb des assoziierten Ionenkanals wirken (Ionophor). Es gibt auch eine Glycin-Bindungsstelle, die durch Verbindungen, wie 7-Chlorkynurensäure, selektiv blockiert werden kann. Es gibt Hinweise darauf, dass Glycin als ein Co-Agonist wirkt, so dass sowohl Glutamat als auch Glycin erforderlich sind, um die durch den NMDA-Rezeptor vermittelten Antworten vollständig hervorzurufen. Andere mögliche Orte für die Modulation der NMDA-Rezeptor-Funktion umfassen eine Zink- (Zn^{2+} -) Bindungsstelle und eine Sigma-Ligand-Bindungsstelle. Außerdem wird angenommen, dass endogene Polyamine, wie Spermin, an eine spezifische Stelle binden und so die Funktion des NMDA-Rezeptors potenzieren (Ransom und Stec, "Cooperative modulation of [3H]MK-801 binding to the NMDA receptor-ion

channel complex by glutamate, glycine and polyamines"; J. Neurochem. 51: 830, 1988). Der potenzierende Effekt der Polyamine auf die Funktion des NMDA-Rezeptors kann über einen spezifischen Rezeptorbereich für Polyamine vermittelt werden; Polyamine wurden beschrieben, die eine Agonist-, Antagonist und umgekehrte Agonist-Aktivität zeigen (Reynolds, "Arcaine is a competitive antagonist of the polyamine site on the NMDA receptor"; Europ. J. Pharmacol. 177: 215, 1990; Williams et al., "Characterization of polyamines having agonist, antagonist and inverse agonist effects at the polyamine recognition site of the NMDA receptor"; Neuron 5: 199, 1990). Weiterhin haben Radioligand-Bindungsstudien gezeigt, dass höhere Konzentrationen von Polyaminen die Funktion des NMDA-Rezeptors hemmen (Reynolds und Miller, "Ifenprodil is a novel type of NMDA receptor antagonist: Interaction with polyamines"; Molec. Pharmacol. 36: 758, 1989; Williams et al., "Effects of polyamines on the binding of [³H]MK-801 to the NMDA receptor: Pharmacological evidence for the existence of a polyamine recognition site"; Molec. Pharmacol. 36: 575, 1989; Sacaan und Johnson, Characterization of the stimulatory and inhibitory effects of polyamines on [³H]TCP binding to the NMDA receptor-ionophore complex"; Molec. Pharmacol. 37: 572, 1990). Diese Hemmwirkung von Polyaminen auf NMDA-Rezeptoren ist möglicherweise eine unspezifische Wirkung (d. h. sie wird nicht über den Polyamin-Rezeptor vermittelt), denn elektrophysiologische Patch-Clamp-Studien haben gezeigt, dass diese Hemmung durch Verbindungen zustande gebracht wird, von denen früher gezeigt wurde, dass sie am Polyamin-Rezeptor entweder als Agonisten oder als Antagonisten wirken (Donevan et al., "Arcaine blocks N-methyl-D-aspartate receptor responses by an open channel mechanism: Whole-cell and single-channel recording studies in cultured hippocampal neurons"; Molec. Pharmacol. 41: 727, 1992; Rock und Macdonald, „Spermine and related polyamines produce a voltage-dependent reduction of NMDA receptor single-channel conductance"; Molec. Pharmacol. 42: 157, 1992).

[0006] Kürzliche Untersuchungen haben die molekulare Vielseitigkeit von Gutamat-Rezeptoren gezeigt (Übersicht von Nakanishi, „Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function"; Science 258: 597, 1992). Bisher wurden mindestens fünf verschiedene NMDA-Rezeptor-Untereinheiten identifiziert (NMDAR1 und NMDAR2A bis NMDAR2D), die jeweils durch ein eigenes Gen codiert werden. Außerdem entstehen beim NMDAR1 durch ein alternatives Spleißen mindestens sechs weitere Isoformen. Es zeigte sich, dass NMDAR1 eine erforderliche Untereinheit ist und dass die Kombination von NMDAR1 mit verschiedenen Mitgliedern des NMDAR2 den vollständig funktionellen NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex erzeugt. Der NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex kann somit als eine heterooligomere Struktur definiert werden, die mindestens aus NMDAR1- und NMDAR2-Untereinheiten zusammengesetzt ist; wobei das Vorliegen von weiteren, bis jetzt noch nicht entdeckten Untereinheiten durch diese Definition nicht ausgeschlossen wird. Es wurde gezeigt, dass NMDAR1 Bindungsstellen für Glutamat, Glycin, Mg²⁺, MK-801 und Zn²⁺ besitzt. Die Bindungsstellen für Sigma-Liganden und Polyamine wurden bisher auf NMDA-Rezeptor-Untereinheiten noch nicht lokalisiert, obwohl kürzlich berichtet wurde, dass Ifenprodil an der NMDAR2B-Untereinheit stärker wirkt als an der NMDAR2A-Untereinheit (Williams, Ifenprodil discriminates subtypes of the N-methyl-D-aspartate receptor: Selectivity and mechanisms at recombinant heteromeric receptors"; Mol. Pharmacol. 44: 851, 1993).

[0007] Weiterhin wurden mehrere verschiedene Subtypen von AMPA- und Kainat-Rezeptoren cloniert (Übersicht von Nakanishi, "Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function"; Science 258: 597, 1992). Von besonderer Relevanz sind die AMPA-Rezeptoren, die mit GluR1, GluR2, GluR3 und GluR4 bezeichnet werden (sie werden auch GluRA bis GluRD genannt), von denen jeder in einer von zwei Formen vorliegt, die als Flip und Flop bezeichnet werden und durch ein alternatives RNA-Spleißen entstehen. GluR1, GluR3 und GluR4 sind, wenn sie als homomere oder heteromere Rezeptoren exprimiert werden, für Ca²⁺ durchlässig und stellen deshalb Beispiele von Rezeptor-gesteuerten Ca²⁺-Kanälen dar. Die Expression von GluR2 alleine oder in Kombination mit den anderen Untereinheiten bringt einen Rezeptor hervor, der größtenteils undurchlässig für Ca²⁺ ist. Da die meisten nativen AMPA-Rezeptoren, die in situ untersucht wurden, nicht Ca²⁺-durchlässig sind (vorstehend erläutert), geht man davon aus, dass solche Rezeptoren in situ zumindest eine GluR2-Einheit besitzen.

[0008] Weiterhin gibt es die Hypothese, dass die GluR2-Untereinheit eine andere Funktion ausübt, und zwar aufgrund der Tatsache, dass sie innerhalb der mutmaßlichen porenbildenden Transmembranregion II einen Argininrest enthält; GluR1, GluR3 und GluR4 enthalten alle einen Glutaminrest in dieser kritischen Region (die als Q/R-Bereich bezeichnet wird, wobei Q und R die Einzel-Buchstaben-Bezeichnungen für Glutamin bzw. Arginin sind). Die Aktivität des AMPA-Rezeptors wird durch verschiedene modulatorische Orte reguliert, die durch selektive Antagonisten angesprochen werden können (Honore et al., „Quinoxalinediones: Potent competitive non-NMDA glutamate receptor antagonists"; Science 241: 701, 1988; Donevan und Rogawski, „GYKI 52466, a 2,3-benzodiazepine, is a highly selective, noncompetitive antagonist of AMPA/kainate receptor responses"; Neuron 10: 51, 1993). Kompetitive Antagonisten, wie NBQX, wirken an der Glutamat-Bindungsstelle, wohingegen Verbindungen, wie GYKI 52466, nicht-kompetitiv an einem assoziierten allosterischen Ort wirken.

[0009] Von Verbindungen, die am NMDA-Rezeptor als kompetitive oder nichtkompetitive Antagonisten wirken, wird berichtet, dass ihre Wirkung darin besteht, dass sie das Absterben von Nervenzellen verhindern, und

zwar in verschiedenen *in vitro*-Neurotoxizitäts-Tests (Meldrum und Garthwaite, „Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 379, 1990) und in *in vivo*-Modellen des Schlaganfalls (Scatton, „Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists in ischemic cerebrovascular disease“; in: „Drug strategies in the prevention and treatment of stroke“, IBC Technical Services Ltd., 1990). Solche Verbindungen sind auch wirksame Antikonvulsiva (Meldrum, „Excitatory amino acid neurotransmission in epilepsy and anticonvulsant therapy“; in: „Excitatory Amino Acids“; Meldrum, Moroni, Simon und Woods, (Hrsg.), New York: Raven Press, S. 655, 1991), Anxiolytika (Wiley und Balster, „Preclinical evaluation of N-methyl-D-aspartate antagonists for antianxiety effects: A review“; in: „Multiple sigma and PCP receptor ligands: Mechanisms for neuromodulation and neuroprotection?“; NPP Books, Ann Arbor, Michigan, S. 801–815, 1992) und Analgetika (Dickenson, „A cure for wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 307, 1990), außerdem lindem bestimmte NMDA-Rezeptor-Antagonisten möglicherweise die bei der Alzheimer-Krankheit auftretende Demenz (Hughes, „Merz novel approach to the treatment of dementia“; Script Nr. 1666: 24, 1991).

[0010] Genauso wurden AMPA-Rezeptor-Antagonisten intensiv untersucht, ob sie als mögliche Arzneimittel zur Behandlung solcher neurologischen Störungen und Krankheiten geeignet sind. Für AMPA-Rezeptor-Antagonisten wurde gezeigt, dass sie eine neuroprotektive (Fisher und Bogousslavsky, „Evolving toward effective therapy for acute ischemic stroke“; J. Amer. Med. Assoc. 270: 360, 1993) und eine antikonvulsive Aktivität besitzen (Yamaguchi et al., „Anticonvulsant activity of AMPA/kainate antagonists: Comparison of GYKI 52466 and NBQX in maximal electroshock and chemoconvulsant seizure models“; Epilepsy Res. 15: 179, 1993), dies wurde in Tiermodellen des ischämischen Schlaganfalls bzw. der Epilepsie gezeigt.

[0011] Der nikotinische cholinerge Rezeptor, der im ZNS der Säugetiere vorliegt, ist ein weiteres Beispiel eines Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanals (Deneris et al., „Pharmacological and functional diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors“; Trends Pharmacol. Sci 12: 34, 1991). Mehrere verschiedene Rezeptor-Untereinheiten wurden cloniert, und diese Untereinheiten können z. B. in *Xenopus*-Eizellen exprimiert werden, wodurch funktionelle Rezeptoren mit ihren assoziierten Kationen-Kanälen hergestellt werden. Es gibt die Hypothese, dass solche Rezeptorlonophor-Komplexe heteropentamere Strukturen sind. Die mögliche Rolle von nikotinischen Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen in der Pathologie von neurologischen Störungen und Krankheiten, wie des ischämischen Schlaganfalls, der Epilepsie und von neurodegenerativen Krankheiten, war bisher noch größtenteils ungeklärt.

[0012] Kürzlich wurde gezeigt, dass bestimmte Spinnen- und Wespengifte Arylalkylamin-Toxine enthalten (die auch Polyamin-Toxine, Arylamin-Toxine, Acylpolyamin-Toxine oder Polyaminamid-Toxine genannt werden), die eine Aktivität gegen Glutamat-Rezeptoren im Säuger-ZNS zeigen (Übersicht von Jackson und Usherwood, „Spider toxins as tools for dissecting elements of excitatory amino acid transmission“; Trends Neurosci. 11: 278, 1988; Jackson und Parks, „Spider Toxins: Recent applications in neurobiology“; Annu. Rev. Neurosci. 12: 405, 1989; Saccomano et al., „Polyamine spider toxins: Unique pharmacological tools“; Annu. Rep. Med. Chem. 24: 287, 1989; Usherwood und Blagbrough, „Spider toxins affecting glutamate receptors: Polyamines in therapeutic neurochemistry“; Pharmacol. Therap. 52: 245, 1991; Kawai, „Neuroactive toxins of spider venoms“; J. Toxicol. Toxin Rev. 10: 131, 1991). Über Arylalkylamin-Toxine wurde anfangs berichtet, dass sie selektive Antagonisten der AMPA/Kainat-Subtypen der Glutamat-Rezeptoren im Säuger-ZNS sind (Kawai et al., „Effect of a spider toxin on glutaminergic synapses in the mammalian brain“; Biomed. Res. 3: 353, 1982; Saito et al., „Spider toxin (JSTX) blocks glutamate synapse in hippocampal pyramidal neurons“; Brain Res. 346: 397, 1985; Saito et al., „Effects of a spider toxin (JSTX) on hippocampal CA1 neurons in vitro“; Brain Res. 481: 16, 1989; Akaike et al., „Spider toxin blocks excitatory amino acid responses in isolated hippocampal pyramidal neurons“; Neurosci. Lett. 79: 326, 1987; Ashe et al., „Angiotoxin-636 blocks excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons“; Brain Res. 480: 234, 1989; Jones et al., „Philanthotoxin blocks quisqualate-induced, AMPA-induced and kainate-induced, but not NMDA-induced excitation of rat brainstem neurones in vivo“; Br. J. Pharmacol. 101: 968, 1990). Anschließende Untersuchungen haben gezeigt, dass bestimmte Arylalkylamin-Toxine zwar an verschiedenen Glutamat-Rezeptoren weder wirksam noch selektiv sind, dass andere Arylalkylamine jedoch sowohl sehr wirksam als auch selektiv sind, wobei sie die Antworten antagonisieren, die durch die Aktivierung des NMDA-Rezeptors im Säuger-ZNS vermittelt werden (Mueller et al., „Effects of polyamine spider toxins on NMDA receptor-mediated transmission in rat hippocampus in vitro“; Soc. Neurosci. Abst. 15: 945, 1989; Mueller et al., „Arylamine spider toxins antagonize NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampal slices“; Synapse 9: 244, 1991; Parks et al., „Polyamine spider toxins block NMDA receptor-mediated increases in cytosolic calcium in cerebellar granule neurons“; Soc. Neurosci. Abst. 15: 1169, 1989; Parks et al., „Arylamine toxins from funnel-web spider (*Agelenopsis aperta*) venom antagonize N-methyl-D-aspartate receptor function in mammalian brain“; J. Biol. Chem. 266: 21523, 1991; Priestley et al., „Antagonism of responses to excitatory amino acids on rat cortical neurones by the spider toxin, Argiotoxin-636“; Br. J. Pharmacol. 97: 1315, 1989; Draguhn et al., „Argiotoxin-636 inhibits NMDA-activated ion channels expressed in *Xenopus* oocytes“; Neurosci. Lett. 132: 187, 1991; Kiskin et al., „A highly potent and selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonist from the venom of the *Agelenopsis aperta* spider“;

Neuroscience 51: 11, 1992; Brackley et al., „Selective antagonism of native and cloned kainate and NMDA receptors by polyamine-containing toxins“; J. Pharmacol. Exp. Therap. 266: 1573, 1993; Williams, „Effects of Agelenopsis aperta toxins on the N-methyl-D-aspartate receptor: Polyamine-like and high-affinity antagonist actions“; J. Pharmacol. Exp. Therap. 266: 231, 1993). Außerdem wurde die Hemmung von nikotinischen cholinergen Rezeptoren durch das Arylalkylamin-Toxin Philanthotoxin beschrieben (Rozental et al., „Allosteric inhibition of nicotinic acetylcholine receptors of vertebrates and insects by Philanthotoxin“; J. Pharmacol. Exp. Therap. 249: 123, 1989).

[0013] Parks et al. („Acrylamine toxins from funnel-web spider (Agelenopsis aperta) venom antagonize N-methyl-D-aspartate receptor function in mammalian brain“; J. Biol. Chem. 266: 21523, 1991) beschreiben Arylalkylamin-Spinnentoxine (α -Agatoxine), die die Funktion des NMDA-Rezeptors im Säger-Gehirn antagonisieren. Die Autoren diskutieren den Wirkmechanismus von Arylalkylamin-Toxinen und zeigen, dass ein NMDA-Rezeptor-gesteuerter Ionenkanal der mögliche Wirkort der α -Agatoxine und mit größter Wahrscheinlichkeit anderer Spinnengift-Arylalkylamine ist. Sie stellen Folgendes fest: „Die Entdeckung, dass endogene Polyamine im Gehirn von Wirbeltieren die Funktion von NMDA-Rezeptoren regulieren, legt nahe, dass die Arylamin-Toxine ihren Antagonismus möglicherweise über eine Polyamin-Bindungsstelle auf Glutamat-Rezeptoren erzeugen. Brackley et al. untersuchten die Effekte von Spermin und Philanthotoxin 433 auf die Reaktionen, die durch Anwendung von erregenden Aminosäuren in Xenopus-Eizellen hervorgerufen wurden, denen mRNA aus Ratten- oder Hühner-Gehirn injiziert worden war. Diese Autoren berichteten, dass sowohl Spermin als auch Philanthotoxin bei Konzentrationen, die unter denjenigen liegen, die die Funktion des Glutamat-Rezeptors antagonisieren, die Effekte von erregenden Aminosäuren und einigen anderen Neurotransmittern potenzieren. Aufgrund dieser und anderer Ergebnisse folgerten Brackley et al., dass die Arylamin-Toxine möglicherweise, indem sie an die Membranen von erregbaren Zellen binden, die Fluidität der Membran verringern und die Funktion des Rezeptors verändern. Die Gültigkeit dieser faszinierenden Idee bezüglich der Funktion des NMDA-Rezeptors wird durch zwei kürzlich durchgeführte Bindungsstudien nicht besonders unterstützt. Reynolds berichtete, dass Argiotoxin 636 die Bindung von [3 H]MK-801 an Membranen des Rattengehirns in einer Weise hemmt, die gegenüber Glutamat, Glycin oder Spermidin unempfindlich ist. Dieser Autor folgerte hieraus, dass Argiotoxin 636 einen neuen inhibitorischen Effekt auf den NMDA-Rezeptor-Komplex ausübt, indem es an eine der Mg²⁺-Stellen bindet, die innerhalb des durch NMDA versperrten Ionenkanals liegen. Auch die von Williams et al. angegebenen Bindungsdaten sprechen für die Folgerung, dass Argiotoxin 636 nicht hauptsächlich auf den Polyaminmodulatorischen Ort auf dem NMDA-Rezeptor wirkt, sondern dass es eher direkt angreift, wodurch eine aktivitätsabhängige Blockierung des Ionenkanals erzeugt wird. Es ist bereits bekannt, dass Verbindungen wie Phencyclidin und Ketamin die Ionenkanäle blockieren können, die sowohl mit Glutamat-Rezeptoren des Arthropoden-Muskels als auch mit NMDA-Rezeptor des Säugers assoziiert sind. Somit scheint es möglich zu sein, dass Glutamat-Rezeptoren von Vertebraten und Invertebraten gemeinsame zusätzliche Bindungsstellen für allosterische Modulatoren der Rezeptorfunktion aufweisen, vielleicht im Zusammenhang mit Bindungsstellen für zweiwertige Kationen. Natürlich sind noch weitere umfangreiche Untersuchungen erforderlich, um zu klären, ob die Arylamine eine solche neue regulatorische Stelle definieren.“ Usherwood und Blagbrough („Spider toxins affecting glutamate receptors: Polyamines in therapeutic neurochemistry“; Pharmacol. Therap. 52: 245, 1991) beschreiben eine vorgeschlagene intrazelluläre Bindungsstelle für Arylalkylamin-Toxine (Polyaminamid-Toxine), die innerhalb des Membranpotentialfelds liegt, das als das QUIS-R-Kanal-Selektivitätsfilter bezeichnet wird. Die Autoren postulieren, dass die Bindungsstelle für Polyaminamid-Toxine möglicherweise nahe beim inneren Eingang des durch den QUIS-R verschlossenen Kanals des Heuschrecken-Muskels liegt. Die Autoren stellen außerdem fest, dass ein solches Toxin, Argiotoxin-636, den NMDA-Rezeptor in gezüchteten Cortexneuronen der Ratte selektiv antagonisiert.

[0014] Gullak et al. („CNS binding sites of the novel NMDA antagonist Arg-636“; Soc. Neurosci. Abst. 15: 1168, 1989) beschreiben Argiotoxin-636 (Arg-636) als eine Polyamin- (Arylalkylamin-) Toxinkomponente eines Spinnengiftes. Dieses Toxin soll die durch NMDA induzierte Erhöhung von cGMP in nicht-kompetitiver Weise blockieren. Die Autoren stellen fest, dass

[0015] $^{[125]\text{I}}\text{Arg-636}$ an Vorderhimmembranen der Ratte mit K_d - und B_{max} -Werten von 11,25 μM und 28,95 pmol/mg Protein band (80% spezifisch). Die Fähigkeit anderer bekannter Polyamine und kürzlich entdeckter Polyamine aus Agelenopsis aperta, die Bindung zu hemmen, entsprach der Neuroaktivität als funktionelle NMDA-Antagonisten. Keine anderen getesteten Verbindungen waren in der Lage, die spezifische Bindung zu blockieren.“ Die Autoren stellten sodann fest, dass Polyamine (Arylalkylamine) möglicherweise Reaktionen auf NMDA antagonisieren, indem sie mit Ionenkanälen der Membran interagieren.

[0016] Seymour und Mena („In vivo NMDA antagonist activity of the Polyamine spider venom component, argiotoxin-636“; Soc. Neurosci. Abst. 15: 1168, 1989) beschreiben Untersuchungen, die zeigen sollen, dass Argiotoxin-636 in Dosierungen, die bei DBA/2-Mäusen gegen audiogene epileptische Anfälle wirksam sind, keinen signifikanten Einfluss auf die lokomotorische Aktivität hat und dass es die durch NMDA induzierten epileptischen Anfälle mit einer minimalen wirksamen Dosis von 32 mg/kg, subkutan verabreicht (s. c.), signifikant antagonisiert.

[0017] Herold und Yaksh („Anesthesia and muscle relaxation with intrathecal injections of AR636 and AG489, two acylpolyamine spider toxins, in rats“; Anesthesiology 77: 507, 1992) beschreiben Studien, die zeigen sollen, dass das Arylalkylamin Argiotoxin-636 (AR636), nicht jedoch Agatoxin-489 (AG489), nach der intrathekalen Verabreichung bei Ratten eine Muskelrelaxation und Anästhesie erzeugen.

[0018] Williams („Effects of *Agelenopsis aperta* toxins on the N-methyl-D-aspartate receptor: Polyamine-like and high-affinity agonist actions“; J. Pharmacol. Exp. Therap. 266: 231, 1993) berichten, dass die α -Agatoxine (Arylalkylamine) Agel-489 und Agel-505 die Bindung von [3 H]MK-801 an NMDA-Rezeptoren auf Membranen, die aus Rattengehirn präpariert wurden, durch die Wirkung auf den stimulatorischen Polyamin-Rezeptor steigern; Polyamin-Rezeptor-Agonisten verhinderten die stimulatorischen Effekte von Agel-489 und Agel-505, und Polyamin-Rezeptor-Antagonisten hemmten die stimulatorische Wirkung von Agel-505. Höhere Konzentrationen von Agel-489 und Agel-505, sowie Argiotoxin-636 bei allen getesteten Konzentrationen, zeigten inhibitorische Effekte auf die Bindung von [3 H]MK-801. In Xenopus-Eizellen, an denen eine Spannung mit -70 mV angelegt wurde, hemmte Agel-505 die Reaktionen auf NMDA mit einem IC_{50} -Wert von 13 nM; diese Wirkung von Agel-505 trat bei Konzentrationen auf, die etwa 10 000-mal niedriger waren als diejenigen, die die Bindung von [3 H]MK-801 störten. Reaktionen auf Kainat wurden durch 30 nM Agel-505 nur um 11% gehemmt. Der Antagonismus von NMDA-induzierten Strömen durch Agel-505 war stark spannungsabhängig, dies ist mit einer blockierenden Wirkung des Toxins auf offene Kanäle vereinbar. Williams stellt Folgendes fest:

[0019] Obwohl α -Agatoxine an dem positiven allosterischen Polyamin-Ort auf dem NMDA-Rezeptor interagieren können, können die durch diese Wechselwirkung erzeugten stimulatorischen Effekte in Funktionstests aufgrund einer getrennten Wirkung der Toxine als nicht-kompetitive Antagonisten des Rezeptors mit hoher Affinität maskiert sein.“

[0020] Brackley et al. („Selective antagonism of native and cloned kainate and NMDA receptors by Polyamine-containing toxins, J. Pharmacol. Exp. Therap. 266: 157.3, 1993) berichten, dass die Polyamin-enthaltenden Toxine (Arylalkylamine) PhTX-343 (PhTX-343) und Argiotoxin-636 (Arg-636) in Xenopus-Eizellen, deren RNA aus dem Gehirn der Ratte injiziert worden war, einen reversiblen, nichtkompetitiven, teilweise spannungsabhängigen Antagonismus von Kainat- und NMDA-induzierten Strömen erzeugen. Für Arg-636 wurde gezeigt, dass es für NMDA-induzierte Antworten selektiv war ($IC_{50} = 0,04 \mu M$), im Vergleich zu Kainatinduzierten Antworten ($IC_{50} = 0,07 \mu M$), während PhTX-343 für Kainat-induzierte Antworten selektiv war ($IC_{50} = 0,12 \mu M$), im Vergleich zu NMDA-induzierten Antworten ($IC_{50} = 2,5 \mu M$). Arg-636 antagonisierte Antworten auf NMDA in Xenopus-Eizellen, die clonierte NMDAR1-Untereinheiten exprimierten, stärker ($IC_{50} = 0,09 \mu M$) als Antworten auf Kainat (in Eizellen, die entweder clonierte GluR1- ($IC_{50} = 3,4 \mu M$) oder GluR1+GluR2-Untereinheiten exprimierten ($IC_{50} = 300 \mu M$)). Andererseits war PhTX-343 beim Antagonisieren von NMDARI ($IC_{50} = 2,19 \mu M$) und von GluR1 ($IC_{50} = 2,8 \mu M$) genauso wirksam, jedoch viel weniger wirksam gegen GluR1+GluR1'-Untereinheiten ($IC_{50} = 270 \mu M$).

[0021] Raditsch et al. („Subunit-specific block of cloned NMDA receptors by argiotoxin-636“; FEBS Lett. 324: 63, 1993) berichten, dass Arg-636 die Antworten in Xenopus-Eizellen, die NMDAR1 + NMDAR2A-Untereinheiten ($IC_{50} = 9 \text{ nM}$) oder NMDARI + NMDAR2B-Untereinheiten exprimieren ($IC_{50} = 2,5 \text{ nM}$), stärker antagonisiert als in solchen, die NMDAR1 + NMDAR2C-Untereinheiten exprimieren ($IC_{50} = 460 \text{ nM}$), obwohl alle Rezeptoruntereinheiten in der mutmaßlichen porenbildenden Transmembranregion II (dem Q/R-Bereich wie vorstehend angegeben) einen Asparaginrest enthalten. Die Autoren stellen fest, dass der große Unterschied in der Empfindlichkeit gegenüber Arg-636 zwischen NMDAR1 + NMDAR2A- und NMDAR1 + NMDAR2C-Kanälen „durch andere strukturelle Determinanten vermittelt werden muss“.

[0022] Herlitz et al. („Argiotoxin detects molecular differences in AMPA receptor channels“; Neuron 10: 1131, 1993) berichten, dass Arg-636 Subtypen von AMPA-Rezeptoren in einer spannungs- und anwendungsabhängigen Weise antagonisiert, dies ist mit einer Blockade der offenen Kanäle vereinbar. Arg-636 antagonisiert kräftig Ca^{2+} -durchlässige AMPA-Rezeptoren, die aus GluRAi- ($K_i = 0,35 \mu M$), GluRCi- ($K_i = 0,23 \mu M$) oder GluRDi-Untereinheiten ($K_i = 0,43 \mu M$) bestehen, während es gegen Ca^{2+} -undurchlässige GluRBi-Untereinheiten in Konzentrationen von bis 13 μM im Wesentlichen unwirksam ist. Andere von diesen Forschern beschriebene Ergebnisse legen deutlich nahe, dass der Q/R-Bereich in der mutmaßlichen porenbildenden Transmembranregion II entscheidend wichtig ist, um die Arg-636-Wirksamkeit und Ca^{2+} -Permeabilität zu bestimmen.

[0023] Blaschke et al. („A single amino acid determines the subunit-specific spider toxin block of α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionate/kainate receptor channels“; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6528, 1993) berichten, dass das Arylalkylamin JSTX-3 Antworten auf Kainat in Xenopus-Eizellen kräftig antagonisiert, die GluR1- ($IC_{50} = 0,04 \mu M$) oder GluR3-Untereinheiten ($IC_{50} = 0,03 \mu M$) exprimieren, dass jedoch exprimierte Rezeptoren, in denen eine GluR2-Untereinheit vorliegt, durch das Toxin im Wesentlichen nicht beeinträchtigt werden. Untersuchungen mit positionsgerichteter Mutagenese weisen deutlich auf den Q/R-Bereich als wichtigsten Ort zum Beeinflussen der Wirksamkeit des Toxins hin.

[0024] Nakanishi et al. („Bioorganic studies of transmitter receptors with philanthotoxin analogs“; Pure Appl. Chem., im Druck) haben verschiedene hochwirksame photoaffinitätsmarkierte Philanthotoxin- (PhTX-) Analoga synthetisiert. Solche Analoga wurden an exprimierten nikotinischen cholinergen Rezeptoren als ein Modell-

system für Rezeptor-gesteuerte Calciumkanäle untersucht. Diese Forscher vermuten, dass diese PhTX-Analoga den Ionenkanal blockieren, indem der hydrophobe Kopfteil des Toxins an eine Stelle in der Nähe der cytoplasmatischen Oberfläche bindet, während der Polyamin-Schwanz sich von der cytoplasmatischen Stelle aus in den Ionenkanal erstreckt.

[0025] In US-A 4,018,895 werden Aryloxyphenylpropylamine beschrieben, die als Antidepressiva eingesetzt werden können, wobei der Phenylring nicht substituiert ist. US-A 5,281,624 betrifft N-Alkyl-3-phenyl-3(2-substituierte Phenoxy)propylamine, die zur Behandlung von neurologischen Störungen eingesetzt werden können, die mit einem Ungleichgewicht von Norepinephrin in Zusammenhang stehen.

[0026] EP-A 0 399 504 beschreibt Aryloxyphenylpropylamine, die zur Behandlung von Anoxie, Migräne, Ischämie, eines traumatischen Schadens und einer neurodegenerativen Krankheit eingesetzt werden können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0027] Der Anmelder hat festgestellt, dass vereinfachte Arylalkylamine (vgl. nachstehend) wirksame, nicht-kompetitive Antagonisten des NMDA-Rezeptorlonophor-Komplexes sind. Z.B. binden solche Verbindungen an die Stelle, die durch [³H]MK-801 markiert ist, in Konzentrationen, die im Bereich von etwa 1- bis 400-mal höher liegen als diejenigen, die eine durch den NMDA-Rezeptor vermittelte Funktion antagonisieren. Solche vereinfachten Arylalkylamine besitzen eine oder mehrere der folgenden zusätzlichen biologischen Eigenschaften: eine signifikante neuroprotektive Wirkung, eine signifikante antikonvulsive Wirkung, eine signifikante analgetische Wirkung, kein PCP-artiges stereotypisches Verhalten bei Nagetieren (Hyperenegbarkeit und Hin- und Herbewegen des Kopfes) bei wirksamen neuroprotektiven, antikonvulsiven und analgetischen Dosierungen, keine Generalisierung zu PCP in einem PCP-Unterscheidungstest bei wirksamen neuroprotektiven, antikonvulsiven und analgetischen Dosierungen, keine Neuronen-Vakuolisierung bei wirksamen neuroprotektiven, antikonvulsiven und analgetischen Dosierungen, eine signifikant geringer wirksame Aktivität gegen spannungsempfindliche Calciumkanäle und eine minimale blutdrucksenkende Wirkung bei wirksamen neuroprotektiven, antikonvulsiven und analgetischen Dosierungen. Solche Verbindungen hemmen jedoch in neuroprotektiven, antikonvulsiven und analgetischen Dosierungen möglicherweise die Induktion von LTP in Scheibchen des Ratten-Hippocampus und rufen möglicherweise eine Beeinträchtigung von Motoneuronen hervor.

[0028] Mit "neurologischer Störung oder Krankheit" ist eine Störung oder Krankheit des Nervensystems gemeint, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf globalen und fokalen ischämischen und hämonhagischen Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, Rückenmarksischämie, eine durch Ischämie oder Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, eine durch Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, wie bei Herzstillstand oder Distress des Neugeborenen, Epilepsie, Angst, neuropsychiatrische oder kognitive Defizite aufgrund einer Ischämie oder Hypoxie, wie sie häufig als Folge einer Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass auftreten, und neurodegenerative Krankheit. Mit "neurologischer Störung oder Krankheit" sind außerdem diejenigen Krankheitsstadien und -zustände gemeint, bei denen ein neuroprotektives Mittel, Antikonvulsivum, Anxiolytikum, Analgetikum, Muskelrelaxans und/oder Adjuvans bei einer Allgemeinanästhesie möglicherweise indiziert, geeignet, empfohlen oder vorgeschrieben ist.

[0029] Mit „neurodegenerativer Krankheit“ sind Krankheiten gemeint, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit oder amyotrophische Lateralsklerose (ALS).

[0030] Mit „neuroprotektivem Mittel“ ist eine Verbindung gemeint, die in der Lage ist, die Neuronenschädigung oder den Tod zu verhindern, die/der mit einer neurologischen Störung oder Krankheit einhergeht.

[0031] Mit „Antikonvulsivum“ ist eine Verbindung gemeint, die in der Lage ist, epileptische Krampfanfälle abzuschwächen, die durch Leiden ausgelöst werden, wie einfach-partielle Anfälle, komplex-partielle Anfälle, Status epilepticus, und durch ein Trauma induzierte Anfälle, wie sie nach einer Schädelverletzung, einschließlich Schädeloperation, auftreten.

[0032] Mit „Anxiolytikum“ ist eine Verbindung gemeint, die in der Lage ist, bei Zuständen der Zukunftsangst, Unsicherheit und Furcht, die charakteristisch für Angst sind, lösend zu wirken.

[0033] Mit „Analgetikum“ ist eine Verbindung gemeint, die in der Lage ist, Schmerzen zu lindern, indem sie die Wahrnehmung von Schmerzreizen verändert, ohne eine Anästhesie oder einen Bewusstseinsverlust hervorzurufen.

[0034] Mit „Muskelrelaxans“ ist eine Verbindung gemeint, die in der Lage ist, die Muskelspannung zu reduzieren.

[0035] Mit „Adjuvans bei der Allgemeinanästhesie“ ist eine Verbindung gemeint, die in Kombination mit Anästhetika eingesetzt werden kann, um den Verlust der Fähigkeit des Schmerzempfindens zusammen mit einem Bewusstseinsverlust hervorzurufen.

[0036] Mit „wirksam“ oder „aktiv“ ist gemeint, dass die Verbindung eine Wirkung auf die Rezeptor-gesteuerten Calciumkanäle, umfassend NMDA-Rezeptoren, Ca²⁺durchlässige AMPA-Rezeptoren und nikotinische cholinerge Rezeptoren, mit einem IC₅₀-Wert von weniger als 10 µM, stärker bevorzugt weniger als 100 nM und noch stärker bevorzugt weniger als 1 nM ausübt.

[0037] Mit „selektiv“ ist gemeint, dass die Verbindung an Rezeptor-gesteuerten Calciumkanälen wie vorstehend definiert wirksam ist, dass sie jedoch an anderen Neurotransmitter-Rezeptoren, Neurotransmitter-Rezeptor-gesteuerten Ionenkanälen oder spannungsabhängigen Ionenkanälen um mehr als zehnfach, stärker bevorzugt 50-fach und noch stärker bevorzugt 100-fach weniger wirksam ist.

[0038] Mit „biochemische und elektrophysiologische Tests der Funktion von Rezeptor-gesteuerten Calciumkanälen“ sind Tests gemeint, die entworfen wurden, um die funktionelle Aktivität von Rezeptor-gesteuerten Calciumkanälen durch biochemische oder elektrophysiologische Verfahren nachzuweisen. Beispiele solcher Tests umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf den Fura-2-Fluorimetrietest auf Cytosol-Calcium in gezüchteten Körnerzellen des Kleinhirns der Ratte (vgl. Beispiel 1 und Beispiel 2), elektrophysiologische Patch Clamp"-Tests (vgl. Beispiel 3 und Beispiel 27), Synapseübertragungs-Tests an Scheibchen des Ratten-Hippocampus, Radioligand-Bindungstests (vgl. Beispiel 21, Beispiel 22 und Beispiel 23) und in vitroneuroprotektive Tests (vgl. Beispiel 3).

[0039] Mit „Wirksamkeit“ ist gemeint, dass ein statistisch signifikantes Niveau der gewünschten Aktivität mit einer gewählten Verbindung nachweisbar ist; mit signifikant“ ist eine statistische Signifikanz auf der Ebene von $p < 0,05$ gemeint.

[0040] Mit "neuroprotektiver Wirkung" ist die Wirksamkeit in der Behandlung von neurologischen Störungen oder Krankheiten gemeint, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf globalen und fokalen ischämischen und hämonhagischen Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, Rückenmarksischämie, eine durch Ischämie oder Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, eine durch Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, wie bei Herzstillstand oder Distress des Neugeborenen, neuropsychiatrische oder kognitive Defizite aufgrund einer Ischämie oder Hypoxie, wie sie häufig als Folge einer Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass auftreten, und neurodegenerative Krankheiten, wie Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit oder amyotrophische Lateralsklerose (ALS) (vgl. die nachstehenden Beispiele 4 und 5).

[0041] Mit "antikonvulsive Wirkung" ist die Wirksamkeit beim Abschwächen von Krampfanfällen gemeint, die durch Leiden ausgelöst werden, wie einfach-partielle Anfälle, komplex-partielle Anfälle, Status epilepticus, und durch ein Trauma induzierte Anfälle, wie sie nach einer Schädelverletzung, einschließlich Schädeloperation, auftreten (vgl. die nachstehenden Beispiele 6 und 7).

[0042] Mit "anxiolytischer Wirkung" ist gemeint, dass eine Verbindung die Zuständen der Zukunftsangst, Unsicherheit und Furcht lindert, die charakteristisch für Angst sind.

[0043] Mit "analgetischer Wirkung" ist gemeint, dass eine Verbindung als Antwort auf einen Reiz, der normalerweise schmerhaft ist, Schmerzfreiheit erzeugt. Eine solche Wirkung wäre für klinische Zustände mit akuten und chronischen Schmerzen geeignet, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf die Folgenden: eine im Voraus verabreichte, präoperative Analgesie; periphere Neuropathien, wie sie bei Diabetes mellitus und multipler Sklerose auftreten; Phantomgliedschmerzen; Kausalgia; Neuralgien, wie sie bei Herpes zoster auftreten; den zentralen Schmerz, wie er bei Rückenmarksverletzungen auftritt; Hyperalgesie; und Allodynie.

[0044] Mit "Kausalgia" ist eine schmerzhafte Störung gemeint, die mit einer Verletzung von peripheren Nerven in Zusammenhang steht.

[0045] Mit Neuralgie" ist ein Schmerz im Bereich eines Nervs oder von Nerven gemeint.

[0046] Mit "zentralem Schmerz" ist ein Schmerz gemeint, der mit einer Verletzung des Zentralnervensystems in Zusammenhang steht.

[0047] Mit "Hyperalgesie" ist eine gesteigerte Reaktion auf einen Reiz gemeint, der normalerweise schmerhaft ist.

[0048] Mit "Allodynie" ist ein Schmerz gemeint, der auf einem Reiz beruht, der normalerweise keinen Schmerz hervorruft (vgl. die Beispiele 8 bis 11).

[0049] Mit "Induktion einer langfristigen Potenzierung in Scheibchen des Ratten-Hippocampus" ist die Fähigkeit der tetanischen elektrischen Stimulation von afferenten Schaffer-Kollateralfasernm gemeint, langfristige Zunahmen der Stärke der synaptischen Übertragung im Schaffer-Kollaterale/CA1-Pyramidenzelle-Stoffwechselweg in den in vitro gehaltenen Scheibchen des Ratten-Hippocampus hervorzurufen (vgl. Beispiel 16).

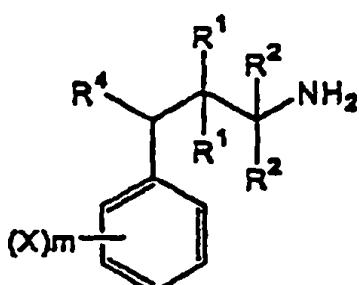
[0050] Mit „therapeutischer Dosis“ ist eine Menge einer Verbindung gemeint, die in einem gewissen Ausmaß eines oder mehrere Symptome der Krankheit oder des Zustands des Patienten lindert. Außerdem ist mit "therapeutischer Dosis" eine Menge gemeint, die die physiologischen oder biochemischen Parameter, die mit der Krankheit oder dem Zustand assoziiert sind oder die Ursache davon sind, teilweise oder vollständig auf die Normalwerte zurückführt. Im Allgemeinen handelt es sich um eine Menge zwischen etwa 1 nMol und 1 μ Mol der Verbindung, abhängig von ihrem EC₅₀-Wert (IC₅₀-Wert im Fall eines Antagonisten) und vom Alter und von der Größe des Patienten sowie von der Krankheit, an der der Patient leidet.

[0051] Mit Stören der Wahrnehmung" ist die Fähigkeit gemeint, die Gedächtnisleistung oder die Ausführung einer gelernten Aufgabe zu stören (vgl. Beispiel 17). Außerdem ist mit „Stören der Wahrnehmung“ die Fähigkeit gemeint, die normalen rationalen Denkprozesse und Gedankengänge zu stören.

[0052] Mit "Unterbrechen der motorischen Funktion" ist die Fähigkeit gemeint, die lokomotorische Aktivität signifikant zu verändern (vgl. Beispiel 12) oder eine signifikante Ataxie, Verlust des Aufrichtreflexes, Sedierung

oder Muskelrelaxation hervorzurufen (vgl. Beispiel 13).

- [0053] Mit „lokomotorischer Aktivität“ ist die Fähigkeit gemeint, normale Gehbewegungen durchzuführen.
- [0054] Mit „Verlust des Aufrichtreflexes“ ist die Fähigkeit eines Tiers, typischerweise eines Nagetiers, gemeint, sich selbst aufzurichten, nachdem es in die Rückenlage gebracht wurde.
- [0055] Mit „Neuronaler-Vakuolisierung“ ist die Erzeugung von Vakuolen in Neuronen des Cingulum-Cortex oder Retrosplenium-Cortex gemeint (vgl. Beispiel 15).
- [0056] Mit „kardiovaskulärer Wirkung“ ist die Fähigkeit gemeint, signifikante Veränderungen in Parametern zu bewirken, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz (vgl. die Beispiele 18 und 19).
- [0057] Mit „Hypererregbarkeit“ ist eine gesteigerte Reizbarkeit durch einen erregenden Reiz gemeint. Eine Hypererregbarkeit manifestiert sich bei Nagetieren, denen ein Arzneistoff verabreicht wurde, häufig als eine signifikante Zunahme der lokomotorischen Aktivität (vgl. Beispiel 12).
- [0058] Mit „Sedienang“ ist eine beruhigende Wirkung oder das Abschwächen von Aktivität und Erregung gemeint. Eine Sedierung manifestiert sich bei Nagetieren, denen ein Arzneistoff verabreicht wurde, häufig als eine signifikante Abnahme der lokomotorischen Aktivität (vgl. Beispiel 12).
- [0059] Mit „PCP-artigem Missbrauchspotential“ ist das Potential eines Arzneistoffs gemeint, unrechtmäßig eingesetzt zu werden, wie bei der Verwendung von PCP zur Entspannung beim Menschen (d. h. „angel dust“). Man geht davon aus, dass man das PCP-artige Missbrauchspotential durch die Fähigkeit eines Arzneistoffs voraussagen kann, eine Generalisierung zu PCP bei Nagetieren zu zeigen, die dazu trainiert wurden, PCP von Kochsalzlösung zu unterscheiden. (vgl. Beispiel 14).
- [0060] Mit „Generalisierung zu PCP“ ist gemeint, dass eine Verbindung in Nagetieren, die dazu trainiert wurden, PCP von Kochsalzlösung zu unterscheiden, als PCP empfunden wird (vgl. Beispiel 14).
- [0061] Mit „PCP-artiger psychoseauslösender Wirkung“ ist die Fähigkeit eines Arzneistoffs gemeint, beim Menschen ein Verhaltenssyndrom hervorzurufen, das einer akuten Psychose gleicht, umfassend visuelle Halluzinationen, wahnartige Störungen, Erregung und Verwirrung. Man geht davon aus, dass eine PCP-artige psychoseauslösende Wirkung durch die Fähigkeit eines Arzneistoffs vorausgesagt werden kann, in Nagetieren ein PCP-artiges stereotypisches Verhalten hervorzurufen, umfassend Ataxie, Hin- und Herbewegen des Kopfes, Hypererregbarkeit und Generalisierung zu PCP bei Nagetieren, die dazu trainiert wurden, PCP von Kochsalzlösung zu unterscheiden (Vgl. Beispiel 12, Beispiel 13 und Beispiel 14).
- [0062] Mit „Ataxie“ ist ein Defizit in der Muskelkoordination gemeint.
- [0063] Mit „Hin- und Herbewegen des Kopfes“ ist das stereotypische Verhalten gemeint, das bei Nagetieren durch PCP hervorgerufen wird, wobei der Kopf wiederholt langsam und ausgeprägt von einer Seite zur anderen bewegt wird.
- [0064] Mit „Arzneimittel“ ist eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der vorliegenden Erfindung in einem pharmazeutisch verträglichen Träger, d. h. einer Formulierung gemeint, zu der die Verbindung zugegeben werden kann, um sie zu lösen oder auf andere Weise die Verabreichung der Verbindung zu erleichtern. Beispiele von pharmazeutisch verträglichen Trägern umfassen Wasser, Kochsalzlösung und physiologisch gepufferte Kochsalzlösung. Ein solches Arzneimittel wird in einer geeigneten Dosis bereitgestellt. Solche Mittel sind im Allgemeinen Mittel, die von der FDA oder der entsprechenden Stelle in Ländern, die nicht die USA sind, für die Verwendung zur Behandlung einer bestimmten Störung zugelassen wurden.
- [0065] Die Behandlung umfasst die Schritte, dass zuerst ein Patient anhand von herkömmlichen klinischen Verfahren identifiziert wird, der an einer neurologischen Krankheit oder Störung leidet, und dann ein solcher Patient mit einem Mittel der vorliegenden Erfindung behandelt wird.
- [0066] Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel:



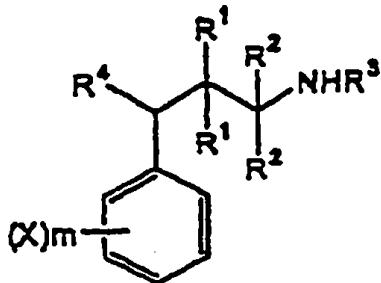
in der:

- X unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -Br, -Cl, -F, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest besteht;
- R₁ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und -O-Acylrest besteht;
- R₂ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H, einem Alkyl- und Hydroxyalkylrest besteht, oder beide Reste R₂ zusammen eine Iminogruppe sind;

R_4 eine Phenoxygruppe ist, die gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -ON, -OCF₃, einem -O-Alkyl- oder -O-Acylrest substituiert ist; und m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht:

3-(p-Isopropoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin,
 3-(2'-Methyl-4',5'-dichlorphenoxy)-3-phenylpropylamin,
 3-(p-t-Butylphenoxy)-3-phenylpropylamin,
 3-(2',4'-Dichlorphenoxy)-3-phenyl-2-methylpropylamin,
 3-(o-Ethylphenoxy)-3-phenylpropylamin,
 3-(o-Methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin,
 3-Phenoxy-3-phenylpropylamin ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer neurologischen Krankheit oder Störung.

