

Im zentralen Nervensystems des Säugers (ZNS) wird die Weiterleitung der Nervenimpulse durch die Wechselwirkung zwischen einem Neurotransmitter, der vom sendenden Neuron freigesetzt wird, und einem Oberflächenrezeptor auf einem empfangenden Neuron und einer durch diesen verursachten Erregung dieses empfangenden Neurons kontrolliert. L-Glutamat, das der am meisten verbreitete Neurotransmitter im ZNS ist, vermittelt die Haupterregungswege bei Säugern und wird als erregende Aminosäure (EAA) bezeichnet. Die Rezeptoren, die auf Glutamat ansprechen, werden erregende Aminosäurerezeptoren (EAA Rezeptoren) genannt. Die erregenden Aminosäuren sind von großer physiologischer Bedeutung und spielen eine Rolle in einer Vielzahl an physiologischen Prozessen, wie Langzeitwirkung (Lernen und Gedächtnis), der Entwicklung einer synaptischen Plastizität, motorische Kontrolle, Atmung, kardiovaskuläre Regulation und sensorische Wahrnehmung.

Erregende Aminosäurerezeptoren werden in zwei allgemeine Typen klassifiziert. Rezeptoren, die direkt mit der Öffnung der Kationenkanäle in der Zellmembran der Neuronen gekoppelt sind, werden als "ionotrop" bezeichnet. Dieser Rezeptortyp wird in mindestens drei Subtypen unterteilt, die durch die depolarisierenden Wirkungen der selektiven Agonisten N-Methyl-D-aspartat (NMDA), α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure (AMPA) und Kainsäure (KA) definiert sind. Der zweite allgemeine Rezeptortyp ist der G-Protein- oder Botenstoff-verknüpfte "metabotrope" erregende Aminosäurerezeptor. Dieser zweite Typ ist an mehrfache Botenstoffsysteme gekoppelt, die zu einer erhöhten Phosphoinositidhydrolyse, Aktivierung der Phospholipase D oder C, Erhöhung oder Verringerung der cAMP Bildung und Veränderungen in der Ionenkanalfunktion führen. Beide Rezeptortypen scheinen nicht nur die normale synaptische Übertragung entlang von erregenden Wegen zu vermitteln, sondern auch bei der Modifizierung von synaptischen Verbindungen während der Entwicklung und des Lebens mitzuwirken.

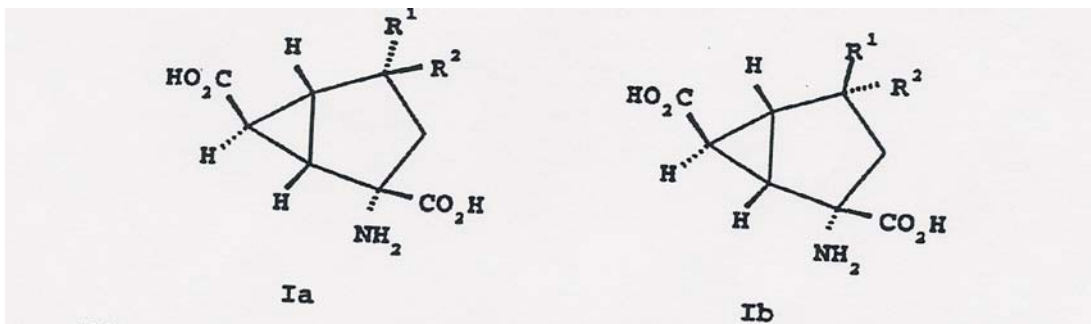
Die metabotropen Glutamaterezeptoren sind eine hoch heterogene Familie von Glutamaterezeptoren, die mit mehrfachen Botenstoffwegen verknüpft sind. Diese Rezeptoren wirken bei der Modulation der präsynaptischen Freisetzung von Glutamat und der postsynaptischen Empfindlichkeit der neuronalen Zelle auf die Glutamaterregung. Verbindungen, die die Funktion dieser Rezeptoren modulieren, insbesondere Agonisten und Antagonisten von Glutamat, sind für die Behandlung von akuten und chronischen neurodegenerativen Zuständen und als antipsychotische, antikonvulsive, analgetische, anxiolytische, antidepressive und antiemetische Mittel brauchbar.

Es ist verständlich, daß die Verbindungen der Formel I zumindest vier asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, wobei drei im Cyclopropanring sind und eines oder zwei im Cyclopentanring sind. Es ist auch ersichtlich, daß die Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 zusammen für $=NOR^7$ stehen, in syn- oder anti-Form vorliegen und daß die Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 zusammen für

$=CR^8R^9$, $=CHCOOR^{3b}$, $=CHPO_3R_2^{6a}$, oder $=CHCN$ stehen, in der (E)- oder (Z)-Form vorliegen können. Die vorliegende Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I, einschließlich aller einzelnen Enantiomere und Gemische hiervon.

Die vorliegende Erfindung umfaßt alle physikalischen Formen der Verbindungen der Formel I, einschließlich kristalliner Solvate.

Vorzugsweise haben die Verbindungen der Formel I die unten gezeigte Konfiguration Ia oder Ib



Falls nichts anderes angegeben ist, steht der Ausdruck "Alkyl", wie er hierin verwendet wird, für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe. Beispiele für Bedeutungen für eine (C₁-C₆)-Alkylgruppe sind unter anderem C₁-C₄ Alkyl wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und Isobutyl.

Der Ausdruck (C₃-C₆) Alkenyl steht für (C₃-C₄) Alkenyl, wie Allyl.
Der Ausdruck (C₃-C₆) Alkynyl umfaßt (C₃-C₄) Alkynyl, wie Propinyl.

Der Ausdruck "heteroaromatische Gruppe" steht für einen aromatischen fünf- bis sechsgliedrigen Ring, der ein bis vier Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, und eine bicyclische Gruppe, die aus einem fünf- bis sechsgliedrigen Ring besteht, der ein bis vier Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, fusioniert mit einem Benzolring oder einem fünf- bis sechsgliedrigen Ring, der ein bis vier Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. Beispiele für heteroaromatische Gruppen sind Furyl, Thiophenyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Pyrimidyl, Benzofuryl, Benzothiophenyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl und Indolyl.