[0067] Ein weiterer Aspekt betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel:



in der:

X unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest besteht;

R₁ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und -O-Acylrest besteht;

R₂ unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und Hydroxyalkylrest besteht oder beide Reste R₂ zusammen eine Iminogruppe sind;

R₃ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer Methyl- und Ethylgruppe besteht;

R₄ eine Phenoxygruppe ist, die gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- oder -O-Acylrest substituiert ist; und

m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht:

N-Methyl-3-(o-chlor-p-tolyloxy)-3-phenyl-1-methylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-tolyloxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-chlor-p-isopropylphenoxy)-3-phenyl-2-methylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-iodphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(3-n-propylphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(m-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-tolyloxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(p-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(m-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenyl-2-methylpropylamin,

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenyl-1-methylpropylamin,

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(m-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o,p-difluorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

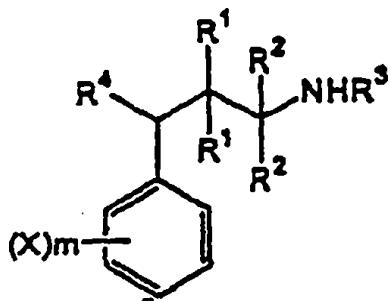
N-Ethyl-3-(o-iodphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin,

N-Methyl-3-(o-bromphenoxy)-3-phenylpropylamin ist,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer neurologischen Krankheit oder Störung.

[0068] Ein dritter Aspekt betrifft die Verwendung einer Verbindung der Formel:



in der:

(X)m aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem meta-Fluor-, meta-Chloratom, ortho-O-C₁₋₄-Alkylrest, einer ortho-Methylgruppe, einem ortho-Fluor-, ortho-Chloratom, meta-O-C₁₋₄-Alkylrest, einer meta-Methylgruppe, ortho-OH und meta-OH besteht;

R₁ N ist;

R₂ H ist;

R₃ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer Methyl- und Ethylgruppe besteht;

R₄ eine Phenoxygruppe ist, die gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- oder -O-Acylrest substituiert ist; und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer neurologischen Krankheit oder Störung.

[0069] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind am NMDA-Rezeptor wirksam.

[0070] Mit "Patient" ist ein beliebiges Lebewesen gemeint, das eine Zelle mit einem NMDA-Rezeptor besitzt. Vorzugsweise ist das Lebewesen ein Säugetier. Am stärksten bevorzugt ist das Lebewesen ein Mensch.

[0071] Mit "Alkylrest" ist eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette gemeint, die zwischen 1 und 6, vorzugsweise zwischen 1 und 4 Kohlenstoffatome enthält, z. B. eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek.-Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, 2-Methylpentyl-, Cyclopropylmethyl-, Allyl- und Cyclobutylmethylgruppe.

[0072] Mit "Niederalkylrest" ist eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffkette gemeint, die zwischen 1 und 4 Kohlenstoffatome enthält, von der hier Beispiele angegeben sind.

[0073] Mit "Hydroxyalkylrest" ist ein Alkylrest wie vorstehend definiert gemeint, der mit einer Hydroxylgruppe substituiert ist.

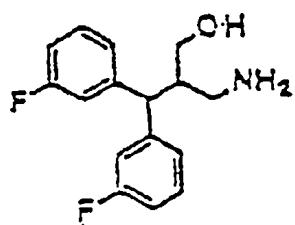
[0074] Mit „Alkylphenylrest“ ist ein Alkylrest wie vorstehend definiert gemeint, der mit einer Phenylgruppe substituiert ist.

[0075] Mit "Acylrest" ist ein Rest der Formel -C(O)R gemeint, wobei R H- oder ein Alkylrest wie vorstehend definiert ist, z. B. eine Formyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe; oder R ein -O-Alkylrest ist, wie in Alkylcarbonaten, oder R ein N-Alkylrest ist, wie in Alkylcarbamaten.

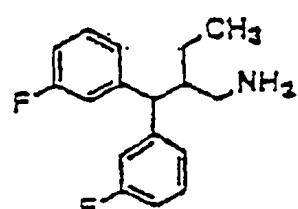
[0076] Mit "Cycloalkylrest" ist eine verzweigte oder unverzweigte cyclische Kohlenwasserstoffkette gemeint, die zwischen 3 und 12 Kohlenstoffatome enthält. Bevorzugte Aspekte sind diejenigen Ausführungsformen, in denen (X)m unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem meta-Fluor-, meta-Chloratom, ortho-O-Niederalkylrest, einer ortho-Methylgruppe, einem ortho-Fluor-, ortho-Chloratom, meta-O-Niederalkylrest, einer meta-Methylgruppe, ortho-OH und meta-OH besteht; jeder Rest R' unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H und einer Methylgruppe besteht; und jeder Rest R² unabhängig aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus -H und einer Methylgruppe besteht.

[0077] Besonders bevorzugte Aspekte sind diejenigen Ausführungsformen, in denen (X)m ein meta-Fuoratom bedeutet; NR³ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer NH- und N-Methylgruppe besteht; und jeder der Reste R¹ und R² -H ist.

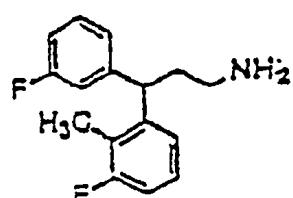
[0078] Andere bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen die Verwendung einer Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus



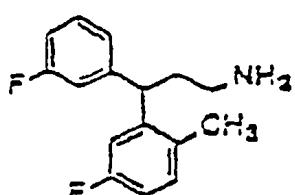
Verbindung 54



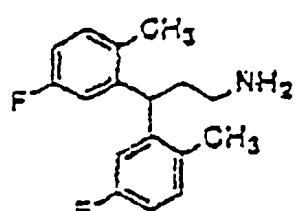
Verbindung 55



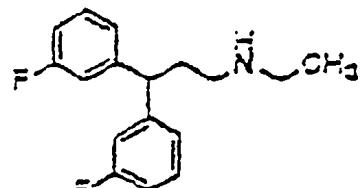
Verbindung 56



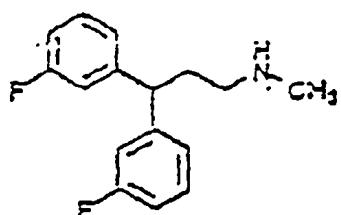
Verbindung 57



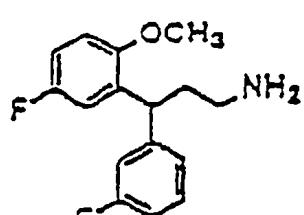
Verbindung 58



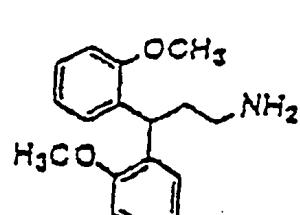
Verbindung 59



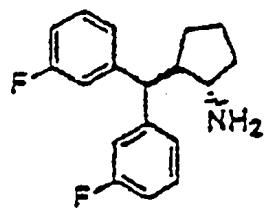
Verbindung 60



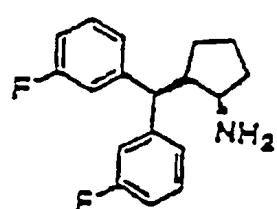
Verbindung 61



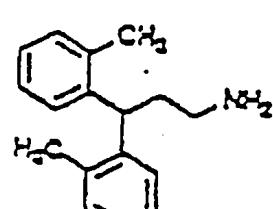
Verbindung 62



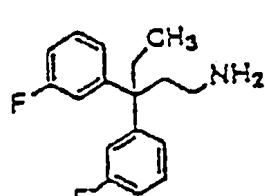
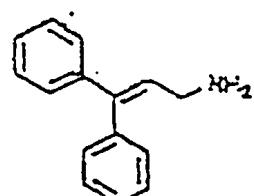
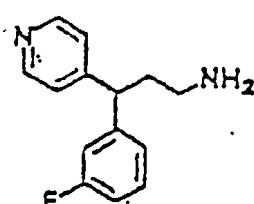
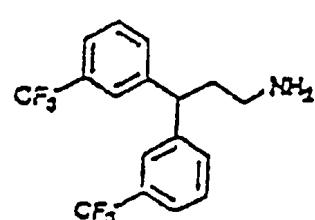
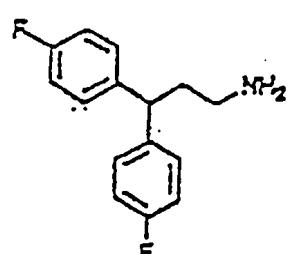
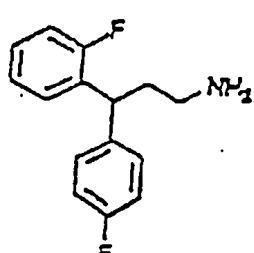
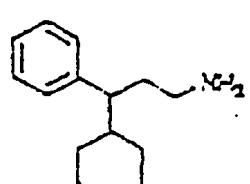
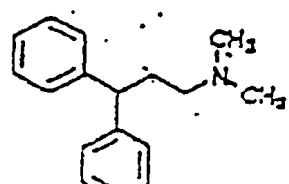
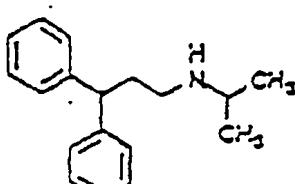
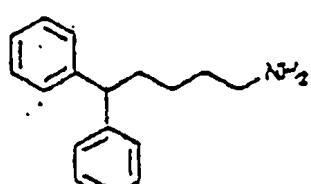
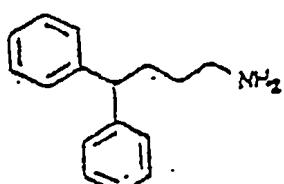
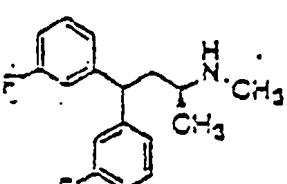
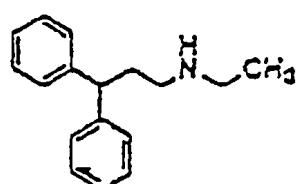
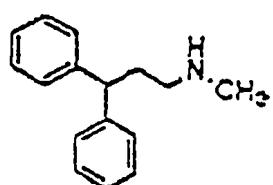
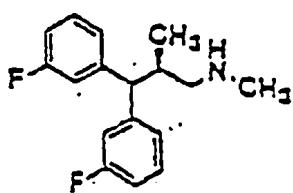
Verbindung 63

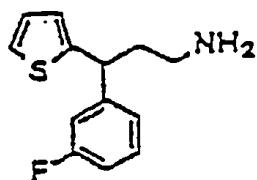


Verbindung 64

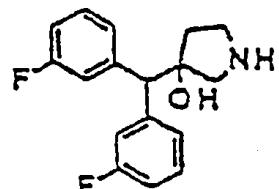


Verbindung 65

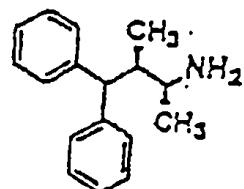




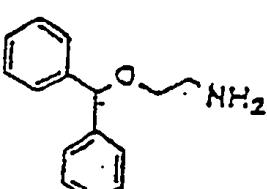
Verbindung 83



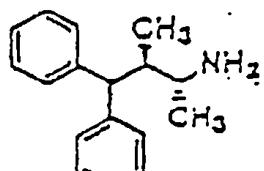
Verbindung 84



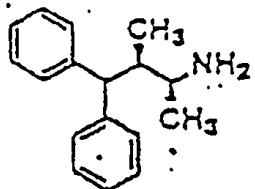
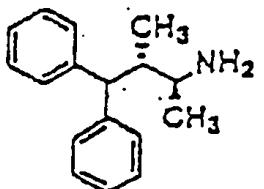
Verbindung 85
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



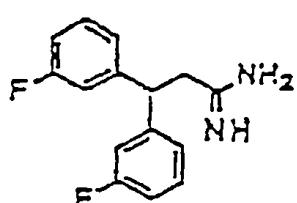
Verbindung 88



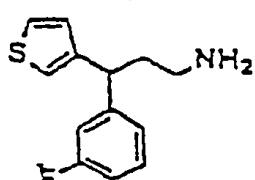
Verbindung 86
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



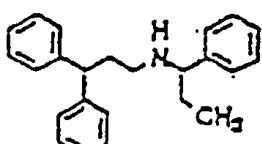
Verbindung 87



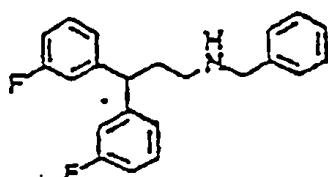
Verbindung 89



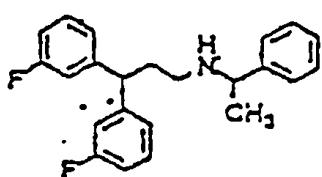
Verbindung 90



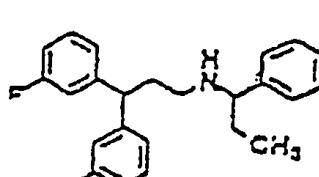
Verbindung 91



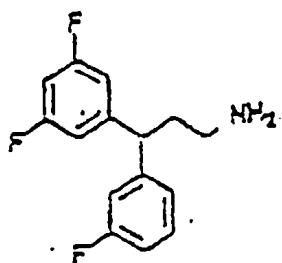
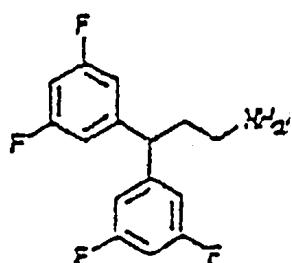
Verbindung 92



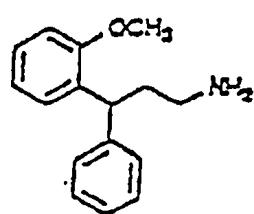
Verbindung 93



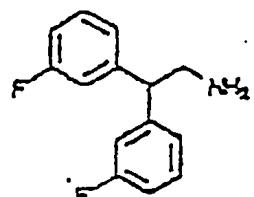
Verbindung 94



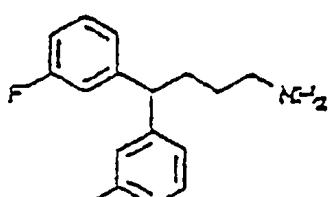
Verbindung 96



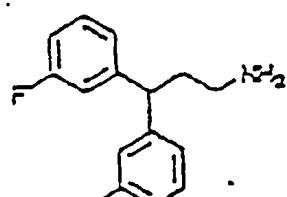
Verbindung 97



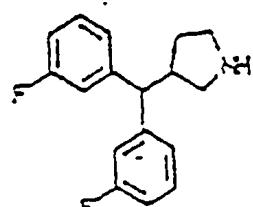
Verbindung 98



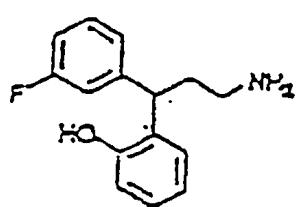
Verbindung 100



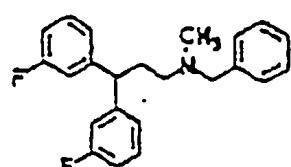
Verbindung 101



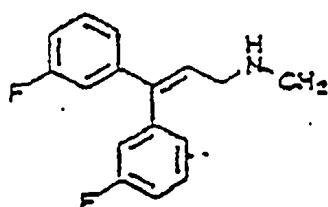
Verbindung 102



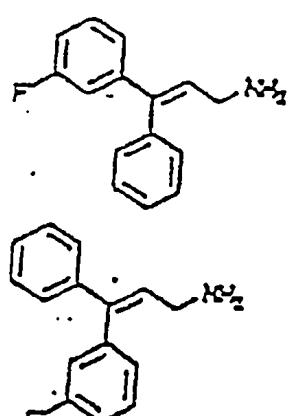
Verbindung 103



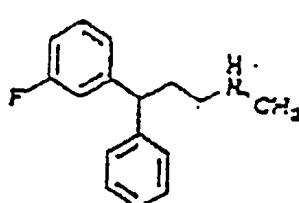
Verbindung 105



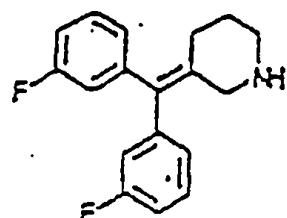
Verbindung 106



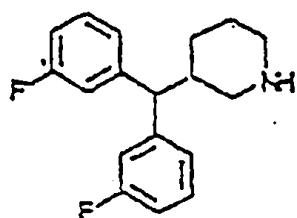
Verbindung 107
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



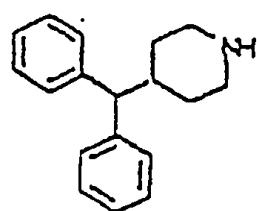
Verbindung 108



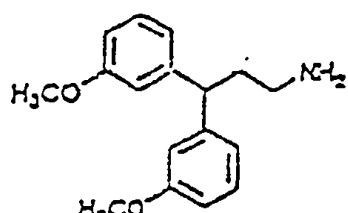
Verbindung 109



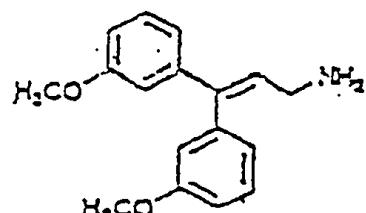
Verbindung 111



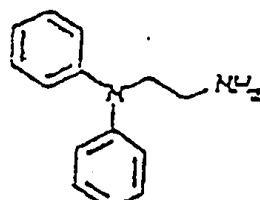
Verbindung 114



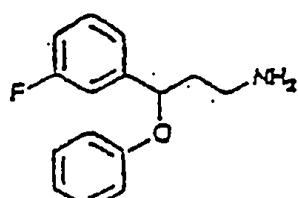
Verbindung 115



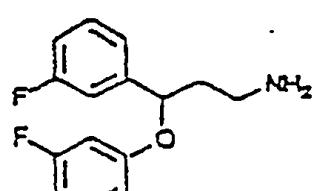
Verbindung 116



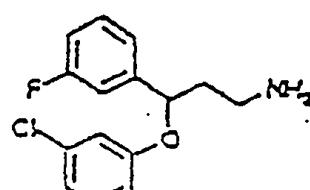
Verbindung 117



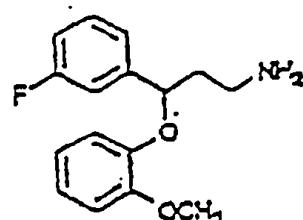
Verbindung 118



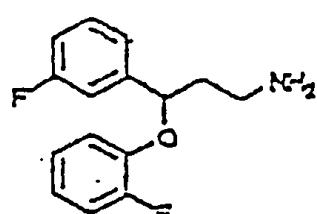
Verbindung 119



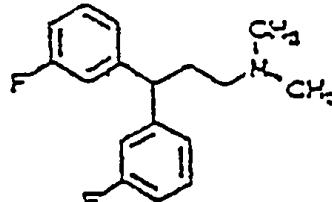
Verbindung 120



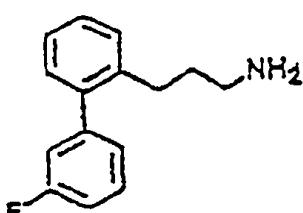
Verbindung 121



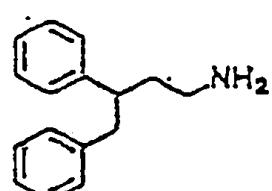
Verbindung 122



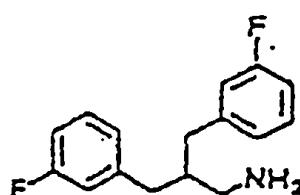
Verbindung 123



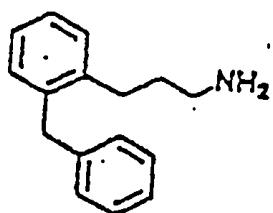
Verbindung 124



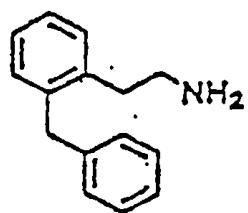
Verbindung 125



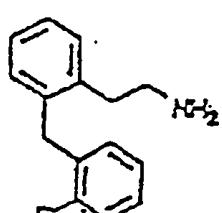
Verbindung 126



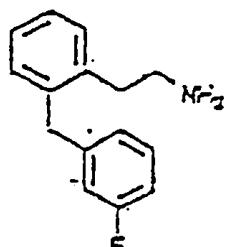
Verbindung 127



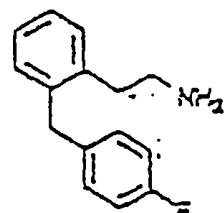
Verbindung 128



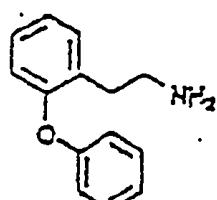
Verbindung 129



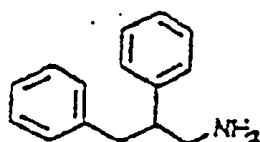
Verbindung 130



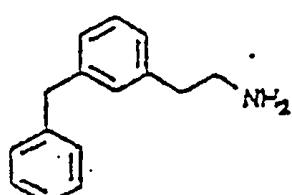
Verbindung 131



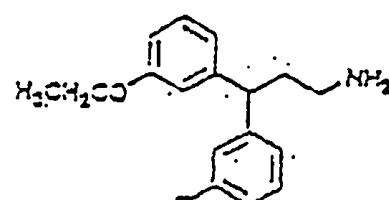
Verbindung 132



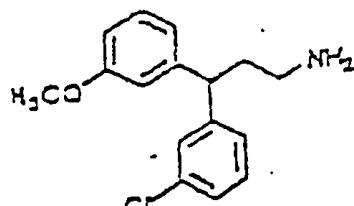
Verbindung 133



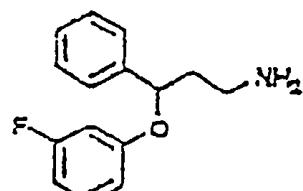
Verbindung 134



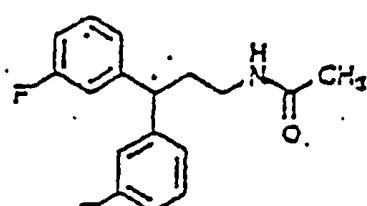
Verbindung 135



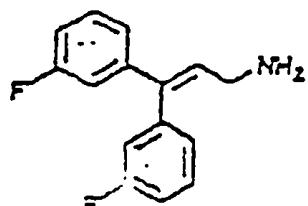
Verbindung 136



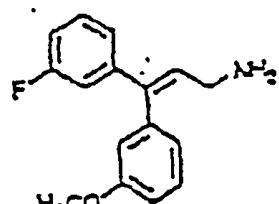
Verbindung 137



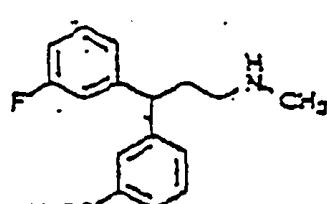
Verbindung 138



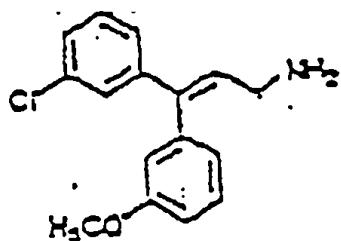
Verbindung 139



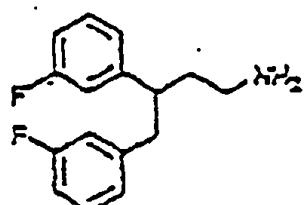
Verbindung 141



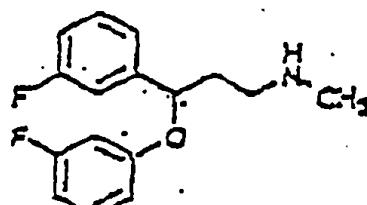
Verbindung 142



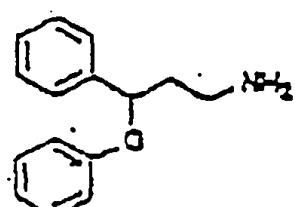
Verbindung 143



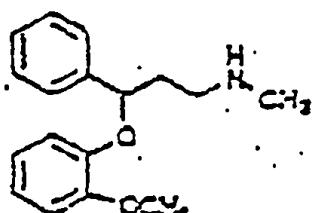
Verbindung 144



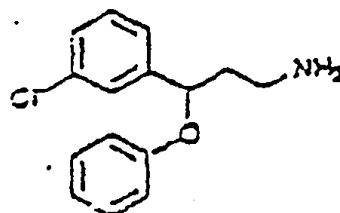
Verbindung 145



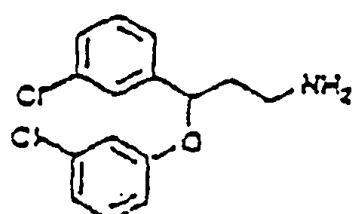
Verbindung 146



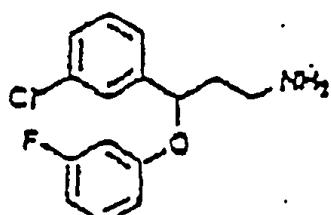
Verbindung 147



Verbindung 148



Verbindung 149



Verbindung 150

und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer neurologischen Krankheit oder Störung.

[0079] Verzugsweise weist die Verbindung, die verabreicht werden soll, an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$, stärker bevorzugt $\leq 2,5 \mu M$ und am stärksten bevorzugt $\leq 0,5 \mu M$ auf.

[0080] In weiteren bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung Verbindungen mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$ an einem NMDA-Rezeptor, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0081] In stärker bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung Verbindungen mit einem IC_{50} -Wert $\leq 2,5 \mu M$ an einem NMDA-Rezeptor, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

132, 133, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon. In anderen Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0082] In besonders bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung eine Verbindung mit einem IC_{50} -Wert $\leq 0,5 \mu M$ an einem NMDA-Rezeptor, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 82, 83, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 126, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 142, 144, 145, 147, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0083] In stärker bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 60, 66, 69, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0084] In besonders bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0085] In anderen besonders bevorzugten Ausführungsformen verwendet die Erfindung eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht, und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

[0086] Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin vereinfachte Arylalkylamine bereit, die in den beiliegenden Patentansprüchen definiert sind. Vorzugsweise weist die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$ auf. Stärker bevorzugt hat die Erfindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 5 \mu M$, noch stärker bevorzugt $\leq 2,5 \mu M$ und am stärksten bevorzugt $\leq 0,5 \mu M$.

[0087] In bevorzugten Ausführungsformen hat die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$ und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 78, 79, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 101, 102, 103, 105, 107, 108, 109, 111, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 134, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 141, 142, 143, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht. In anderen Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0088] In stärker bevorzugten Ausführungsformen hat die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 2,5 \mu M$ und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0089] In besonders bevorzugten Ausführungsformen hat die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 0,5 \mu M$ und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 82, 83, 89, 90, 93, 94, 95, 96, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 126, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0090] In bevorzugten Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 60, 66, 69, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0091] In besonders bevorzugten Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht.

[0092] In noch stärker bevorzugten Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht.

[0093] Außerdem werden in einem Aspekt der vorliegenden Erfindung Arzneimittel bereitgestellt, die zur Behandlung eines Patienten eingesetzt werden können, der an einer neurologischen Krankheit oder Störung leidet, wie in den beiliegenden Patentansprüchen definiert. Die Arzneimittel werden in einem pharmazeutisch verträglichen Träger und in einer geeigneten Dosierung bereitgestellt. Die Arzneimittel können in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen vorliegen, wie dem Fachmann bekannt ist.

[0094] Bevorzugte Arzneimittel umfassen die Verbindungen 54 bis 150. Vorzugsweise hat die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$. Stärker bevorzugt hat die Verbindung an einem NMDA-Rezeptor einen IC_{50} -Wert $\leq 5 \mu M$, noch stärker bevorzugt $5,2,5 \mu M$ und am stärksten bevorzugt $\leq 0,5 \mu M$.

[0095] In weiterhin bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Arzneimittel eine Verbindung mit einem IC_{50} -Wert $\leq 10 \mu M$ an einem NMDA-Rezeptor und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 114, 115,

116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 und 150 besteht. Vorzugsweise ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 78, 79, 82, 83, 84, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 101, 102, 103, 105, 107, 108, 109, 111, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 134, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 141, 142, 143, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0096] In anderen Ausführungsformen ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138, 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0097] In stärker bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Arzneimittel eine Verbindung mit einem IC₅₀-Wert ≤ 2,5 µM an einem NMDA-Rezeptor und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 146, 148, 149 und 150 besteht. Vorzugsweise ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 76, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0098] In besonders bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Arzneimittel eine Verbindung mit einem IC₅₀-Wert ≤ 0,5 µM an einem NMDA-Rezeptor und ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 146, 148, 149 und 150 besteht. Vorzugsweise ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 82, 83, 88, 89, 90, 92, 93, 94, 95, 96, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 111, 115, 118, 119, 120, 121, 122, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 135, 136, 137, 138 (mögliche Arzneistoffvorstufe), 139, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0099] In stärker bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Arzneimittel eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 60, 66, 69, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht. Vorzugsweise ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 60, 66, 69, 103, 111, 118, 119, 120, 122, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 148, 149 und 150 besteht.

[0100] In am stärksten besonders bevorzugten Ausführungsformen umfasst das Arzneimittel eine Verbindung, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht.

[0101] Vorzugsweise ist die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt, die aus Verbindung 60, 119 und 144 besteht.

[0102] An den Verbindungen, wie Verbindung 60, können Strukturmodifikationen durchgeführt werden, die zu den hier erläuterten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) keinen wesentlichen Beitrag leisten. Z. B. kann ein erfolgreiches bioisosterisches Ersetzen oder Substituieren von gegebenenfalls substituierten Phenylgruppen, wie sie in der Verbindung 60 vorliegen, durch andere lipophile oder semipolare aromatische (z. B. eine Naphthyl-, Naphthoxy-, Benzyl-, Phenoxy-, Phenylthiogruppe), aliphatische (Alkylrest, z. B. eine Isoproylgruppe), cycloaliphatische (Cycloalkylrest, z. B. eine Cyclohexylgruppe), heterocyclische [z. B. eine Pyridyl-, Furanyl-, Thiofuranyl(thiophenyl)gruppe] oder andere funktionelle Gruppen oder Systeme durchgeführt werden, wie dem Fachmann bekannt ist, wodurch klinisch einsetzbare Verbindungen hergestellt werden (Struktur-Homologa, Analoga und/oder gleichartige Substanzen), die ähnliche biopharmazeutische Eigenschaften und Aktivitäten am NMDA-Rezeptor aufweisen (z. B. vgl. Verbindungen 75, 79, 83, 89, 119 bis 122, 125, 126, 128, 130, 132, 137, 144 und 145). Z. B. wurden solche Austausche oder Substitutionen mit großem Erfolg bei anderen Gruppen von klinisch und kommerziell sehr erfolgreichen synthetischen Arzneimitteln in der Entwicklung von SAR eingesetzt, wobei zu diesen Arzneimitteln die klassischen H₂-Antihistaminika, Anticholinergika (antimuscarinische Mittel, z. B. Mittel gegen die Parkinson-Krankheit), Antidepressiva (umfassend tricyclische Verbindungen) und Opioid-Analgetika zählen [Vgl. Foye et al. (Hrsg.), "Principles of Medicinal Chemistry", 4. Aufl., Lea und Febiger/Williams und Wilkins, Philadelphia, PA, 1995, S. 233, 265, 281–282, 340–341, 418–427 und 430; Prous, J. R., "The Year's Drug News, Therapeutic Targets"; Ausgabe 1995, Prous Science Publishers, Barcelona, Spanien, 1995, S. 13, 55–56, 58–59, 74, 89, 144–145, 152, 296–297 und 317]. Genauso ergibt ein bioisosterischer Ersatz oder Substitution der Methylen- oder Methingruppen im Propylgrundgerüst von Verbindungen, wie der Verbindung 60, durch z. B. Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, klinisch einsetzbare, am NMDA-Rezeptor wirksame Verbindungen mit ähnlich geeigneten biopharmazeutischen Eigenschaften, wie 88 (eine modifizierte Struktur vom „klassischen H₁-Antihistamin-Typ“), die weiterhin bezüglich der Wirkung am NMDA-Rezeptor optimiert werden kann, indem z. B. die entsprechende(n) Verbindung(en) hergestellt wird (werden), die z. B. (Bis)(3-fluorphenyl)gruppe(n) enthält (enthalten), wie durch die vorliegenden Erfindung beschrieben. Das Propylgrundgerüst von Verbindungen, wie der Verbindung 60, kann auch erfolgreich modifiziert werden, indem Ringsysteme (wie in den Verbindungen 102 und 111) und/oder eine Ungesättigtheit (z. B. eine

Doppelbindung, wie in den Verbindungen 81, 106, 109 und 139) eingeführt wird/werden, wodurch weitere klinisch einsetzbare, am NMDA-Rezeptor wirksame Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden (vgl. die vorstehend zitierten Verbindungen).

[0103] Das Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels kann die folgenden Schritte umfassen: Durchmustern (Screening) nach dem Mittel, wobei bestimmt wird, ob das Mittel auf einem Rezeptor-gesteuerten Calciumkanal wirkt, und Synthesieren des Arzneimittels in einer Menge, die ausreicht, um das Mittel in einer pharmazeutisch wirksamen Menge für einen Patienten bereitzustellen. Dieses Durchmustern kann anhand von Verfahren durchgeführt werden, die dem Fachmann bekannt sind, wobei z. B. die hier beschriebenen Verfahren eingesetzt werden können. Der Fachmann kennt außerdem Verfahren, die eingesetzt werden, um Arzneimittel in Mengen zu synthetisieren, die ausreichen, um diese in einer therapeutisch wirksamen Menge bereitzustellen.

[0104] In einem bevorzugten Aspekt ist der Rezeptor-gesteuerte Calciumkanal ein NMDA-Rezeptor. In einem stärker bevorzugten Aspekt umfasst das Verfahren weiterhin den Schritt, bei dem ein pharmazeutisch verträglicher Träger zu dem Mittel zugegeben wird.

[0105] Andere Merkmale und Vorteile der Erfindung sind aus der folgenden Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen davon und aus den Patentansprüchen ersichtlich.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0106] Tests auf wirksame und selektive Antagonisten von Rezeptor-gesteuerten Calciumkanälen im ZNS von Säugern Gewünschte Eigenschaften eines Arzneistoffs umfassen: eine hohe Affinität und Selektivität für Rezeptor-gesteuerte Ca^{2+} -Kanäle, wie diejenigen, die in NMDA-, AMPA- und nicotinischen cholinergen Rezeptor-Ionophor-Komplexen vorliegen (im Vergleich zu Antworten, die über andere Neurotransmitter-Rezeptoren, Neurotransmitter-Rezeptor-gesteuerte Ionenkanäle oder spannungsabhängige Ionenkanäle vermittelt werden), und einen nicht-kompetitiven Antagonismus der Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanäle.

[0107] Der NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex dient als ein Beispiel eines Rezeptorgesteuerten Ca^{2+} -Kanals. Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors öffnet einen Kationen-selektiven Kanal, der das Einströmen von extrazellulärem Ca^{2+} und Na^+ zulässt, wodurch es zu einem Anstieg von $[\text{Ca}^{2+}]_i$; und zur Depolarisierung der Zellmembran kommt. Die grundlegenden Tests, mit denen die Wirkung von Arylalkylamin-Verbindungen auf NMDA-Rezeptoren nachgewiesen wurde, bestanden darin, dass $[\text{Ca}^{2+}]_i$; gemessen wurde. Gereinigte Arylalkylamine, synthetische Arylalkylamine und synthetische Analoga von Arylalkylaminen wurden in in vitro-Tests auf Aktivität untersucht, mit denen die Glutamat-Rezeptor-Aktivität gemessen werden konnte. Vereinfachte synthetische Analoga bestehen im Allgemeinen aus geeignet substituierten aromatischen chromophoren Resten, die an einer Alkyl(poly)amin-Einheit angehängt sind (vgl. die nachstehenden Verbindungen 54 bis 69).

[0108] Ein grundlegender Test wurde entwickelt, mit dem ein funktioneller Index der Glutamat-Rezeptor-Aktivität bestimmt werden konnte, so dass ein Durchmustern mit hohem Durchsatz möglich war. Primärkulturen von Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte, die mit dem fluorimetrischen Indikator Fura-2 markiert waren, wurden eingesetzt, um Veränderungen in dem durch NMDA und seinen Co-Agonisten Glycin induzierten $[\text{Ca}^{2+}]_i$ zu messen. Durch diesen Test wird ein extrem empfindlicher und genauer Index der NMDA-Rezeptor-Aktivität bereitgestellt. Die durch NMDA induzierten Anstiege im $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sind vom Vorliegen von Glycin abhängig und werden durch extrazelluläres Mg^{2+} oder Antagonisten blockiert, die an den Glutamat-, Glycin- oder MK-801-Bindungsstellen wirken. Die durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege im $[\text{Ca}^{2+}]_i$ sind einfach von denjenigen zu unterscheiden, die aus einer Depolarisierung resultieren, und zwar aufgrund ihrer Beständigkeit gegenüber einer Hemmung durch Blocker von spannungsempfindlichen Ca^{2+} -Kanälen. Die Genauigkeit, mit der die Messungen von $[\text{Ca}^{2+}]_i$; die durch elektrophysiologische und Ligand-Bindungs-Studien erhaltenen Ergebnisse bestätigen, legt nahe, dass solche Messungen eine Aktivierung des NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplexes sehr genau widerspiegeln.

Beispiel 1: Wirksame nicht-kompetitive Hemmung der NMDA-Rezeptor-Funktion

[0109] Bevorzugte inhibitorische Effekte von Arylalkylaminen auf die durch den NMDA-Rezeptor vermittelten Anstiege im $[\text{Ca}^{2+}]_i$ wurden in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte gemessen. Die Anstiege im $[\text{Ca}^{2+}]_i$ wurden durch Zugabe von NMDA/Glycin (50 $\mu\text{M}/1 \mu\text{M}$) induziert, und zwar in Gegenwart oder in Abwesenheit von verschiedenen Konzentrationen jeder Testverbindung. Die IC_{50} -Werte wurden für jede Testverbindung hergeleitet, indem pro Testverbindung zwei bis acht getrennte Experimente durchgeführt wurden, wobei die Größenordnung des Standardfehler bei jeder Verbindung weniger als 10% des Mittelwerts betrug.

[0110] Alle getesteten Arylalkylamine blockierten die durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte. Viele der getesteten Arylalkylamine waren wirksamer als kompetitive Antagonisten, wie AP5 (IC_{50} -Wert = 15 μM). Die inhibitorischen Effekte der Arylalkylamine wurden nicht dadurch aufgehoben, dass die Konzentrationen von NMDA oder Glycin erhöht wurden. Das heißt, weder in den

EC₅₀-Werten für NMDA noch in denen für Glycin wurden Veränderungen festgestellt. Somit sind die Arylalkylamine nicht-kompetitive Antagonisten am NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex und wirken weder an den Glutamat-, noch an den Glycin-Bindungsstellen.

Beispiel 2: Wirkung gegen die Kainat- und AMPA-Rezeptor-Funktion

[0111] Messungen des [Ca²⁺] in Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte können auch dazu verwendet werden, um die Aktivierung der in diesem Gewebe vorliegenden nativen Kainat- oder AMPA-Rezeptoren zu überwachen. Obwohl die durch diese Agonisten hervorgerufenen Anstiege im [Ca²⁺] von geringem Ausmaß sind als die durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege, sind solche Antworten stabil und können genutzt werden, um die Wirkspzifität von Arylalkylaminen auf pharmakologisch definierte Glutamat-Rezeptor-Subtypen zu bestimmen. Vergleichende Messungen von [Ca²⁺] machen einen klaren Unterschied in der Rezeptorselektivität der Arylalkylamine deutlich. Einige Substanzen, wie JSTX-3 (Joro-Spinnentoxin aus der Spinne Nephila clavata), waren wirksamere Antagonisten von Antworten, die durch Kainat (100 µM) oder AMPA (30 µM) hervorgerufen wurden.

Neuroprotektive Wirkung

[0112] Die gewünschten Eigenschaften eines neuroprotektiven Arzneistoffs umfassen die folgenden: (1) Der Arzneistoff kann über orale oder injizierbare Routen verabreicht werden (d.h., er wird im Magen, Darm oder Gefäßsystem nicht signifikant abgebaut und erreicht somit die Gewebe, die behandelt werden sollen, in einer therapeutisch wirksamen Menge). Solche Arzneistoffe können in Nagetieren einfach getestet werden, wobei ihre Bioverfügbarkeit bestimmt wird. (2) Der Arzneistoff zeigt eine neuroprotektive Aktivität (d. h., Wirksamkeit), wenn er nach einem ischämischen Insult (Schlaganfall, Asphyxie) oder einer traumatischen Schädigung (Schädelverletzung, Rückenmarksverletzung) verabreicht wird. (3) Der Arzneistoff zeigt keine oder minimale Nebenwirkungen, wie Störung der Wahrnehmung, Unterbrechung der Motorik, Sedierung oder Hypererregbarkeit, neuronale Vakuolisierung, kardiovaskuläre Aktivität, PCP-artiges Missbrauchspotential oder PCP-artige psychoseauslösende Aktivität.

[0113] Obwohl Glutamat der physiologische Synapsen-Transmitter ist, führt eine chronische Exposition gegenüber Glutamat zum Absterben der Neuronen. Ein großer Teil der durch Glutamat verursachten Nervendegeneration wird durch NMDA-Rezeptoren vermittelt und resultiert direkt aus chronisch erhöhten Werten des Ca²⁺ im Cytosol. Die Aussage, dass die NMDA- und AMPA-Rezeptoren bei der Vermittlung der Nervendegeneration nach einem Schlaganfall oder anderen ischämischen/hypoxischen Ereignissen eine Hauptrolle spielen, konnte nun durch experimentelle Beweise bestätigt werden (Choi, "Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system"; Neuron 1: 623, 1988). Die meisten dieser Beweise beruhen auf der Fähigkeit von kompetitiven oder nicht-kompetitiven Antagonisten des NMDA- oder AMPA-Rezeptors, sowohl in vitro- als auch in vivo-Modellen des Schlaganfalls das Absterben von Neuronen wirksam zu blockieren.

Beispiel 3: Schutz von Cortex-Neuronen

[0114] Um in vitro die neuroprotektive Wirkung von Arylalkylaminen zu bestimmen, wurden die in Kultur gezüchteten Cortexneuronen der Maus fünf Minuten dem NMDA ausgesetzt, nach 24 Stunden wurde das Absterben von Zellen überwacht, indem die Freisetzung von Laktatdehydrogenase (LDH) gemessen wurde, einem cytoplasmatischen Enzym, das aus absterbenden Zellen freigesetzt wird (Choi et al., „Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture“; J. Neurosci. 7: 357, 1987).

[0115] Noch genauere Testverfahren wurden eingesetzt, um die mögliche therapeutische Wirksamkeit zu bestimmen, wobei diese Testverfahren in vivo-Modelle des Schlaganfalls umfassten. In diesen Modellen wird die Blutzufuhr vorübergehend unterbrochen, indem die zum Gehirn führenden Hauptarterien abgeklemmt werden.

Beispiel 4: Bilateraler Karotisverschluss

[0116] Der erste Test bestand in dem Modell der Vorderhirn-Ischämie mit einem bilateralen Verschluss der gemeinsamen Karotis bei der Wüsten-Rennmaus (Karpiak et al., "Animal models for the study of drugs in ischemic stroke"; Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29: 403, 1989; Ginsberg und Busto, „Rodent models of cerebral ischemia“; Stroke 20: 1627, 1989). Der Blutstrom zum Gehirn wurde sieben Minuten unterbrochen, indem die Karotiden abgeklemmt wurden. Die Testverbindungen wurden als eine Einzeldosis verabreicht, die 30 Minuten nach Wiedereinsetzen der Durchblutung intraperitoneal (i. p.) appliziert wurde. Während des Verlaufs dieser Experimente wurde die Körperkerntemperatur der Tiere bei 37°C gehalten, um jegliche, mit einer erniedrigten Temperatur einhergehende Reaktion zu verhindern. Es wurde gezeigt, dass viele NMDA-Rezeptor-Antagonisten eine Hypothermie verursachen und dass diese Wirkung für einen Großteil der schützenden Wirkung dieser

Verbindungen verantwortlich sein kann. Vier Tage später wurden die Gehirne auf das Absterben von Nervenzellen untersucht, indem Schnitte des Gehirns mit Silber angefärbt und das Absterben durch eine morphometrische Analyse quantitativ bestimmt wurde.

Beispiel 5: Verschluss der mittleren Hirnarterie

[0117] Das Schlaganfall-Modell mit einem Verschluss der mittleren Hirnarterie, das bei der Ratte durchgeführt wurde (Karpia et al., „Animal model for the study of drugs in ischemic stroke“; Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29: 403, 1989; Ginsberg und Busto, „Rodent models of cerebral ischemia“; Stroke 20: 1627: 1989), unterscheidet sich von dem Wüsten-Rennmaus-Modell dadurch, dass es zu einem stärker eingegrenzten Gehirninfarkt führt, so dass es einer anderen Art von Schlaganfall entspricht (dem fokalen thrombotischen Schlaganfall). In der ersten Studie, in der dieses Schlaganfall-Modell verwendet wurde, wurde eine Hirnarterie durch eine operative Ligatur permanent verschlossen. Die Testverbindungen wurden 30 Minuten nach dem Verschluss durch eine einzelne intraperitoneale (i. p.) Injektion verabreicht. Während des Verlaufs dieses Experiments wurde die Körperkemtemperatur der Tiere bei 37°C gehalten, um jegliche, mit einer erniedrigten Temperatur einhergehende Reaktion zu verhindern. 24 Stunden später wurden die Gehirne histologisch auf den Verlust an Neuronen untersucht. Die Infarktvolumina wurden berechnet, indem der histologisch bleiche Bereich an zehn Scheibchen bestimmt und die Entfernung zwischen den aufeinanderfolgenden Schnitten jeweils miteingerechnet wurde.

[0118] In der zweiten Studie der fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte wurde die mittlere Hirnarterie dauerhaft verschlossen, indem ein kleines Stück Nahtfaden durch die Karotis bis zum Bereich der mittleren Hirnarterie vorgeschnitten wurde. Die Körperkemtemperatur wurde bei 37°C gehalten.

[0119] In einem dritten Modell der fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte wurde ein ischämischer Infarkt durch ein photothrombotisches Verfahren erzeugt, wobei der Farbstoff Bengalrosa eingesetzt wurde.

[0120] In einem vierten Modell der fokalen zerebralen Ischämie bei der Ratte wurde die mittlere Hirnarterie vorübergehend verschlossen, indem ein kleines Stück Nahtfaden durch die Karotis bis zum Bereich der mittleren Hirnarterie vorgeschnitten wurde. Der Nahtfaden wurde nach einem ischämischen Zeitraum von zwei Stunden wieder entfernt. Die Körperkemtemperatur wurde bei 37°C gehalten.

Antikonvulsive Wirkung

[0121] Die gewünschten Eigenschaften eines Antikonvulsivums umfassen die folgenden: Der Arzneistoff kann über orale oder injizierbare Routen verabreicht werden, der Arzneistoff zeigt eine wirksame antikonvulsive Aktivität gegen verschiedene Typen von epileptischen Anfällen, umfassend, jedoch nicht beschränkt auf einfach-partielle Anfälle, komplex-partielle Anfälle, Status epilepticus und durch ein Trauma induzierte Anfälle, wie sie nach einer Schädelverletzung, einschließlich Schädeloperation, auftreten; und der Arzneistoff zeigt keine oder minimale Nebenwirkungen, wie Störung der Wahrnehmung, Unterbrechung der Motorik, Sedierung oder Hypererregbarkeit, neuronale Vakuolisierung, kardiovaskuläre Aktivität, PCP-artiges Missbrauchspotential oder PCP-artige psychoseauslösende Aktivität.

[0122] Glutamat ist der wichtigste enegende Transmitter im Gehirn und spielt somit eine Hauptrolle in der Anfalls-Aktivität und trägt zur Pathogenese der Epilepsie bei. Ein Großteil der Beweise, die für eine Hauptrolle der Glutamat-Rezeptoren in der Epilepsie sprechen, stammt aus pharmakologischen Studien, die zeigen, dass Glutamat-Rezeptor-Agonisten Anfälle induzieren und dass NMDA- und AMPA-Rezeptor-Antagonisten wirksame Antikonvulsiva sind, wenn sie *in vivo* verabreicht werden. Es gibt zahlreiche *in vivo*-Modelle, die unterschiedliche Arten von Anfällen und Auswirkungen auf das Verhalten betreffen, die für die klinisch zu unterscheidenden Formen der Epilepsie relevant sind. Somit ist es vernünftig, die Effekte in verschiedenen Modellen zu testen, da die Annahme, dass allen Formen der Epilepsie der gleiche Mechanismus zugrunde liegt, möglicherweise eine zu grobe Vereinfachung darstellt.

Beispiel 6: Aktivität zur Blockierung von krampfauslösenden Mitteln

[0123] In den anfänglichen Studien wurde die Fähigkeit von Arylalkylaminen untersucht, Anfälle zu blockieren, die durch Kainat, Picrotoxin oder Bicucullin ausgelöst wurden. Jedes dieser krampfauslösenden Mittel wirkt über einen anderen Mechanismus, und die durch Kainat ausgelösten Anfälle unterscheiden sich qualitativ von denjenigen, die durch Picrotoxin oder Bicucullin induziert werden. In diesen Experimenten wurde eine Fraktion von Agelenopsis-aperta-Gift, enthaltend verschiedene Arylalkylamin-Toxine, intravenös (i. v.) fünf Minuten vor der Verabreichung von Picrotoxin oder Bicucullin und fünf Minuten nach der Verabreichung von Kainat appliziert. Die Arylalkylamine schwächten die durch alle drei Mittel induzierten Anfälle ab. Die Effekte von Picrotoxin oder Bicucullin waren so ernst, dass alle 19 Kontrolltiere innerhalb von 25 Minuten verendeten. Im Gegensatz dazu kam es bei den neun Tieren, die mit den Arylalkylaminen vorbehandelt worden waren, zu kei-

nen Todesfällen. Tatsächlich zeigte nur etwa die Hälfte der Tiere, die mit den Arylalkylaminen behandelt wurden waren, überhaupt Krampfanfälle, wobei die Symptome innerhalb von einer Stunde zurückgingen. Diese Ergebnisse machen die antikonvulsiven Effekte von Arylalkylaminen deutlich und hatten zur Folge, dass weitere Studien durchgeführt wurden, bei denen gereinigte Arylalkylamine und ihre Analoga eingesetzt wurden.

Beispiel 7: Stimuli von epileptischen Anfällen

[0124] In dieser zweiten Testreihe wurden anfangs drei verschiedene Anfallinduzierende Test-Musterbeispiele eingesetzt, wobei in zwei Musterbeispielen gezeigt werden konnte, dass die Arylalkylamine wirksame Antikonvulsiva sind. Bei den ersten zwei Modellen wurden DBA/2-Mäuse verwendet, die für audiogene epileptische Anfälle empfänglich sind. Die Anfälle wurden durch Schall (durch einen Klingelton bei 109 dBs) oder durch die intraperitoneale (i. p.) Verabreichung von NMDA (56 mg/kg) hervorgerufen. Die Testsubstanzen wurden 15 bis 30 Minuten vor dem krampfauslösenden Reiz verabreicht. Die Anzahl der klonischen Krämpfe wurde nach dem audiogenen Reiz eine Minute lang oder nach der Verabreichung von NMDA 15 Minuten lang aufgezeichnet.

Analgetische Wirkung

[0125] Die gewünschten Eigenschaften eines Analgetikums umfassen die folgenden: Der Arzneistoff kann über orale oder injizierbare Routen verabreicht werden, der Arzneistoff zeigt eine analgetische Wirkung, der Arzneistoff zeigt keine oder minimale Nebenwirkungen, wie Störung der Wahrnehmung, Unterbrechung der Motorik, Sedierung oder Hypererregbarkeit, neuronale Vakuolisierung, kardiovaskuläre Aktivität, PCP-artiges Missbrauchspotential oder PCP-artige psychoseauslösende Aktivität.

[0126] Glutamat- und NMDA-Rezeptor-vermittelte Antworten können in bestimmten Arten der Schmerzwahrnehmung eine Rolle spielen (Dickenson, „A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 302, 1990).

Beispiel 8: Test mit der Verkrümmungsreaktion

[0127] In der ersten Versuchsreihe wurde den Tieren ein unangenehmer Stimulus (2-Phenyl-1,4-benzochinon, PBQ) verabreicht, der eine Verkrümmungsreaktion (Strecken des Abdomens) hervorruft. Typischerweise wird die Anzahl der Verkrümmungen notiert, die innerhalb eines fünfminütigen Beobachtungszeitraums auftreten. Klassische analgetische Arzneistoffe, wie Morphin, senken wirksam die Anzahl der durch PBQ induzierten Verkrümmungen (Blockierung der Verkrümmungsreaktion von 100% bei 4 mg/kg, i. p.). Auch nicht-steroidale Antiphlogistika sind in diesem Modell wirksam.

Beispiel 9: Test mit der heißen Platte

[0128] In diesem Modell der analgetischen Wirkung wurden Testsubstanzen an die Mäuse s. c. verabreicht, die 30 Minuten später auf eine heiße Platte (50°C) gestellt wurden. Die Zeit, die es dauerte, bis die Maus anfing, die Pfoten zu lecken oder von der Platte herunterzuspringen, ist ein Index der analgetischen Wirkung, wobei wirksame Analgetika die Latenz bis zum Lecken oder Springen vergrößern. Morphin (5,6 mg/kg) steigerte die Latenz bis zum Springen um 765%.

Beispiel 10: Test mit dem ruckartigen Bewegen des Schwanzes

[0129] In diesem Standardtest bestand der schmerzvermittelnde Wärmereiz aus einem 52°C warmen Wasser, und die Latenz bis zum ruckartigen Bewegen oder Wegziehen des Schwanzes als Endpunkt wurde bestimmt.

Beispiel 11: Formalin-Test

[0130] Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden mindestens eine Stunde an eine Beobachtungskammer gewöhnt, anschließend erhielten sie eine Injektion mit verdünntem Formalin (5%) in einem Volumen von 50 µl in die linke Hinterpfote. Die Verhaltensreaktionen wurden unmittelbar nach der s. c.-Injektion von Formalin in die dorsale Oberfläche der Pfote aufgezeichnet, indem die Anzahl der Zuckungen des Tiers gezählt wurde. Das Verhalten der Tiere wurde nach der Formalin-Injektion mindestens 50 Minuten beobachtet und als Reaktionen der frühen Phase (0 bis 10 Min. nach Formalin) und Reaktionen der späten Phase (20 bis 50 Min. nach Formalin) aufgezeichnet. Die Verbindungen wurden in einem Volumen von 5 µl intratikal (i. th.) injiziert, und zwar 10 Min. vor dem Formalin (Vor-Behandlung) und zehn Minuten nach dem Formalin (Nach-Behandlung).

[0131] Die intraplantare Verabreichung von Formalin erzeugte eine typische zweiphasige Reaktion in Form eines Zuckungsverhaltens, die üblicherweise als die Reaktion der frühen Phase und die der späten Phase beschrieben wird.

[0132] Zusammen genommen zeigen die Ergebnisse, die mit dem Test der heißen Platte, dem Test der ruckartigen Bewegung des Schwanzes und dem Formalin-Test erhalten wurden, dass Arylalkylamine in verschiedenen Nagetier-Modellen des akuten Schmerzes eine signifikante analgetische Wirkung zeigen. Außerdem macht der Formalin-Test deutlich, dass Arylalkylamine in einem Tiermodell des chronischen Schmerzes wirksam sind. Dabei ist wichtig, dass Arylalkylamine eine signifikante analgetische Wirkung besitzen, wenn sie nach dem Formalin-Stimulus verabreicht werden. Durch dieses Wirkprofil unterscheiden sich die Arylalkylamine deutlich von herkömmlichen NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wie MK-801.

Nebenwirkungen von Arylalkylaminen

[0133] Wenn man die wichtige Rolle bedenkt, die NMDA-Rezeptoren in verschiedenen Funktionen des Gehirns spielen, ist das Ergebnis nicht erstaunlich, dass Antagonisten dieses Rezeptors typischerweise mit bestimmten unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert sind. Tatsächlich ist es diese Eigenschaft, die das wichtigste Hindernis beim Entwickeln von Therapien darstellt, die auf NMDA-Rezeptoren abzielen. Diese wesentlichen Nebenwirkungen, die sowohl kompetitive als auch nicht-kompetitive Antagonisten kennzeichnen, bestehen aus einer PCPartigen psychoseauslösenden Aktivität, Unterbrechung der Motorik, Sedierung oder Hypererregbarkeit, Störung der kognitiven Fähigkeiten, neuronalen Vakuolisierung oder kardiovaskulären Effekten (Willetts et al., „The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 423, 1990; Olney et al., „Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs“; Science 244: 1360, 1989). Ein typisches Beispiel für die mit der Hemmung von NMDA-Rezeptor-vermittelten Antworten einhergehende psychoseauslösende Wirkung ist die Reaktion auf Phencyclidin (PCP) oder „angel dust“, das an der MK-801-Bindungsstelle wirkt. Die Störung der kognitiven Fähigkeit ist damit assoziiert, dass die NMDA-Rezeptoren normalerweise beim Lernen und Gedächtnis eine wichtige Rolle spielen.

[0134] Relativ wenig ist bezüglich des Nebenwirkungsprofils von AMPA-Rezeptor-Antagonisten bekannt. Jedoch wird zunehmend klar, dass solche Verbindungen auch Störungen der Motorik, eine Ataxie und starke Sedierung hervorrufen.

[0135] Die Wirkung von Arylalkylaminen wurde in Tiermodellen, mit denen eine Störung der Motorik, Sedierung und psychoseauslösende Wirkung gezeigt werden kann, und außerdem in in vitro- und in vivo-Modellen des Lernens und des Gedächtnisses untersucht.

(a) PCP-artige psychoseauslösende Aktivität

[0136] Bei Nagetieren erzeugen sowohl kompetitive als auch nicht-kompetitive Antagonisten des NMDA-Rezeptors ein PCP-artiges stereotypisches Verhalten, das durch Hyperaktivität, Hin- und Herbewegen des Kopfes und Ataxie gekennzeichnet ist (Willetts et al., „The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 423, 1990; Snell und Johnson, in: „Excitatory amino acids in health and disease“; John Wiley & Sons, S. 261, 1988). Wir untersuchten, ob die Arylalkylamine ein solches Verhalten hervorrufen. Außerdem untersuchten wir, ob die Arylalkylamine bei Ratten, die darauf trainiert wurden, PCP von Kochsalzlösung zu unterscheiden, die Stelle von PCP einnehmen (Willetts et al., „The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists“; Trends Pharmacol. Sci. 11: 423, 1990), und ob die Arylalkylamine eine PCP-artige neuronale Vakuolisierung induzieren (Olney et al., „Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs“; Science 244: 1360, 1989).

Beispiel 12: Lokomotorische Aktivität

[0137] Der erste Test überwacht einfach die lokomotorische Aktivität während der ersten Stunde nach der peripheren (s. c. oder i. p.) Verabreichung einer Testsubstanz.

Beispiel 13: Störungen der Motorik

[0138] Im ersten Test wurde die allgemeine Störung der Motorik in einem Test mit einem umgedrehten Gitter untersucht. In diesem Test werden die Tiere auf ein durchlöchertes Drahtgitter gesetzt, das auf einem rotierenden Metallstab befestigt ist, so dass das Gitter umgedreht werden kann. Anschließend wird die Fähigkeit der Tiere bewertet, oben auf das Gitter zu klettern und sich an das Gitter zu hängen. Tiere mit einer schweren Störung der Motorik fallen vom Gitter herunter. Dieser Test stellt einen Index von "Verhaltensstörungen" bereit, die als Folge einer Ataxie, eines Verlusts des Aufrichtreflexes, einer Sedierung oder Muskelrelaxation auftreten können.

[0139] Der zweite Test einer akuten Störung der Motorik war der Test mit dem rotierenden Stab. In diesem Test erhielten Frings- und CF1-Mäuse Injektionen mit einer Testverbindung und wurden sodann auf einen geriffelten Stab gesetzt, der mit einer Geschwindigkeit von 6 UpM rotierte. Die Fähigkeit der Mäuse wurde bestimmt, das Gleichgewicht längere Zeit zu halten; diejenigen Mäuse, die in jedem von drei Versuchen nicht in der Lage waren, auf dem rotierenden Stab eine Minute das Gleichgewicht zu halten, wurden als gestört angesehen.

Beispiel 14: PCP-Unterscheidungsvermögen

[0140] In diesem Test müssen Ratten, die darauf trainiert wurden, einen Hebel zu drücken, um an Futternachschub zu kommen, auswählen, welcher von zwei Hebelen in ihren Käfigen der Richtige ist. Der einzige Stimulus, den sie haben, um den richtigen Hebel auszuwählen, ist ihre Fähigkeit, zu bestimmen, ob sie eine PCP- oder eine Trägerinjektion erhalten. Nach etwa zwei Monaten Training werden die Ratten sehr gut darin, die PCP- von den Trägerinjektionen zu unterscheiden, und danach können sie mit anderen Arzneistoffen getestet werden, wodurch bestimmt werden kann, ob sie diese wie PCP unterscheiden können. Wenn andere Arzneistoffe, von denen bekannt ist, dass sie eine PCP-artige Vergiftung erzeugen, in diesem Verfahren getestet werden, nehmen sie die Stelle von PCP ein. Diese Arzneistoffe umfassen verschiedene PCP-Analoga, wie Ketamin, und den nichtkompetitiven NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801.

Beispiel 15

[0141] Durch die Verabreichung von Verbindungen, wie PCP und MK-801, an Ratten wird ein neurotoxischer Effekt erzeugt, der neuronale Vakuolisierung genannt wird. Nach einer Einzeldosis solcher Verbindungen werden in bestimmten zentralen Neuronen Vakuolen gefunden, insbesondere in denjenigen im Cingulum-Cortex und im Retrosplenium-Cortex.

[0142] Zusammengenommen legen die Ergebnisse bezüglich der lokomotorischen Aktivität, der Störungen der Motorik, des PCP-Unterscheidungsvermögens und der neuronalen Vakuolisierung nahe, dass Arylalkylamine beim Menschen keine PCPartigen Nebenwirkungen aufweisen werden.

(b) Störung der Wahrnehmung

[0143] Einer der Hauptgründe für die Postulation, dass die NMDA-Rezeptoren beim Gedächtnis und beim Lernen eine Rolle spielen, stammt aus Zellanalysen, die zur Untersuchung der langfristigen Potenzierung (LTP) im Hippocampus der Ratte durchgeführt wurden. Die LTP stellt eine langfristige Zunahme der Stärke von synaptischen Antworten dar, die durch eine kurze, jedoch intensive synaptische Stimulation hervorgerufen werden. Seit Entdeckung dieses Phänomens wurde dieses zelluläre Modell zu dem wichtigsten Modell des Lernens im Gehirn von Wirbeltieren (Teyler und Discenna, Long-term potentiation"; Annu. Rev. Neurosci. 10: 131, 1987). Die Übertragung an Synapsen, die durch Schaffer-Kollateralen auf CA1-Pyramidenzellen gebildet werden, wird durch NMDA- und AMPA-Rezeptoren vermittelt. Nach einem kurzen tetanisierenden Reiz wird die Größe des Populationsspikes (ein Maß der synaptischen Übertragung) erheblich gesteigert und bleibt für Stunden so. Es wurde gezeigt, dass alle bekannten kompetitiven und nichtkompetitiven Antagonisten von NMDA-Rezeptoren LTP im Ratten-Hippocampus blockieren, wohingegen Antagonisten von Nicht-NMDA-Rezeptoren ohne Wirkung sind (Collingridge und Davis, in: "The NMDA Receptor"; IRL Press, S. 123, 1989). Dies spricht dafür, dass die NMDA-Rezeptoren beim Gedächtnis und beim Lernen eine Rolle spielen.

Beispiel 16: LPT-Test

[0144] Die Effekte von ausgewählten Arylalkylaminen und Literaturstandards auf die Effekte auf LTP wurden in Scheibchen des Ratten-Hippocampus untersucht. Wie vorauszusehen war, hemmten alle herkömmlichen kompetitiven (AP5 und AP7) und nicht-kompetitiven (MK-801 und Ifenprodil) NMDA-Rezeptor-Antagonisten im Hippocampus die Induktion von LTP. Scheibchen des Ratten-Hippocampus wurden 30 bis 60 Minuten mit einer Testverbindung perfundiert, anschließend wurde ein tetanisierender Reiz verabreicht, der aus drei Stößen, von 100 Hz für jeweils eine Sekunde bestand, die durch 500 msec. getrennt waren. Die Amplitude der Reaktion wurde weitere 15 Minuten nach dem Tetanus überwacht. Der tetanisierende Reiz bewirkte einen durchschnittlichen Anstieg der Amplitude der synaptischen Antwort von 95%. Die Induktion von LTP wurde durch kompetitive (AP5, AP7) oder nichtkompetitive (MK-801, Ifenprodil) NMDA-Rezeptor-Antagonisten signifikant blockiert ($p < 0,05$). Erstaunlicherweise blockierte keines der getesteten Arylalkylamine die Induktion von LTP ($p > 0,05$), auch nicht, wenn sie in hohen Konzentrationen (100 bis 300 μ M) getestet wurden, die eine gewisse Hemmung der Kontrollantwort auslösten.

[0145] Diese Ergebnisse heben noch ein anderes einmaliges und wichtiges Merkmal der Arylalkylamine her-

vor. Arylalkylamine stellen die erste und bisher einzige Klasse von Verbindungen dar, für die gezeigt wurde, dass sie selektive und wirksame Antagonisten des NMDA-Rezeptors sind, die nicht die Induktion von LTP blockieren. Dies weist vielversprechend auf den neuen Wirkmechanismus und Wirkort von Arylalkylaminen hin und legt nahe, dass Arzneistoffe, die die neue Stelle auf dem NMDA-Rezeptor ansteuern, genauso keine Effekte auf LTP ausüben. Da das LTP-Modell das wichtigste zelluläre Modell für Lernen und Gedächtnis im Säuger-ZNS darstellt, wird hierdurch außerdem nahegelegt, dass solche Arzneistoffe keine nachteiligen Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten haben.

Beispiel 17: Lerntests

[0146] In diesem Test wurden Ratten in einem T-Labyrinth zu abwechselnden Abzweigungen trainiert, worauf sie zur Belohnung Futter bekamen. MK-801 wurde zum Vergleich in den Test aufgenommen. Die Testverbindungen wurden 15 Minuten vor dem Testen i. p. verabreicht. Die Kontrolltiere trafen in etwa 80% der Zeit die korrekte Auswahl. Mit steigenden Dosen von MK-801 nahm die Zahl der korrekten Entscheidungen kontinuierlich ab, wobei diese Verhaltenseinschränkung mit einer Hyperaktivität einherging.

[0147] Obwohl MK-801 die Lernleistung abschwächte und gleichzeitig die lokomotorische Aktivität steigerte, haben andere Studien unter Verwendung anderer Musterbeispiele bei Nagern und Primaten eine deutliche Trennung zwischen den Effekten auf das Lernen und die Lokomotorik gezeigt. Somit beeinträchtigen sowohl kompetitive als auch nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonisten das Lernen in Dosierungen, die keine deutlichen Veränderungen im motorischen Verhalten bewirken. Dies macht deutlich, dass herkömmliche NMDA-Rezeptor-Antagonisten das Lernen unabhängig von anderen Nebenwirkungen verschlechtern. Die Ergebnisse des T-Labyrinth-Tests zeigen, dass Arylalkylamine das Lernen nicht beeinträchtigen, auch nicht in Dosen, die eine gewisse Abnahme der lokomotorischen Aktivität bewirken.

[0148] In einer zweiten Versuchsreihe wurde die Wirkung auf das Lernen in dem Morris-Wasserlabyrinthtest untersucht. In diesem Test wurde eine verdeckte Plattform in einem runden Stahltank an einer fixen Position angebracht, so dass die Plattform zwei cm unter der Wasseroberfläche lag. Jede Ratte erhielt fünf Tage lang drei Versuche pro Tag, mit jeweils zehn Minuten Zeit zwischen den Versuchen. Ein Versuch begann damit, dass die Ratte an einer von drei vorher bestimmten Ausgangspositionen ins Wasser gesetzt wurde, und zwar mit der Nase zur Wand des Tanks. Die Reihenfolge der Ausgangsposition wurde täglich variiert. Die Lernleistung wurde als Abnahme der Zeit gemessen, die erforderlich war, um zur Plattform zu schwimmen. Wenn ein Tier die Plattform nicht innerhalb von 60 Sekunden nach Beginn des Versuchs erreichte, wurde die Ratte mit der Hand dorthin geleitet. Die Tiere blieben zehn Sekunden auf der Plattform, danach wurden sie aus dem Tank genommen. Zehn Minuten nach dem letzten Trainingsversuch am Tag 5 erhielten die Tiere jeweils eine Messsonde. Für diese erste Versuchsaufgabe wurde die Plattform entfernt und die Tiere 60 Sekunden schwimmen gelassen, um die räumliche Vorliebe für die Lage der Plattform festzustellen. Bei dieser Aufgabe wurden zwei Messungen genommen: die Latenz bis zum erstmaligen Kreuzen des Bereichs, wo sich die Plattform befunden hatte, und die Gesamtzahl des Kreuzens.

[0149] Die Ergebnisse dieser Lernaufgaben waren ermutigend. Sie legen nahe, dass Arylalkylamine keine Beeinträchtigung der Lern- und Gedächtnisleistung zur Folge haben, die für andere NMDA-Rezeptor-Antagonisten typisch sind. Vielmehr gibt es einen Hinweis darauf, dass die Arylalkylamine möglicherweise sogar Nootropika (Verbesserer des Gedächtnisses) sind.

(c) Kardiovaskuläre Effekte

[0150] In vivo-Studien mit bestimmten Arylalkylaminen zeigten eine blutdrucksenkende Wirkung dieser Verbindungen, insbesondere bei hohen Dosierungen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine systematische Studie über die Effekte von Arylalkylaminen auf die kardiovaskuläre Funktion durchgeführt.

Beispiel 18: Hemmung von Ca^{2+} -Kanälen

[0151] Wir haben entdeckt, dass einige der Arylalkylamine ziemlich wirksame Inhibitoren von spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanälen sind, insbesondere von denjenigen, die gegenüber einer Hemmung durch Dihydropyridine empfindlich sind (Kanäle vom L-Typ). Von solchen Effekten auf die glatte Gefäßmuskulatur würde man erwarten, dass sie die Blutgefäße erweitern und einen Blutdruckabfall bewirken, wodurch es zur Hypotonie kommt.

[0152] Die Fähigkeit von Arylalkylaminen, Dihydropyridin-empfindliche Ca^{2+} -Kanäle zu hemmen, wurde in Kleinhirn-Körnerzellen und einer glatten Muskelzelllinie der Rattenaorta, A_r5-Zellen, untersucht. Insgesamt haben wir ein großes Spektrum von Wirksamkeiten gegen spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle festgestellt, dies lässt sich nicht mit der Wirkung gegen NMDA-Rezeptoren vereinbaren. Es legt vielmehr nahe, dass weitere Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen, die auf chemischen Modifikationen des Arylalkylaminmoleküls beruhen,

zur Entwicklung von Verbindungen führen werden, die sehr wirksame NMDA-Antagonisten mit einer geringen Wirksamkeit gegenüber spannungsempfindlichen Ca^{2+} -Kanälen sind.

[0153] Jedoch sind die Arylalkylamine nicht unterschiedslos Blocker von spannungsempfindlichen Ca^{2+} -Kanälen. Z. B. beeinflussen sie nicht spannungsempfindliche Ca^{2+} -Kanäle in Purkinje-Zellen des Kleinhirns (Kanäle vom P-Typ) oder diejenigen Kanäle, die an der Neurotransmitter-Freisetzung beteiligt sein sollen (N-Kanäle). Die Arylalkylamine, die spannungsempfindliche Ca^{2+} -Kanäle blockieren, zielen spezifisch auf die Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ. Außerdem gibt es, wie vorstehend erwähnt, bei diesem Effekt ein hohes Ausmaß an Strukturspezifität. Z. B. blockiert ein bestimmtes Arylalkylamin 57-mal wirksamer das Einströmen von Ca^{2+} durch die Kanäle vom L-Typ als ein anderes Arylalkylamin, wobei der einzige Strukturunterschied zwischen den beiden Verbindungen darin besteht, dass eine Hydroxylgruppe vorliegt oder nicht vorliegt.

Beispiel 19: Kardiovaskuläre in vivo-Studien

[0154] Aufgrund dieser Studien kann man vorwegnehmen, dass die kardiovaskulären Nebenwirkungen durch chemische Vorgehensweisen minimiert werden können, indem (1) die Aufnahme eines Arylalkylamins ins Gehirn gesteigert wird, so dass für die Neuroprotektion niedrigere Dosierungen erforderlich sind, und (2) die Selektivität (Wirksamkeit-Verhältnis) von Arylalkylaminen für Rezeptor-gesteuerte Ca^{2+} -Kanäle gegenüber spannungsempfindlichen Ca^{2+} -Kanälen erhöht wird.

[0155] Beispiel 20: Biologische Aktivität der Verbindung 54 und Analoga

[0156] Die Verbindungen 54 bis 139 waren in den in Kultur gewachsenen Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte hochwirksam gegen NMDA-induzierte Anstiege im $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (Tabelle 1). Die Verbindungen 54 bis 147 hemmten die Bindung von $^{[3]\text{H}}\text{MK}-801$ in Membranen, die aus Hippocampus- und Cortexgewebe der Ratte hergestellt worden waren (Tabelle 1).

[0157] Die Verbindung 57 besaß die folgenden weiteren biologischen Aktivitäten: eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen schallinduzierte Anfälle in einem Modell der Reflex-Epilepsie bei genetisch anfälligen Mäusen (Frings-Mäusen) nach einer i. p.-Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 1 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (Störungen der Motorik) zwischen 6 und 8 mg/kg).

[0158] Die Verbindung 58 besaß die folgenden weiteren biologischen Aktivitäten: eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen schallinduzierte Anfälle in einem Modell der Reflex-Epilepsie bei genetisch anfälligen Mäusen (Frings-Mäusen) nach einer i. p.-Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 0,9 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (Störungen der Motorik) = 14,5 mg/kg); keine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem Rattenmodell des fokalen ischämischen Schlaganfalls nach einer i. p.-Verabreichung von 2 mg/kg 30 Minuten vor dem Gefäßverschluss und 2 mg/kg drei Stunden nach dem Verschluss; und keine signifikante kardiovaskuläre Aktivität bei anästhesierten Ratten bei Dosierungen von bis zu 2 mg/kg i. v..

[0159] Die Verbindung 59 besaß die folgenden weiteren biologischen Aktivitäten: eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen schallinduzierte Anfälle in einem Modell der Reflex-Epilepsie bei genetisch anfälligen Mäusen (Frings-Mäusen) nach einer i. p.-Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 2,7 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (Störungen der Motorik) = 7,8 mg/kg); eine Verringerung der Anfallschwelle, wie durch den i. v.-Metrazol-Test bei Mäusen bei einer Dosis von 11,7 mg/kg i. p. gezeigt wird; keine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem Rattenmodell des fokalen ischämischen Schlaganfalls nach einer i. p.-Verabreichung von 2 mg/kg 30 Minuten vor dem Gefäßverschluss und 2 mg/kg drei Stunden nach dem Verschluss; und keine signifikante kardiovaskuläre Aktivität bei anästhesierten Ratten bei Dosierungen von bis zu 10 mg/kg i.v..

[0160] Die Verbindung 60 besaß die folgenden weiteren biologischen Aktivitäten: eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen schallinduzierte Anfälle in einem Modell der Reflex-Epilepsie bei genetisch anfälligen Mäusen (Frings-Mäusen) nach einer i. p.-Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 4,4 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (Störungen der Motorik) = 9,2 mg/kg); eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen schallinduzierte Anfälle in einem Modell der Reflex-Epilepsie bei genetisch anfälligen Mäusen (Frings-Mäusen) nach einer oralen Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 10 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (Störungen der Motorik) = 25,6 mg/kg); eine signifikante antikonvulsive Wirkung gegen maximale elektroschockinduzierte Anfälle bei Mäusen nach einer i. p.-Verabreichung ($\text{ED}_{50} = 8,17 \text{ mg/kg}$, und TD_{50} (rotierender Stab) = 17,30 mg/kg); keine Wirkung auf die Anfallschwelle, wie durch den i. v.-Metrazol-Test bei Mäusen bei einer Dosis von 1 und 4 mg/kg i. p. gezeigt wird; eine Herabsetzung der Anfallschwelle, wie durch den i. v.-Metrazol-Test bei Mäusen bei einer Dosis von 8 und 17 mg/kg i. p. gezeigt wird; eine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem Rattenmodell des temporären fokalen ischämischen Schlaganfalls nach einer i. p.-Verabreichung von 2 mg/kg 30 Minuten vor dem Gefäßverschluss und 2 mg/kg drei Stunden nach dem Verschluss; eine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem Rattenmodell des temporären fokalen ischämischen Schlaganfalls nach einer i. p.- oder i. v.-Verabreichung von 1 mg/kg zwei Stunden und erneut acht Stunden nach dem Verschluss; eine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem Rattenmodell des temporären fokalen ischämischen Schlaganfalls nach einer i. v.-Verabreichung von 1 mg/kg zwei Stunden nach dem Verschluss; keine signifikante neuroprotektive Wirkung in einem photothrombotischen Modell der fokalen Ischämie bei der Ratte nach der Verabreichung von 10 mg/kg i. p. 15 Minuten, drei Stunden, und erneut sechs Stun-

den nach dem Verschluss; keine neuronale Vakuolisierung, wenn in Dosierungen von 20 mg/kg i. p. oder 10 mg/kg i. v. verabreicht; keine signifikante kardiovaskuläre Aktivität bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei der Dosis von 0,3 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); vorübergehende Anstiege des mittleren arteriellen Blutdrucks bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei den Dosierungen von 1 und 3 mg/kg i. v., wobei bei der Dosis von 10 mg/kg i. v. stärkere und länger andauernde Effekte auftraten (60 Sek. Bolusinjektion); vorübergehende Anstiege der Herzfrequenz bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei den Dosierungen von 3 und 10 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); keine signifikanten Veränderungen im ECG bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei Dosierungen im Bereich von 0,3 bis 10 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); keine signifikanten Effekte auf das Verhalten bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei den Dosierungen von 0,3 und 1 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); ein leichter Anstieg der Atemfrequenz bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei der Dosis von 3 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); erweiterte Pupillen, Zittern am ganzen Körper, Speichelabsonderung und Urinieren bei bewusstseinsklaren Beagle-Hunden bei der Dosis von 10 mg/kg i. v. (60 Sek. Bolusinjektion); keine signifikanten Effekte auf das Verhalten von bewusstseinsklaren männlichen Wistar-Ratten bei Dosierungen von bis zu 4 mg/kg i. v.; Erregung, Stereotypien, gesteigerte Reaktionsfähigkeit auf Berührung, erhöhter Muskeltonus und Zittern bei bewusstseinsklaren männlichen Wistar-Ratten bei der Dosis von 8 mg/kg i. v.; Straub-Schwanz, Krämpfe und Verenden bei bewusstseinsklaren männlichen Wistar-Ratten bei der Dosis von 16 mg/kg i. v..

[0161] Zusammengenommen legen die mit diesen vereinfachten synthetischen Arylalkylaminen erhaltenen Ergebnisse nahe, dass solche vereinfachten Moleküle nicht spezifisch mit der Arylalkylamine-Bindungsstelle auf Rezeptorgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen interagieren, wie das die Verbindungen 1, 2 und 3 tun. Die Verbindungen 54 bis 147 binden spezifisch an die durch [^3H]MK-801 markierte Stelle bei Konzentrationen, die in einem Bereich von etwa 1- bis 400-mal höheren Konzentrationen liegen als diejenigen, die die Funktion des NMDA-Rezeptorlonophor-Komplexes antagonisieren. Die Tatsache, dass die Verbindungen 54 bis 147 in therapeutischen Dosierungen im Allgemeinen weder ein PCP-artiges stereotypisches Verhalten hervorrufen, noch in Arzneistoff-Unterscheidungstests die Stelle PCP einnehmen oder eine neuronale Vakuolisierung hervorrufen, legt jedoch nahe, dass solche Verbindungen möglicherweise entweder als Leit-Verbindungen oder als Kandidaten für Arzneistoffe für neurologische Störungen und Krankheiten geeignet sein könnten. Es wurde berichtet, dass Verbindungen, die mit einer niedrigen Affinität (bezogen auf MK-801) an die durch [^3H]MK-801 markierte Stelle binden, möglicherweise einen therapeutischen Nutzen aufweisen und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzen als ein Antagonist mit hoher Affinität, wie MK-801 selbst (Rogawski, "Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: Channel Blockers and 2,3-benzodiazepines"; Trends Pharmacol. Sci. 14: 325, 1993). Aufgrund der niedrigen Affinität bestimmter Verbindungen innerhalb der Gruppe der Verbindungen 54 bis 147 (bezogen auf MK-801) für die durch [^3H]MK-801 markierte Stelle kann man diese Verbindungen möglicherweise zu dieser allgemeinen Klasse der nicht-kompetitiven Antagonisten mit niedriger Affinität zählen.

Identifizierung eines neuen modulatorischen Orts auf Rezeptorgesteuerten Calciumkanälen

[0162] Nachdem Arylalkylamine identifiziert wurden, die therapeutisch nutzbare Eigenschaften besitzen, wie vorstehend definiert, können nun Verbindungen identifiziert werden, die an der krttischen Arylalkylamin-Bindungsstelle auf Rezeptorgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen wirken, wie diejenigen, die innerhalb von NMDA-, AMPA und nicotinischen cholinergen Rezeptor-Ionophor-Komplexen vorliegen.

[0163] Nun folgen Beispiele von geeigneten Tests.

Beispiel 21: Radioligand-Bindung im Cortex und Cerebellum der Ratte

[0164] Der folgende Test kann in Form eines Tests mit hohem Durchsatz eingesetzt werden, um Produktbanken abzusuchen (z. B. Banken mit natürliche Produkten und Files mit Verbindungen bei wichtigen pharmazeutischen Firmen), um neue Klassen von Verbindungen zu identifizieren, die an dieser einmaligen Arylalkylamin-Stelle eine Wirkung zeigen. Diese neuen Klassen von Verbindungen werden sodann als chemische Leit-Strukturen in einem Arzneistoff-Entwicklungsprogramm eingesetzt, bei dem auf die Arylalkylamin-Bindungsstelle auf Rezeptorgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen gezielt wird. Die durch diesen Test identifizierten Verbindungen bieten eine neue therapeutische Vorgehensweise zur Behandlung von neurologischen Störungen und Krankheiten. Beispiele solcher Verbindungen umfassen diejenigen, die durch die vorstehenden allgemeinen chemischen Formeln bereitgestellt werden. Anhand von Routineexperimenten können diejenigen Verbindungen identifiziert werden, die die gewünschten Wirkungen aufweisen.

[0165] Membranen des Rattengehirns werden gemäß dem Verfahren von Williams et al. hergestellt ("Effects of polyamines on the binding of [^3H]MK-801 to the NMDA receptor: Pharmacological evidence for the existence of a polyamine recognition site"; Molec. Pharmacol. 36: 575, 1989), wobei jedoch die folgenden Änderungen durchgeführt wurden: Männliche Sprague-Dawley-Ratten (Harlan Laboratories) mit einem Gewicht von 100 bis

200 g werden durch Köpfen getötet. Der Cortex oder das Cerebellum aus 20 Ratten wird jeweils gereinigt und seziert. Das resultierende Gehirngewebe wird bei 4°C mit einem Polyfron-Homogenisator bei der niedrigsten Einstellung in 300 ml 0,32 M Saccharose, enthaltend 5 mM K-EDTA (pH 7,0), homogenisiert. Das Homogenisat wird zehn Minuten bei 1 000 × g zentrifugiert und der Überstand entfernt und 30 Minuten bei 30 000 × g zentrifugiert. Das resultierende Pellet wird in 250 ml 5 mM K-EDTA (pH 7,0) resuspendiert, 15 Min. auf Eis gerührt und danach 30 Minuten bei 30 000 × g zentrifugiert. Das Pellet wird in 300 ml 5 mM K-EDTA (pH 7,0) resuspendiert und 30 Minuten bei 32°C inkubiert. Anschließend wird die Suspension 30 Minuten bei 100 000 × g zentrifugiert. Die Membranen werden gewaschen, indem sie erneut in 500 ml 5 mM K-EDTA (pH 7,0) suspendiert und 30 Minuten bei 32°C inkubiert sowie anschließend 30 Minuten bei 100 000 × g zentrifugiert werden. Das Waschverfahren, einschließlich der 30 Minuten Inkubation, wird wiederholt. Das endgültige Pellet wird in 60 ml 5 mM K-EDTA (pH 7,0) resuspendiert und in Aliquots bei -80°C gelagert. Das in diesem Test eingesetzte gründliche Waschverfahren wurde entwickelt, um die in dem Membranpräparat vorliegenden Konzentrationen von Gutamat und Glycin zu minimieren (Co-Agonisten am NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex).

[0166] Um einen Bindungstest mit [³H]Arylalkylamin durchzuführen, werden Aliquots von SPMs (Synaptischen Plasma-Membranen) aufgetaut, in 30 ml 30 mM EPPS/1 mM K-EDTA, pH 7,0, resuspendiert und 30 Minuten bei 100 000 × g zentrifugiert. Die SPMs werden in Puffer A (30 mM EPPS/1 mM K-EDTA, pH 7,0) resuspendiert. Das [³H]Arylalkylamin wird zu diesem Reaktionsgemisch zugegeben. Die Bindungstests werden in Teströhrchen aus Polypropylen durchgeführt. Das endgültige Inkubationsvolumen beträgt 500 µl. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 100 µM nicht-radioaktivem Arylalkylamin bestimmt. Doppelte Proben werden eine Stunde bei 0°C inkubiert. Die Tests werden durch Zugabe von 3 ml eiskaltem Puffer A beendet, worauf eine Filtration über Glasfaserfilter folgt (Schleicher & Schuell, Nr. 30), die vorher in 0,33% Polyethylenimin (PEI) eingeweicht wurden. Die Filter werden mit weiteren 3 × 3 ml Puffer A gewaschen und die Radioaktivität durch Szintillationszählung mit einer Effizienz für ³H von 35 bis 40% bestimmt.

[0167] Außerdem werden die folgenden Experimente durchgeführt, um den vorstehenden Test zu bestätigen.
 (a) Das Ausmaß der unspezifischen Bindung des ³N-Arylalkylamins an die Filter wird bestimmt, indem 500 µl Puffer A, die verschiedene Konzentrationen von ³H-Arylalkylamin enthalten, durch die vorher eingeweichten Glasfaserfilter passiert werden. Die Filter werden mit weiteren 4 × 3 ml Puffer A gewaschen und die an die Filter gebundene Radioaktivität durch Szintillationszählung mit einer Effizienz für ³H von 35 bis 40% bestimmt. Bei den Filtern, die nicht mit 0,33% PEI vorbehandelt worden waren, wurde gefunden, dass 87% des ³H-Liganden an das Filter gebunden waren. Das vorherige Einweichen in 0,33% PEI reduziert die unspezifische Bindung auf 0,5 bis 1,0% des gesamten zugegebenen Liganden.

(b) Eine Sättigungskurve wird erstellt, indem SPMs in Puffer A resuspendiert werden. Der Testpuffer (500 µl) enthält 60 µg Protein. Die eingesetzten Konzentrationen von ³H-Arylalkylamin liegen im Bereich von 1,0 nM bis 400 µM in halblogarithmischen Einheiten. Aus den Ergebnissen wird eine Sättigungskurve erstellt und ein offensichtlicher K_D -Wert und B_{max} Wert durch Scatchard-Analyse bestimmt (Scatchard, "The attractions of proteins for small molecules and ions"; Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660, 1949). Die Beteiligung des ³H-Arylalkylamins an der Bindung wird bestimmt, indem ein Hill-Plot konstruiert wird (Hill, "A new mathematical treatment of changes of ionic concentrations in muscle and nerve under the action of electric currents, with a theory to their mode of excitation"; J. Physiol. 40: 190, 1910).

(c) Abhängigkeit der Bindung von der Konzentration des Proteins (Rezeptors) wird bestimmt, indem SPMs in Puffer A resuspendiert werden. Der Testpuffer (500 µl) enthält eine Konzentration von ³H-Arylalkylamin, die seinem K_p -Wert entspricht, und steigende Konzentrationen von Protein. Die spezifische Bindung von ³H-Arylalkylamin sollte zur vorliegenden Menge des Proteins (Rezeptors) in einem linearen Bezug stehen.

(d) Der Zeitverlauf der Ligand-Rezeptor-Bindung wird bestimmt, indem SPMs in Puffer A resuspendiert werden. Der Testpuffer (500 µl) enthält eine Konzentration von ³H-Arylalkylamin, die seinem K_p -Wert entspricht, und 100 µg Protein. Doppelte Proben werden bei 0°C verschiedene Zeitspannen inkubiert; der Zeitpunkt, an dem das Gleichgewicht erreicht ist, wird bestimmt, und dieser Zeitpunkt wird in allen folgenden Tests routinemäßig eingesetzt.

(e) Die Pharmakologie der Bindungsstelle kann durch Kompositionsexperimente untersucht werden. In solchen Experimenten werden die Konzentration des ³H-Arylalkylamins und die Menge des Proteins konstant gehalten, während die Konzentration des (kompetierenden) Testarzneistoffs variiert wird. Mit diesem Test können der IC_{50} -Wert und der offensichtliche K_p -Wert für den kompetierenden Arzneistoff bestimmt werden (Cheng und Prusoff, "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction"; J. Biochem. Pharmacol. 22: 3099, 1973). Die Beteiligung des kompetierenden Arzneistoffs an der Bindung wird durch die Hill-Plot-Analyse bestimmt.

[0168] Die spezifische Bindung des ³H-Arylalkylamins stellt die Bindung an eine neue Stelle auf Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen dar, wie denjenigen, die innerhalb von NMDA-, AMPA- und nicotinischen cholinergen Rezeptor-Ionophor-Komplexen vorliegen. Somit sollten andere Arylalkylamine mit der Bindung des ³H-Arylalkylamins in einer kompetitiven Weise kompetieren, und ihre Wirksamkeiten in diesem Test sollten mit ihren in-

hibitortschen Effekten in einem Funktionstest des Antagonismus am Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanal korrelieren (z. B. Hemmung von NMDA-Rezeptor-induzierten Anstiegen im $[\text{Ca}^{2+}]$ in Kulturen von Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte). Umgekehrt sollten Verbindungen, die an den anderen bekannten Stellen an den Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen eine Wirkung zeigen (z. B. MK-801, Mg^{2+} , Polyamine), das ^3H -Arylalkylamin nicht in kompetitiver Weise aus der Bindung verdrängen. Vielmehr wäre zu erwarten, dass eine komplexe allosterische Modulation der ^3H -Arylalkylamin-Bindung abläuft, die für nicht-kompetitive Wechselwirkungen spricht. In einleitenden Experimenten verdrängte MK-801 in Konzentrationen von bis zu 100 μM das ^3H -Arylalkylamin nicht aus der Bindung.

(f) Studien zum Bestimmen der Dissoziationskinetiken werden durchgeführt, indem die Bindung von ^3H -Arylalkylamin gemessen wird, nachdem man das Gleichgewicht einstellen ließ (vgl. den vorstehenden Abschnitt (d)), und danach wird ein großer Überschuss des nicht-radioaktiven kompetierenden Arzneistoffs zum Reaktionsgemisch zugegeben. Die Bindung des ^3H -Arylalkylamins wird sodann in verschiedenen Zeitabständen ermittelt. Mit diesem Test werden die Assoziations- und Dissoziationsraten der Bindung des ^3H -Arylalkylamins bestimmt (Titeler, „Multiple dopamine receptors: Receptor binding studies in dopamine pharmacology“; Marcel Dekker, Inc., New York, 1983). In weiteren Experimenten wurden verschiedene Reaktionstemperaturen (0°C bis 37°C) eingesetzt, um die Temperaturabhängigkeit dieses Parameters zu klären.

Beispiel 22: Radioligand-Bindung in Kleinhirn-Körnerzellen

[0169] Primärkulturen von Kleinhirn-Körnerneuronen werden aus acht Tage alten Ratten präpariert und auf mit Poly-L-Lysin beschichtete Aclar-Kunststoffquadrate plattiert. Die Kunststoffquadrate werden in Kulturplatten mit 24 Vertiefungen gegeben und sodann zu jeder Vertiefung etwa $7,5 \times 10^5$ Körnerzellen zugefügt. Die Kulturen werden in Eagle-Medium (HyClone Laboratories), umfassend 25 mM KCl, 10% fetales Kälberserum (HyClone Laboratories); 2 mM Glutamin, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Gentamicin, 50 U/ml Penicillin und 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Streptomycin, 24 Stunden bei 37°C in einer feuchten Atmosphäre von 5% CO_2 in Luft gehalten, anschließend wird Cytosin-arabinosid zugegeben (10 μM Endkonzentration). Am Kulturmedium werden keine Änderungen vorgenommen, bis die Zellen sechs bis acht Tage nach dem Plattieren für die Rezeptor-Bindungsstudien eingesetzt werden.

[0170] Für die Durchführung eines Bindungstests mit ^3H -Arylalkylamin besteht das Reaktionsgemisch in jeder Vertiefung einer Platte mit 24 Vertiefungen aus 200 μl Puffer A (20 mM K-HEPES, 1 mM K-EDTA, pH 7,0). Das ^3H -Arylalkylamin wird zu diesem Reaktionsgemisch zugegeben. Die unspezifische Bindung wird in Gegenwart von 100 μM nicht-radioaktivem Arylalkylamin bestimmt. Proben in dreifacher Ausführung werden eine Stunde bei 0°C inkubiert. Die Tests werden beendet, indem die Zellen von Hand von den Aclar-Plättchen abgekratzt und in Teströhren aus Polypropylen überführt werden. Die auf diese Weise aus ganzen Zellen hergestellten Membranen werden in 10 ml eiskaltem Puffer A suspendiert und über Glasfaserfilter (Schleicher & Schnell Nr. 30) filtriert, die vorher in 0,33% PEI eingeweicht wurden.

[0171] Die Filter werden mit weiteren 3 × 3 ml Puffer A gewaschen und die Radioaktivität auf den Filtern durch Szintillationszählung mit einer Effizienz für ^3H von 35 bis 40 bestimmt. Der Test kann anstelle der Filtration auch durch Zentrifugation beendet werden, um die unspezifische Bindung möglichst klein zu halten.

[0172] Spezifische Experimente zum Charakterisieren und Bestätigen des Tests werden im Wesentlichen wie vorstehend durchgeführt, mit der Ausnahme, dass für die anfängliche Bindung anstelle von Membranen Zellen eingesetzt werden. Mit dem Bindungstest können ein IC_{50} -Wert und ein offensichtlicher K_D -Wert für den kompetierenden Arzneistoff wie beschrieben durch die Scatchard-Analyse bestimmt werden ("The attractions of proteins for small molecules and ions"; Ann. N.Y. Acad. Sci. 51: 660, 1949). Die Beteiligung des kompetierenden Arzneistoffs an der Bindung wird durch die Hill-Plot-Analyse bestimmt ("A new mathematical treatment of changes of ionic concentrations in muscle and nerve under the action of electric currents, with a theory to their mode of excitation"; J. Physiol. 40: 190, 1910). Die spezifische Bindung des ^3H -Arylalkylamins stellt eine Bindung an eine neue Stelle auf Rezeptor-gesteuerten Calciumkanälen dar.

Beispiel 23: Elektrophysiologischer Patch-Clamp-Test

[0173] Der folgende Test wird mit ausgewählten Verbindungen durchgeführt, die in den vorstehenden Radioligand-Bindungstests als die Verbindungen identifiziert wurden, die in hochwirksamer und kompetitiver Weise an der neuen Arylalkylamin-Bindungsstelle auf Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen interagieren, wie solchen, die in NMDA-, AMPA- oder nicotinischen cholinergen Rezeptor-Ionophor-Komplexen vorliegen. Dieser Patch-Clamp-Test stellt weitere relevante Daten über den Wirkort und den Wirkmechanismus der vorher ausgewählten Verbindungen bereit. Insbesondere werden die folgenden pharmakologischen und physiologischen Eigenschaften der Verbindungen, die an der Arylalkylamin-Bindungsstelle interagieren, bestimmt, indem der NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex als ein Beispiel von Rezeptor-gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen verwendet wird: Stärke und Wirksamkeit beim Blockieren von NMDA-Rezeptor-vermittelten Ionenströmen, die nicht-kompetitive Art der Blockierung bezüglich Glutamat und Glycin, die Verwendungsabhängigkeit der Wirkung, die Span-

nungsabhängigkeit der Wirkung, sowohl bezüglich des Eintritts als auch der Umkehrung der Blockierung, die Kinetiken der Blockierung und Aufhebung der Blockierung (Umkehrung), und der Blockierungsmechanismus des offenen Kanals. Solche Daten bestätigen, dass die Verbindungen, die an der Arylalkylamin-Bindungsstelle interagieren, das einzigartige biologische Profil der Arylalkylamine beibehalten und ihre hauptsächliche Wirkung nicht an den bekannten Stellen auf dem NMDA-Rezeptor-Ionophor-Komplex ausüben (Glutamat-Bindungsstelle, Glycin-Bindungsstelle, MK-801-Bindungsstelle, Mg²⁺-Bindungsstelle, Zn²⁺-Bindungsstelle, Sigma-Bindungsstelle, Polyamin-Bindungsstelle).

[0174] Patch-Clamp-Untersuchungen an Säuger-Neuronen (Körnerzellen des Hippocampus, Cortex und Kleinhirns) werden anhand von Standardverfahren durchgeführt (Donevan et al., „Arcaine blocks N-methyl-D-aspartate receptor responses by an open channel mechanism: Whole-cell and single-channel recording studies in cultured hippocampal neurons“; Molec. Pharmacol. 41: 727, 1992; Rock und Macdonald, „Spermine and related polyamines produce a voltage-dependent reduction of NMDA receptor single-channel conductance“; Molec. Pharmacol. 42: 157, 1992).

[0175] Andererseits können Patch-Clamp-Experimente auch an Xenopus-Eizellen oder an einer stabil transfizierten Säuger-Zelllinie (z. B. HEK 293-Zellen) durchgeführt werden, die spezifische Untereinheiten von Rezeptor-gesteuerten Ca²⁺-Kanälen exprimieren. Auf diese Weise können z. B. die Stärke und die Wirksamkeit an verschiedenen Glutamat-Rezeptor-Subtypen bestimmt werden (z. B. NMDAR1, NMDAR2A bis NMDAR2D, GluR1 bis GluR4). Weitere Informationen bezüglich des Wirkorts der Arylalkylamine auf diesen Glutamat-Rezeptor-Subtypen können durch Einsatz der positionsgerichteten Mutagenese erhalten werden.

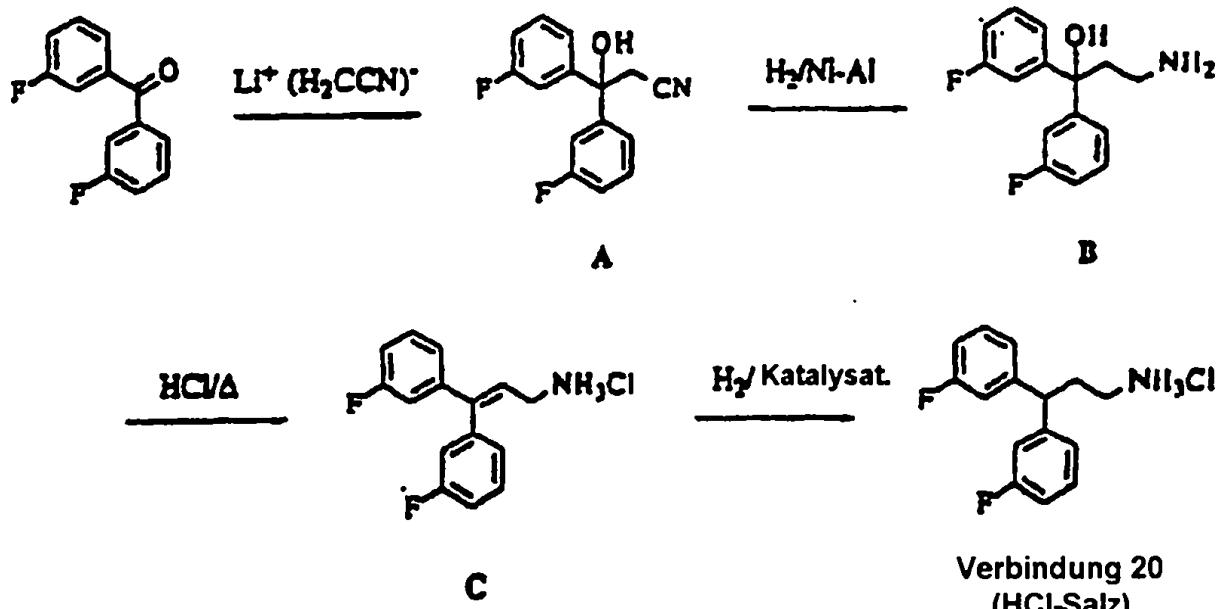
Beispiel 24: Synthese von vereinfachten Arylalkylaminen

[0176] Die Synthese der Verbindung 20 (Referenzverbindung) wurde wie folgt durchgeführt.

[0177] Eine Lösung von Natriumhydrid (1,21 g, 50 mMol) in Dimethoxyethan wurde mit Diethylcyanomethylphosphonat (8,86 g, 50 mMol) versetzt und das Reaktionsgemisch vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wurde 3,3'-Difluorbenzophenon (10 g, 46 mMol) in DME zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur geführt, mit H₂O abgeschreckt und zwischen Diethylether und Wasser aufgetrennt. Die Etherfraktion wurde über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. GC/MS dieses Materials zeigte, dass 90% des Produkts A und 10% der Benzophenon-Ausgangsverbindung vorlagen.

[0178] Eine Lösung dieses Materials in Ethanol mit einer katalytischen Menge an Pd(OH)₂ wurde bei 55 psi Wasserstoff vier Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Katalysator mit Ethanol gewaschen (dreimal). Das Filtrat und die Ethanolwaschlösungen wurden vereinigt und eingeengt. GC/MS dieses Materials zeigte, dass 90% des Produkts B und 10% der Benzophenon-Ausgangsverbindung vorlagen.

[0179] Eine Lösung dieses Materials in THF wurde mit 70 ml 1 M B₂H₆ (70 mMol) in THF versetzt und eine Stunde refluxiert. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 6 N HCl (50 ml) versetzt und eine weitere Stunde refluxiert. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 10 N NaOH auf einen pH-Wert von 14 basisch gemacht und mit Ether äquilibriert. Die Etherschicht wurde entfernt und mit 10% HCl gewaschen (dreimal). Die sauren Waschlösungen wurden vereinigt, mit 10 N NaOH auf einen pH-Wert von 14 basisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert (dreimal). Die organischen Waschlösungen wurden vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt, wodurch ein Öl erhalten wurde. GC/MS dieses Materials zeigte, dass 100% der Verbindung 20 vorlagen. GC/EI-MS (R_t = 7,11 min) m/z (relative Intensität) 247 (M⁺, 31), 230 (100), 215 (30), 201 (52), 183 (63), 134 (23), 121 (16), 101 (21), 95 (15), 77 (15). Dieses Material in Diethylether wurde filtriert und mit 35 ml 1 M HCl in Ether versetzt. Der Niederschlag wurde gewonnen, getrocknet und in Wasser-Ethanol umkristallisiert, wodurch 1,045 g der Verbindung 20 als HCl-Salz erhalten wurden. ¹H-NMR (CDCl₃)δ 8,28 (3H, br s), 7,28 – 7,17 (2H, m), 7,02-6,86 (6H, m), 4,11 (1H, t, J = 8 Hz), 2,89 (2H, br t, J = 8 Hz), 2,48 (2H, br t, J = 7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 164,6, 161,3, 144,8, 144,7, 130,4, 130,3, 123,3, 123,2, 114,7, 114,5, 114,1, 113,8, 47,4, 38,4, 32,7.



**Verbindung 20
(HCl-Salz)**

[0180] Die Synthese der Verbindung 21, Verbindung 33 und von Referenzverbindungen wurde wie folgt durchgeführt.

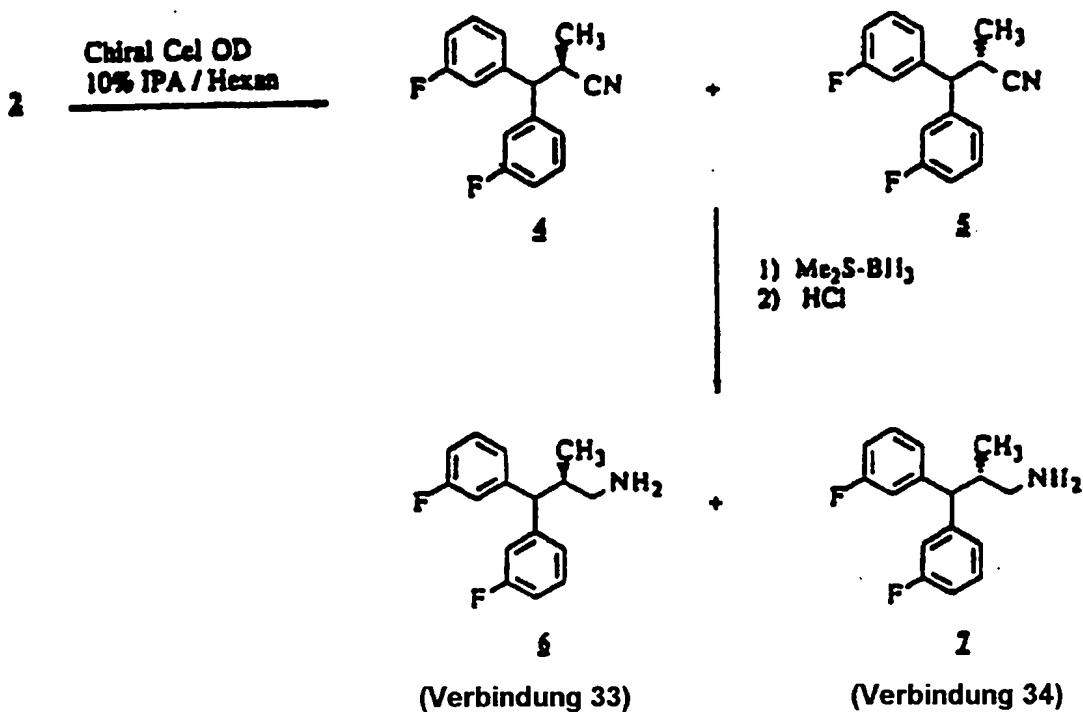
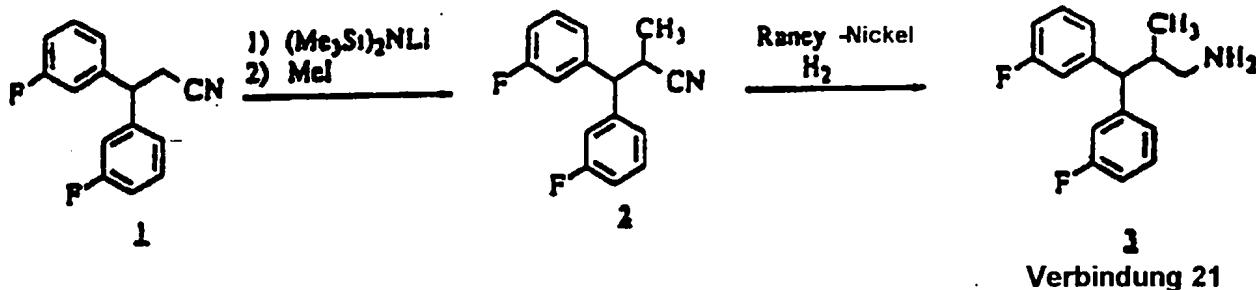
[0181] Die Verbindung 1 (2,43 g, 10 mMol) in 30 ml THF wurde in einen 100-ml-Kolben mit rundem Boden gefüllt, der mit einem Rührstäbchen, Septen und einer Argonquelle ausgestattet war. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 11 ml Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (1 M in THF) (11 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt und tropfenweise mit einem Überschuss an Iodmethan versetzt (3,1 ml, 50 mMol). Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei -58°C geführt. Die GC/EI-MS-Analyse eines Aliquots aus dem Reaktionsgemisch zeigte den Verbrauch der Nitril-Ausgangsverbindung 1. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abgeschreckt, mit Diethylether verdünnt und in einen Scheidetrichter überführt. Die Etherschicht wurde mit 10-% HCl (dreimal) und Kochsalzlösung (einmal) gewaschen, mit wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und zu einem braunen Öl eingeengt. Dieses Material wurde bei verringertem Druck destilliert (Kugelrohr, 100°C), wodurch 1,5 g eines klaren Öls erhalten wurden. GC-EI-MS dieses Materials zeigte, dass es das gewünschte Produkt 2 enthielt, ($R_t = 7,35 \text{ Min.}$) m/z (rel. Int.) 257 (M^+ , 3), 203 (100), 183 (59), 170 (5), 133 (4), 109 (3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,4 – 6,9 (8H, m), 4,01 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 3,38 (1N, dq, $J = 7, 10 \text{ Hz}$), 1,32 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 19,4 30,5, 54,2, 114,5, 114,6, 114,7, 114,9, 115,0, 115,3, 123,3, 123,4, 123,6, 123,7, 130,5, 130,6, 131,7.

[0182] Das Produkt 3 wurde synthetisiert, indem eine katalytische Reduktion von 2 unter Verwendung von Raney-Nickel in 95 : 5 EtOH : wässrigem Natriumhydroxid (2 Äq.) unter 60 psi Wasserstoff durchgeführt wurde. GC/EI-MS ($R_t = 7,25 \text{ Min.}$) m/z (rel. Int.) 261 (M^+ , 20), 244 (35), 229 (16), 215 (17), 201 (80), 183 (100), 133 (42), 115 (27), 109 (47), 95 (20); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,3 – 6,8 (8H, m), 3,62 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$), 2,70 (1H, M), 2,40 (2H, m), 1,73 (2H, m), 0,91 (3H, d, $J = 7 \text{ Hz}$). Es ist zu beachten, dass das Produkt 3 in diesem Reaktionsablauf der Verbindung 21 entspricht.

[0183] Das Produkt 2 in 10% IPA-Hexan (100 mg/ml) wurde in Aliquots a 500 μl durch ein Chiral Cel OD (2,0 \times 25 cm) unter Verwendung von 10% IPA-Hexan mit 10 ml/min. chromatographiert, wobei die optische Dichte bei 254 nm gemessen wurde. Dies ergab die zwei optisch reinen Enantiomeren 4 und 5 (wie durch eine analytische Chiral-HPLC bestimmt; es ist zu beachten, dass die Stereochemie dieser zwei Verbindungen zu diesem Zeitpunkt nicht zugeteilt war). Diese zwei Verbindungen waren in ihren GC/EI-MS- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem Produkt 2 identisch (Werte vorstehend).

[0184] Jedes der Enantiomeren 4 und 5 wurde einzeln unter Verwendung des Dimethylsulfidboran-Komplexes wie folgt reduziert. Eine Lösung der Verbindung L oder 5) in THF wurde bis zum Reflux erhitzt, sodann mit einem Überschuss (2 Äq.) des 1 M Dimethylsulfidboran-Komplexes (in THF) versetzt und 30 Minuten refluxiert. Nach diesem Zeitraum wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit 6 N HCl versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten refluxiert. Nach diesem Zeitraum wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt, mit 10 N NaOH auf einen pH-Wert > 12 basisch gemacht und das Produkt mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet und zu einem Öl eingeengt. Das Produkt wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (DC) unter Verwendung von 5% Methanol-Chloroform gereinigt. Es wurde gefunden, dass jedes der einzelnen Enantiomeren 6 und 7 in seinen GC/EI-MS- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem Produkt-3 identisch war (Werte vorstehend). Es ist zu beachten, dass das Produkt 6 in diesem Schema der Verbindung 33 entspricht. Verbindung 33 · HCl: Schmp. = 260–270°C (Zerf.), $[\alpha]_{365}^{26} = +6,6$ (c 1,0 in EtOH), $[\alpha]_D^{26} = +0,4$ (c 1,0 in EtOH). Verbindung 33 · HI:

Die freie Base der Verbindung 33 wurde in EtOH gelöst und 47 Iodwasserstoffsäure (1,1 Äq.) zugegeben. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft und das resultierende feste Hydroiodid zweimal in Heptan/EtOAc durch langsame Verdampfung umkristallisiert: Schmp. 195–197°C. Die absolute Konfiguration der Verbindung 33 · HI wurde durch die Einzel-Röntgen-Kristallstrukturanalyse (monokline farblose Nadel, 0,50 × 0,05 × 0,03 mm) unter Verwendung eines Siemens R3m/V Diffraktometers als R bestimmt (3887 festgestellte Reflexionen).



[0185] Die Synthese der Verbindung 24 (Referenzverbindung) wurde wie nachstehend beschrieben durchgeführt. Die Verbindungen 25 (Referenzverbindung), 65, 76–78, 83, 90, 96–97, 115 und 135–136 wurden in ähnlicher Weise hergestellt.

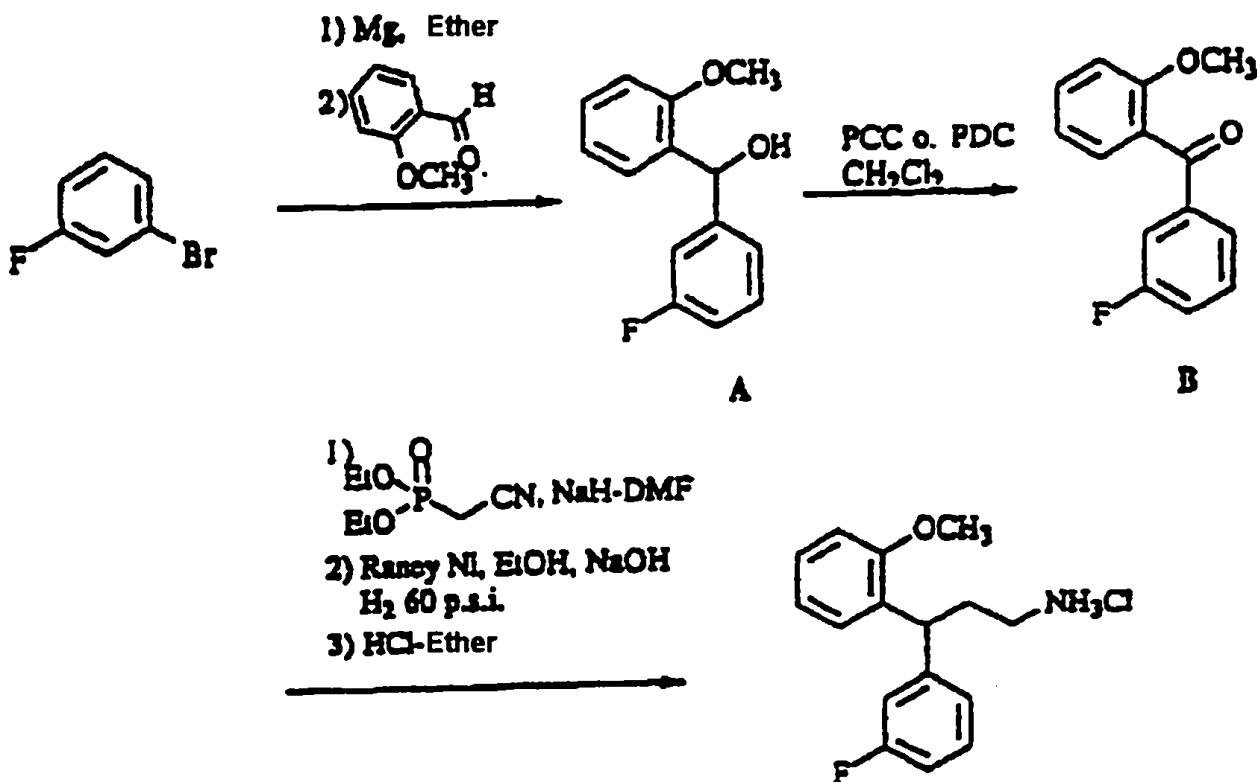
[0186] Eine Suspension von Magnesiumspänen (0,95 g, 39,2 mMol) in 150 ml wasserfreiem Diethylether wurde tropfenweise anhand einer Spritze mit 1-Brom-3-fluorbenzol (6,83 g, 39,2 mMol) versetzt. Nach 1,5 Stunden wurde die Lösung mit Hilfe einer Kanüle in einen Kolben überführt, der o-Anisaldehyd (5,0 g, 36,7 mMol) in 100 ml wasserfreiem Diethylether bei 0°C enthielt, und zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abgeschreckt und zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, wodurch 7,90 g (93 % Ausbeute) des Produkts A erhalten wurden.

[0187] Pyridiniumdichromat (16,0 g, 42,5 mMol) wurde zu einer Lösung des Alkohols A (7,9 g, 34,0 mMol) in Dichlormethan (100 ml) zugefügt und das Reaktionsgemisch 12 Stunden gerührt. Sodann wurde Diethylether (300 ml) zum Reaktionsgemisch zugefügt und die schwarze Lösung durch einen Kieselgel-Stopfen (30 cm) filtriert und mit weiteren 500 ml Ether gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels in vacuo wurde der Feststoff in Aceton umkristallisiert, wodurch 7,45 g (Ausbeute 95 %) des Produkts B erhalten wurden.

[0188] Diethylcyanomethylphosphonat (7,0 g, 39,5 mMol) wurde langsam zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,58 g, 39,5 mMol) in 100 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach 30 Minuten wurde das Keton B zu der Lösung zugefügt und weitere zwei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser abge-

schreckt und anschließend zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in *vacuo* verdampft, wodurch ein blassgelbes Öl entstand.

[0189] Das Öl wurde in einem Rundkolben aus Glas in 100 ml Ethanol und 20 ml 10 N NaOH gelöst. Eine katalytische Menge Raney-Nickel, suspendiert in Wasser (etwa 15 Mol-%) wurde zu der Lösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter 60 psi Wasserstoff 12 Stunden auf einem Parr-Hydrogenerator geschüttelt. Nach Abfiltern des überschüssigen Raney-Nickels wurde die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Öl durch eine Kieselgelsäule in Chloroform und Methanol laufengelassen. Das Lösungsmittel wurde in *vacuo* verdampft, wodurch ein blassgelbes Öl erhalten wurde. GC/El-MS ($R_t = 8,10$ Min.) m/z (rel. Intensität) 259 (100), 242 (44), 213 (48), 183 (42), 136 (50), 109 (94), 91 (60), 77 (25). Das Öl wurde sodann mit Salzsäure in Diethylether angesäuert. Die Verdampfung des Ethers ergab einen blassgelben Feststoff, der in heißem Acetonitril umkristallisiert wurde, wodurch 3,45 g (42,1% Ausbeute) weiße Nadeln der Verbindung 24 als HCl-Salz erhalten wurden.



Verbindung 24 (HCl-Salz)

[0190] Die Verbindungen 101 und 103 wurden aus den Verbindungen 25 bzw. 24 synthetisiert, indem ihre O-Methylether mit Borantribromid in üblicher Weise gespalten wurden.

[0191] Die Verbindung 32 (Referenzverbindung) wurde gemäß Standardverfahren wie vorstehend beschrieben synthetisiert.

[0192] Die Verbindungen 107, 116, 139 und 143 wurden als synthetische Zwischenstufen hergestellt, die bei der Herstellung der Verbindungen 32, 115, 20 bzw. 25 verwendet wurden.

[0193] Die Verbindung 50 (Referenzverbindung) wurde auch anhand der nachstehend beschriebenen Chiral-Synthese hergestellt.

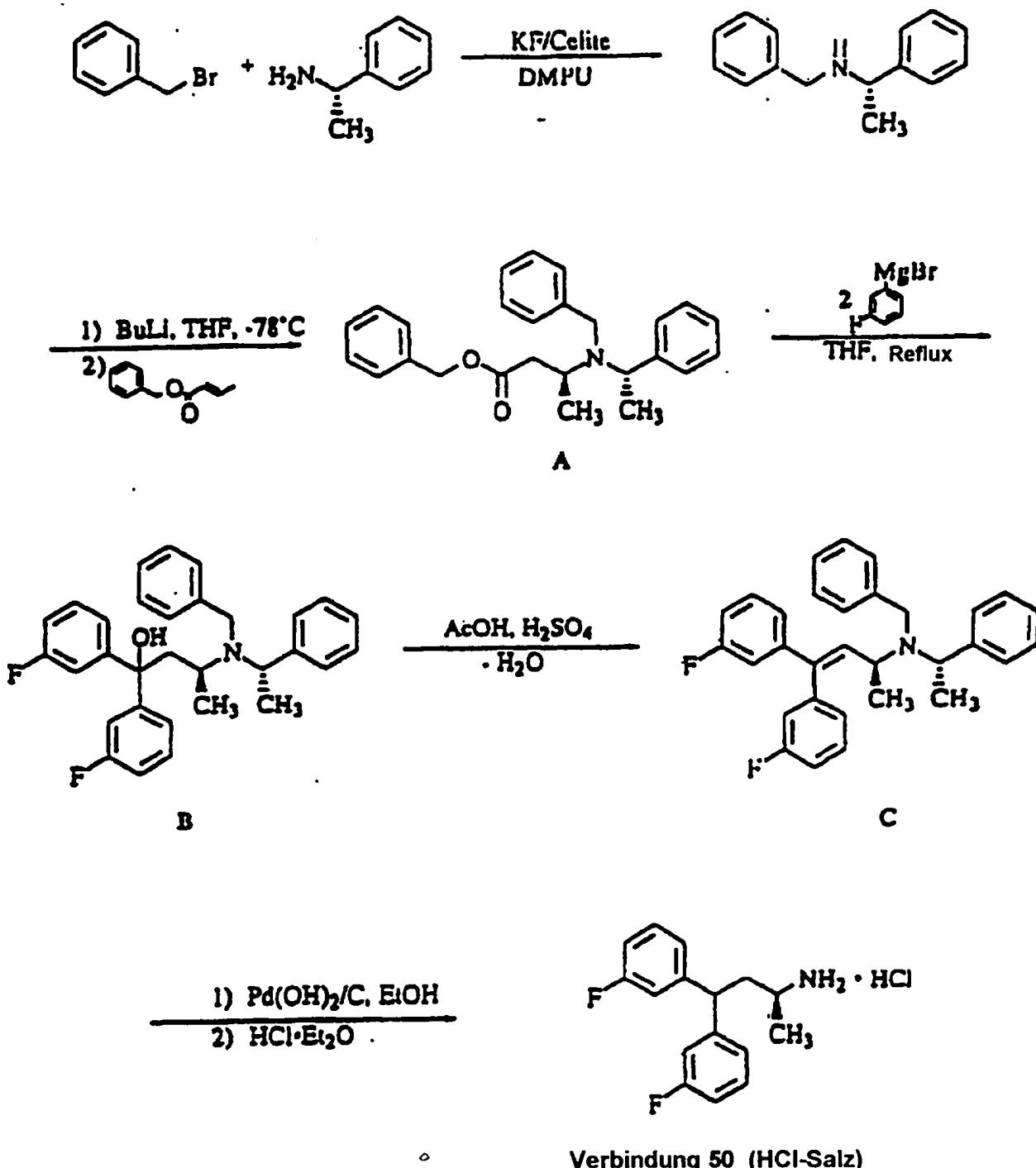
[0194] Zu einer eiskalten Lösung von N-Benzyl-(S)-a-methylbenzylamin (18,0 g, 85,2 mMol) in THF (75 ml) wurde Butyllithium (2,5 M in Hexan) (37,5 ml, 93,8 mMol) anhand einer Spritze in einem Zeitraum von 10 Minuten mit einer Geschwindigkeit zugegeben, so dass die Reaktionstemperatur während der Zugabe unter 10°C blieb. Danach wurde das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einem Trockeneis/Isopropanol-Bad auf -78°C abgekühlt und danach eine Lösung von Benzylcrotonat (15,0 g, 85,2 mMol) in THF (100 ml) innerhalb eines Zeitraums von 45 Minuten tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei -78°C gerührt und danach gesättigtes NH₄Cl (50 ml) zugefügt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch rasch in einen Scheidetrichter überführt, der eine gesättigte NaCl-Lösung (500 ml) und Ether (200 ml) enthielt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Ether extrahiert (200 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, eingedampft und auf einem Kieselgel

chromatographiert (50 mm × 30 cm) (Hexan/Essigsäureethylester [20 : 1]), wodurch 21,0 g (63,7%) des Produkts A erhalten wurden. ¹H-NMR zeigte, dass die Diastereoselektivität der Reaktion über 90 lag.

[0195] Ein Gemisch aus Magnesium (2,58 g, 106 mMol), THF (200 ml) und 1-Brom-3-fluorbenzol (18,60 g, 106,3 mMol) wurde 45 Minuten refluxiert. Noch während des Refluxes wurde das Produkt A (16,45 g, 42,45 mMol) anhand einer Spritze mit THF (25 ml) innerhalb eines Zeitraums von zwei Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde refluxiert, danach ließ man es auf Raumtemperatur abkühlen. Eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (200 ml) wurde zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch in einen Scheidetrichter überführt, der eine gesättigte wässrige NaCl-Lösung (500 ml) und Diethylether (200 ml) enthielt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Ether (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wodurch 21,41 g des Produkts B als gelbe Flüssigkeit erhalten wurden.

[0196] Das Produkt B (20,02 g, 42,45 mMol, theoretisch) wurde in Essigsäure (120 ml) und Schwefelsäure (30 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei 90°C gerührt. Die Essigsäure wurde rotationsverdampft, wodurch ein brauner Schlamm erhalten wurde. Dieses Material wurde in ein Eisbad gestellt und kaltes Wasser (400 ml) zugegeben. Das Produkt fiel sofort aus. Sodann wurde 10 N NaOH (150 ml) zum Reaktionsgemisch zugegeben, um den pH-Wert zu neutralisieren. Zu diesem Gemisch wurde Diethylether (200 ml) zugefügt. Das Gemisch wurde so lange geschüttelt, bis kein ungelöstes Material mehr vorlag. Die Etherphase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen (2 × 100 ml), über Natriumsulfat getrocknet und rotationsverdampft, wodurch 13,14 g (68,2 %, bezogen auf den Ester) eines dickflüssigen brauen Öls erhalten wurden. Dieses Öl wurde in Ether aufgenommen und mit Salzsäure in Diethylether zu dem HCl-Salz umgewandelt, wodurch das Produkt C als ein gelbweisser Feststoff erhalten wurde.

[0197] Das Produkt C (7,17 g, 14,6 mMol) wurde in absolutem Ethanol (200 ml) aufgenommen. Pearlman-Katalysator (Pd(OH)₂/C; 2,00 g) wurde zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden unter 70 psi Wasserstoffgas bei 70°C geschüttelt und anschließend durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde rotationsverdampft, wodurch 3,54 g einer hellgelben glasigen Substanz erhalten wurden. Dieses Material wurde in Diethylether (100 ml) aufgenommen und mit 1 N NaOH (25 ml) basisch gemacht. Die Etherphase wurde mit Wasser gewaschen (1 × 25 ml), über Natriumsulfat getrocknet und rotationsverdampft, wodurch 2,45 g eines hellgelben Öls erhalten wurden. Dieses Material wurde Kugelrohr-destilliert (90 bis 100°C, 1 mm Hg), wodurch 1,17 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten wurden. Dieses Material wurde in Diethylether aufgenommen und mit Salzsäure in Ether in das HCl-Salz umgewandelt. Nach der Rotationsverdampfung wurde das Salz in 0,12 N HCl (200 mg/ml) umkristallisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit kalter 0,12 N HCl gewaschen, wodurch 0,77 g (18 %) der Verbindung 50 als silbrig weiße Kristalle (als das HCl-Salz) erhalten wurden.



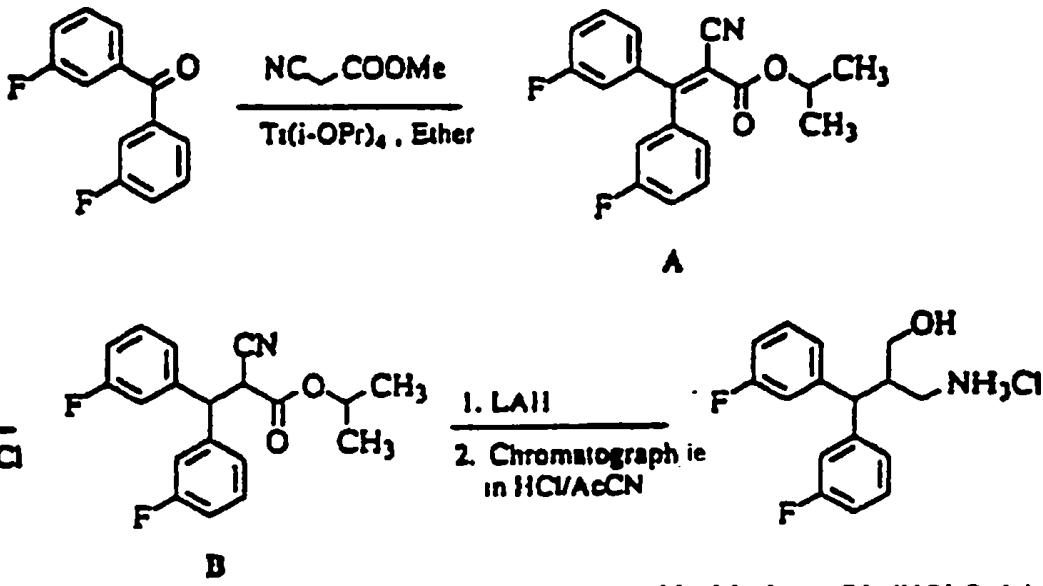
[0198] Die Synthese der Verbindung 54 wurde wie nachstehend beschrieben durchgeföhrt.

[0199] Eine Lösung von 3,3'-Difluorbenzophenon (5 g, 22,9 mMol) und Methylcyanoacetat (3,4 g, 34,4 mMol) in 15 ml Ether wurde mit Titanisopropoxid (16,9 ml, 57,25 mMol) versetzt. Diese Lösung wurde sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0,5 Mol HCl in 300 ml Wasser abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit 100 ml Ether verdünnt und die Schichten getrennt. Die Etherschicht wurde mit 5% HCl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und danach über Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden in vacuo abgedampft, wodurch 8 g des Produkts A erhalten wurden.

[0200] Die Verbindung A wurde in 50 ml Isopropanol gelöst, worauf die Zugabe einer kleinen Menge von Bromkresolgrün folgte. Natriumcyanoborhydrid (1,52 g, 24,2 mMol) wurde auf einmal zugefügt, worauf unmittelbar die Zugabe einer konzentrierten HCl folgte, die nur so schnell zugefügt wurde, dass die Lösung gelb blieb. Nach zwei Stunden wurde das Reaktionsgemisch weiter verarbeitet, indem es zwischen Ether und Wasser aufgetrennt wurde. Die Etherschicht wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch das Produkt B erhalten wurde.

[0201] Eine Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (30,4 ml, 30,4 mMol) in THF wurde mit dem Produkt B (1 g, 3,04 mMol) in 2 ml THF innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden versetzt. Diese Lösung wurde über Nacht

bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 20 ml Essigsäureethylester abgeschreckt. Danach wurden die Lösungsmittel in vacuo entfernt und das resultierende Öl in wässriger Salzsäure und Acetonitril gelöst. Anschließend wurde das Produkt auf einer C-18-Säule mit einem Gradienten von 0,1% HCl zu Acetonitril gereinigt, wodurch 82 mg der Verbindung 54 als HCl-Salz erhalten wurden. EI-MS m/z (relative Intensität) 277 (M^+ , 100), 260 (2,4), 242 (8,6), 229 (28), 215 (11,7), 204 (16), 183 (12), 133 (9,5), 124 (14), 109 (6,8), 30 (22).



[0202] Die Verbindung 55 wurde entsprechend der Verbindung 21 synthetisiert, jedoch mit der Ausnahme, dass im Alkylierungsschritt Ethyliodid eingesetzt wurde. GC/EI-MS ($R_t = 7,43$ Min.) m/z (relative Intensität) 275 (M^+ , 100), 258 (66), 229 (63), 204 (57), 201 (72), 183 (84), 134 (57), 124 (68), 109 (98), 72 (72).

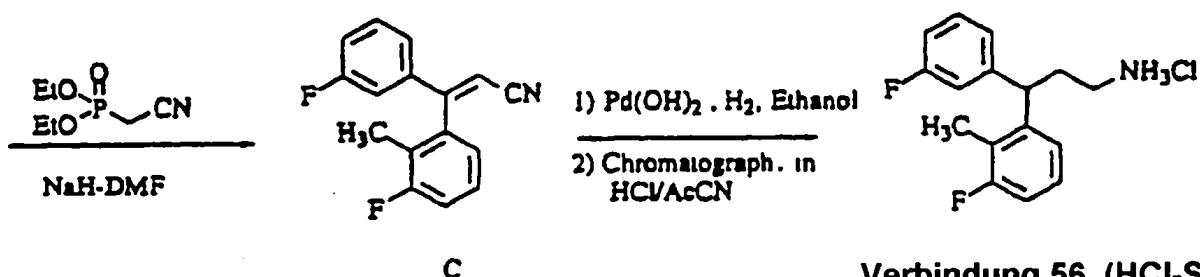
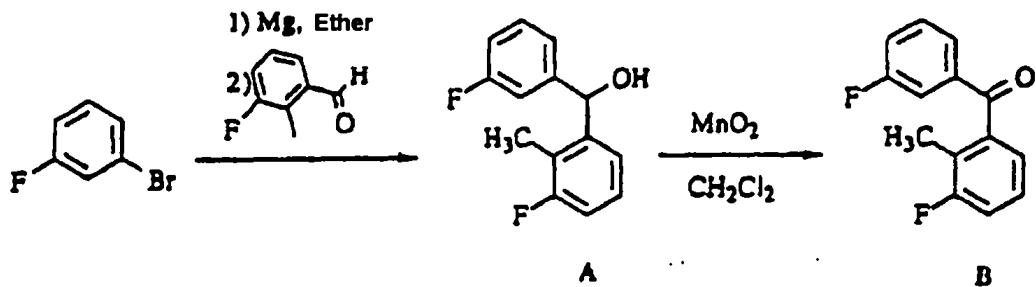
[0203] Die Synthese der Verbindung 56 wurde wie folgt durchgeführt.

[0204] Der Alkohol . A wurde aus 3-Fluorbenzol und 3-Fluor-2-methylbenzaldehyd synthetisiert, wie für Produkt A bei der Synthese der Verbindung 24 beschrieben.

[0205] Der Alkohol A (8,4 g, 36,2 mMol) wurde mit Mangandioxid (12,6 g, 144,8 mMol) in 100 ml Dichlormethan über vier Tage gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und durch ein 0,2- μm -Membranfilter aus Teflon filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, so dass 7,6 g des Ketons B erhalten wurden.

[0206] Das substituierte Acrylnitril C wurde synthetisiert, wie für das Produkt A bei der Synthese der Verbindung 20 beschrieben.

[0207] Das Nitril C (4 g, 15, 7 mMol) in 240 ml Ethanol wurde mit 2 g 10% Palladiumdihydroxid auf Kohle versetzt. Dieses Gemisch wurde drei Tage bei 60 bis 40 psi hydriert. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und eingeengt. Das resultierende Öl wurde in Chloroform gelöst und auf Kieselgel chromatographiert (30 Methanol / 5% Isopropylamin in Chloroform), wodurch das Amin erhalten wurde. Dieses Amin wurde in wässrigem HCl/Acetonitril gelöst, durch eine HPLC auf C-18 gereinigt (10 % Acetonitril / 0,1% HCl zu 50% Acetonitril / 0,1% HCl innerhalb von 60 Minuten) und anschließend gefriergetrocknet, wodurch 800 mg der Verbindung 56 als HCl-Salz erhalten wurden. GC/EI-MS ($R_t = 7,39$ Min.) m/z (relative Intensität) 261 (M^+ , 64), 244 (56), 229 (57), 215 (100), 203 (53), 183 (21), 133 (39), 122 (31), 109 (32).

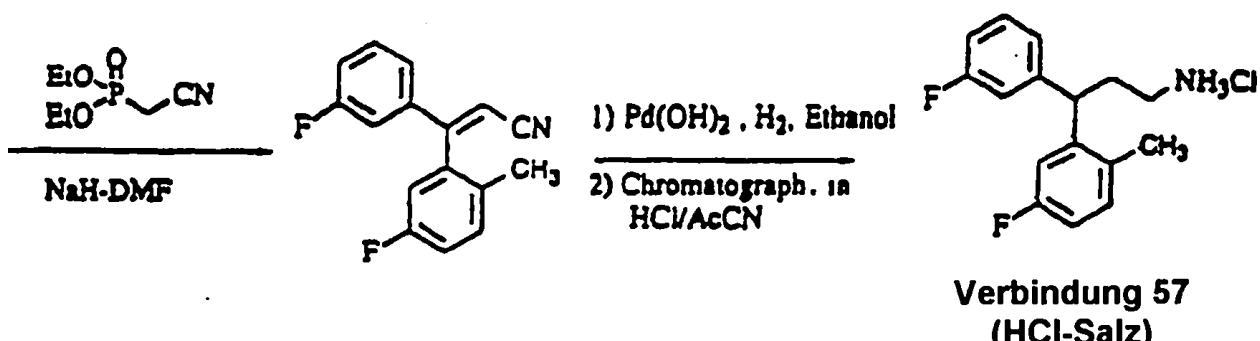
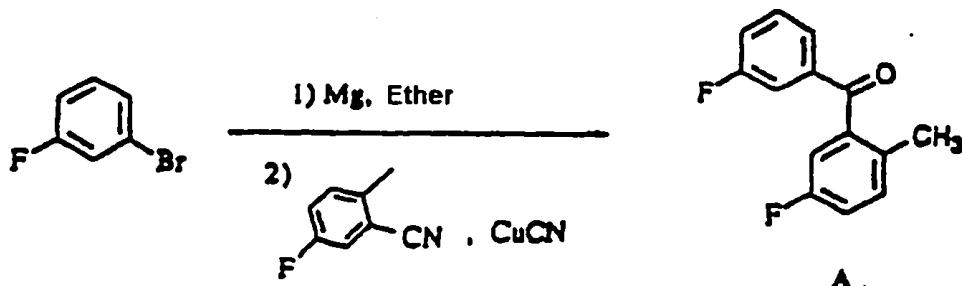


Verbindung 56 (HCl-Salz)

[0208] Die Synthese der Verbindung 57 wurde wie folgt durchgeführt.

[0209] Eine Lösung von 5-Fluor-2-methylbenzonitril (5 g, 37 mMol) in 50 ml THF wurde mit 3-Fluorphenylmagnesiumbromid (46 ml, 40 mMol) und Kupfer(I)cyanid (0,072 g, 0,8 mMol) versetzt. Diese Lösung wurde vier Stunden refluxiert und danach in Ether/20% HCl gegossen und weitere zwei Stunden gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die Etherphase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das rohe Öl wurde auf Kieselgel gereinigt (Hexan zu 50% Dichlormethan in Hexan innerhalb von 60 Minuten), wodurch 6,7 g des Ketons A erhalten wurden.

[0210] Das Keton A wurde zur Verbindung 57 umgewandelt, wie für die Verbindung 56 beschrieben. GC/EI-MS ($R_t = 7,35$ Min.) m/z (relative Intensität) 261 (M^+ , 52), 244 (41), 229 (67), 215 (100), 203 (42), 201 (42), 183 (21), 133 (45), 122 (28), 109 (26).



Verbindung 57
(HCl-Salz)

[0211] Die Synthese der Verbindung 58 wurde wie folgt durchgeführt.

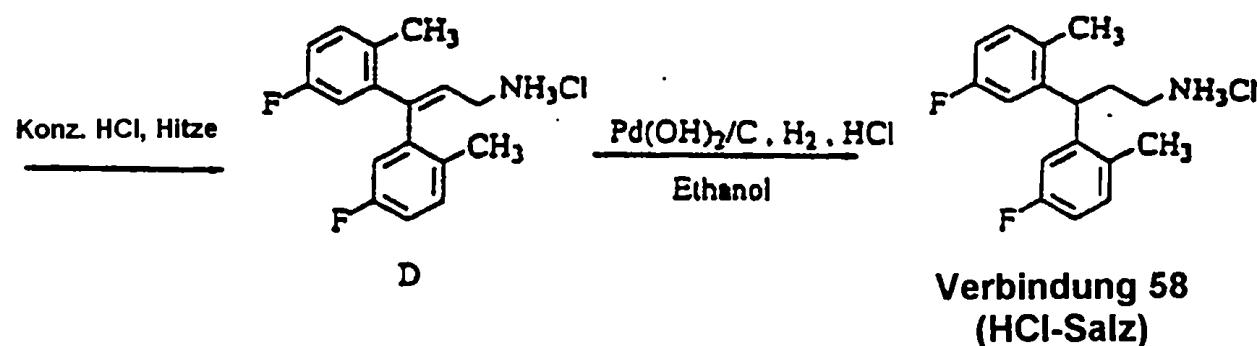
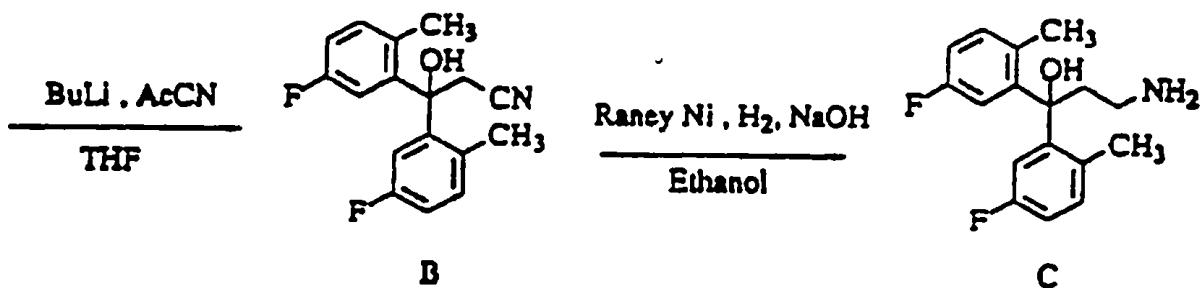
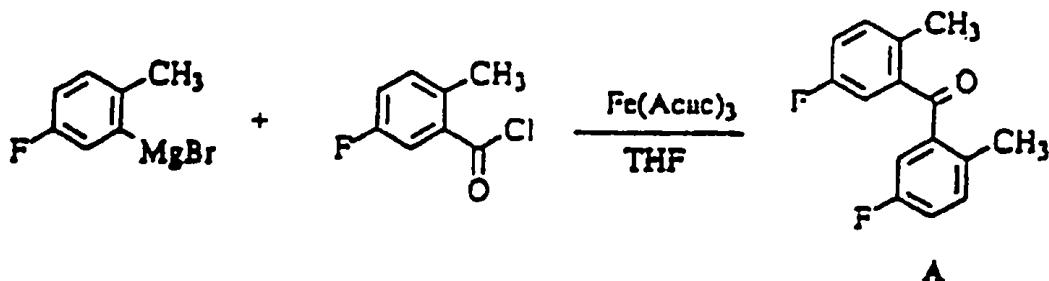
[0212] Eine Lösung von 5-Fluor-2-methylbenzoylchlorid (2,24 g, 13 mMol) in 10 ml trockenem THF wurde mit

Eisen(III)acetylacetonat (0,16 g, 0,44 mMol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C abgekühlt und eine THF-Lösung von 5-Fluor-2-methylphenylmagnesiumbromid (20 ml, 15,5 mMol) mittels einer Spritze innerhalb eines Zeitraums von 30 Minuten zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 30 Minuten gerührt und danach langsam in Ether/5% HCl gegossen. Die Etherphase wurde abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 3,2 g des Ketons A erhalten wurden.

[0213] Trockenes THF (30 ml) wurde auf -78°C abgekühlt, worauf die Zugabe von Butyllithium folgte (5,85 ml, 14,6 mMol, 2,5 M Lösung in Hexan). Anschließend wurde Acetonitril (0,76 ml, 14,62 mMol) innerhalb von zwei Minuten zugegeben und das Ganze danach 15 Minuten bei -78°C gerührt. Zu dieser Lösung wurde das Keton A (3 g, 12,2 mMol) in 5 ml THF zugefügt. Die Lösung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt, sodann ließ man sie auf Raumtemperatur kommen und rührte sie über Nacht. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Ether und 5% HCl aufgetrennt. Die Etherphase wurde abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 2,2 g des Nitrits B erhalten wurden.

[0214] Das Nitrit B (1 g, 3,48 mMol) wurde in 30 ml Ethanol und 3 ml 10 N Natriumhydroxid gelöst. Zu dieser Lösung wurde 1 g einer 50% wässrigen Aufschlämmung von Raney-Nickel zugefügt und das Gemisch 20 Stunden bei 60 psi hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und zu einem weißen Feststoff eingeengt. Dieser Rückstand wurde in Ether/Wasser aufgenommen und die Etherphase abgetrennt. Die Etherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 0,96 g des Hydroxylamins C erhalten wurden.

[0215] Das Hydroxylamin C (0,96 g, 3,3 mMol) wurde in konzentrierter HCl aufgenommen und auf 70°C erhitzt, wodurch kurzfristig eine Lösung entstand und anschließend das Alken D ausfiel. Das Alken wurde abfiltriert und in 30 ml Ethanol und 1 ml konzentrierter HCl gelöst. Palladiumdihydroxid auf Kohle (0,4 g) wurde zur Lösung zugefügt und das Gemisch 24 Stunden bei 60 psi hydriert. Das Produkt wurde isoliert, indem der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft wurde. Der Rückstand wurde in 0,1% HCl und Acetonitril gelöst und auf C-18 gereinigt (15% Acetonitril / 0,1% HCl zu Acetonitril), wodurch 0,6 g der Verbindung 58 als HCl-Salz erhalten wurden. GC/EI-MS ($R_t = 7,82$ Min.) m/z (relative Intensität) 275 (M^+ , 100), 258 (20), 243 (74), 229 (38), 214 (65), 201 (31), 196 (32), 183 (20), 148 (35), 138 (42), 133 (48) 122 (69), 109 (41).



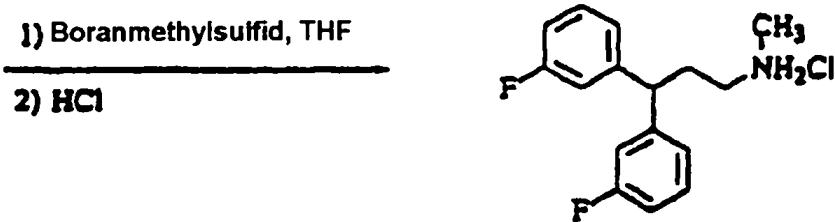
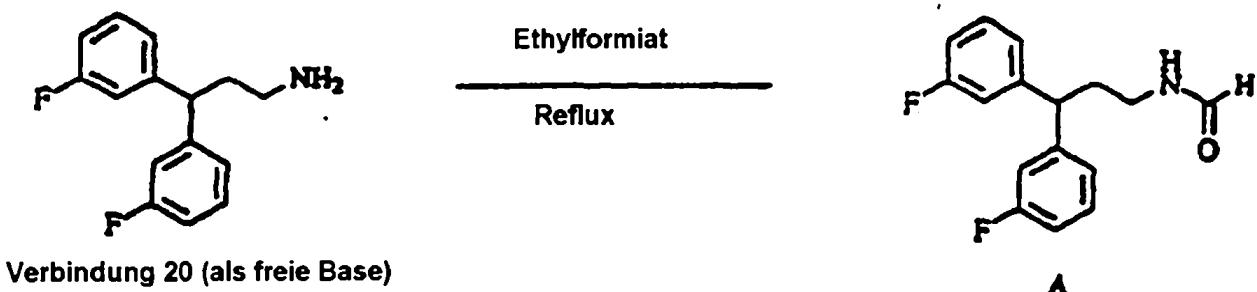
[0216] Die Synthese der Verbindung 59 wurde wie folgt durchgeführt.

[0217] Die Verbindung 20 (2,0 g, 7,05 mMol) wurde in absolutem EtOH (200 ml) gelöst und sodann in einem Eisbad auf 5 bis 10°C gekühlt. Acetaldehyd (0,395 ml, 7,05 mMol, gekühlt auf -4°C) wurde zugegeben, worauf eine Nickel-Aluminium-Legierung (200 mg, Fluka Chemika) folgte, anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einer Parr-Apparatur zwei Stunden bei 50 psi hydriert. GC/MS zeigte eine Ausbeute des Produkts von 75% und des N,N-Diethyl-Nebenreaktionsprodukts von 2%. Das Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgur filtriert und das Filtrat unter verminderter Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde in IsoPropanol (5 ml) / Ether (60 ml) / HCl in Ether (1 M) gelöst und anschließend Hexan (5 ml) bis zum Trübungspunkt zugefügt. Das trübe Gemisch wurde durch Papier filtriert, anschließend wurde Hexan (10 ml) bis zum Trübungspunkt zugefügt und die Lösung erneut filtriert. Das Filtrat wurde verschlossen, und man ließ das Produkt bei Raumtemperatur auskristallisieren. Die Kristalle wurden gewonnen und getrocknet, wodurch 0,325 g (14,8% Ausbeute) der Verbindung 59 als HCl-Salz erhalten wurden (farblose Nadeln).

[0218] Die Synthese der Verbindung 60 wurde wie folgt durchgeführt. Die Verbindungen 66, 69, 108, 123, 142 und 145 können in ähnlicher Weise synthetisiert werden, wobei mit den Verbindungen 33, 50, 32, 60, 25 bzw. 119 begonnen wird.

[0219] Die Verbindung 20 (als freie Base) (1,0 g, 4,0 mMol) wurde in Ethylformiat (150 ml) zwei Stunden refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, wodurch 1,1 g (99% Ausbeute) des Formamids A als ein farbloses Öl erhalten wurden. GC-MS zeigte, dass das Produkt zu 100 % rein war, weshalb es im folgenden Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

[0220] Das Formamid A (1,1 g, 4,0 mMol) wurde in trockenem THF (100 ml) gelöst und zum Reflux erhitzt (kein Kondensator). Boranmethylsulfid-Komplex (1,2 ml, 12 mMol, 10,5 M) wurde tropfenweise innerhalb eines Zeitraums von 3 Minuten zu der refluxierenden Lösung zugegeben. Der Reflux wurde etwa 15 Minuten unter Zugang zur Luft beibehalten, bis das Reaktionsvolumen auf etwa 30 ml zurückgegangen war. Danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad abgekühlt, außerdem wurde vorsichtig Eis zugefügt (5 g, kleine Stückchen), danach folgte H₂O (25 ml) und konzentrierte HCl (25 ml). Die saure Lösung wurde 30 Minuten refluxiert. Danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad abgekühlt, mit NaOH (10 N) basisch gemacht, mit Ether (3 × 100 ml) extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄, wasserfrei) und unter verminderter Druck eingedampft. Das rohe Produkt wurde in Ether (10 ml)/Hexan (50 ml) gelöst, danach wurde HCl in Ether (1 M) tropfenweise zugefügt, um das HCl-Salz auszufällen. Das Salz wurde gewonnen und in Isopropanol (3 ml)/Ether (40 ml) umkristallisiert, wodurch 0,5 g der Verbindung 60 als HCl-Salz erhalten wurden.



[0221] Andererseits wurde die Verbindung 60 aus kommerziell verfügbaren Ausgangssubstanzen synthetisiert, wobei die folgende vierstufige Reaktionsfolge eingesetzt wurde. Das erste Zwischenprodukt in diesem Syntheseschema, Ethyl-Nbenzyl-N-methyl-3-aminopropionat, wurde durch eine konjugierte Addition von N-Benzylmethylamin an Ethylacrylat hergestellt. Die Esterfunktionalität des ersten Zwischenprodukts wurde

sodann mit zwei Äquivalenten Grignard-Reagens (hergestellt aus 1-Brom-3-fluorbenzol) umgesetzt, wodurch N-Benzyl-N-methyl-3-hydroxy-3-(bis-3-fluorphenyl)propylamin erhalten wurde. Das Grignard-Reaktionsprodukt wurde sodann in einem Gemisch aus 6 N HCl/Essigsäure dehydratisiert, wodurch N-Benzyl-N-methyl-3-(bis-3-fluorphenyl)-2-propenamin entstand. Die katalytische Hydrierung dieses Materials als sein HCl-Salz in Ethanol über einem Pearlman-Katalysator [Pd(OH₂)/C] ergab nach der Umkristallisation in Essigsäureethylester farblose Nadeln der Verbindung 60 als HCl-Salz.

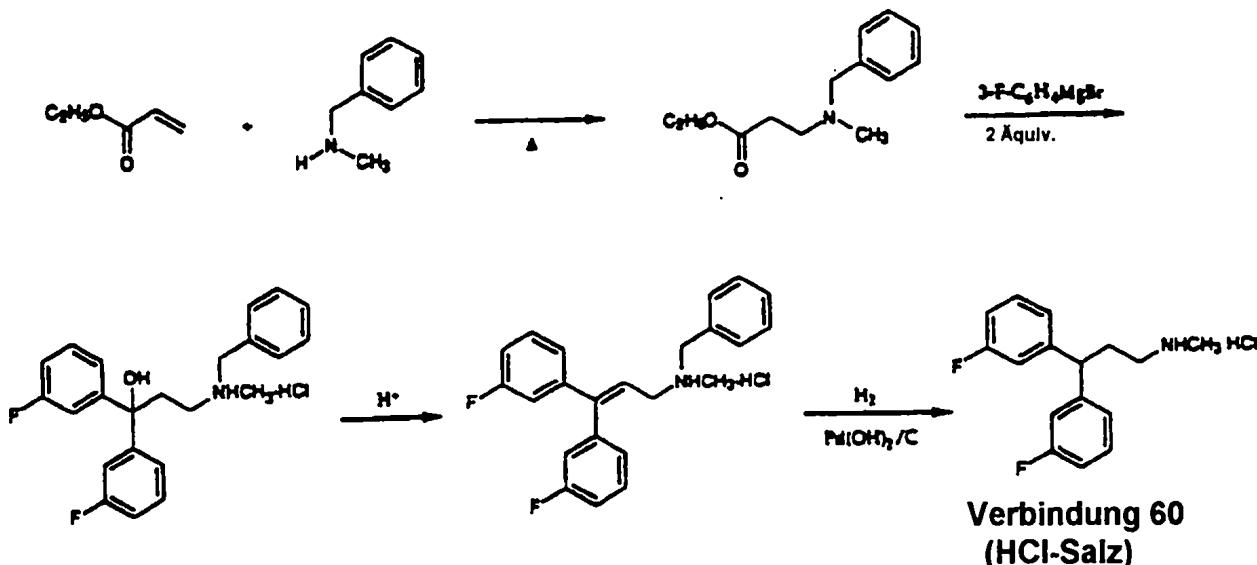
[0222] N-Benzylmethylamin (100 ml, 94,0 g, 0,776 Mol) wurde in einem dreihalsigen 500-ml-Kolben gegeben, der mit einem Thermometer, einem Reflux-Kondensator und einem 125-ml-Zugabetrichter [gefüllt mit Ethylacrylat (88,3 ml, 81,5 g, 0,815 Mol)] ausgestattet war. Das Ethylacrylat wurde innerhalb eines Zeitraums von 80 Minuten tropfenweise zum gerührten Reaktionsgemisch zugefügt. Nach 18 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wurde das Produkt vakuumdestilliert und die Fraktion, die das Produkt enthielt, bei 78 bis 95°C (0,12 bis 0,25 mm Hg) gewonnen (138 g, 80 % Ausbeute). Kp. 78–95°C (0,12 bis 0,25 mm Hg); DC, R_f = 0,23 [Hexan-EtOAc (5 : 1)], R_t = 0,57 [MeOH-CHCl₃ (100 : 5)]; GC, t_R = 6,06 Min.; MS, 221 (M⁺), 206 (M-CH₃), 192 (M-C₂H₅), 176 (M-OC₂H₅), 144 (M-C₆H₅), 134 [CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 120 [N(CH₃)CH₂Ph], 91 (CH[•]), 77 (CH[•]) 42 (CH₂CH₂N); ¹H-NMR (freie Base, CDCl₃) δ 1,25 ppm (t, J = 7,1, 3H, CH₂CH₃), 2,20 (s, 3H, NCH₃), 2,51 (t, J = 7,3, 2H, COCH₂), 2,74 (t, J = 7,2, 2H, CH₂N), 3,51 (s, 2H, NCH₂Ph), 4,13 (q, J = 7,1, 2H, OCH₂CH₃), 7,18–7,35 (m, 5H, ArH); ¹³C-NMR (freie Base, CDCl₃) δ 15,2 (CH₂CH₃), 34,0 (COCH₂), 42,9 (NCH₃), 53,8 (NCH₂), 61,4 (OCH₂CH₃), 63,1 (CH₂Ph), 128,0 (CH), 129,2 (CH), 130,0 (CH), 139,9 (q), 173,7 (q).

[0223] Mg [51,5 g, 2,12 Mol, Späne, gewaschen mit THF (2 × 300 ml)] und THF (2 l) wurden unter Stickstoff in einen vierhalsigen 5-l-Kolben mit rundem Boden gefüllt. Ein Zugabetrichter wurde mit 1-Brom-3-fluorbenzol (unverdünnt, 392,8 g, 2,24 Mol) gefüllt. 1/20 des Bromids wurde zu der Magnesiumsuspension gegeben, worauf ein Iod-Kristall folgte. Nach Beginn der Grignard-Reaktion wurde das restliche 1-Brom-3-fluorbenzol innerhalb eines Zeitraums von 50 Minuten zu dem refluxierenden Gemisch zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 45 Minuten refluxiert. Sodann wurde die refluxierende Lösung des Grignard-Reagens innerhalb von 20 Minuten mit einer Lösung von Ethyl-N-benzyl-N-methyl-3-aminopropionat (187,5 g, 0,847 Mol) in THF (100 ml) versetzt. Nachdem die Zugabe des Esters abgeschlossen war, wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde refluxiert. Danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad abgekühlt. Eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (400 ml) und H₂O (400 ml) wurden zugefügt und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase einmal mit THF (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (2 × 200 ml) gewaschen, getrocknet (wasserfreies Na₂SO₄), durch Papier filtriert und Vakuumrotationsverdampft, wodurch 281,6 g (90 %) des Rohprodukts als oranges viskoses Öl erhalten wurden. Dieses Material (281,6 g, 0,766 Mol) wurde in Acetonitril (1,4 l) gelöst. Das gerührte Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure (65,0 ml, 0,786 Mol, 12 N) versetzt. Danach wurde das kristallisierende Gemisch 17 Stunden auf –20°C gekühlt. Das Produkt wurde gewonnen, mit kaltem Acetonitril (800 ml) gewaschen und getrocknet, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde, 235,6 g (69% Ausbeute aus dem Ester). Für analytische Zwecke wurde das HCl-Salz weiter gereinigt, indem es in Acetonitril umkristallisiert wurde: Schmp. 194–197°C (unkorr.); DC, R_f = 0,23 [Hexan-EtOAc (5 : 1)], R_t = 0,85 [MeOH-CHCl₃ (100 : 5)]; R_f = 0,72 [MeOH-CHCl₃ (100 : 3)]; GC, t_R = 10,93 Min.; MS, 367 (M⁺), 272 (M-C₆H₄F), 258 (M-CH₂Ph-H₂O), 219 [(C₆H₄F)₂CN], 148 [CH₂CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 134 [CH₂N(CH₃)CH₂Ph], 91 (C₇H₇), 42 (CH₂CH₂N); ¹H-NMR (freie Base, CDCl₃) δ 2,18 (s, 3H, NCH₃), 2,41 (m, 2H, CHCH₂), 2,58 (m, 2H, CH₂N), 3,42 (s, 2H, CH₂Ph), 6,86 (dt, J₁ = 8,5, J₂ = 1,8, 2H, Ar-H), 7,18–7,30 (m, 10H, Ar-H), 8,33 (bs, 1H, OH); ¹³C-NMR (freie Base, CDCl₃) δ 35,6 (CHCH₂), 41,5 (CH₃, NCH₃), 54,3 (CH₂, CH₂N), 62,6 (CH₂, CH₂Ph), 113,1 (d, J = 23, CH, Ar-C_{5,5}), 113,5 (d, J = 23, CH), 121,2 (d, J = 3, CH), 127,5 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 129,5 (CH), 129,6 (CH), 137,0 (q), 150,2 (q), 162,8 (d, J = 243, q, Ar-C_{3,3}).

[0224] N-Benzyl-N-methyl-3-hydroxy-3-bis(3-fluorphenyl)propylamin-Hydrochlorid (225,4 g, 0,559 Mol), 6 N HCl (1392 ml) und Eisessig (464 ml) wurden in ein dreihalsiges S-1-Reaktionsgefäß gefüllt, das mit einem hängenden mechanischen Rührer, einem Reflux-Kondensator und einem Thermometer ausgestattet war. Die Suspension wurde in einem Wasserbad (80 bis 85°C) erhitzt und 18 Stunden gerührt. Nach 18 Stunden Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch in einem Eis/MeOH-Bad gekühlt. Sodann wurde Essigsäureethylester (500 ml) zu dem gekühlten Reaktionsgemisch zugefügt. Danach wurde NaOH (10 N, 1,7 l) innerhalb eines Zeitraums von 25 Minuten zu dem gekühlten Reaktionsgemisch nur so schnell zugegeben, dass die Temperatur unter 40°C blieb. Das Gemisch wurde in einen 6-l-Scheidetrichter überführt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Schicht mit Essigsäureethylester (2 × 500 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten wässrigen NaCl-Lösung (2 × 100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ (250 g) getrocknet, rotationsverdampft und danach unter Vakuum getrocknet, wodurch 185,6 g (95% Ausbeute) der freien Base als flüssiges bräunlich gefärbtes Öl erhalten wurden.

[0225] Das vorstehende Material wurde mit Hexan (1,5 l) gerührt. Die resultierende Lösung wurde durch Papier filtriert. 4 M HCl in Dioxan (146 ml) wurde tropfenweise unter Röhren innerhalb von fünf Minuten zu dem Filtrat zugefügt. Anschließend wurde das halbtransparente Lösungsmittel von dem hellgelb gefärbten halbfesten Niederschlag abgegossen. Das rohe HCl-Salz wurde in refluxierendem Essigsäureethylester (600 ml) ge-

löst und filtriert. Danach wurde das Filtrat in einem Eisbad gründlich gekühlt und Hexan (110 ml) langsam unter kräftigem Rühren zugefügt. Nach Kühlen in einem Eisbad für zwei Stunden war der gesamte Kolben mit einem weißen kristallinen Feststoff gefüllt. Dieses Material wurde auf einem Filtertrichter gewonnen, mit eiskaltem Hexan/Essigsäureethylester [(1 : 4), 400 ml] gewaschen und getrocknet, wodurch 128,7 g, 59,7%, eines weißen Feststoffs erhalten wurden. Beim Stehenlassen fielen aus der Mutterlauge weitere 14,8 g eines weißen Feststoffs aus. Gesamtausbeute: 128,7 g + 14,8 g = 143,5 g (67%). Schmp. 141–142°C (unkorr.), DC, R_f = 0,20 [Hexan-EtOAc (5 : 1)], R_f = 0,75 [MeOH-CHCl₃ (100 : 5)]; R_f = 0,49 [MeOH-CHCl₃ (100 : 3)]; GC, t_R = 10,40 Min.; MS, 349 (M⁺), 330, 301, 281, 258 (M-CH₂Ph), 240, 229 [M-N(CH₃)CH₂Ph], 201, 183, 146, 133, 109, 91 (CH₂C₆H₅), 65, 42 (CH₂NHCH₃); ¹H-NMR (freie Base, CDCl₃) δ 2,20 ppm (s, 3H, NCH₃), 3,08 (d, J = 6,8, 2H, CH₂N), 3,47 (d, J < 1, 2H, CH₂Ph), 6,29 (t, J = 6,8, 1H, CH), 6,85–7,04 (m, 6H, ArH), 7,19–7,35 (m, 7H, ArH). [0226] N-Benzyl-N-methyl-3-bis(3-fluorophenyl)allylamin-Hydrochlorid (120,0 g, 0,311 Mol) wurde in absolutem EtOH (1250 ml) gelöst. Pd(OH)₂/Aktivkohle (10,0 g, ca. 20 % Pd, Fluka Chemical) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter ständigem Durchströmen von Wasserstoffgas 18 Stunden bei 25°C gerührt (bei atmosphärischem Druck). Danach wurde das Gemisch durch Celite®/Fritteglas filtriert, der Katalysator mit EtOH (2 × 50 ml) gewaschen und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt, wodurch 95,4 g (103%) des Rohprodukts erhalten wurden. Dieses Material wurde in refluxierendem Essigsäureethylester (300 ml) unter kräftigem Rühren gelöst und filtriert. Der Kolben wurde zwei Stunden bei 25°C stehengelassen, während dieser Zeit begann das HCl-Salz als Nadeln auszukristallisieren. Danach wurde der Kolben gekühlt, das Produkt gewonnen, mit eiskaltem Essigsäureethylester (20 ml) gewaschen und getrocknet, wodurch 73,7 g (80%) der Verbindung 60 als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurden. Schmp. 129–130°C; UV/Vis, e = 2,1 × 10³ 1 mol⁻¹ cm⁻¹ (264 nm, EtOH, 25°C, linearer Bereich: 0,05 bis 0,20 mg/ml); DC, R_f = 0,00 [Hexan-EtOAc (5 : 1)], R_f = 0,07 [MeOH-CHCl₃ (100 : 5)]; R_f = 0,19 [MeOH-CHCl₃-NH₄OH (100 : 5 : 1)]; GC, t_R = 7,45 Min.; MS, 261 (M⁺), 229, 215, 201, 183, 164, 150, 138, 122, 101, 83, 75, 57, 42 [CH₂NHCH₃]; ¹H-NMR (HCl-Salz, CDCl₃ + 1 gtt MeOD) δ 2,56 (m, 2H, NCH₂), 2,60 (s, 3H, NCH₃), 2,85 (t, J = 8,0, 2H, CHCH₂), 4,11 (t, J = 8,0, 1H, CH), 6,87–6,98 (m, 4H, ArH), 7,06 (d, J = 7,7, 2H, Ar_{2,2}H), 7,25 (dd, J_1 = 6, J_2 = 8, ArH); ¹³C-NMR (HCl-Salz, CDCl₃ + 1 gtt MeOD) δ 30,9 (CH₂, CHCH₂), 32,7 (CH₃, NCH₃), 47,6 (CH, CHCH₂), 47,8 (CH₂, CH₂N), 113,9 (J = 21, ArC_{2,2} oder ArC_{4,4}), 114,5 (d, J = 22, ArC_{2,2} oder ArC_{4,4}), 123,2 (d, J = 3, Ar-C_{6,6}), 130,3 (d, J = 9, Ar-C_{5,5}), 144,7 (d, J = 7, Ar-C_{1,1}), 162,9 (d, J = 245, Ar-C_{3,3}); IR: KBr-Pellet (cm⁻¹), 3436,9, 2963,4, 2778,5, 2453,7, 1610,6, 1589,3, 1487,0, 1445,3, 1246,0, 764,5; Löslichkeit: 2 g/ml (N₂O), 1 g/ml (EtOH); anal. berechnet für C₁₆H₁₇NF₂ · HCl (Kail Fischer: 0,26% N₂O): C, 64,37; H, 6,11, N, 4,69; gefunden: C, 64,14; N, 6,13; N, 4,69.



[0227] Die Verbindung 105 wurde durch eine selektive Reduktion ihres entsprechenden Alkens durch katalytische Hydrierung über Pd/C hergestellt.

[0228] Die Verbindung 61 wurde aus 2-Brom-4-fluoranisol und 3-Fluorbenzaldehyd wie für die Verbindung 24 beschrieben hergestellt. GC/EI-MS (R_t = 9,22 Min.) m/z (relative Intensität) 277 (M⁺, 74), 260 (46), 245 (35), 231 (44), 229 (34), 217 (24), 203 (28), 201 (31), 183 (28), 154 (24), 133 (19), 109 (100).

[0229] Die Verbindung 62 wurde aus 2-Bromanisol und 2-Methoxybenzaldehyd wie für die Verbindung 24 beschrieben hergestellt. GC/EI-MS (R_t = 9,30 Min.) m/z (relative Intensität) 271 (M⁺, 100), 254 (17), 240 (23), 225 (40), 223 (45), 207 (22), 181 (32), 165 (31), 136 (48), 121 (98), 91 (83).

[0230] Die Synthese der Verbindung 63 wurde wie folgt durchgeführt.

[0231] Der Alkohol A wurde aus 3-Fluorbenzaldehyd wie für das Produkt A bei der Synthese der Verbindung 24 beschrieben erhalten.

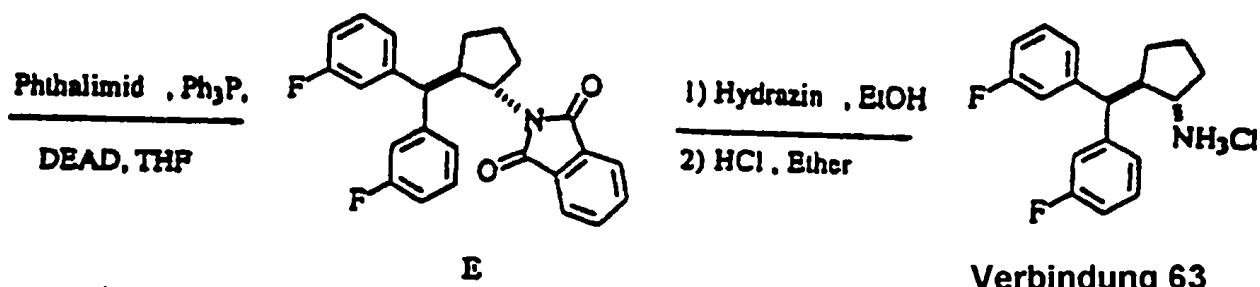
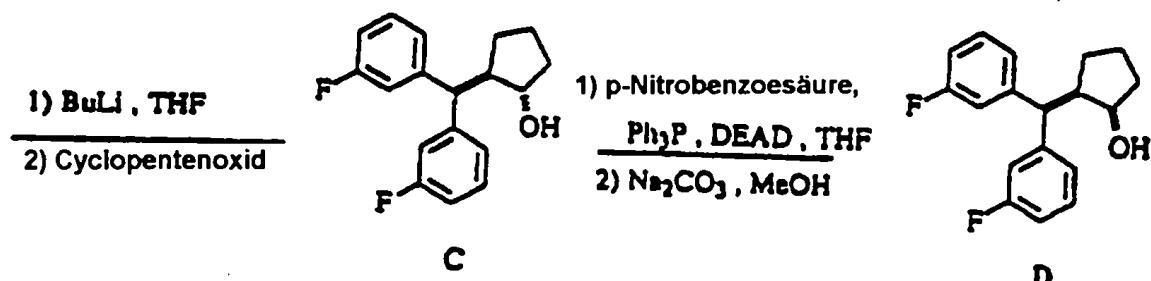
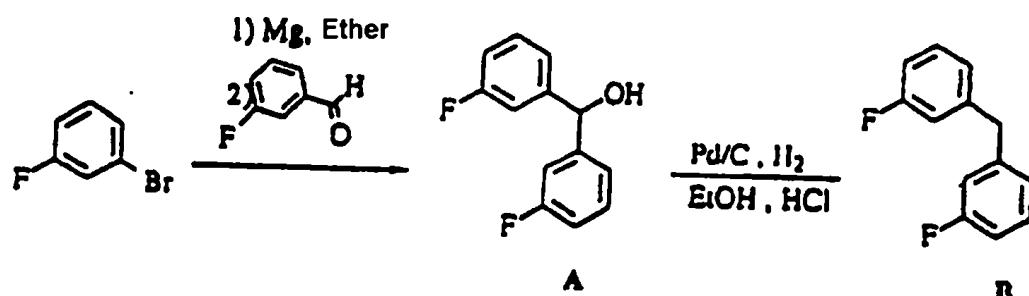
[0232] Zu dem Alkohol A (10,275 g, 47 mMol) in 200 ml Ethanol wurden 1,6 g 10% Pd/C und 1 ml konzentrierte HCl zugegeben. Dieses Gemisch wurde drei Stunden bei 60 psi hydriert, danach filtriert und eingeengt, wodurch das Diphenylmethan B erhalten wurde.

[0233] Das Produkt B (2,01 g, 9,86 mMol) wurde in 20 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Sodann wurde Butyllithium (4,4 ml, 10,8 mMol, 2,5 M in Hexan) langsam mittels einer Spritze zugegeben und danach das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt. Diese orange Lösung wurde mit Cyclopentenoxid (0,9 ml, 10,3 mMol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden gerührt, währenddessen erwärmt es sich langsam auf Raumtemperatur. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 150 ml 10% HCl abgeschreckt und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 2,5 g des Alkohols C erhalten wurden.

[0234] Der Alkohol C (1 g, 3,5 mMol) in 10 ml trockenem THF wurde mit Triphenylphosphin (1,37 g, 5,2 mMol) in 5 ml THF und p-Nitrobenzoësäure (0,87 g, 5,2 mMol) in 5 ml THF versetzt. Diese Lösung wurde auf 0°C abgekühlt, worauf die Zugabe von DEAD (0,82 ml, 5,2 mMol) folgte, sodann wurde das Ganze über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Der Ether wurde in vacuo entfernt und das resultierende Öl auf Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester chromatographiert, wodurch 365 mg des cis-Esters erhalten wurden. Dieser Ester wurde in Methanol mit Kaliumcarbonat unter Röhren über Nacht hydrolysiert. Nach Entfernung des Methanols wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch 250 mg des cis-Alkohols D erhalten wurden.

[0235] Zu dem Alkohol D (0,25 g, 0,9 mMol) in 5 ml trockenem THF wurde Triphenylphosphin (342 mg, 1,3 mMol) in 5 ml THF und Phthalimid (191,3 mg, 1,3 mMol) in 5 ml THF zugegeben. Diese Lösung wurde auf 0°C gekühlt, anschließend wurde DEAD (0,205 ml, 1,3 mMol) zugegeben und das Ganze über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Der Ether wurde in vacuo entfernt und das resultierende Öl auf Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester chromatographiert, wodurch 100 mg des Phthalimids E erhalten wurden.

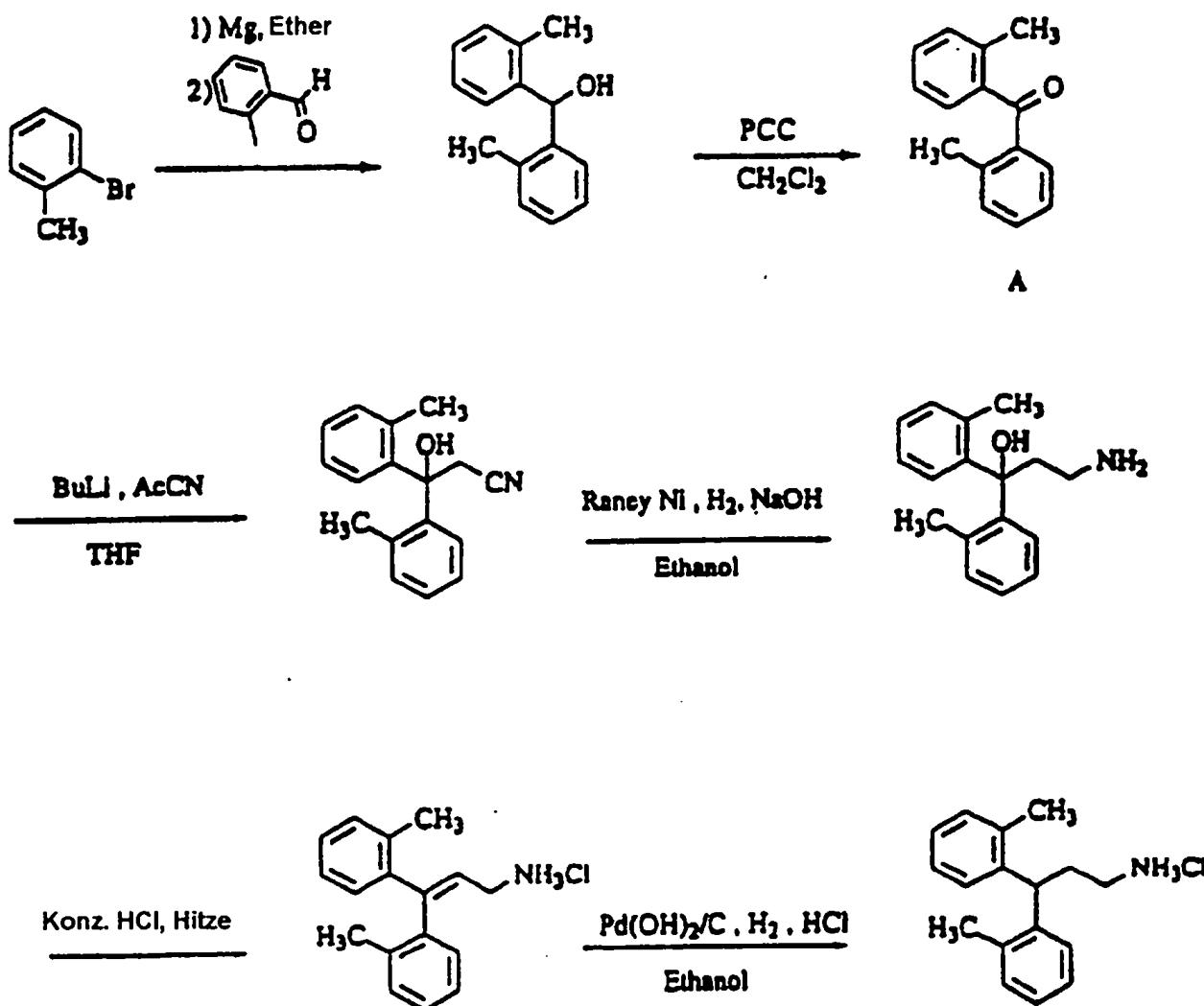
[0236] Eine Lösung des Phthalimids E (100 mg) in 20 ml Ethanol wurde mit 8,8 mg Hydrazinhydrat versetzt. Die Lösung wurde fünf Stunden refluxiert und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde weiter verarbeitet, indem 1 ml konzentrierte HCl zugegeben und der weiße Feststoff abfiltriert wurde. Die resultierende Lösung wurde zur Tockene eingeengt und der Feststoff in Ether und wässrigem Natriumhydroxid aufgenommen. Die Etherschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und zu einem weißen Feststoff eingeengt. Dieser wurde in einer kleinen Menge Ether aufgenommen und mit zehn Tropfen 1 M HCl in Ether versetzt. Nach Röhren über Nacht wurde der weiße Feststoff durch Filtration gewonnen und getrocknet, wodurch 50 mg der Verbindung 63 als HCl-Salz erhalten wurden. GC/EI-MS ($R_t = 9,22$ Min.) m/z (relative Intensität) 287 (M^+ , 45), 270 (12), 201 (63), 183 (81), 133 (38), 109 (43), 83 (44), 56 (100), 43 (37).



[0237] Die Synthese der Verbindung 64 wurde wie für die Verbindung 63 beschrieben durchgeführt, mit der Ausnahme, dass der Inversionsschritt (Produkt C zu D) weggelassen wurde, um das cis-Amin als Endprodukt zu erhalten. GC/EI-MS ($R_t = 8,28$ Min.) m/z (relative Intensität) 287 (M^+ , 15), 270 (4), 201 (13), 183 (15), 133 (11), 109 (16), 84 (43), 56 (100), 43 (32).

[0238] Die Synthese der Verbindung 65 wurde wie folgt durchgeführt.

[0239] Das Keton A wurde genauso wie das Keton B bei der Synthese der Verbindung 24 synthetisiert, wobei 2-Methylphenylmagnesiumbromid und 2-Methylbenzaldehyd als Ausgangssubstanzen eingesetzt wurden. Dieses Keton wurde zu dem Endprodukt umgewandelt, indem das für die Verbindung 58 beschriebene Verfahren verwendet wurde. GC/EI-MS ($R_t = 7,84$ Min.) m/z (relative Intensität) 239 (M^+ , 88), 222 (14), 207 (100), 193 (46), 178 (71), 165 (60), 130 (39), 120 (40), 115 (51), 104 (40), 91 (38), 77 (21).



Verbindung 65 (HCl-Salz)

[0240] Die Verbindung 119 wurde in einem siebenstufigen Reaktionsschema synthetisiert, wobei mit der kommerziell verfügbaren traps-3-Fluorzimtsäure begonnen wurde. Dieses Syntheseverfahren entspricht im Konzept dem Verfahren, das in der Literatur für verwandte Analoga beschrieben ist [US Patent 4 313 896, (1982)]. Jedoch werden die drei letzten Schritte anhand eines signifikant anderen Reaktionsschemas als dem beschriebenen Schema durchgeführt. Die Zimtsäure wurde in drei Schritten reduziert und chloriert, wodurch das entsprechende 3-(3-Fluorphenyl)propylchlorid entstand. Diese Verbindung wurde mit NBS (N-Bromsuccinimid) bromiert und das resultierende Trihalogenid sodann mit 3-Fluorphenol umgesetzt. Der resultierende Ether wurde dann anhand einer Gabriel-Synthese zum Endprodukt umgewandelt.

[0241] Trans-3-Fluorzimtsäure (25,0 g, 150,4 mMol) wurde in absolutem EtOH (250 ml) gelöst und über 10% Pd/C (2,5 g) in einer Parr-Apparatur bei 60 psi, 50°C, eine Stunde hydriert (Wasserstoff-Aufnahme: berechnet: 245 psig; gefunden 260 psig).

[0242] Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und eingedampft, wodurch ein kristallines Produkt erhalten wurde (23,0 g, 89%). GC, t_R = 4,43 Min.; MS, 168 (M⁺).

[0243] Unter einem Strom von trockenem Stickstoff wurde eine Lösung von 3-Fluorhydrozimtsäure (22,0 g, 131 mMol) in THF (100 ml) bei 0 bis 10°C tropfenweise innerhalb von 15 Minuten zu einer Suspension von LiAlH₄ (4,23 g, 111 mMol) in THF (200 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde unter Reflux erhitzt und danach gemäß „Fieser & Fieser Reagents for Organic Synthesis“ (Bd. 1, 1967) weiter verarbeitet, wodurch ein weißer Feststoff (20,1 g, 99 %) erhalten wurde. GC, t_R = 3,74 Min.; MS, 154 (M⁺).

[0244] Eine Lösung von 3-(3-Fluorphenyl)-1-propanol (15,0 g, 97,4 mMol) und Triphenylphosphin (36,0 g, 137,3 mMol) in CCl₄ (150 ml) wurde 19 Stunden refluxiert. Weiteres P(C₆H₅)₃ (3 × 3,0 g, 3 × 11,4 mMol) wurde innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nach und nach zugegeben. Der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und die Feststoffe mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wurde unter Vakuum eingedampft und der Rückstand in Hexan (200 ml) suspendiert und danach filtriert. Durch das Eindampfen des Filtrats wur-

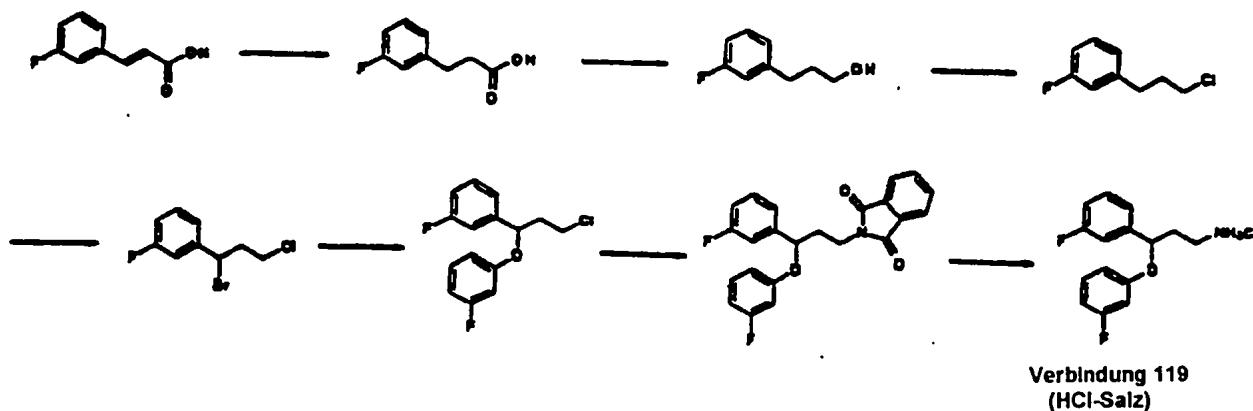
den 16,0 g (95,1%) des rohen Produkts bereitgestellt, dieses wurde über Kieselgel-Flashchromatographie unter Elution mit Hexan gereinigt, wodurch 14,7 g (87%) einer farblosen Flüssigkeit bereitgestellt wurden. GC, $t_R = 3,63$ Min.; MS, 172/174 (M^+).

[0245] Eine Lösung des vorstehenden Chlorids (12,0 g, 69,5 mMol), von N-Bromsuccinimid (17,3 g, 97,2 mMol) und Dibenzoylperoxid (0,06 g) in CCl_4 (75 ml) wurde eine Stunde refluxiert. Danach wurde das Reaktionsgemisch in einem Eisbad gekühlt, filtriert und die Feststoffe mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, wodurch 17,9 g (100%) des Produkts bereitgestellt wurden. GC, $t_R = 5,21$ Min.; MS, 251/253 (M^+).

[0246] Ein Gemisch aus 3-Brom-3-(3-fluorphenyl)-1-propylchlorid (4,0 g, 15,9 mMol), 3-Fluorphenol (1,98 g, 17,7 mMol) und K_2CO_3 (2,65 g, 19,2 mMol), suspendiert in Aceton (80 ml), wurde 15 Stunden refluxiert. Anschließend wurden die flüchtigen Substanzen in vacuo entfernt und der resultierende Rückstand in einem Gemisch aus Hexan (200 ml) und NaOH (0,1 N, 100 ml) suspendiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit 0,1 N NaOH (100 ml) und H_2O (100 ml) gewaschen, getrocknet (wasserfreies Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde auf Kieselgel chromatographiert, wobei die Elution mit Hexan, sodann mit Hexan/EtOAc [100 : 1] und anschließend [40 : 1] erfolgte, wodurch 1,64 g (37 %) des Produkts als ein farbloses Öl erhalten wurden. GC, $t_R = 7,28$ Min.; MS, 282/283 (M^+); DC rf = 0,3, Hexan/EtOAc [40 : 1].

[0247] Eine Lösung von 3-(3-Fluorphenyl)-3-(3-fluorphenoxy)-1-propylchlorid (1,52 g, 5,38 mMol) und Kaliumphthalat (1,20 g, 6,48 mMol) in DMF (30 ml) wurde zwei Stunden in einer Stickstoff-Atmosphäre auf 90°C erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und in H_2O (100 ml) gegossen. Die resultierende Lösung wurde mit Et_2O (2 × 100 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) und H_2O (2 × 100 ml) gewaschen, getrocknet (wasserfreies Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, wodurch 2,17 g des rohen Produkts bereitgestellt wurden. Das Material wurde auf Kieselgel chromatographiert, wobei die Elution mit Hexan/EtOAc [40 : 1] und anschließend [20 : 1] erfolgte, wodurch nach Eindampfen 1,81 g (86%) des Produkts als glasige Substanz erhalten wurden.

[0248] Eine Lösung von N-Phthaloyl-3-(3-fluorphenyl)-3-(fluorphenoxy)-1-propylamin (1,74 g, 4,42 mMol) und wasserfreiem Hydrazin (1,43 g, 44,6 mMol) in absolutem EtOH (30 ml) wurde eine Stunde refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und in vacuo eingedampft. Das resultierende Material wurde in Et_2O (75 ml) suspendiert und mit 0,2 N NaOH (2 × 25 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (wasserfreies Na_2SO_4) und in vacuo eingedampft, wodurch 1,04 g (89,3 %) erhalten wurden, dieses Produkt wurde anschließend durch eine Reverse-Phase-Chromatographie gereinigt [Vydac Präp. C18; 264 nm; 50 ml/Min.; Gradientenelution ACN/0,1% wässr. HCl, 10% bis 50% innerhalb von 20 Minuten; rt = 17,4 Min.], wodurch 0,89 g (67%) der Verbindung 119 als hygroskopisches HCl-Salz erhalten wurden.



**Verbindung 119
(HCl-Salz)**

[0249] Die Verbindungen 118, 120–122 und 137 wurden nach ähnlichen Verfahren wie bei der Herstellung der Verbindung 119 hergestellt.

[0250] Die Verbindung 113 wurde aus dem kommerziell verfügbaren 4,4-Diphenylcyclohexenon in drei Schritten hergestellt. Zuerst wurde das Alken im Ausgangsmaterial durch eine katalytische Hydrierung reduziert. Die Methoxyamin-Erzeugung folgte durch die Reduktion anhand von Standardverfahren.

[0251] Die Verbindungen 67–68, 70–75, 79–82, 84–89, 91–95, 98–100, 102, 105–106, 109–114, 117, 124–134, 138 und 141–150 wurden durch Standardverfahren synthetisiert, die dem Fachmann bekannt sind, wie vorstehend beschrieben.

[0252] Gaschromatographie von vereinfachten Arylalkylaminen Die gaschromatographischen und massenspektrometrischen Daten wurden auf einem Hewlett-Packard 5890 Series II Gaschromatographen erhalten, der ausgestattet war mit einem 5971 Series massenselektiven Detektor [Ultra-2 Ultra Performance Capillary Column (vernetztes 5% Phenylmethylsilicon); Säulenlänge 25 m, i.D. der Säule 0,20 mm; Fließrate 60 ml/Min.; Injektor-Temperatur: 250°C; Gradienten-Temperaturprogramm: 20°C/Min. von 125 bis 325°C in 10 Min., danach 6 Min. konstant bei 325°C].

- [0253] Verbindung 20: (Rt = 7.34 min) , m/r (rel. Int.) 247 (M+, 27), 231 (16), 230 (100), 229 (45), 215 (29), 214 (14), 204 (43), 203 (37), 202 (13), 201 (47), 184 (14), 183 (58), 181 (8), 151 (9), 135 (13), 134 (31), 133 (25), 124 (18), 122 (16), 121 (19), 109 (15), 101 (29), 96 (18), 95 (11), 83 (11), 75 (20), 57 (10), 42 (9)
- [0254] Verbindung 24: (Rt = 8.21 min) , m/z (rel. Int.) 259 (M+,122), 260 (23), 242 (44), 241 (15), 228 (15), 227 (49), 216 (15), 213 (56), 212 (16), 211 (55), 199 (32), 196 (22, 185 (34), 104 (19), 183 (67), 171 (16), 170 (38), 165 (44), 151 (20), 150 (16), 146 (13), 136 (46), 134 (17), 133 (37), 123 (15), 121 (22) 120 (13), 109 (100), 91 (34), 77 (29), 51 (15)
- [0255] Verbindung 25: (Rt = 8.49 min), m/z (rel . Int.) 259 (M+, 39), 243 (16), 242 (95), 241 (25), 227 (27), 217 (15), 216 (100), 215 (27), 212 (13), 211 (50), 201 (14), 200 (11), 199 (15), 196 (15), 185 (20), 184 (19), 183 (50), 171 (24), 170 428), 165 (15), 146 (10), 136 (11), 134 (12), 133 (23), 122 (21), 77 (9)
- [0256] Verbindung 32: (Rt = 7.30 min), m/z (rel. Int.) 229 (M+,21), 213 (16),212 (100), 211 (61), 197 (33), 196 (19), 194 (14), 186 (36), 185 (30), 184 (19), 183 (69), 170 (17), 166 (16), 165 (77), 134 (25), 133 (23, 116 (17), 115 (17), 103 (18), 102 (11), 78 (13), 77 (23), 75 (13), 51 (18), 43 (13), 42 (13)
- [0257] Verbindung 33: (Rt = 7,56 min) , m/z (rei. Int.) 261 (M+, 68) , 245 (1B), 244 (100), 229 (43), 215 (16), 214 (15), 204 (57), 2G: (43), 202 (15), 201 (64), 184 (14), 183 (73), 148 (162, 136 (13), 135 (46), 133 (60), 124 (51), 115 (27), 111 (143. 109 (96), 107 (16), 96 (14), 83 (27; 75 (20; 58 (96), 57 (33: 56 (23), 41 (35)
- [0258] Verbindung 50: (Rt = 7.37 min), m/z (rel. int.) 261 (M+, 2:, 244 (9), 329 (4), 204 (7), 203 (11), 201 (8), 183 (11), 101 (5). 58 (7), 44 (100), 42 (7;
- [0259] Verbindung 55: (Rt = 7.86 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 98), 276 (20), 250 (59), 229 (58), 216 (31), 315 (22), 214 (19), 204 (49), 203 (41), 302 (21), 201 (82), 184 (18), 183 (100), 181 (14), 150 (21), 135 (33) , 133 (55), 124 (41), 115 (13), 109 (90), 101 (15), 83 (20), 75 (16), 72 (23) 57 (13), 56 (24)
- [0260] Verbindung 56: (Rt = 7.79 min), m/z (rel. Int.) 261 (M+, 67) , 262 (12), 244 (54), 220 (56), 218 (27), 217 (16), 216 (19: 215 (100), 214 (45), 203 (50), 202 (32), 201 (51), 197 (16., 156 (26), 283 (24), 138 (17), 135 (20), 134 (17), 133 (39), 223 (26), 121 (13), 109 (30). 101 (17), 96 (14), 83 (16), 75 (13) Verbindung 57: (Rt = 7.65 min), m/z (rel. Int.) 261 (M+, 62), 244 (50), 229 (50), 218 (24), 217 (13), 216 (18), 215 (100), 214 (36), 203 (42), 202 (19), 201 (33), 197 (14), 196 (19), 183 (17), 138 (19), 135 (16), 134 (12), 133 (29), 122 (29), 109 (25), 101 (13)
- [0261] Verbindung 58: (Rt = 8.15 min), m/z (rel . Int.) 275 (M+, 134), 276 (26), 258 (23), 244 (19), 243 (100), 232 (25), 229 (53), 217 (51), 216 (23), 215 (67), 214 (97), 201 (44), 197 (21), 196 (43), 183 (23), 148 (38), 147 (21), 138 (46), 135 (46) 234 (18), 133 (64), 125 (25), 123 (28), 122 (81), 115 (27), 109 (54), 107 (L7}, 83 (27), 44 (19), 43 (19)
- [0262] Verbindung 59: (Rt = 7.61 min), m/z (rel . Int.) 275 (M+, 27), 204 (8), 203 (10), 201 (19), 183 (25), 109 (8), 101 (7), 58 (100). 57 (8), 56 (8), 44 (9)
- [0263] Verbindung 60: (Rt = 7.34 min), m/z (rel. Int.) 261 (M+, 55), 262 (10), 204 (16), 203 (15) , 201 (35), 183 (35), 133 (11), 122 (11), 121 (10), 109 (9), 101 (16), 96 (11), 75 (10), 57 (9), 44 (100), 42 (11)
- [0264] Verbindung 61: (Rt = 8.07min;, m/z (rel. Int.) 277 (M+, 68., 278 (13), 260 (31), 246 (11; 205 (25) , 234 (12: 233 (32., 229 (26), 217 (20), 203 (23), 201 (24), 188 (12), 183 (22; 154 (24), 151 (15), 150 (10), 133 (18), 124 (10), 109 (100) 95 (11), 44 (14)
- [0265] Verbindung 62: (Rt = 8. 93 min), m/z (rel . Int.) 271 (M+, 115), 272 (22), 254 (16), 239 (22), 225 (36), 223 (40), 181 (33), 165 (34), 153 {13), 152 (24), 136 (39), 132 (13), 131 {16), 123 (20), 122 (13), 121 119), 119 (13), 115 (23), 105 (17), 91 (100), 77 (22)
- [0266] Verbindung 63: (Rt = 8.47min) , m/z (rel. Int.) 287 (M+, 31., 243 (9), 204 (27), 203 (20) , 202 (9), 201 (30), 183 (3; 150 (13), 133 (20), 109 (27), 84 (45), 83 (43), 82 (11), 57 (18), 56 {100) , 43 (25)
- [0267] Verbindung 64: (Rt = 8.57 min) , m/z (rel. Int.) 287 (M+, 63, 288 (13), 270 (14), 242 (16), 241 (17), 215 (17), 214 (18., 204 (35), 203 (27), 202 (10), 201 (70), 183 (86), 150 (18: 147 (16), 146 (17), 135 (16), 133 {45), 109 (45), 84 (3; 83 (38) , 82 (13), 75 (15), 57 (21), 56 (100), 43 (44)
- [0268] Verbindung 65: (Rt = 8.18 min), m/z (rel. Int.) 239 (M+, 88., 240 (17), 222 (12), 208 (18), 207 (100), 195 (24), 193 (46., 192 (11), 181 (33), 180 i32), 179 (57), 178 (72), 166 (16., 165 (60), 152 (13), 130 (36), 129 (17), 120 (40), 117 (34), 116 (14), 115 (53), 107 (20) , 105 (19), 104 (42), 103 (12., 0 (37), 77 (20), 65 (17)
- [0269] Verbindung 66: (Rt = 7.46 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 7), 201 (5), 183 (6), 183 (3), 109 (6), 71 (3) , 45 (3), 44 (100), 42 (3)
- [0270] Verbindung 67: (Rt = 7. 56 min), m/z (rel. Int.) 225 (M+, 24), 194 (8).. 193. (12), 179 (6), 168 (10), 167 (12), 166 (6), 165 (20), 152 (9), 120 (8), l16 (6), 115 (7), 103 (7), 77 (8), 51 (5), 44 (100)
- [0271] Verbindung 68: (Rt = 7. 85 min), m/z (rel. Int.) 239 (M+, 22), 194 (5), 193 (10), 168 (10), (67 (12), 166 (6), 265 (19), 152 (9), 134 (6), 116 (5), 115 (7), 91 (7), 77 (6), 59 (5), 58 (100), 44 (8)
- [0272] Verbindung 69: (Rt = 7.3 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 11), 203 (2), 202 (7), 201 (23), 183 (35), 122 (6), 121 (6), 101 (9), 58 (100), 57 (8), 56 (10)
- [0273] Verbindung 72: (Rt = 7.90 min), m/z (rel. Int.) 253 (M+, 25), 238 (9), 193 (7), 168 (8), 167 (14), 165 (17), 152 (9), 115 (7), 91 (11), 73 (8), 72 (100), 58 (45), 56 (7), 44 (6), 43 (9), 42 (8)
- [0274] Verbindung 73: (Rt – 7.29 min), m/z (rel. Int.) 239 (M+, 9), 240 (2), 167 (2), 165 (5), 152 (2), 115 (2),

77 (2), 59 (5), 58 (100), 44 (3), 42 (5)

[0275] Verbindung 79: (Rt = 7.89 min), m/z (rel. Int.) 230 (M+, 37), 214 (15), 213 (100), 212 (62), 201 (26), 200 (72), 298 (21), 295 (12), 188 (17), 187 (05), 186 (46), 185 (42), 184 (9), 157 (12), 135 (9), 133 (24), 109 (10), 107 (20), 106 (62), 80 (14), 79 (32), 78 (9), 51 (20)

[0276] Verbindung 81: (Rt 7.40 min), m/z (rel. Int.) 209 (M+, 89), 210 (14), 208 (100), 193 (17), 192 (56), 191 (42), 189 (12), 178 (20), 166 (13), 165 (45), 152 (12), 232 (86), 233 (1C), 130 (53), 117 (22i), 115 (48), 106 (22), 105 (10), 104 (12), 103 (16), 91 (16), 77 (22), 51 (15)

[0277] Verbindung 82: (Rt = 7.93 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 124), 276 (25), 232 (331), 215 (121), 214 (161), 204 (141), 203 (100), 201 (24), 196 (8), 183 (20), 150 (14), 138 (91), 136 (14), 135 (44), 133 (26), 125 (9), 124 (71), 123 (29), 121 (141), 115 (14), 111 (72), 110 (9), 109 (84), 101 (14), 83 (9), 75 (8)

[0278] Verbindung 83: (Rt = 7.22 min), m/z (rel. Int.) 235 (M+, 101), 219 (17), 218 (100), 217 (62), 203 (20), 192 (10), 191 (38), 290 (7), 189 (14), 185 (17), 183 (7), 171 (9), 165 (8), 347 (10), 146 (111), 134 (12), 133 (17), 121 (8), 109 (8), 97 (8), 45 (7)

[0279] Verbindung 85: (Rt = 7.73 min), m/z (rel. Int.) 239 (M+, 7), 222 (151), 179 (8), 178 (9), 168 (16), 167 (33), 166 (12), 165 (43), 161 (9), 152 (20), 146 (17), 129 (7), 120 (15), 118 (7), 117 (19), 115 (25), 91 (25), 77 (7), 72 (9), 44 (100), 42 (6)

[0280] Verbindung 86: (Rt = 7.66 min), m/z (rel. Int.) 238 (M+, 3), 222 (4), 168 (41), 167 (11), 166 (4), 165 (14), 152 (7), 120 (6), 117 (6), 115 (81), 91 (9), 72 (5), 44 (100), 42 (3)

[0281] Verbindung 87: (Rt = 7.33 min), m/z (rel. Int.) 239 (M+, 4), 222 (9), 179 (9), 178 (11), 168 (11), 167 (27), 166 (13), 165 (48), 161 (7), 152 (22), 146 (14), 128 (7), 120 (11), 118 (8), 117 (21), 115 (31), 91 (29), 77 (9), 72 (8), 51 (7), 44 (100), 42 (9)

[0282] Verbindung 88: (Rt = 7.4 min), m/z (rel. Int.) 227 (M+, 0), 183 (10), 168 (18), 167 (100), 166 (32), 165 (83), 164 (10), 163 (6), 153 (6), 152 (35), 139 (6), 115 (8), 105 (9), 77 (12), 51 (7), 95 (23)

[0283] Verbindung 89: (Rt = 8.74 min), m/z (rel. Int.) 260 (M+, 220), 261 (39), 259 (89), 242 (18), 203 (17), 202 (16), 201 (61), 183 (58), 165 (100), 150 (20), 148 (25), 138 (24), 137 (61), 122 (73), 121 (31), 111 (47), 101 (23), 96 (16), 75 (16), 44 (17), 43 (29)

[0284] Verbindung 90: (Rt = 7.32min), m/z (rel . Int.) 235 (M+, 9), 219 (16), 218 (100), 217 (42), 206 (17), 205 (9), 204 (7), 203 (21), 202 (8), 193 (12), 192 (71), 191 (62), 190 (9), 189 (19), 185 (13), 171 (14), 159 (9), 147 (14), 146 (16), 134 (10), 133 (17), 121 (14), 109 (11), 101 (8), 97 (17), 45 (15)

[0285] Verbindung 91: (Rt = 10.67 min), m/z (rel. Int.) 329 (M+, 6), 301 (20), 300 (81), 167 (18), 166 (6), 165 (18), 152 (10), 132 (5), 120 (45), 119 (21), 118 (11), 117 (9), 115 (11), 106 (6), 105 (5), 104 (12), 103 (5), 92 (8), 91 (100), 77 (10), 41 (6)

[0286] Verbindung 92: (Rt = 10.37min), m/z (rel . Int.) 337 (M+, 30), 338 (7), 204 (7), 203 (7), 201 (7), 183 (10), 133 (6), 121 (8), 120 (70), 106 (6), 92 (9), 91 (100)

[0287] Verbindung 93: (Rt = 10.25 min), m/z (rel . Int.) 351 (M+, 28), 352 (7), 337 (9), 336 (39), 203 (10), 201 (11), 183 (17), 135 (6), 134 (20), 133 (6), 132 (6), 120 (11), 118 (5), 109 (18), 106 (12), 105 (100), 104 (13), 103 (8), 91 (14), 79 (11), 77 (12)

[0288] Verbindung 94: (Rt 10.48 min), m/z (rel. Int.) 365 (M+, 2), 337 (25), 336 (100), 203 (8), 201 (8), 183 (14), 133 (5), 132 (6), 120 (14), 119 (13), 118 (9), 115 (5), 109 (20), 106 (5), 104 (10), 91 (52)

[0289] Verbindung 95: (Rt = 6.6 min), m/z (rel. Int.) 283 (M+, 59), 284 (11), 267 (11), 266 (71), 265 (19), 251 (24), 250 (9), 241 (14), 240 (100), 239 (48), 237 (30), 232 (10), 220 (17), 219 (65), 199 (9), 152 (12), 151 (18), 142 (20), 140 (13), 139 (20), 127 (22), 119 (24), 114 (12), 101 (10), 63 (10), 44 (9)

[0290] Verbindung 96: (Rt = 6.93 min), m/z (rel. Int.) 265 (M+, 46), 249 (16), 24B (100), 247 (34), 233 (27), 232 (11), 223 (9), 222 (65), 221 (39), 220 (10), 219 (36), 202 (14), 201 (54), 152 (15), 151 (14), 133 (9), 124 (12), 129 (9), 209 (9), 102 (14), 75 (9)

[0291] Verbindung 97: (Rt = 8.10 min) , m/z frei. Int.) 241 (M+, 101), 242 (18), 224 (50), 223 (19), 210 (11), 209 (37), 197 (12), 196 (10), 195 (55), 194 (16), 193 (60), 181 (29), 178 (20), 107 (38), 166 (16), 165 (52), 153 (12), 152 (36), 136 (27), 133 (12), 132 (14), 116 (12), 115 (25), 103 (13), 91 (100), 77 (18)

[0292] Verbindung 98: (Rt = 6.69 min), m/z trel . Int.) 232 (M+, 3), 204 (11), 203 (37), 202 (30), 201 (100), 188 (9), 184 (14), 183 (84), 182 (10), 181 (15), 170 (9), 109 (17), 107 (10), 83 (10), 75 (8), 57 (7)

[0293] Verbindung 100: (Rt = 7.66 min), m/z (rel. Int.) 261 (M+, 150), 262 (29), 217 (11), 216 (70), 215 (28), 214 (11), 203 (30), 202 (31), 201 (100), 196 (10), 184 (15), 183 (90), 181 (11), 133 (20), 124 (12), 122 (20), 109 (39), 101 (14), 83 (10), 75 (10), 45 (43)

[0294] Verbindung 101: (Rt = 7.72 min), m/z (rel. Int.) 245 (M-, 20), 229 (16), 228 (100), 227 (36), 213 (21), 211 (22), 202 (57), 201 (3D), 199 (21), 183 (50), 181 (14), 171 (15), 170 (26), 165 (12), 152 (21), 134 (19), 133 (35), 122 (28), 12c (19), 120 (13), 119 (12), 109 (20), 107 (20), 106 (18), 101 (15), 94 (15), 91 (20), 77 (18), 74 (15), 65 (20), 63 (14), 55 (14), 51 (15), 44 (27), 43 (17), 42 (14)

[0295] Verbindung 102: {Rt = 8.33 min}, m/z (rel. Int.) 273 (M+, 19), 204 (16), 203 (16), 201 (15); 183 (18), 177 (9), 133 (8), 109 (13), 70 (41), 69 (100), 68 (201), 43 (25), 42 (5), 41 (5)

[0296] Verbindung 103: (Rt = 8.59 min) , m/z (rel. Int.) 245 (M+,11a), 216 (20), 229 (15), 228 (100}, 227 (85),

DE 696 27 852 T2 2004.02.26

- 213 (27), 211 (23), 209 (15), 207 (12), 202 (19), 201 (32), 200 (17), 199 (84), 196 (10), 183 (38), 181 (15), 171 (13), 170 (23), 152 (19), 151 (15), 150 (10), 134 (18), 133 (32), 131 (121), 122 (36), 119 (15), 109 (24), 107 (10), 106 (12), 91 (19), 77 (12)
- [0297] Verbindung 105: (Rt = 10.24 min), m/z (rel. Int.) 351 (M+, 7), 201 (5), 183 (7), 135 (9), 134 (79), 133 (4), 109 (5), 92 (8), 91 (100), 65 (8), 42 (7)
- [0298] Verbindung 106: (Rt = 7.52 min), m/z (rel. Int.) 250 (M-, 77), 260 (14), 258 (31), 24 (30), 228 (13., 227 (28), 214 (14); 201 (24), 165 (12), 164 (100), 164 (29), 133 (56), 109, 144, 75, 113, 44 (80), 42 (56)
- [0299] Verbindung 107: (Rt = 45 min), m/z (rel. Int.) 227 (M+, 101), 228 (16), 226 (100), 211 (22), 210 (68), 209 (49), 207 (13), 196 (22), 184 (15), 183 (11), 150 (50), 148 (31), 133 (44), 132 (53), 130 (45), 117 (45), 115 (29), 106 (14), 77 (18), 75 (13), 51 (14)
- [0300] Verbindung 108: (Rt = 7.46 min), m/z (rel. Int.) 143 (M+, 34), 144 (6), 111 (6), 211 (9), 197 (6), 186 (12), 185 (10), 184 (5), 183 (19), 165 (15), 133 (6), 120 (6), 103 (s), 77 (6), 44 (100), 42 (6)
- [0301] Verbindung 109: (Rt = 8.68 min) m/z (rel. Int.) 285 (M+, 110), 186 (22), 284 (27), 256 (16), 228 (37), 227 (17), 225 (10), 210 (11), 107 (1s), 201 (17), 191 (14), 190 (100), 163 (11), 162 (85), 161 (10), 147 (11), 146 (11), 233 (32), 109 (10), 83 (11), 82 (36)
- [0302] Verbindung 111: (Rt = 8.81 min), r/z (rel. Int.) 287 (M+, 29), 214 (9), 204 (15), 203 (10), 202 (9), 201 (34), 183 (42; 139 (9), 133 (28), 109 (28), 84 (47), 83 (100), 82 (19), 75 (6), 70 (16), 68 (13), 57 (18), 56 (28), 44 (16), 43 (25), 42 (14)
- [0303] Verbindung 114: (Rt = 8.11 min), m/z (rel. Int.) 237 (M+, 197), 238 (37), 236 (67), 193 (15), 179 (40), 178 (40), 165 (41), 159 (43), 158 (26), 131 (24), 130 (16), 116 (17), 115 (37), 106 (21), 103 (34), 91 (50), 77 (48), 57 (68), 56 (100), 51 (32), 43 (50), 42 (34)
- [0304] Verbindung 115: (Rt = 9.45 min), m/s (rel. Int.) 21 (Mr+ 34), 255 (12), 254 (67), 253 (14), 239 {23}, 229 (16), 228 (100), 227 (18), 224 (16), 223 (68), 213 (9), 212 (10), 211 (103), 197 (34), 196 (17), 195 (11), 181 (18), 169 (10), 165 (22), 153 (19), 152 (27), 146 (16), 145 (13), 141 (12), 139 (10), 136 (22), 134 (11), 133 (41), 122 (16), 121 (31), 115 (30, 93) (18), 77 (15), 65 (11), 655 (10), 44 (10)
- [0305] Verbindung 116: (Rt = 9.50 min), m/z (rel. Int.) 269 (M-, 41), 268 (32), 254 (8), 253 (21), 252 (100), 251 (14), 238 (23), 237 (18), 221, (10), 209 (9), 178 (8), 165 (19), 162 (22), 160 (19), 152 (18), 147 (11), 146 (A), 145 (18), 112 (9), 130 (11), 115 (10)
- [0306] Verbindung 117: (Rt = 7.64 min), m/z (rel . Int.) 212 (M+, 13), 183 (16), 182 (100), 180 (7), 167 (7), 152 (3), 104 (27), 91 (7), 78 (4), 77 (41), 51 (13)
- [0307] Verbindung 118: (Rt = 7.46 min), m/z (rel. Int.) 245 (M+, 4), 153 (8), 152 (43), 150 (9), 135 (6), 133 (10), 124 (5), 123 (36), 122 (38), 121 (17), 109 (16), 101 (14), 96 (24), 95 (16), 94 (100), 93 (7), 83 (7), 77 (21), 75 (11), 66 (15), 65 (30), 63 (10), 51 (14), 50 (6)
- [0308] Verbindung 119: (Rt = 7. 39 min), m/z (rel. Int.) 263 (M+, 7), (14), 170 (14) , 152 (74), 151 (13), 150 (20), 141 (55), 135 (10), 133 (23), 123 (201, 122 (100), 121 (49), 120 (11), 113 (9), 112 (92), 111 (9), 109 (41), 107 (12), 103 (13), 102 (11), 101 (40), 97 (9), 96 (66), 95 (51), 94 (9), 84 (28), 83 (88) , 82 (8), 81 (16), 77 (14), 75 (54), 74 (10), 70 (10), 69 (10), 64 (10), 63 (23), 57 (62), 56 (13), 51 (15), 50 (12), 42 {8}
- [0309] Verbindung 120: (Rt = 8.48 min), m/z (rel. Int.) 279 (M+, 4), 159 (16), 157 (49), 153 (11), 152 (100), 150 (12), 133 (11), 130 (27), 128 (73), 123 (12), 122 (57), 121 (23), 111 (10; 109 (25), 101 (23), 99 (16), 96 (26), 95 (10), 63 (9), 75 (23), 73 (10), 65 (12), 64 (11), 63 (22), 51 (9), 50 (8)
- [0310] Verbindung 121: (Rt = 8.30 min), m/z (rel . Int.) 275 (M+, 2), 152 (15), 125 (8), 124 (100), 122 (14), 121 (7), 109 (35), 96 (7), 95 (10), 81 (14), 77 (9), 65 (7), 52 (11)
- [0311] Verbindung 122: (Rt = 7.39 min), m/z (rel . Int.) 263 (M+, 1), 170 (12), 152 (66), 151 (10), 150 (18), 141 (68), 135 (10), 133 (19), 123 (16), 122 (76), 121 (39), 112 (100), 111 (18), 109 (36), 107 (11), 103 (11), 102 (9), 101 (33), 96 (56), 95 (32), 92 (11), 83 (96), 81 (13), 77 (13), 75 (43), 64 (25), 63 (26), 57 (61), 56 (14), 51 (14), 50 (11)
- [0312] Verbindung 123: (Rt = 5. 88 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 46), 276 (9), 202 (8), 201 (30), 183 (28), 133 (8), 109 (9), 101 (9), 71 (9) , 59 (12), 58 (100) , 44 (8) , 42 (26)
- [0313] Verbindung 124: (Rt = 7. 05 min), m/z (rel. Int.) 229 (M+, 15), 213 (15), 212 (89), 211 (13), 198 (20), 197 (100), 196 (24), 186 (12), 185 (21), 184 (29), 183 (87), 179 (7), 178 (8), 177 (13), 176 (5), 171 (7), 170 (18), 169 (4), 166 (5), 165 (20), 152 (5), 133 (7), 75 (4), 63 (4), 57 (9), 56 (4)
- [0314] Verbindung 125: (Rt = 7 .54 min), m/z (rel. Int.) 225 (M+, 57), 226 (13), 209 (13), 208 (75), 193 (13), 180 (14), 179 (21), 178 (20), 165 (22), 130 (39), 117 (59), 115 (28), 105 (18), 104 (94) 103 (45), 91 (100), 78 (30), 77 (38), 65 (36, 63) (13), 51 (20), 45 (17)
- [0315] Verbindung 126: (Rt = 7. 81 min) , m/z (rel. Int.) 261 (M+, 12), 244 (31), 152 (7), 151 (17), 150 (9), 136 (11), 135 (100), 133 (21), 122 (24), 115 (9), 110 (13), 109 (90), 107 (6), 96 (7), 83 (27), 56 (7)
- [0316] Verbindung 127: (Rt 7.93 min), m/z (rel. Int) 225 (M+, 23) 208 (20), 207 (6), 193 (13), 181 (7), 180 (37), 179 (100), 178 (36), 167 (9), 155 (12), 165 (36), 152 (9), 134 (30), 130 (26), 129 (9), 117 (18), 115 (22), 104 (6), 91 (38), 7 (7), 65 (7)
- [0317] Verbindung 128: (Rt = 7.42 mia), m/z (rel. Int.) 211 (M+, 83), 212 (15), 194 (36), 193 (18), 182 (62),

- 181 (20), 180 (17), 179 (53), 178 (60), 176 (11), 167 (57), 166 (44), 165 (100), 152 (24), 120 (39), 116 {12}, 115 (28), 104 (22), 103 (15), 91 (46), B9 (16), 78 (10), 77 (20), 65 (15), 63 (12), 51 (12)
- [0318] Verbindung 129: (Rt = 7.39 min) , m/z (rel. Int.) 229 tM+, 104), 230 (19), 212 (28), 211 (14), 201 (13), 200 (85), 199 (22), 198 (14), 197 (50), 196 (58), 185 (73), 184 (45), 183 (100), 179 (43), 178 (55), 177 (17), 176 (17), 170 (18), 165 (33), 152 (12), 133 (22), 120 (57), 115 (17), 103 (44), 104 (23), 103 (17), 91 (32). 89 (16), 83 (20), 78 (12), 77 (22), 63 (16), 51 (13)
- [0319] Verbindung 130: (Rt = 7.38 min), m/z (rel. Int.) 229 (M+, 133), 230 (24), 212 (27), 211 (14), 200 (54), 199 (17), 198 (16), 197 (53), 196 (64), 185 (49), 184 (43), 183 (100), 179 (28), 178 (29), 177 (14), 170 (19), 165 (26), 133 (22), 120 (35), 115 (19), 109 (32), 104 (17), 103 (18), 91 (38), 89 (17), 83 (18), 77 (24), 63 (16)
- [0320] Verbindung 131: (Rt = 7.40 min), m/z (rel. Int.) 229 (M+, 146), 230 (26), 212 (48), 211 (23), 200 (51), 199 (17), 198 (16), 197 (61), 196 (10), 185 (50), 184 (43), 183 (100), 179 (28), 178 (28), 170 (20), 165 (23), I33 (21), 120 (35), 115 (20), 109 (59), 104 (25), 103 (17), 91 (27), 89 (17), 83 (22), 77 (22)
- [0321] Verbindung 132: (Rt = 7.03 min), m/z (rel. Int.) 0 (M+, 0), 185 (14), 184 (100), 183 (23), 181 (17), 165 (18), 155 (12), 153 (14), 152 (12), 120 (85), 119 (67), 115 (10), 106 (16), 91 (19), 89 (14), 78 (12), 77 (25), 51 (16)
- [0322] Verbindung 133: (Rt = 7.09 min), m/z (rel. Int.) 211 (M+, 23), 195 (16), 194 (100), 281 (27), 180 (70), 179 (33), 178, (28) , 166 (25), 165 (40), 152 (9), 120 (14), 119 (14), 118 (12), 115 (10), 104 (26), 103 (53), 102 (12), 91 (62), 89 (10), 78 (13), 77 (42), 65 (17), 51 (13)
- [0323] Verbindung 134: (Rt = 7.45 min), m/z (rel. Int.) 211 (M+, 14), 183 (15), 182 (100), 182 (14), 179 (13), 176 (18), 167 (27), 166 (18), 165 (46), 152 (10), 115 (8), 104 (8), 103 (6), 91 (29), 89 (7), 78 (5), 77 (7), 65 (7)
- [0324] Verbindung 135: (Rt = 8.60 min), m/z (rel. Int.) 273 (M+, 34), 257 (14), 256 (76), 231 (16), 230 (100), 228 (18), 227 (57), 213 (14), 211 (37), 202 (30), 201 (40), 199 (26), 184 (13), 183 (50), 181 (12), 171 (17), 170 (20), 152 (15), 150 (19), 134 (15), 133 (31), 122 (14), I21 (29), 109 (16), 107 (13), 106 (I7), 91 (12), 65 (12)
- [0325] Verbindung 136: (Rt = 9.26 min), m/z (rel. Int.) 275 (M+, 44), 277 (15), 260 (28), 259 (19), 258 (81), 257 (13), 243 (15), 234 (33), 233 (19), 232 (100), 231 (13), 229 (15), 227 (42), 224 (15), 223 (86), 208 (13), 197 (45), 196 (26), 195 (13), 182 (14), 181 (33), 179 (11), 178 (18), 166 (22), 165 (60), 164 (12), 163 (10), 153 (32), 152 (55), 151 (18), 149 (10), 139 (11), 137 (17), 136 i19), 121 (13), 115 i25), 102 (11), 91 {16}, 77 (17)
- [0326] Verbindung 137: (Rt = 7.12 min), m/z (rel. Int.) 245 (M+, 1), 153 (8), 162 (7), 141 (64), 135 (10), 134 (100), 132 (11), 117 (6), 115 (12), 112 (56), 105 (15), 104 (55), 103 (32), 95 (8), 91 (16), 84 (8), 83 (18), 78 (24), 77 (24), 75 (9), 65 (6), 63 (8), 57 (10), 51 (9)
- [0327] Verbindung 138: (Rt = 9.24 min), m/z (rel. Int.) 289 (M+, 77), 290 (I6) , 230 (20), 229 (21), 215 (15), 203 (22), 201 (32), 183 (36), 134 (10), 133 (13), 124 (10), 121 (9), 109 (10), 101 (10), 73 (100), 43 (23)
- [0328] Verbindung 139: (Rt = 7.25 min) , m/z (rel. Int.) 245 (M+, 92), 206 (15), 244 (57), 229 (16), 228 (63), 227 (46), 225 (10), 224 (15), 214 (I3), 201 (39), 183 (13), 151 (13), 150 (100), 149 (14), 148 (58), I35 (22), 133 (51), 121 (14), 122 (12), 109 (1B), 101 (15), 75 (13)
- [0329] Verbindung 141: (Rt = 8.44 min), m/z (rel. Int.) 257 (M+, 48), 258 (8) , 256 (36), 241 (21), 240 (100), 239 (19), 226 (22), 225 (20), 209 (11), 197 (14), 196 (18), 183 (25), 170 (16), 162 (19), 160 (10), 150 (28), 140 (26) , 147 (9), 146 (0), 145 (13), 133 i20), 130 (8), 121 (10)
- [0330] Verbindung 142: (Rt = 8.47 min), m/z (rel. Int.) 273 (M+, 14), 217 (5), 216 (31), 215 (5), 183 (8), 170 (4), 150 (5), 121 (4), 58 (5), 45 (5), 44 (100)
- [0331] Verbindung 143: (Rt = 9.39 min), m/r (rel. Int.) 273 (M+, 47), 275 (16), 274 (19), 272 (36), 258 (39), 257 (26), 256 (100), 255 (17), 242 (25), 241 (15), 221 (23), 178 (25), 177 (11), 176 (14), 168 (14), 167 (11), 166 (54), 165 (34), 164 (34), 163 (16), 162 (45), 150 (19), 152 (28), 151 (22), 149 (19), 147 (18), 145 (24), 139 (11), 136 (15), 131 (15), 130 (35), 121 (15), 115 (14), 111 (11), 103 (13), 102 (19), 89 (11), 77 (16), 75 (14), 63 (16), 51 (12)
- [0332] Verbindung 148: (Rt = 8.43 min), m/z (rel. Int.) 261 (M+, 3), 170 (143), 169 (5), 168 (44), 153 (4), 151 (4), 140 (6), 139 (4), 138 (15), 132 (6), 125 (7), 123 (40) , 115 (6), 103 (24), 102 (8), 101 (5), 95 (7), 94 (100), 89 (5), 77 (22), 75 (6), 66 (8), 65 (16), 63 (7), 51 (10), 50 (4).
- [0333] Verbindung 149: (Rt = 9 = 28 mia), m/z (rel . Int.) 295 (M+, 4), 170 (32), 169 (12), 168 (100), 166 (8), 159 (22), 157 (66), 152 (11), 140 (16), 139 (21), 138 (41), 132 (11), 130 (32), 129 (8), 128 (82), 127 (10), 125 (16), 115 (12), 111 (15), 103 (55), 102 (18), 101, (15), 99 {19), 89 i10), 77 (26), 76 (8), 75 (27), 73 (11), 65 (11), 64 (10), 63 (22), 51 (11).
- [0334] Verbindung 150: (Rt = 8.32 min) , m/z (rel . Int.) 279 (M+, t), 171 (9), 170 (37), 169 (13), 168 (100), 166 (8), 142 (8), 111 (88), 140 (19), (39 (12), 138)42), 132 (12), 130 (7), 125 (16), 125 (12), 113 (10), 112 (89), 111 (11), 104 (8), 103 (60), 102 (19), 101 (12), 95 (11) , 89 (11), 84 (11), 03 (26), 77 (29), 76 (6) , 75 (24), 63 (13) , 57 (17) , 51 (11).

Beispiel 30: Biologische Eigenschaften von synthetisierten Arylalkylaminen

- [0335] Die wie in Beispiel 28 und Beispiel 29 beschrieben synthetisierten Verbindungen wurden auf verschie-

dene biologische Eigenschaften getestet, die in den Beispielen ausführlich angegeben sind.

Tabelle 1

<u>Verbindung</u>	<u>IC₅₀ (µM) vs. NMDA^a</u>	<u>IC₅₀ (µM) vs. [³H]MK-801^c</u>
Verbindung 54	0,036 (4)	0,046 (3)
Verbindung 55	0,035 (3)	0,153 (2)
Verbindung 56	0,218 (4)	0,955 (2)
Verbindung 57	0,028 (4)	0,063 (2)
Verbindung 58	0,028 (2)	0,203 (3)
Verbindung 59	0,272 (2)	0,453 (3)
Verbindung 60	0,416 (11)	0,641 (9)
Verbindung 61	0,134 (4)	0,324 (2)
Verbindung 62	0,177 (5)	0,617 (1)
Verbindung 63	0,093 (6)	0,245 (3)
Verbindung 64	0,309 (3)	0,851 (2)
Verbindung 65	0,167 (3)	2,0 (1)
Verbindung 66	0,236 (4)	1,2 (2)
Verbindung 67	10,95 (2)	2,9 (1)
Verbindung 68	2,9 (1)	nicht getestet
Verbindung 69	0,224 (2)	0,366 (1)
Verbindung 70	1,7 (1)	nicht getestet
Verbindung 71	6,35 (2)	nicht getestet
Verbindung 72	7,4 (1)	nicht getestet
Verbindung 73	12,6 (1)	nicht getestet
Verbindung 75	0,94 (2)	nicht getestet
Verbindung 76	0,73 (2)	nicht getestet
Verbindung 77	5,5 (2)	nicht getestet
Verbindung 78	10,2 (1)	nicht getestet
Verbindung 79	12,6 (4)	10,2 (2)
Verbindung 81	1,4 (1)	6,1 (2)
Verbindung 82	0,106 (5)	0,794 (1)
Verbindung 83	0,342 (4)	0,794 (1)
Verbindung 84	7,9 (2)	23,4 (1)
Verbindung 85	1,2 (3)	3,5 (1)
Verbindung 86	1,2 (3)	6,0 (1)
Verbindung 87	0,657 (4)	3,0 (1)
Verbindung 88	2,5 (3)	10,6 (2)
Verbindung 89	0,240 (3)	1,2 (2)

<u>Verbindung</u>	<u>IC₅₀ (µM) vs. NMDA^a</u>	<u>IC₅₀ (µM) vs. [³H]MK-801^c</u>
Verbindung 90	0,27 (4)	1,4 (2)
Verbindung 91	0,162 (3)	14,1 (2)
Verbindung 92	1,3 (3)	20,2 (2)
Verbindung 93	0,486 (3)	26,9 (2)
Verbindung 94	0,248 (4)	22,6 (2)
Verbindung 95	0,311 (3)	3,0 (2)
Verbindung 96	0,187 (5)	1,1 (2)
Verbindung 97	0,410 (3)	2,6 (1)
Verbindung 98	7,9 (1)	52,5 (2)
Verbindung 100	0,602 (2)	3,2 (1)
Verbindung 101	0,912 (2)	2,0 (1)
Verbindung 102	1,01 (2)	3,3 (1)
Verbindung 103	0,380 (4)	0,661 (2)
Verbindung 105	1,03 (1)	> 3 (1)
Verbindung 106	0,767 (1)	1,31 (1)
Verbindung 107	2,67 (1)	3,83 (1)
Verbindung 108	1,06 (1)	0,942 (1)
Verbindung 109	2,0 (2)	0,882 (1)
Verbindung 111	0,790 (3)	0,137 (1)
Verbindung 114	5,25 (1)	nicht getestet
Verbindung 115	1,9 (1)	nicht getestet
Verbindung 116	4,47 (1)	nicht getestet
Verbindung 117	15,83 (3)	5,73 (1)
Verbindung 118	0,498 (2)	0,336 (1)
Verbindung 119	0,122 (2)	0,137 (1)
Verbindung 120	0,112 (2)	0,128 (1)
Verbindung 121	0,835 (2)	0,773 (1)
Verbindung 122	0,275 (1)	nicht getestet
Verbindung 123	9,6 (7)	> 3 (2)
Verbindung 124	3,5 (1)	14,3 (3)
Verbindung 125	1,7 (1)	6,7 (2)
Verbindung 126	0,398 (3)	6,0 (1)
Verbindung 127	1,2 (3)	17,5 (2)
Verbindung 128	0,646 (4)	5,5 (1)
Verbindung 129	1,26 (2)	nicht getestet

Verbindung	<u>IC₅₀ (µM) vs. NMDA^a</u>	<u>IC₅₀ (µM) vs. [³H]MK-801^c</u>
Verbindung 130	0,851 (2)	nicht getestet
Verbindung 131	1,23 (2)	nicht getestet
Verbindung 132	1,3 (1)	6,4 (1)
Verbindung 133	0,760 (1)	3,0 (1)
Verbindung 134	2,5 (1)	> 10 (1)
Verbindung 135	0,403 (2)	nicht getestet
Verbindung 136	0,226 (2)	nicht getestet
Verbindung 137	0,346 (2)	nicht getestet
Verbindung 138	138,0 (1)	nicht getestet
Verbindung 139	1,97 (2)	nicht getestet
Verbindung 141	5,2 (1)	nicht getestet
Verbindung 142	nicht getestet	nicht getestet
Verbindung 143	3,1 (1)	nicht getestet
Verbindung 144	nicht getestet	nicht getestet
Verbindung 145	nicht getestet	nicht getestet
Verbindung 146	1,1 (1)	0,372 (1)
Verbindung 147	0,894 (2)	nicht getestet
Verbindung 148	nicht getestet	nicht getestet
Verbindung 149	nicht getestet	nicht getestet
Verbindung 150	nicht getestet	nicht getestet

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1). (Die Zahl in Klammern gibt die Anzahl der Experimente an.)

^b: TFA-Salz;

^c: Hemmung der [³H]MK-801-Bindung in gewaschenen Membranpräparaten des Ratten-Cortex/Hippocampus (vgl. Beispiel 4);

^d: IC₅₀ Untersuchung unvollständig; % Hemmung bei der angegebenen Konzentration.

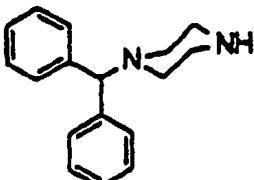
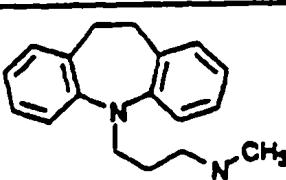
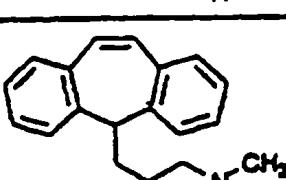
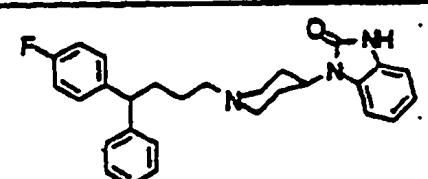
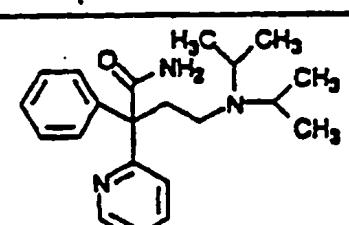
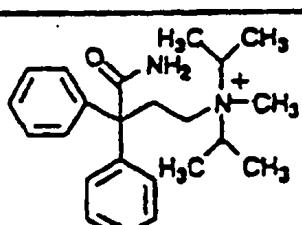
[0336] Die vereinfachten Arylalkylamine, die durch die Verbindungen 54 bis 150 als Beispiele dargestellt sind, binden an die durch [³H]MK-801 markierte Stelle bei Konzentrationen, die im Bereich von etwa 1- bis 400-fach höher liegen als diejenigen, die die NMDA-Rezeptor-vermittelte Funktion im Ratten-Kleinhirn-Körnerzelle-Test antagonisieren.

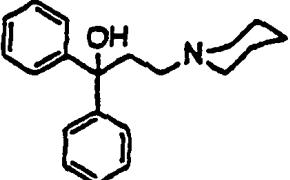
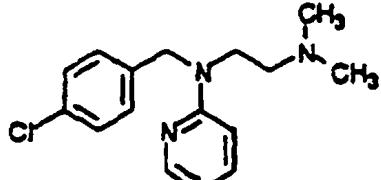
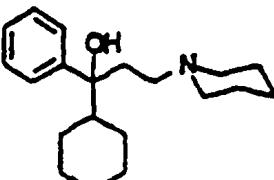
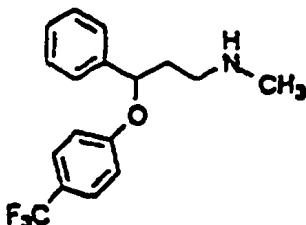
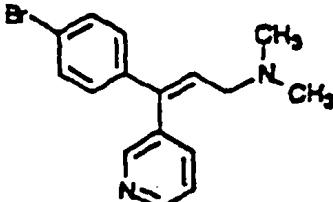
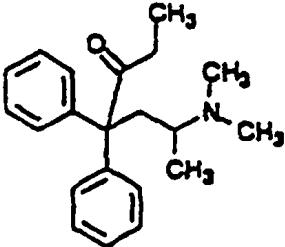
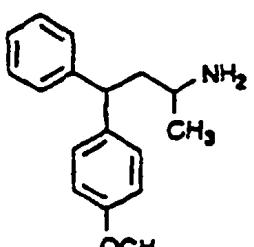
[0337] Einige der beschriebenen vereinfachten Arylalkylamine haben Strukturmerkmale, die Teilen von anderen Verbindungen ähnlich sind, die z. B. eingesetzt werden als Anticholinergika, Anti-Parkinson-Mittel, Antihistaminika, Antidepressiva, Calciumkanalblocker, koronare Vasodilatatoren, Opiat-Analgetika und Antiarrhythmika. Als jedoch bestimmte Verbindungen hieron auf eine NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit getestet wurden (Beispiel 1), wie in Tabelle 2 zu sehen ist, hatte keine der getesteten Verbindungen, mit Ausnahme von (*R*)- und (*S*)-Fendilin und Nisoxetin, einen IC₅₀-Wert von weniger als 1 µM. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

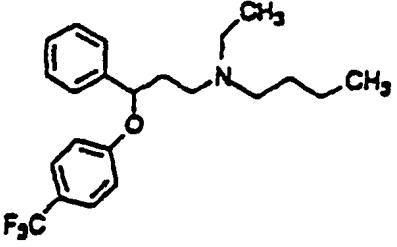
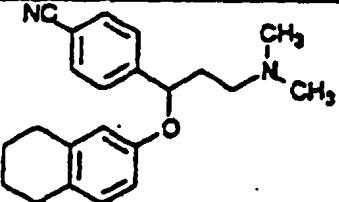
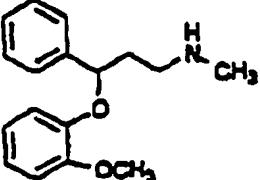
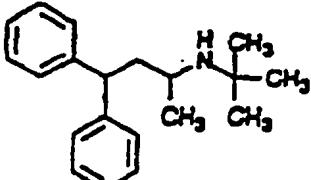
Tabelle 2

Verbindung und therapeutische Verwendung	Struktur	IC ₅₀ (μM) vs. NMDA ^a
(R)-Fendilin (Calciumkanal- blocker; koronarer Vasodilatator)		0.719
(S)-Fendilin (Calciumkanal- blocker; koronarer Vasodilatator)		0.686
Prenylamin (Calciumkanal- blocker; koronalrer Vasodilatator)		-10

Pheniramin (Antihistaminikum)		22
Chlorpheniramin (Antihistaminikum)		>100
Brompheniramin (Antihistaminikum)		138
Diphenhydramin (Antihistaminikum)		26
Doxylamin (Antihistaminikum; Hypnotikum)		62
Chlorcyclizin (Antihistaminikum)		-10
Cyclizin (Antiemetikum)		28

Nor-Cyclizin (Arzneimittel-Zwischenstufe)		23
Desipramin (Antidepressivum)		2.3
Protriptylin (Antidepressivum)		S 10
Lidoflazin (Calciumkanalblocker; koronarer Vasodilatator)		>30
Primoziid (Antipsychotikum)		>10
Disopyramid (Antiarrhythmikum)		>100
Isopropamid (Anticholinergikum)		87

Pridinol (Anticholinergikum; Anti-Parkinson-Mittel)		10.7
Chlorpyramin (Antihistaminikum)		76
Trihexyphenidyl (Anticholinergikum; Anti-Parkinson-Mittel)		5.9
Fluoxetin (Antidepressivum)		3.4
Zimeldin (Antidepressivum)		≥ 26
Methadon (Opiat-Analgetikum)		nicht getestet
Astra-Verbindung b (Antidepressivum)		> 30

Novo-Nordisk-Verbindung^c (Calciumkanalblocker; neuroprotektives Mittel)		nicht getestet
Novo-Nordisk-Verbindung^d (Calciumkanalblocker; neuroprotektives Mittel)		28.8
Nisoxetin (Monoamin-Aufnahme-Inhibitor; Antidepressivum)		0.894
Terodilin (Calciumkanalblocker; Anticholinergikum; Vasodilatator)		nicht getestet

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1);

^b: Beschrieben als Verbindung 2 in Tabelle 4 in Marcusson et al., „Inhibition of [³H]paroxetine binding by various serotonin uptake inhibitors: structure-activity relationships“; Europ. J. Pharmacol. 215: 191-198, 1992;

^c: Beschrieben als Verbindung 17 in Jakobsen et al., „Aryloxy-phenylpropylamines and their calcium overload blocking compositions and methods of use“; US Patent Nr. 5 310 756, 10. Mai 1994;

^d: Beschrieben als Verbindung 25 in Jakobsen et al., „Aryloxy-phenylpropylamines and their calcium overload blocking compositions and methods of use“; US Patent Nr. 5 310 756, 10. Mai 1994.

[0338] Der Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität wurde untersucht, indem am Anfang die Verbindung 19 (Referenzverbindung) als Leit-Struktur eingesetzt wurde. Eine Prüfung der Seitenkette zeigte, dass die Propylseitenkette optimal war für die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit (Tabelle 3).

Tabelle 3

Verbindung	Struktur	IC_{50} (μM) vs. NMDA ^a
2,2-Diphenylethylamin		24.5
3,3-Diphenylpropylamin (Verbindung 19)		0.435
4,4-Diphenylbutylamin (Verbindung 70)		1.7
5,5-Diphenylpentylamin (Verbindung 71)		6.4
2,2-Bis(3-fluorophenyl)-1-ethylamin (Verbindung 98)		7.9
4,4-Bis(3-fluorophenyl)-1-butylamin (Verbindung 100)		0.602

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0339] In weiteren SAR-Studien wurde das optimale Muster von Phenylring-Substitutionen untersucht. Einleitende Untersuchungen zeigten, dass die Substitution einer Halogengruppe (Fluor oder Chlor) an der meta-Position optimal war für die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit (Tabelle 4). Wenn die Anzahl der Fluorsubstituenten erhöht wurde, kam es zu einer offensichtlichen Abnahme der Wirksamkeit (Tabelle 4).

Tabelle 4

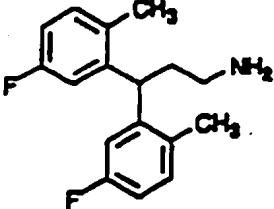
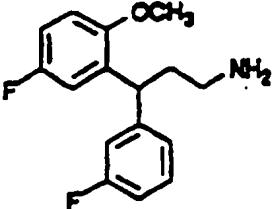
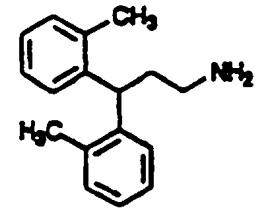
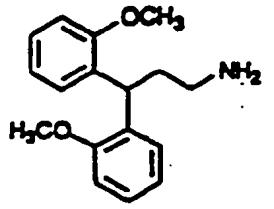
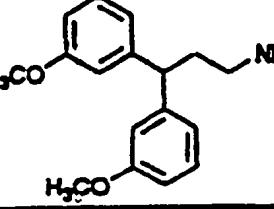
Verbindung	Struktur	IC_{50} (μM) vs. NMDA ^a
3,3-Diphenyl-1-propylamin (Verbindung 19)		0.435
3-(2-Fluorophenyl)-3-(4-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 76)		0.730
3,3-Bis(4-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 77)		5.5
3-(3,5-Difluorophenyl)-3-(3-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 96)		0.187
3,3-Bis(3,5-difluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 97)		0.410
3,3-Bis[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1-propylamin (Verbindung 78)		10.2

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0340] Das Ersetzen von einer der Fluorgruppen auf einem bestimmten Phenylring durch eine Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe führte zu keiner Änderung oder zu einer Abnahme der in vitro-NMDA-Rezeptor-Anagonist-Wirksamkeit. Die ortho-Position war für diese-Methyl-; Methoxy- oder Hydroxygruppe optimal, wobei die Rangordnung der Wirksamkeit für diese Substitution wie folgt aussah: Methyl > Methoxy > Hydroxy (Tabelle 5). Außerdem sind in Tabelle 5 diejenigen Verbindungen dargestellt, die die 3,3-Bis(3-fluorophenyl)-Gruppe mit weiteren Methyl- oder Methoxysubstitutionen auf den Phenylringen besitzen, dies führt häufig zu einer Zunah-

me der NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit. Tabelle 5 zeigt auch die Verbindungen, die die 3,3-Bis(2-methylphenyl)- oder 3,3-Bis(2-methoxyphenyl)-Gruppe besitzen; diese Substitutionen sind annehmbar, wobei jedoch eine Abnahme der Wirksamkeit festgestellt wird.

3-(2-Methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propylamin (Verbindung 97)		0.410
3-(2-Hydroxyphenyl)-3-(3-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 103)		0.380
3-(3-Hydroxyphenyl)-3-(3-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 101)		0.912
3-(3-Fluorophenyl)-3-(2-methyl-3-fluorophenyl)-1-propylamin (Verbindung 56)		0.218
3-(3-Fluorophenyl)-3-(3-fluor-6-methylphenyl)-1-propylamin (Verbindung 57)		0.028

3,3-Bis(3-fluor-6-methylphenyl)-1-propylamin (Verbindung 58)		0.028
3-(3-Fluorphenyl)-3-(3-fluor-6-methoxyphenyl)-1-propylamin (Verbindung 61)		0.134
3,3-Bis(2-methylphenyl)-1-propylamin (Verbindung 65)		0.167
3,3-Bis(2-methoxyphenyl)-1-propylamin (Verbindung 62)		0.177
3,3-Bis(3-methoxyphenyl)-1-propylamin (Verbindung 115)		1.9

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0341] In der nächsten Serie von SAR-Experimenten wurde die Wirkung von Alkylketten-Substitutionen (Verzweigungsmustern) auf die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit in vitro untersucht. Das Anfügen einer Methylgruppe entweder am α- oder am β-Kohlenstoffatom auf der Propylseitenkette führte zu einer Abnahme bzw. zu keiner Änderung der Wirksamkeit (Tabelle 6).

3,3-Bis(3-fluorphenyl)-2-ethyl-1-propylamin (Verbindung 55)		0.035
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl-1-propylamin (Verbindung 54)		0.036
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-3-ethyl-1-propylamin (Verbindung 82)		0.106
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-2,2-diethyl-1-propylamin (Verbindung 80)		28

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0342] In der nächsten Serie von SAR-Experimenten wurde die Wirkung des Einbaus einer Doppelbindung innerhalb der Propylkette auf die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit in vitro untersucht (Tabelle 7). Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, schwächt der Einbau einer Doppelbindung die Wirksamkeit einheitlich ab.

Tabelle 7

Verbindung	Struktur	IC_{50} (μM) vs. NMDA ^a
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-prop-2-en-1-amin (Verbindung 139)		1.4
3,3-Diphenyl-1-propylamin (Verbindung 19)		0.435
3,3-Diphenyl-prop-2-en-1-amin (Verbindung 81)		1.4
3-(3-Fluorphenyl)-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (Verbindung 107)		2.67
3,3-Bis(3-methoxyphenyl)-1-propylamin (Verbindung 115)		1.9
3,3-Bis(3-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-amin (Verbindung 116)		4.47

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0343] In der nächsten Serie von SAR-Experimenten wurde die Wirkung des Einbaus der Propylaminkette in eine Ringstruktur auf die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit in vitro untersucht (Tabelle 8).

Tabelle 8

Verbindung	Struktur	IC_{50} (μM) v.a. NMDA a
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-1-propylamin (Verbindung 20)		0.070
Verbindung 63		0.093
Verbindung 64		0.309
Verbindung 102		1.01
Verbindung 84		7.9
Verbindung 111		0.790
Verbindung 112		28.9

(a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1.)

[0344] In der nächsten Serie von SAR-Experimenten wurde die Wirkung einer einfachen Alkylsubstitution am Stickstoffatom auf die NMDA-Rezeptor-Antagonist-Wirksamkeit in vitro untersucht (Tabelle 9).

Tabelle 9

Verbindung	Struktur	IC_{50} (μM) vs. NMDA α
3,3-Bis(3-fluorphenyl)-1-propylamin (Verbindung 20)		0.070
N-Methyl-3,3-bis(3-fluorphenyl)-1-propylamin (Verbindung 60)		0.416
N-Ethyl-3,3-bis(3-fluorphenyl)-1-propylamin (Verbindung 59)		0.272
N,N-Dimethyl-3,3-bis(3-fluorphenyl)-1-propylamin (Verbindung 123)		9.6
N-Methyl-3-(3-fluorphenyl)-3-phenyl-1-propylamin (Verbindung 108)		1.06
3,3-Diphenylpropylamin (Verbindung 19)		0.435

N-Methyl-3,3-diphenylpropylamin (Verbindung 67)		10.95
N-Ethyl-3,3-diphenylpropylamin (Verbindung 68)		2.9
N,N-Dimethyl-3,3-diphenylpropylamin (Verbindung 73)		12.6
N-Isopropyl-3,3-diphenylpropylamin (Verbindung 72)		7.4
N,N-Diethyl-3,3-diphenylpropylamin (Verbindung 74)		27.5

^a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1).

[0345] Bestimmte vereinfachte Arylalkylamin-Verbindungen wurden ausgewählt, anschließend wurde ihre Aktivität in einer Reihe von Neurotransmitter-Rezeptor-Bindungstests getestet sowie ihre Aktivität am Calciumkanal vom L-Typ und am "delayed rectifier" -Kaliumkanal bestimmt. In den folgenden Tests waren die Verbindungen nicht aktiv (weniger als 50% Hemmung bei Konzentrationen bis zu 10 µM): nichtselektiver α2-adrenerger Rezeptor ([³H]RX 821002-Bindung in Ratten-Cortex), H1-Histamin-Rezeptor ([³H]Pyrilamin-Bindung in Rinder-Cerebellum), nichtselektiver Sigma-Rezeptor ([³H]DTG-Bindung in Meerschweinchen-Gehirn), nichtselektiver Opiat-Rezeptor ([³H]Naloxon-Bindung im Ratten-Vorderhirn), Monoaminoxidase- (MAO-)Aktivität, sowohl MAO-A ([¹⁴C]Serotonin-Metabolismus in Mitochondrien der Rattenleber) als auch MAO-B ([¹⁴C]Phenylethylamin-Metabolismus in Mitochondrien der Rattenleber).

[0346] Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, wurde für verschiedene Verbindungen bei Konzentrationen unter 10 µM in den folgenden Tests eine Aktivität festgestellt: L-Typ-Calciumkanal, "delayed rectifier" -Kaliumkanal, zentraler muscarinischer cholinriger Rezeptor-Bindung und Monoamin- (Dopamin, Norepinephrin und Serotonin) Aufnahme-Bindungstests. Dieses Aktivitätsprofil an dem zentralen muscarinischen cholinergen Rezeptor und bei den Monoamin-Aufnahme-Bindungstests war aufgrund der Strukturen unserer vereinfachten Arylalkylamine zu erwarten (vgl. die vorstehende Tabelle 2). Die vereinfachten Arylalkylamin-Verbindungen waren, mit Ausnahme jedoch der Aktivität der Verbindungen 63 und 64 im Dopamin-Aufnahme-Bindungstest und der Aktivität der Verbindung 60 in den Dopamin- und Serotonin-Aufnahme-Bindungstests, am NMDA-Rezeptor am stärksten wirksam.

[0347]

Tabelle 10

Verbindung	IC_{50} (μM) vs. NMDA ^a	Calciumkanal vom L-Typ ^b	„delayed rectifier“- Kaliumkanal ^c	zentraler muscarinisch. cholinerg Rezeptor ^d	Monoamin- Aufnahme- Bindungs- tests ^e
Verbindung 63	0,093	1,9	nicht getestet	11 % bei 0,181 % bei 10	64 % bei 0,1 ^f 98 % bei 10 ^f 7 % bei 0,1 ^g 76 % bei 10 ^g 13 % bei 0,1 ^h 85 % bei 10 ^h
Verbindung 64	0,309	nicht getestet	nicht getestet	11 % bei 0,183 % bei 10	50 % bei 0,1 ^f 99 % bei 10 ^f 8 % bei 0,1 ^g 65 % bei 10 ^g 29 % bei 0,1 ^h 68 % bei 10 ^h
Verbindung 58	0,028	1,6	nicht getestet	1 % bei 0,148 % bei 10	0 % bei 0,1 ^f 45 % bei 10 ^f 1 % bei 0,1 ^g 67 % bei 10 ^g 27 % bei 0,1 ^h 95 % bei 10 ^h
Verbindung 59	0,272	nicht getestet	nicht getestet	9 % bei 0,187 % bei 10	2 % bei 0,1 ^f 78 % bei 10 ^f 7 % bei 0,1 ^g 51 % bei 10 ^g 14 % bei 0,1 ^h 86 % bei 10 ^h
Verbindung 60	0,416	2,3	nicht getestet	13 % bei 0,193 % bei 10	0,914 ^f 16 % bei 0,1 ^g 64 % bei 10 ^g 0,068 ^h

(a: Hemmung der durch NMDA/Glycin induzierten Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs) (vgl. Beispiel 1);(b): Hemmung der durch KCl-Depolarisation induzierten

Anstiege des intrazellulären Calciums in gezüchteten Kleinhirn-Körnerzellen der Ratte (RCGCs); bestimmter IC₅₀-Wert in µM;)(c: Hemmung des "delayed rectifier" -Kaliumkanals in gezüchteten N1E-115-Neuroblastomzellen; bestimmter IC₅₀-Wert in µM;)(d: Hemmung der Bindung von [³H]Quinuclidinylbenzilat (QNB) an Cortex-Membranen der Ratte; prozentuale Blockierung bei den in µM angegebenen Konzentrationen;)(e: Hemmung der Bindung von [³H]WIN-35,428 an Striatum-Membranen des Meerschweinchens (Dopamin-Aufnahme-Bindungstest), von [³H]Desipramin an Cortex-Membranen der Ratte (Norepinephrin-Aufnahme-Bindungstest) oder von [³H]Citalopram an Vorderhirn-Membranen der Ratte (Serotonin-Aufnahme-Bindungstest); prozentuale Blockierung bei der in µM angegebenen Konzentration oder IC₅₀-Wert, sofern verfügbar;)(f: Dopamin-Aufnahme-Bindungstest;)(g: Norepinephrin-Aufnahme-Bindungstest)(h: Serotonin-Aufnahme-Bindungstest)

[0348] Die vorteilhaften Eigenschaften der Arylalkylamin-Verbindungen der

[0349] vorliegenden Erfindung werden dadurch verdeutlicht, dass Konzentrationen, die eine NMDA-Rezeptor-vermittelte synaptische Übertragung unterdrücken, keine Hemmung der LTP zeigen.

Formulierung und Verabreichung

[0350] Wie hier gezeigt wird, können geeignete Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze zur Behandlung von neurologischen Störungen und Krankheiten eingesetzt werden. Zwar werden diese Verbindungen typischerweise zur Therapie bei menschlichen Patienten eingesetzt, sie können jedoch auch zur Behandlung ähnlicher oder identischer Krankheiten bei anderen Vertebraten, wie anderen Primaten, landwirtschaftlichen Nutztieren, wie Schwein, Rind und Geflügel, und für den Sport genutzten Tieren und Haustieren, wie Pferden, Hunden und Katzen, verwendet werden.

[0351] In therapeutischen und/oder diagnostischen Anwendungen können die Verbindungen der Erfindung für die verschiedensten Verabreichungsarten formuliert werden, einschließlich einer systemischen und topischen oder örtlichen Verabreichung. Verfahren und Formulierungen können im Allgemeinen dem Werk: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, entnommen werden.

[0352] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind dem Fachmann im Allgemeinen bekannt und können z. B. die Folgenden umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: Acetat, Benzolsulfonat, Besylat, Benzoat, Bicarbonat, Bitartrat, Calciumedetat, Camsylat, Carbonat, Citrat, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glykollylarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Mucat, Napsylat, Nitrat, Pamoat (Embonat), Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Sulfat, Tannat, Tartrat oder Teoclat. Andere pharmazeutisch verträgliche Salze finden sich z. B. in: „Remington's Pharmaceutical Sciences“, Mack Publishing Co., Easton, PA, (18. Aufl. 1990).

[0353] Bevorzugte pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen z. B. Acetat, Benzoat, Bromid, Carbonat, Citrat, Gluconat, Hydrobromid, Hydrochlorid, Maleat, Mesylat, Napsylat, Pamoat (Embonat), Phosphat, Salicylat, Succinat, Sulfat oder Tartrat.

[0354] Die geeigneten Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in Form von pharmazeutisch verträglichen Komplexen vorliegen. Pharmazeutisch verträgliche Komplexe sind dem Fachmann bekannt und umfassen z. B., ohne darauf beschränkt zu sein, 8-Chlortheophyllinat (Teoclat).

[0355] Die genaue Formulierung, Verabreichungsroute und Dosierung können durch den jeweiligen Arzt nach dem Zustand des Patienten gewählt werden. (Vgl. z. B. Fingl et al., in: "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 1975, Kap. 1, S. 1).

[0356] Es ist zu beachten, dass der behandelnde Arzt festlegen kann, wie und wann die Verabreichung aufgrund einer Toxizität oder Funktionsstörung eines Organs beendet, unterbrochen oder angepasst werden sollte. Andererseits kann der behandelnde Arzt die Behandlung auch auf höhere Dosierungen einstellen, wenn die klinischen Reaktionen nicht ausreichend sind (wobei eine Toxizität ausgeschlossen wird). Die Größenordnung einer verabreichten Dosis zur Behandlung der Störung von Interesse variiert mit der Schwere des zu behandelnden Leidens und der Verabreichungsroute. Die Schwere des Leidens kann z. B. zum Teil durch herkömmliche prognostische Testverfahren bestimmt werden. Weiterhin variiert die Dosierung und vielleicht auch die Dosierungshäufigkeit mit dem Alter, dem Körpergewicht und der Reaktion des jeweiligen Patienten. In der Tiermedizin kann ein Programm verwendet werden, das mit dem vorstehend beschriebenen vergleichbar ist.

[0357] Abhängig von den spezifischen Leiden, die behandelt werden sollen, können solche Mittel zu flüssigen oder festen Dosierungsformen formuliert und systemisch oder lokal verabreicht werden. Die Mittel können z. B. in einer Form verabreicht werden, bei der die Freisetzung zu einer bestimmten Zeit erfolgt oder länger anhält, wobei solche Formen dem Fachmann bekannt sind. Verfahren zur Formulierung und Verabreichung finden sich in: "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA. Geeigneten Routen können die folgenden umfassen: eine orale, bukkale, sublinguale, rektale, transdermale, vaginale, transmukosale, nasale oder intestinale Verabreichung; eine parenterale Gabe, umfassend intramuskuläre, subkutane, in-

tramedulläre Injektionen, sowie intrathekale, direkte intraventrikuläre, intravenöse, intraperitoneale, intranasale oder intraokulare Injektionen, um nur einige zu nennen.

[0358] Für die Injektion können die Mittel der Erfindung in wässrigen Lösungen, vorzugsweise in physiologisch verträglichen Puffern, wie Hank-Lösung, Ringer-Lösung oder in einem physiologischen Kochsalzlösung-Puffer, formuliert werden. Für eine transmukosale Verabreichung werden in der Formulierung penetrierende Mittel eingesetzt, die für die Schranke geeignet sind, die durchdrungen werden muss. Solche penetrierenden Mittel sind dem Fachmann im Allgemeinen bekannt.

[0359] Die Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Trägem bei der Formulierung der hier beschriebenen Verbindungen zur Durchführung der Erfindung in Dosierungen, die für eine systemische Verabreichung geeignet sind, liegt im Umfang der Erfindung. Bei der richtigen Auswahl des Trägers und eines geeigneten Herstellungsverfahrens können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, insbesondere wenn sie als Lösungen formuliert sind, parenteral verabreicht werden, z. B. durch eine intravenöse Injektion. Die Verbindungen können einfach unter Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Trägem, die dem Fachmann bekannt sind, in Form von Dosierungen für die orale Verabreichung formuliert werden. Anhand solcher Träger können die Verbindungen der Erfindung als Tabletten, Pillen, Kapseln, Flüssigkeiten, Gele, Sirups, Auschlämmlungen, Suspensionen und dergleichen zur oralen Einnahme durch den zu behandelnden Patienten formuliert werden.

[0360] Mittel, die intrazellulär verabreicht werden sollen, können anhand von Verfahren verabreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind. Z. B. können solche Mittel in Liposomen eingekapselt und danach wie vorstehend beschrieben verabreicht werden. Liposomen sind kugelförmige Lipid-Doppelschichten mit wässrigen Innenräumen. Alle Moleküle, die zum Zeitpunkt der Liposombildung in einer wässrigen Lösung vorliegen, werden in den wässrigen Innenraum aufgenommen. Die Inhalte von Liposomen werden sowohl vor der äußeren Mikroumgebung geschützt als auch wirksam in das Cytoplasma der Zelle freigesetzt, da Liposomen mit Zellmembranen fusionieren. Außerdem können kleine organische Moleküle aufgrund ihrer Hydrophobie direkt intrazellulär verabreicht werden.

[0361] Arzneimittel, die zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen Mittel, in denen die Wirkstoffe in einer wirksamen Menge enthalten sind, so dass der gewünschte Zweck erreicht wird. Die Bestimmung der wirksamen Mengen kann durch den Fachmann erfolgen, insbesondere wenn er die hier dargestellte ausführliche Beschreibung berücksichtigt.

[0362] Zusätzlich zu den Wirkstoffen können diese Arzneimittel geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten, die Excipienten und Hilfsstoffe umfassen, welche die Verarbeitung der Wirkstoffe zu pharmazeutisch einsetzbaren Präparaten erleichtern. Die für die orale Verabreichung formulierten Präparate können in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln oder Lösungen vorliegen.

[0363] Die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung können in einer Weise hergestellt werden, die selbst schon bekannt ist, z. B. durch herkömmliche Verfahren wie Mischen, Lösen, Granulieren, Dragee-Herstellen, Zerreiben, Emulgieren, Einkapseln, Einarbeiten oder Gefriertrocknen.

[0364] Pharmazeutische Formulierungen für die parenterale Verabreichung umfassen wässrige Lösungen der Wirkstoffe in wasserlöslicher Form. Außerdem können Suspensionen der Wirkstoffe als eine geeignete ölige Injektionssuspension hergestellt werden. Geeignete lipophile Lösungsmittel oder Träger umfassen fette Öle, wie Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, wie Ethyloleat oder Triglyceride, oder Liposomen. Wässrige Injektionssuspensionen können Substanzen enthalten, die die Viskosität der Suspension erhöhen, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit oder Dextran. Gegebenenfalls kann die Suspension auch geeignete Stabilisatoren oder Mittel enthalten, die die Löslichkeit der Verbindungen erhöhen, so dass hochkonzentrierte Lösungen hergestellt werden können.

[0365] Arzneimittel für die orale Verwendung können erhalten werden, indem die Wirkstoffe mit festen Excipienten kombiniert werden, wobei ein resultierendes Gemisch gegebenenfalls zerrieben wird, und das Gemisch aus Granula sodann nach Zufügen geeigneter Hilfsstoffe, sofern gewünscht, zu Tabletten oder Drageekernen verarbeitet wird. Geeignete Excipienten sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, einschließlich Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit; Cellulosepräparate, z. B. Maisstärke, Weizenstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Gelatine, Traganthharz, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose (CMC) und/oder Polyvinylpyrrolidon (PVP, Povidon). Falls gewünscht können auch Zerfallhilfsmittel zugesetzt werden, wie das vernetzte Polyvinylpyrrolidon, Agar oder Alginäsüre oder ein Salz davon wie Natriumalginat.

[0366] Drageekerne werden mit geeigneten Überzügen versehen. Für diesen Zweck können konzentrierte Zuckerlösungen eingesetzt werden, die gegebenenfalls Gummi arabicum, Talcum, Polyvinylpyrrolidon, Caropol-Gel, Polyethylenglykol (PEG) und/oder Titandioxid, „Lacquer“-Lösungen und geeignete organische Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische enthalten können. Außerdem können Farbstoffe oder Pigmente zu den Tabletten oder Drageeüberzügen zugefügt werden, damit eine Identifizierung möglich ist oder verschiedene Kombinationen von Wirkstoffdosierungen unterschieden werden können.

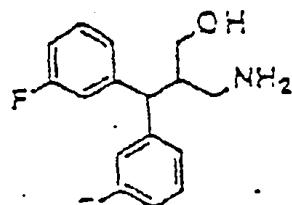
[0367] Arzneimittel, die oral eingesetzt werden können, umfassen zusammensteckbare Kapseln aus Gelatine und weiche, versiegelte Kapseln, die aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit, beste-

hen. Die zusammensteckbaren Kapseln können die Wirkstoffe als Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talcum oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln können die Wirkstoffe in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, flüssigem Paraffin oder flüssigen Polyethylenglykolen (PEGs), gelöst oder suspendiert sein. Außerdem können Stabilisatoren enthalten sein.

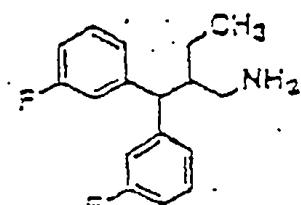
[0368] Andere Ausführungsformen liegen innerhalb der folgenden Patentansprüche.

Patentansprüche

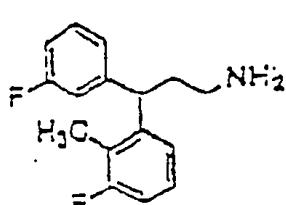
1. Verwendung einer Verbindung, die aus



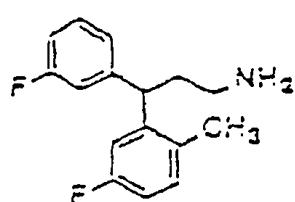
Verbindung 54



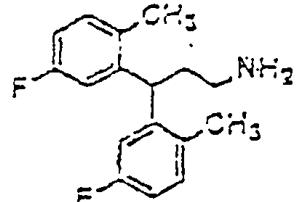
Verbindung 55



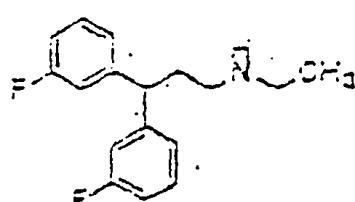
Verbindung 56



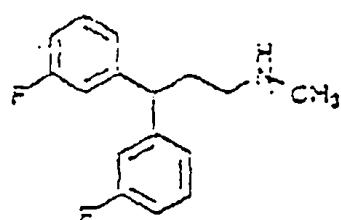
Verbindung 57



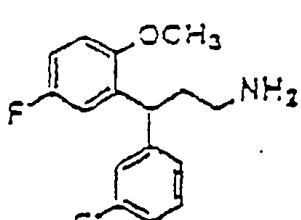
Verbindung 58



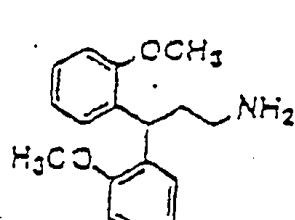
Verbindung 59



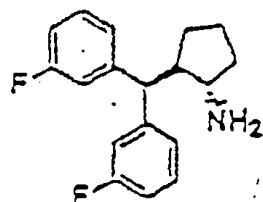
Verbindung 60



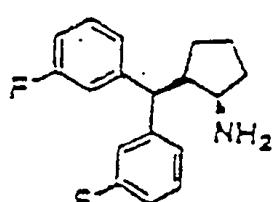
Verbindung 61



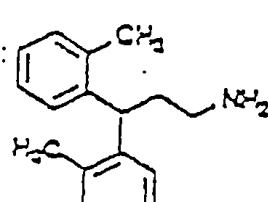
Verbindung 62



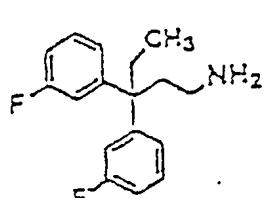
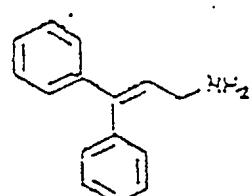
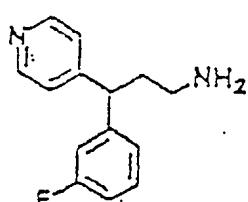
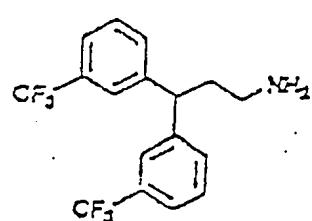
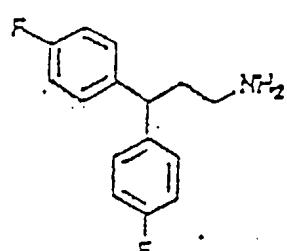
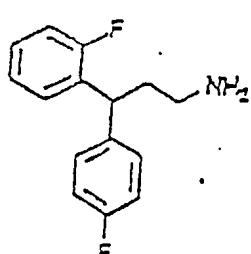
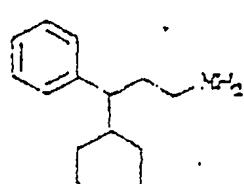
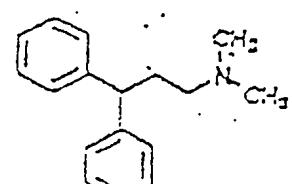
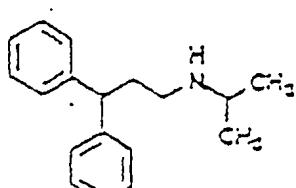
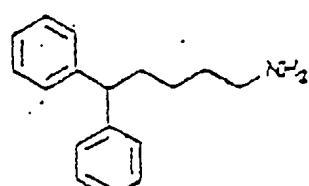
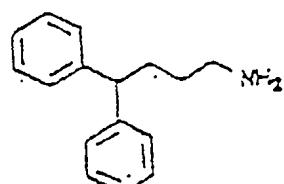
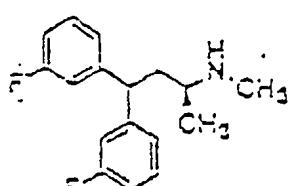
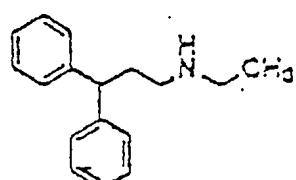
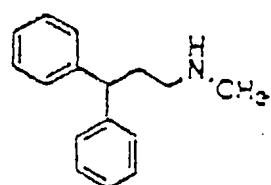
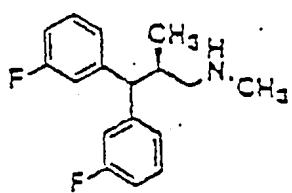
Verbindung 63

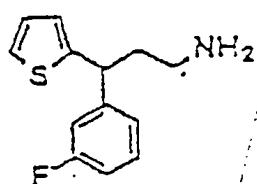


Verbindung 64

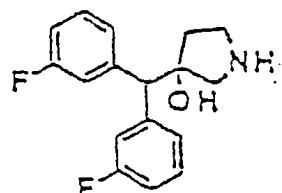


Verbindung 65

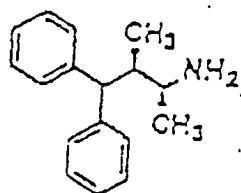




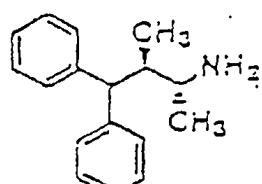
Verbindung 83



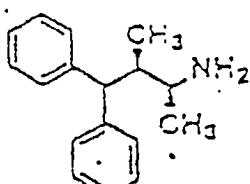
Verbindung 84



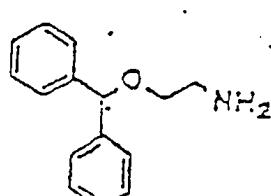
Verbindung 85
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



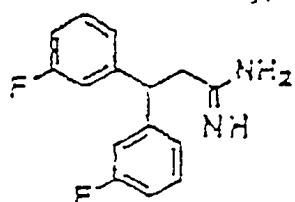
Verbindung 86
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



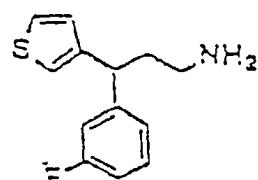
Verbindung 87



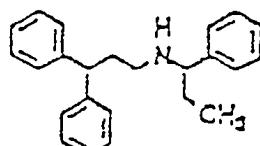
Verbindung 88



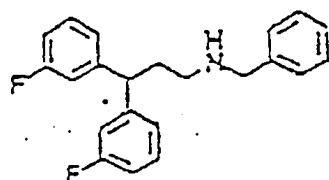
Verbindung 89



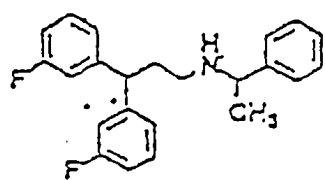
Verbindung 90



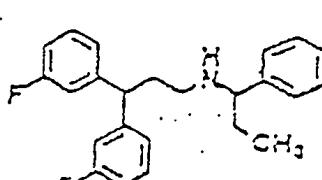
Verbindung 91



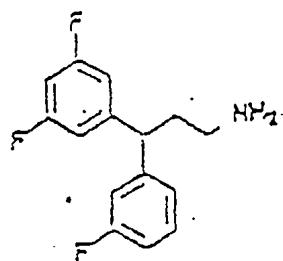
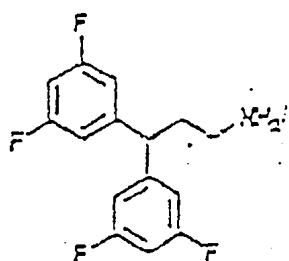
Verbindung 92



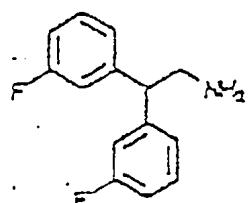
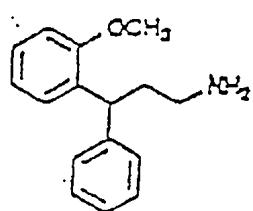
Verbindung 93



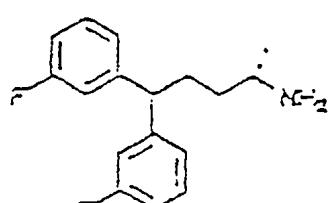
Verbindung 94



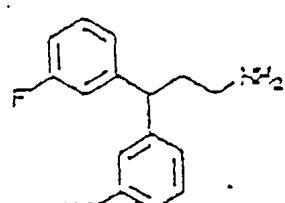
Verbindung 96



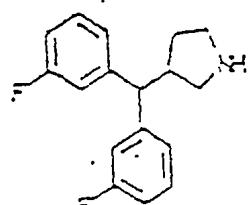
Verbindung 98



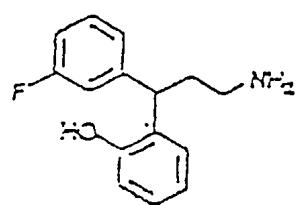
Verbindung 100



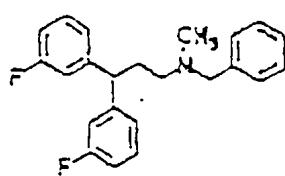
Verbindung 101



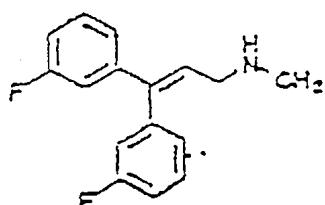
Verbindung 102



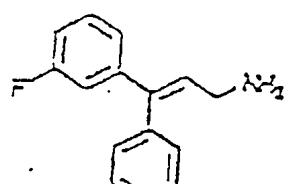
Verbindung 103



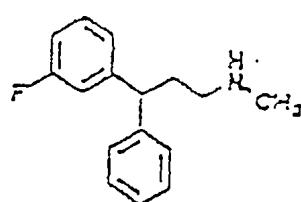
Verbindung 105



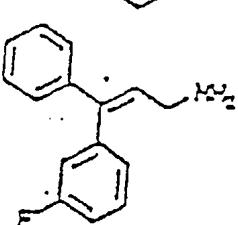
Verbindung 106

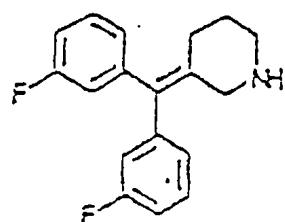


Verbindung 107
(Gemisch aus 2
Verbindungen)

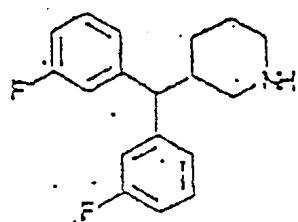


Verbindung 108

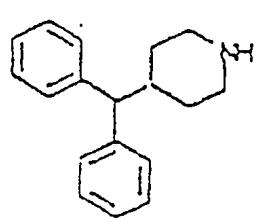




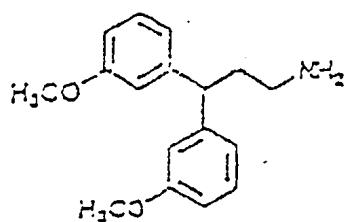
Verbindung 109



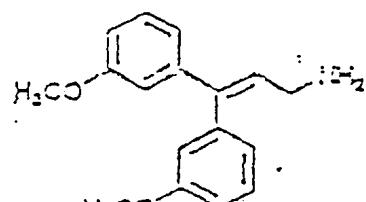
Verbindung 111



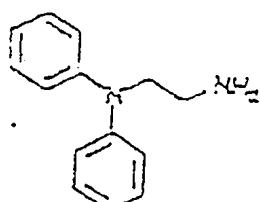
Verbindung 114



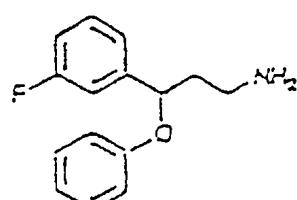
Verbindung 115



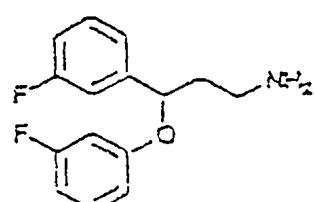
Verbindung 116



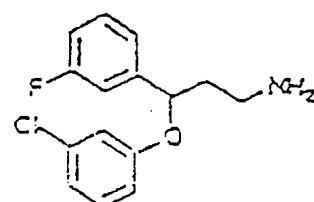
Verbindung 117



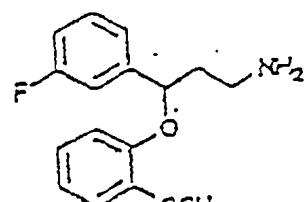
Verbindung 118



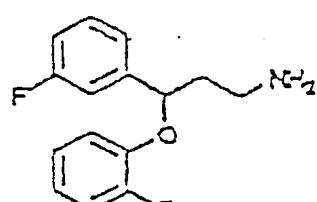
Verbindung 119



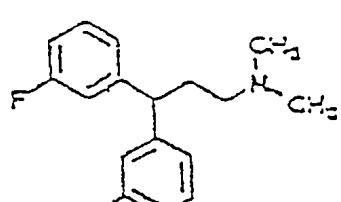
Verbindung 120



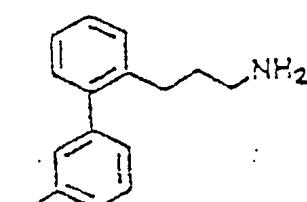
Verbindung 121



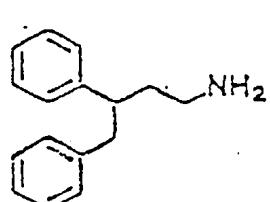
Verbindung 122



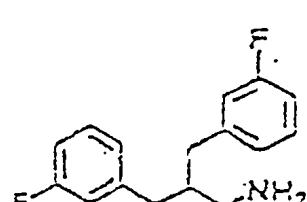
Verbindung 123



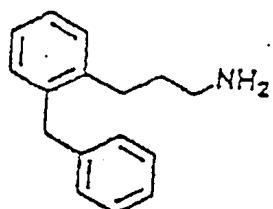
Verbindung 124



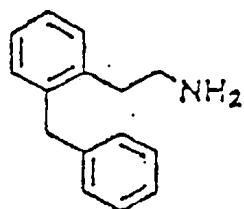
Verbindung 125



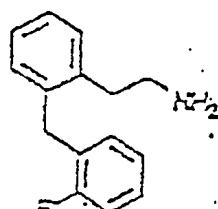
Verbindung 126



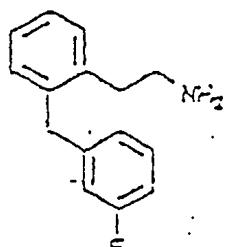
Verbindung 127



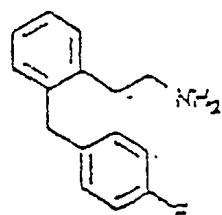
Verbindung 128



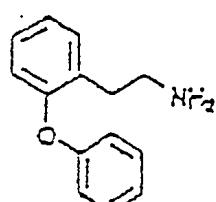
Verbindung 129



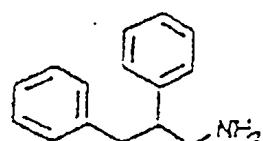
Verbindung 130



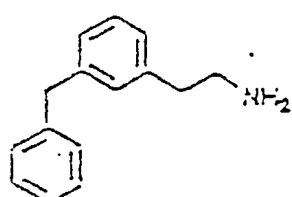
Verbindung 131



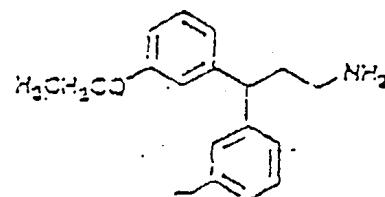
Verbindung 132



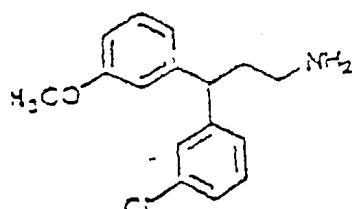
Verbindung 133



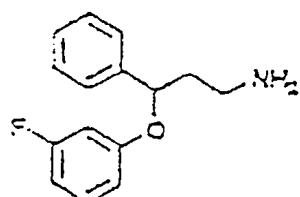
Verbindung 134



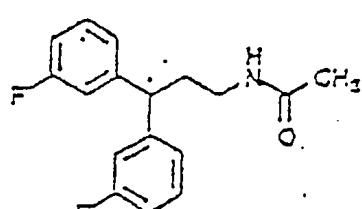
Verbindung 135



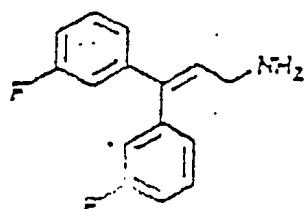
Verbindung 136



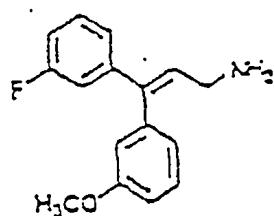
Verbindung 137



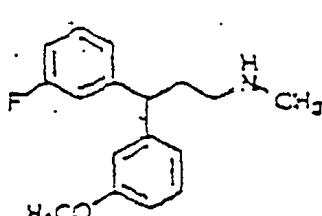
Verbindung 138



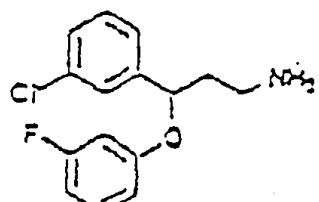
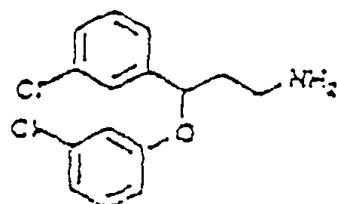
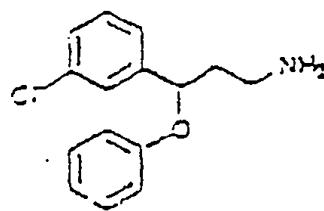
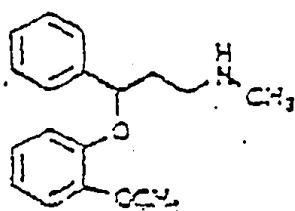
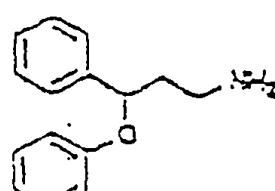
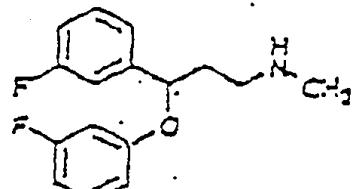
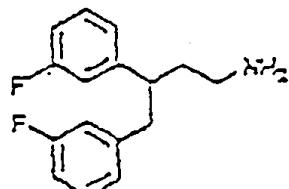
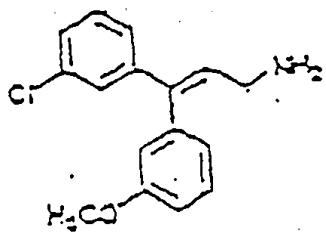
Verbindung 139



Verbindung 141



Verbindung 142



und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Krankheiten oder Störungen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 54–66, 68–71, 75, 76, 78, 79, 81–90, 92–98, 100, 101, 103, 105, 106, 108, 109, 111, 114–122, 124–136, 138, 139, 141–144, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 54–66, 69, 70, 75, 76, 81–83, 85–97, 100–103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118–122, 125–133, 135–139, 142, 144–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 54–66, 69, 70, 75, 76, 81–83, 85–90, 92–97, 100, 101, 103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118–122, 125–133, 135, 136, 138, 139, 142, 144, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 54–66, 69, 82, 83, 89–97,

103, 111, 118–120, 122, 126, 135–138, 142, 144, 145, 147–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 54–66, 69, 82, 83, 89, 90, 92–97, 103, 111, 118–120, 122, 126, 135, 136, 138, 142, 144, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 60, 66, 69, 103, 111, 118–120, 122, 136, 138, 142, 144, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 118–122, 137, 145, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist."

9. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 118–122, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

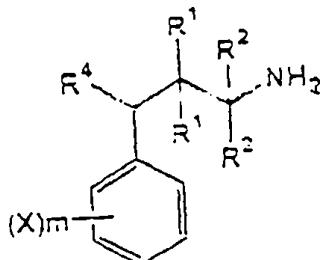
10. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus den Verbindungen 63 und 64 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus der Verbindung I 19 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Verbindung aus der Verbindung 144 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon ausgewählt ist.

13. Verwendung von Verbindung 60 und pharmazeutisch verträglichen Salzen und Komplexen davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Krankheiten oder Störungen.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel:



wobei:

X unabhängig aus -Br, -Cl, -F, -I, $-\text{CF}_3$, einem Alkylrest, -OH, $-\text{OCF}_3$, einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R_1 unabhängig aus -H, einem C_{1-4} -Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R_2 unabhängig aus -H, einem Alkyl- und Hydroxyalkylrest ausgewählt ist oder beide Reste R_2 - zusammen eine Iminogruppe sind;

R_4 ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, $-\text{CF}_3$, Alkyl, -OH, $-\text{OCF}_3$, -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und

m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon mir der Maßgabe, dass die Verbindung nicht:

3-(p-Isopropoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin

3-(2'-Methyl-4',5'-dichlorphenoxy)-3-phenylpropylamin

3-(p-t-Butylphenoxy)-3-phenylpropylamin

3-(2',4'-Dichlorphenoxy)-3-phenyl-2-methylpropylamin

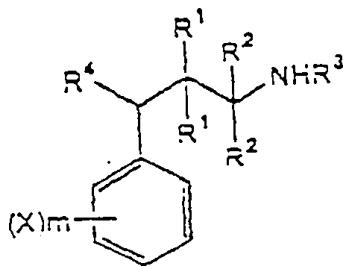
3-(o-Ethylphenoxy)-3-phenylpropylamin

3-(o-Methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin

3-Phenoxy-3-phenylpropylamin ist,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Krankheiten oder Störungen.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel:



wobei:

X unabhängig aus -F, -Cl, -Br, -I, - CF_3 , einem Alkylrest, -OH, - OCF_3 , einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R^1 unabhängig aus -H, einem C_{1-4} -Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R^2 unabhängig aus -H, einem C_{1-4} -Alkyl- und Hydroxyalkylrest ausgewählt ist oder beide Reste R^2 zusammen eine Iminogruppe sind;

R^3 aus einer Methyl- und Ethylgruppe ausgewählt ist;

R^4 ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mir -F, -Cl, -Br, -I, - CF_3 , Alkyl, - OH, - OCF_3 , -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und

m unabhängig eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon, mit der Maßgabe, dass die Verbindung nicht:

N-Methyl-3-(o-chlor-p-tolyloxy)-3-phenyl-1-methylpropylamin

N-Methyl-3-(p-tolyloxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-chlor-p-isopropylphenoxy)-3-phenyl-2-methylpropylamin

N-Methyl-3-(p-iodphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(3-n-propylphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(p-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(m-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(p-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(p-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-tolyloxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(p-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(m-fluorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenyl-2-methylpropylamin

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenyl-1-methylpropylamin

N-Methyl-3-phenoxy-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-trifluormethylphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(m-methoxyphenoxy)-3-phenylpropylamin

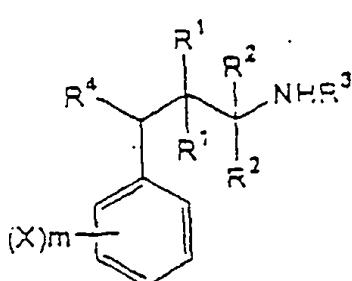
N-Methyl-3-(o,p-difluorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Ethyl-3-(o-iodphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-chlorphenoxy)-3-phenylpropylamin

N-Methyl-3-(o-bromphenoxy)-3-phenylpropylamin ist, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Krankheiten oder Störungen.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel:



wobei:

$(\text{X})m$ aus einem meta-Fluor-, meta-Chloratom, ortho-O- C_{1-4} -Alkylrest, einer ortho-Methylgruppe, einem ortho-Fluor-, ortho-Chloratom, meta-O- C_{1-4} -Alkylrest, einer meta-Methylgruppe, ortho-OH und meta-OH ausgewählt ist;

R₁ N ist;

R₂ N ist;

R₃ aus einer Methyl- und Ethylgruppe ausgewählt ist;

R₄ ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, Alkyl, -OH, -OCF₃, -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und

pharmazeutisch verträglicher Salze und Komplexe davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von neurologischen Krankheiten oder Störungen.

17. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei die neurologische Krankheit oder Störung Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, Rückenmarksischämie, eine durch Ischämie oder Hypoxie bedingte Schädigung von Nervenzellen, Epilepsie, Schmerz, Ängstlichkeit, von Ischämie oder Hypoxie ausgelöste neuropsychiatrische oder kognitive Defizite, wie diejenigen, die häufig als eine Konsequenz einer Herzchirurgie mit einem kardiopulmonalen Bypass auftreten, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit oder amyotrophische Lateralsklerose umfasst.

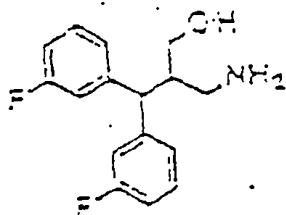
18. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei der Schlaganfall totalischämisch auftritt.

19. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei der Schlaganfall als fokale Ischämie auftritt.

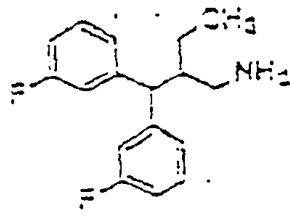
20. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei der Schlaganfall in hemorrhaischer Form auftritt.

21. Verwendung gemäß Anspruch 17, wobei die neurologische Krankheit oder Störung Parkinson-Krankheit umfasst.

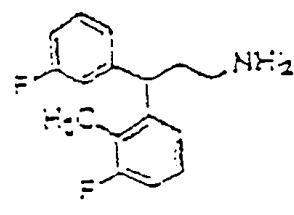
22. Verbindung, ausgewählt aus



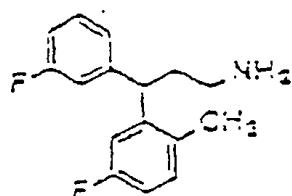
Verbindung 54



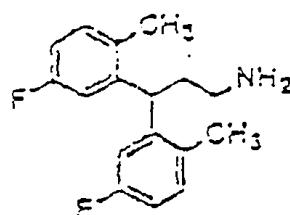
Verbindung 55



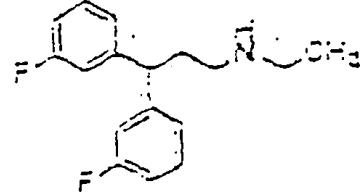
Verbindung 56



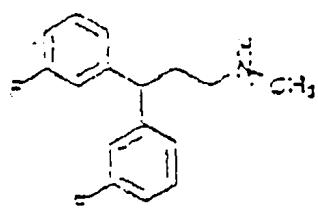
Verbindung 57



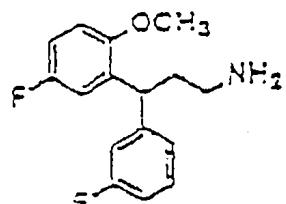
Verbindung 58



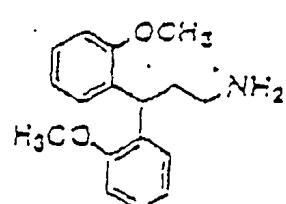
Verbindung 59



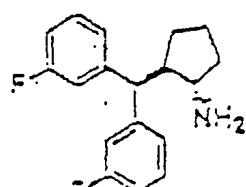
Verbindung 60



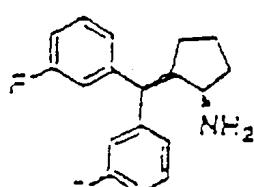
Verbindung 61



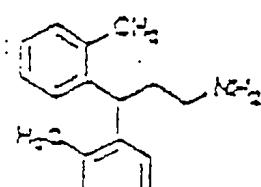
Verbindung 62



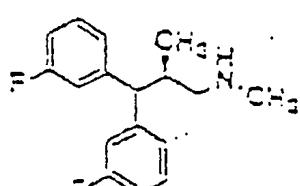
Verbindung 63



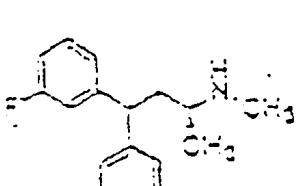
Verbindung 64



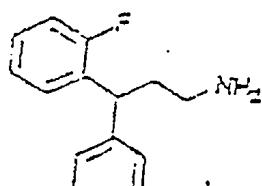
Verbindung 65



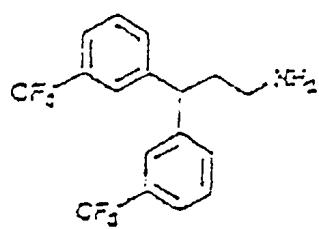
Verbindung 66



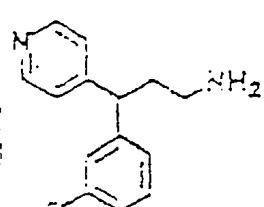
Verbindung 69



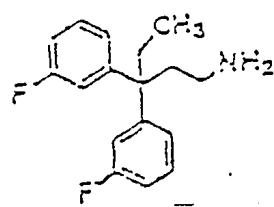
Verbindung 76



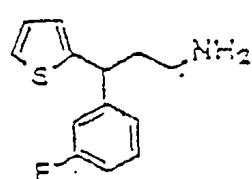
Verbindung 78



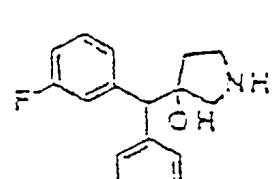
Verbindung 79



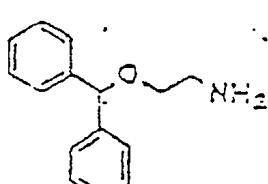
Verbindung 82



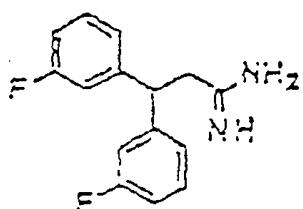
Verbindung 83



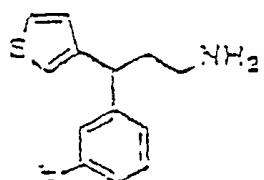
Verbindung 84



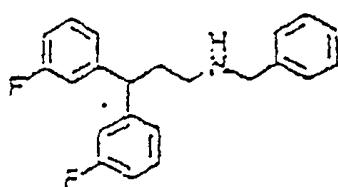
Verbindung 88



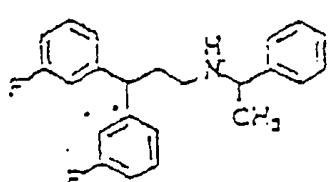
Verbindung 89



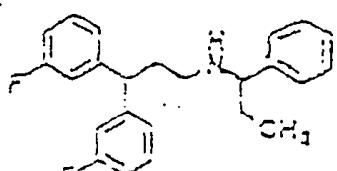
Verbindung 90



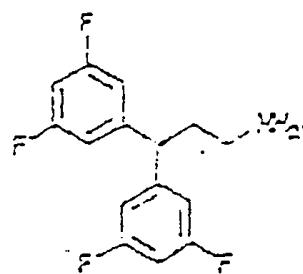
Verbindung 92



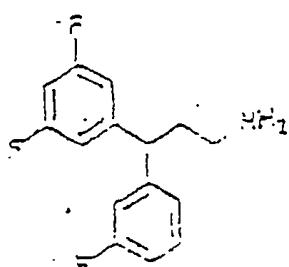
Verbindung 93



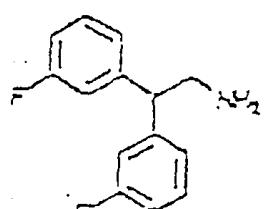
Verbindung 94



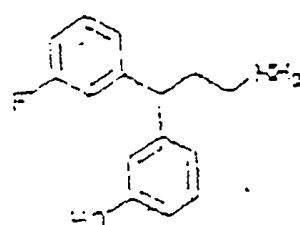
Verbindung 95



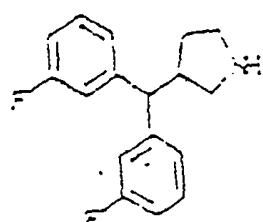
Verbindung 96



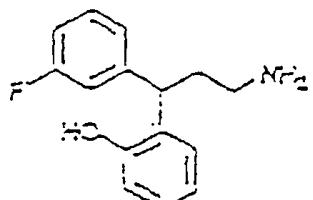
Verbindung 98



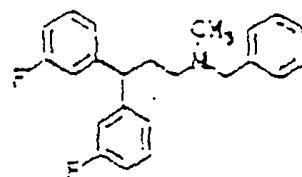
Verbindung 101



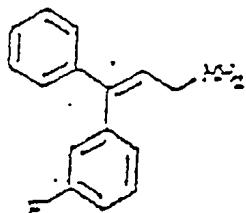
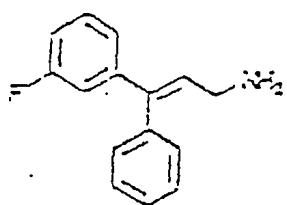
Verbindung 102



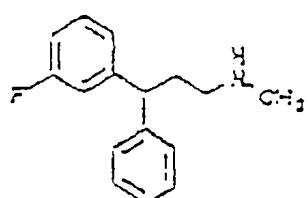
Verbindung 103



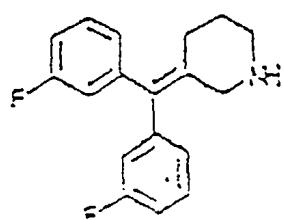
Verbindung 105



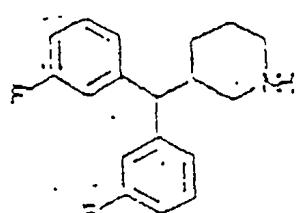
Verbindung 107
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



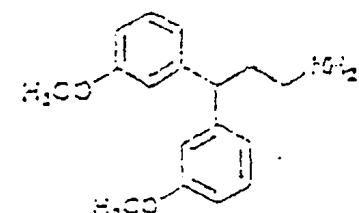
Verbindung 108



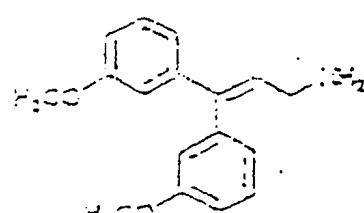
Verbindung 109



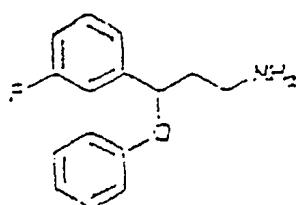
Verbindung 111



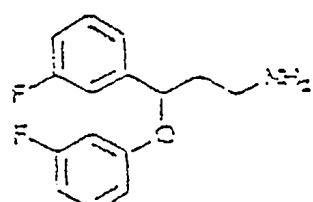
Verbindung 115



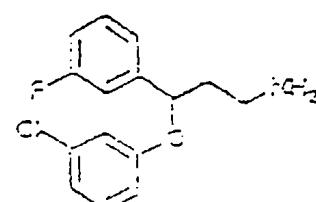
Verbindung 116



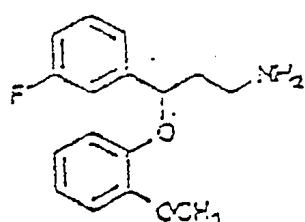
Verbindung 118



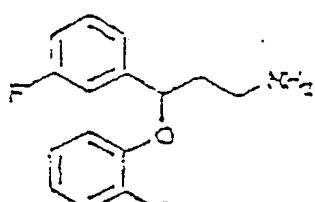
Verbindung 119



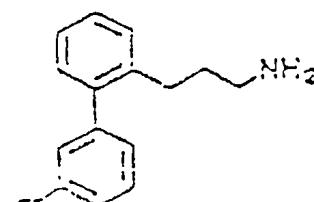
Verbindung 120



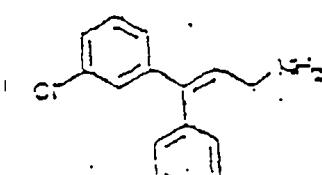
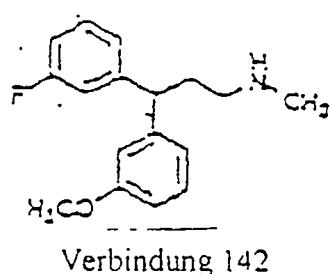
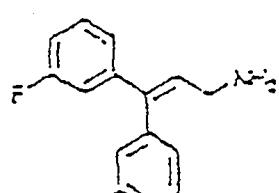
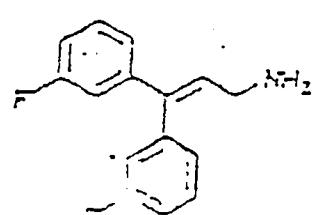
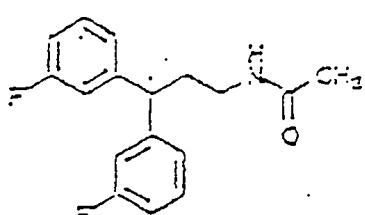
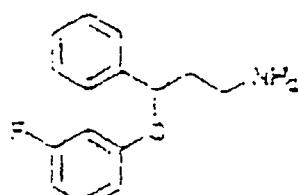
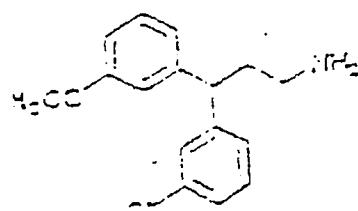
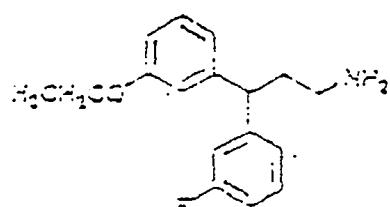
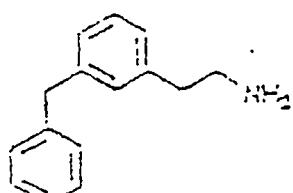
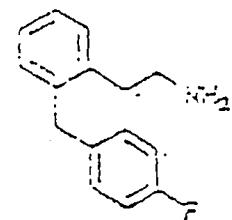
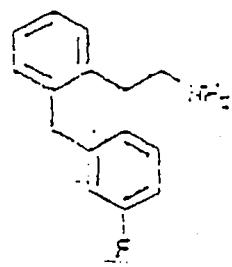
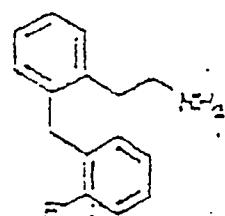
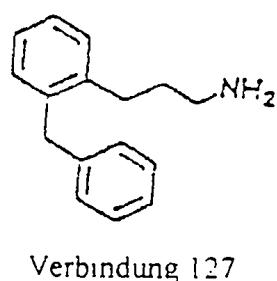
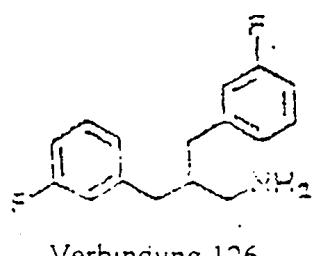
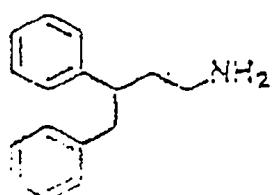
Verbindung 121

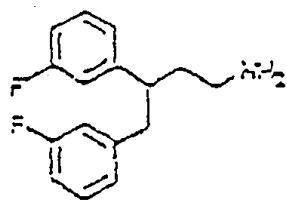


Verbindung 122

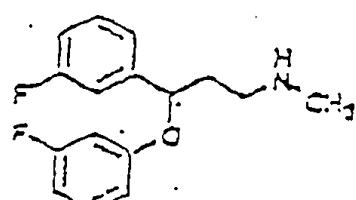


Verbindung 124

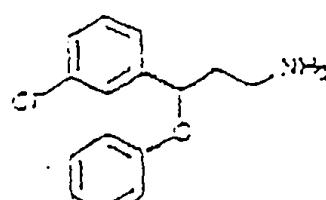




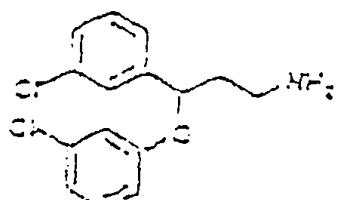
Verbindung 144



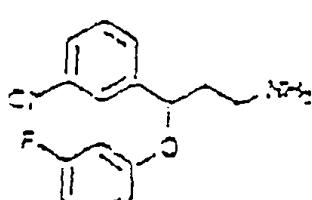
Verbindung 145



Verbindung 148



Verbindung 149



Verbindung 150

und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

23. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 76, 82, 83, 88–90, 92–96, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 111, 115, 118–122, 125–127, 129–131, 135–139, 142, 144, 145, 148–150 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

24. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 82, 83, 89, 90, 93–96, 103, 111, 118–120, 122, 126, 135–138, 142, 144, 145, 148–150 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

25. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 60, 66, 69, 103, 111, 118–120, 122, 136–138, 142, 144, 145, 148–150 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

26. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 118–122, 137, 145, 148–150 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

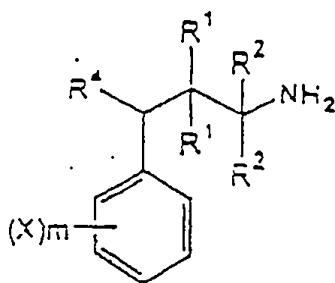
27. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 118–122, 148–150 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

28. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus den Verbindungen 63 und 64 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

29. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus der Verbindung 119 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

30. Verbindung gemäß Anspruch 22, die aus der Verbindung 144 oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist.

31. Verbindung 60 oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon. 32. Verbindung der Formel:



wobei:

X unabhängig aus -Br, -Cl, -F, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

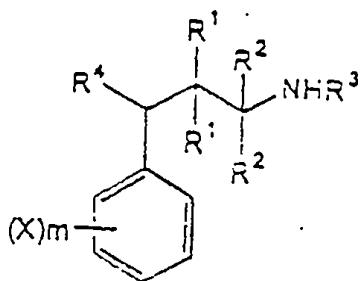
R₁ unabhängig aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R₂ unabhängig aus -H, einem Alkyl- und Hydroxyalkylrest ausgewählt ist oder beide Reste R₂ zusammen eine Iminogruppe sind;

R₄ ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, Alkyl, -

-OH, -OCF₃, -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und m unabhängig eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

32. Verbindung der Formel:



wobei:

X unabhängig aus -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkylrest, -OH, -OCF₃, einem -O-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

R₁ unabhängig aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und -O-Acylrest ausgewählt ist;

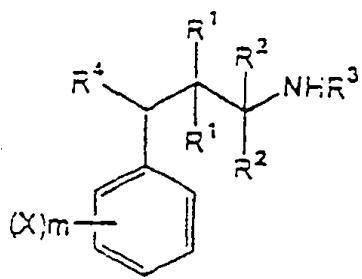
R₂ unabhängig aus -H, einem C₁₋₄-Alkyl- und Hydroxyalkylrest ausgewählt ist oder beide Reste R₂ zusammen eine Iminogruppe sind;

R₃ aus einer Methyl- und Ethylgruppe ausgewählt ist;

R₄ ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mit -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, Alkyl, - OH, -OCF₃, -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und

m unabhängig eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist; und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon mir der Maßgabe, dass die Verbindung nicht N-Methyl-3-(m-trifluormethylphenoxy)-3-(4-fluorphenyl)propylamin ist.

33. Verbindung der Formel:



wobei:

(X)m aus einem meta-Fluor-, meta-Chloratom, ortho-O-C₁₋₄-Alkylrest, einer ortho-Methylgruppe, einem ortho-Fluor-, ortho-Chloratom, meta-O-C₁₋₄-Alkylrest, einer meta-Methylgruppe, ortho-OH und meta-OH ausgewählt ist;

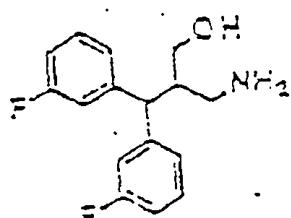
R₁ H ist;

R₂ H ist;

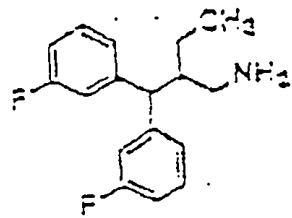
R_3 aus einer Methyl- und Ethylgruppe ausgewählt ist;

R_4 ein Phenoxyrest ist, der gegebenenfalls mir -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, einem Alkyl, -OH, -OCF₃, -O-Alkyl oder -O-Acyl substituiert ist; und pharmazeutisch verträgliche Salze und Komplexe davon.

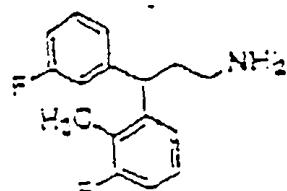
34. Arzneimittel, umfassend eine Verbindung, welche aus



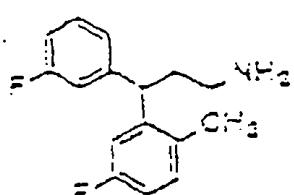
Verbindung 54



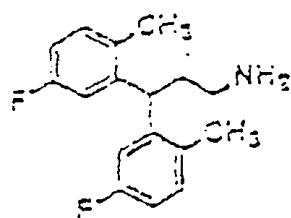
Verbindung 55



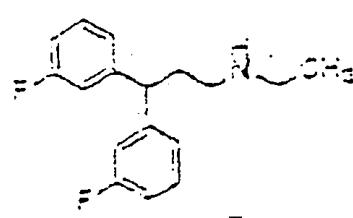
Verbindung 56



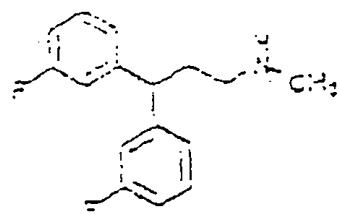
Verbindung 57



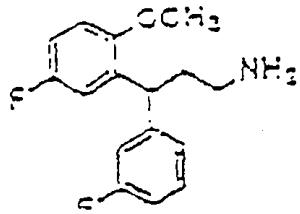
Verbindung 58



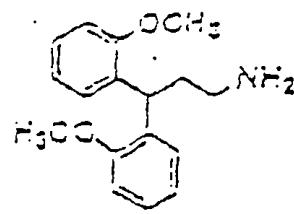
Verbindung 59



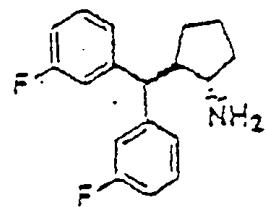
Verbindung 60



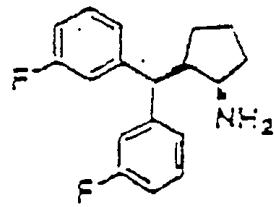
Verbindung 61



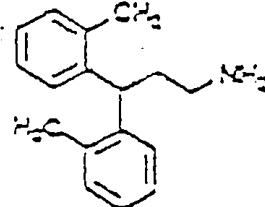
Verbindung 62



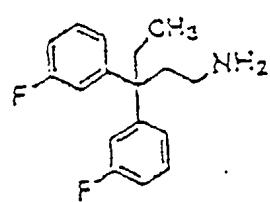
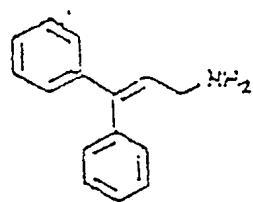
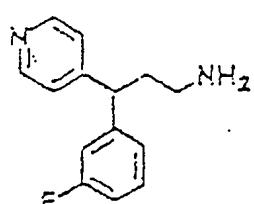
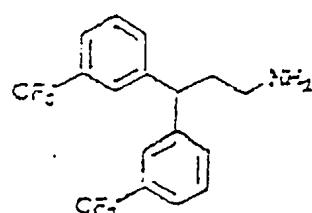
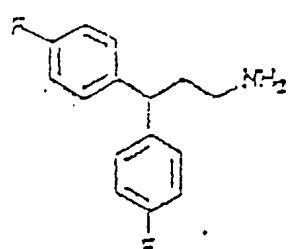
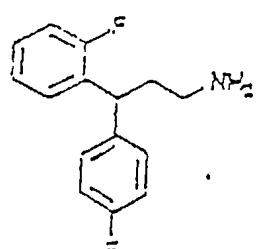
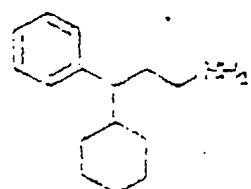
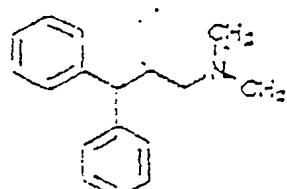
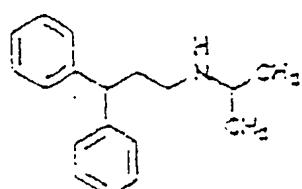
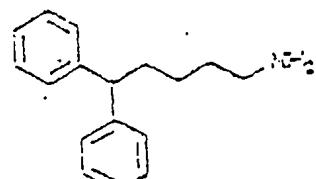
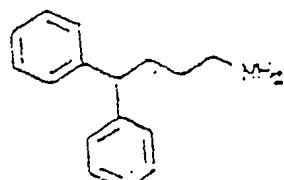
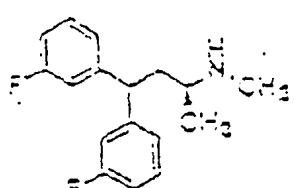
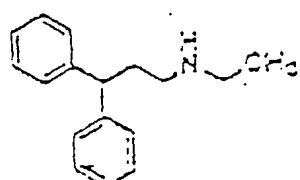
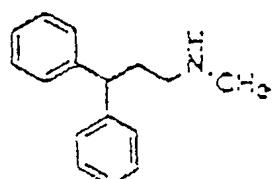
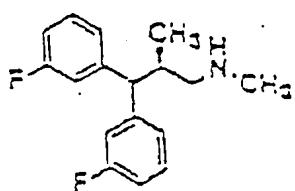
Verbindung 63

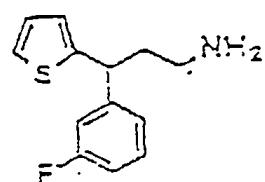


Verbindung 64

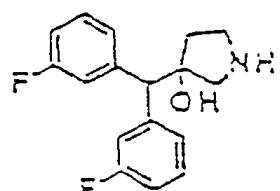


Verbindung 65

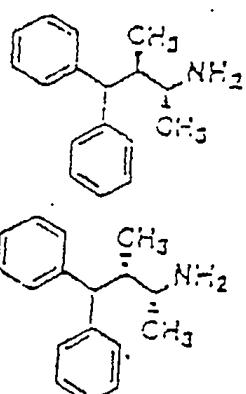




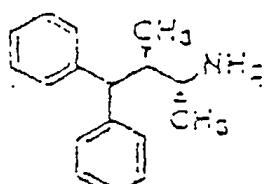
Verbindung 83



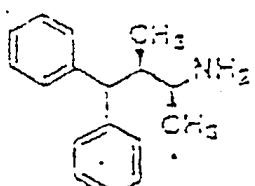
Verbindung 84



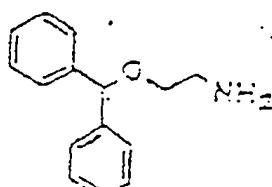
Verbindung 85
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



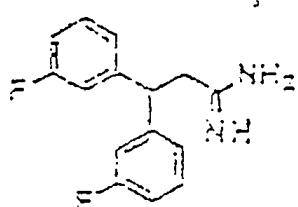
Verbindung 86
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



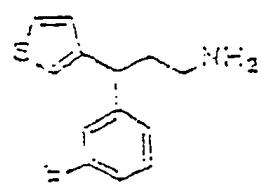
Verbindung 87



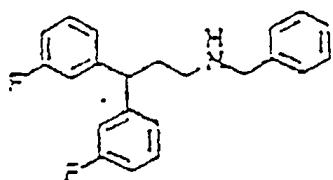
Verbindung 88



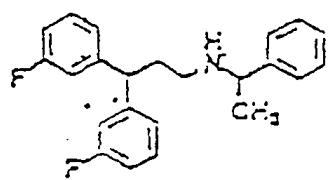
Verbindung 89



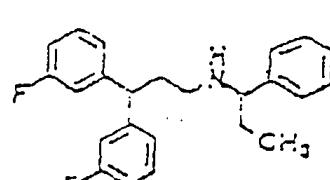
Verbindung 90



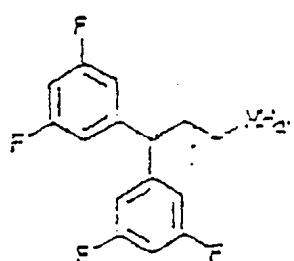
Verbindung 92



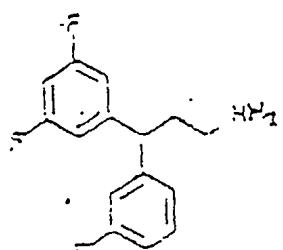
Verbindung 93



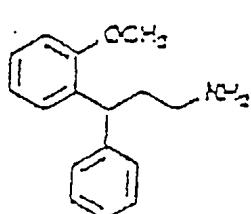
Verbindung 94



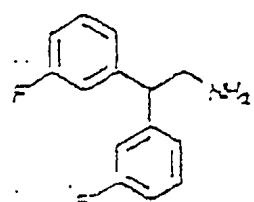
Verbindung 95



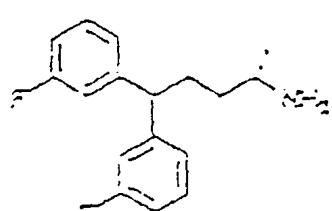
Verbindung 96



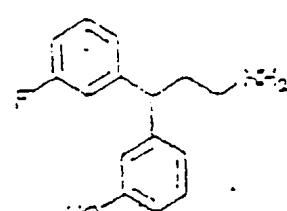
Verbindung 97



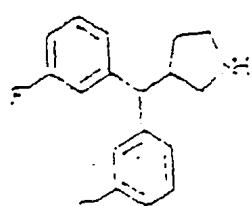
Verbindung 98



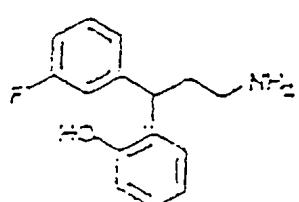
Verbindung 100



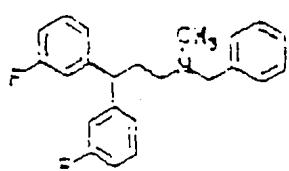
Verbindung 101



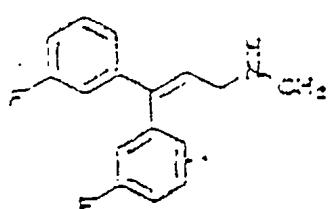
Verbindung 102



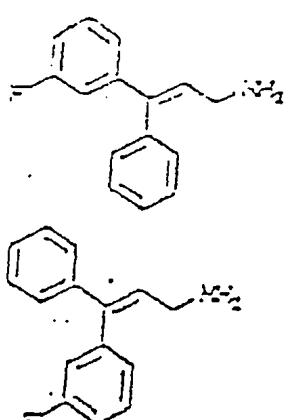
Verbindung 103



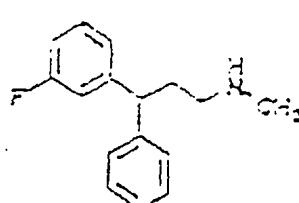
Verbindung 105



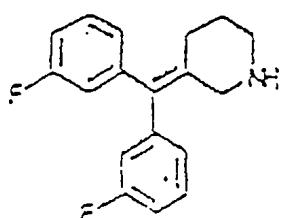
Verbindung 106



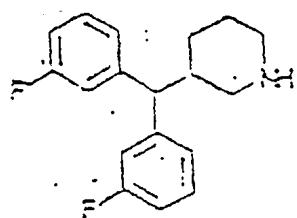
Verbindung 107
(Gemisch aus 2
Verbindungen)



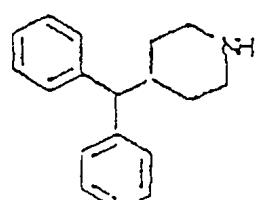
Verbindung 108



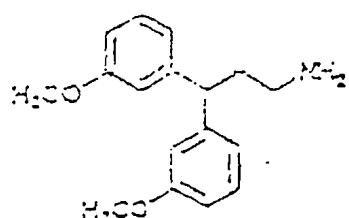
Verbindung 109



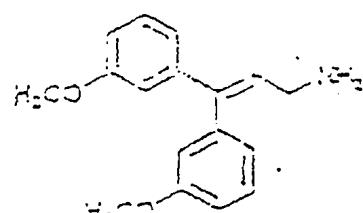
Verbindung 111



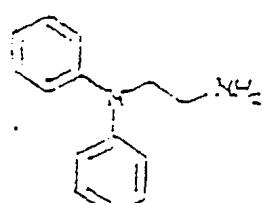
Verbindung 114



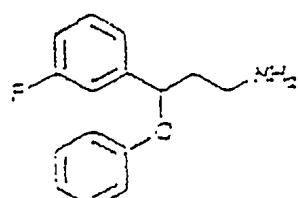
Verbindung 115



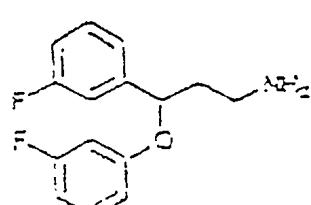
Verbindung 116



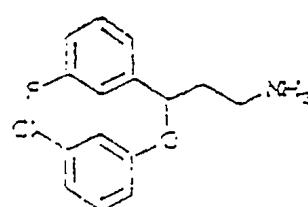
Verbindung 117



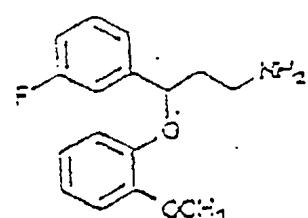
Verbindung 118



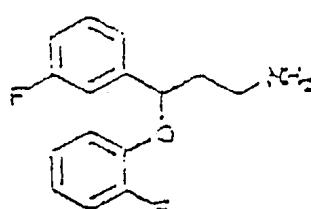
Verbindung 119



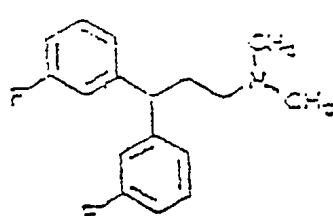
Verbindung 120



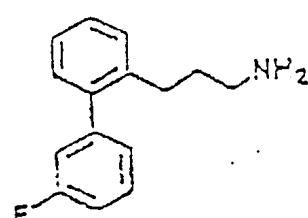
Verbindung 121



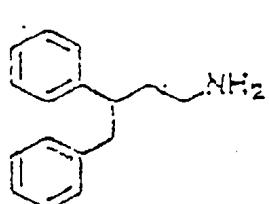
Verbindung 122



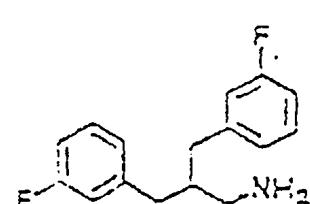
Verbindung 123



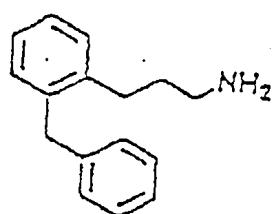
Verbindung 124



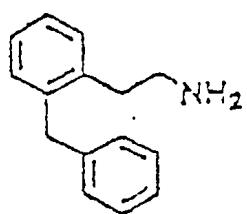
Verbindung 125



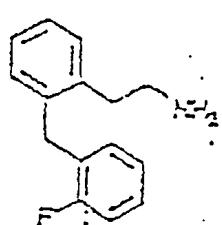
Verbindung 126



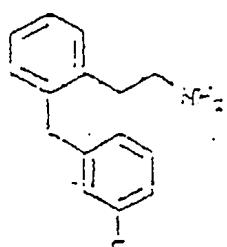
Verbindung 127



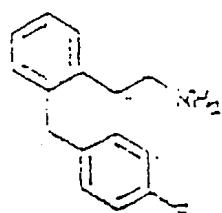
Verbindung 128



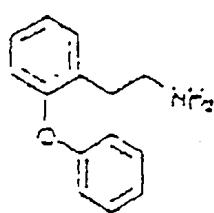
Verbindung 129



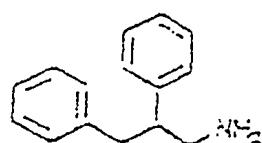
Verbindung 130



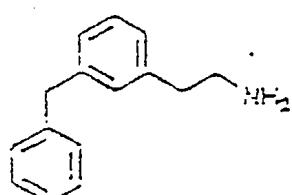
Verbindung 131



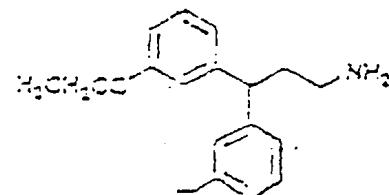
Verbindung 132



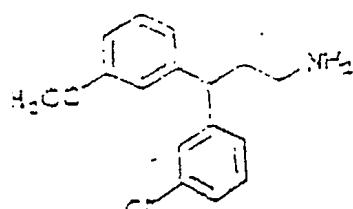
Verbindung 133



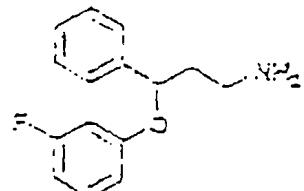
Verbindung 134



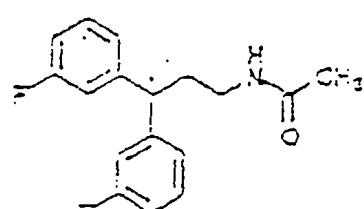
Verbindung 135



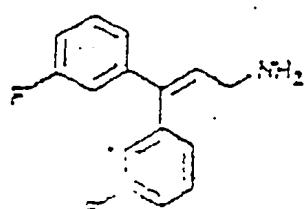
Verbindung 136



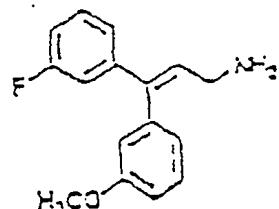
Verbindung 137



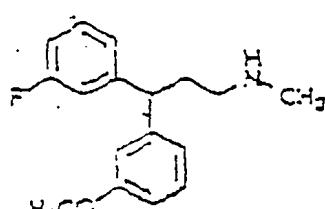
Verbindung 138



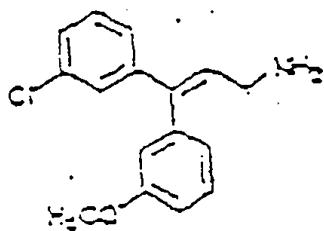
Verbindung 139



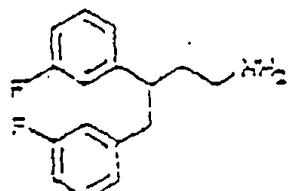
Verbindung 141



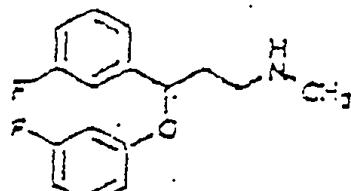
Verbindung 142



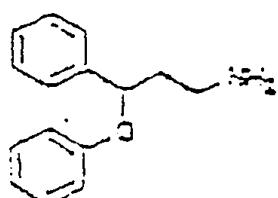
Verbindung 143



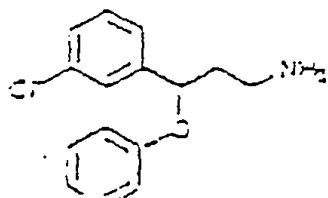
Verbindung 144



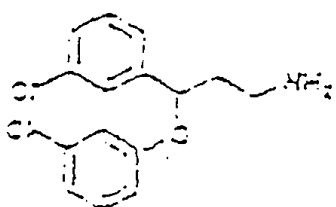
Verbindung 145



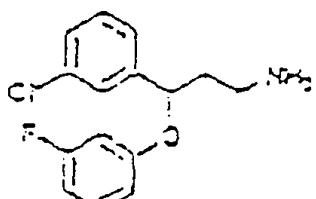
Verbindung 146



Verbindung 148



Verbindung 149



Verbindung 150

und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

35. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 54–71, 73, 76–79, 81–84, 88–90, 92–98, 101–103, 105, 107–109, 111, 115, 117–123, 125–127, 129–136, 138, 139, 142, 144–146, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

36. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 70, 75, 76, 81–83, 85–90, 92–97, 100–103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118–122, 125–133, 135–139, 142, 144–146, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

37. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 70, 76, 81–83, 88–90, 92–97, 101–103, 105, 106, 108, 109, 111, 115, 118–122, 125–127, 129–133, 135, 136, 138, 139, 142, 144–146, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

38. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 82, 83, 89, 90, 93–97, 103, 111, 118–120, 122, 126, 135–138, 142, 144, 145, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

39. Arzneimittel gemäß Anspruch 35; umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 54–66, 69, 82, 83, 89, 90, 93–97, 103, 111, 118–120, 122, 126, 135, 136, 138, 142, 144, 145, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

40. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 60, 66, 69, 103, 111, 118–120, 122, 136–138, 142, 144, 145, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

41. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 118–122, 137, 145, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

42. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 118–122, 148–150 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

43. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus den Verbindungen 63 und 64 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

44. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus der Verbindung 119 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

45. Arzneimittel gemäß Anspruch 35, umfassend eine Verbindung, die aus der Verbindung 144 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

46. Arzneimittel umfassend eine Verbindung, die aus der Verbindung 60 und pharmazeutisch verträglichen Salzen davon ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

47. Arzneimittel umfassend eine Verbindung gemäß Anspruch 32 in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

48. Arzneimittel umfassend eine Verbindung gemäß Anspruch 33 in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

49. Arzneimittel umfassend eine Verbindung gemäß Anspruch 34 in einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

50. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 35–50, das an die Behandlung von neurologischen Krankheiten und Störungen angepasst ist.

51. Arzneimittel gemäß Anspruch 51, wobei die neurologische Krankheit oder Störung aus Schlaganfall, Schädeltrauma, Rückenmarksverletzung, Epilepsie, Ängstlichkeit, Alzheimer-Krankheit, Chorea Huntington, Parkinson-Krankheit oder amyotrophische Lateralsklerose ausgewählt ist.

52. Arzneimittel gemäß Anspruch 51, wobei das Arzneimittel neuroprotektive Wirkung aufweist.

53. Arzneimittel gemäß Anspruch 52, wobei der Schlaganfall als Totalischämie auftritt.

54. Arzneimittel gemäß Anspruch 52, wobei der Schlaganfall als fokale Ischämie auftritt.

55. Arzneimittel gemäß Anspruch 52, wobei der Schlaganfall in hemorrhagischer Form auftritt.

56. Arzneimittel gemäß Anspruch 52, wobei die neurologische Krankheit oder Störung Parkinson-Krankheit ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen