



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 17 935 T2** 2008.11.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 585 510 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 17 935.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/12889**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 772 344.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/062655**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.11.2003**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **29.07.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.10.2005**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **05.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.11.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/165** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)

(30) Unionspriorität:  
**03000921 16.01.2003 EP**

(73) Patentinhaber:  
**Newron Pharmaceuticals S.p.A., Bresso, IT**

(74) Vertreter:  
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR**

(72) Erfinder:  
**SALVATI, Patricia, I-20020 Arese, IT; CALABRESI,  
Marcello, I-21010 Cardano al Campo, IT; DHO,  
Luciano, I-20015 Parabiago, IT; VENERONI,  
Orietta, I-20019 Settimo Milanese, IT; MELLONI,  
Piero, I-20091 Bresso, IT**

(54) Bezeichnung: **ALPHA-AMINOAMID-DERIVATE ALS MITTEL GEGEN MIGRÄNE**

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

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

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft  $\alpha$ -Aminoamidderivate, die als Antimigränemittel verwendbar sind; insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von  $\alpha$ -Aminoamidderivaten bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kopfschmerzzuständen, wie Migräne, Cluster-Kopfschmerz oder andere schwere Kopfschmerzen.

**[0002]** Die Internationale Kopfschmerzklassifizierung („International Headache Classification“) unterteilt Kopfschmerzzustände grundsätzlich in zwei Hauptkategorien: primäre und sekundäre Kopfschmerzen.

**[0003]** Primäre Kopfschmerzerkrankungen umfassen zum Beispiel Migräne, Kopfschmerz, Kopfschmerz vom Spannungstyp und Cluster-Kopfschmerz.

**[0004]** Sekundäre Kopfschmerzerkrankungen resultieren grundsätzlich aus anderen organischen Störungen, wie Infektion, Stoffwechselstörungen oder einer anderen systemischen Krankheit.

**[0005]** Migränekopfschmerzen (auch einfach als Migräne bzw. Migräneanfälle bezeichnet) und Cluster-Kopfschmerzen sind gut bekannte medizinische Zustände. Ausgiebige Hintergrundinformation über sie ist in Druckschriften wie „Headache in Clinical Practice“ (herausgegeben von Silberstein S. et al., Oxford Univ. Press, 1998) und „Headache Disorders: A Management Guide for Practitioners“ von Rapoport A. und Sheftell F. (Saunders W. B., Philadelphia, 1996) enthalten. Zahlreiche Definitionen, Kategorien und diagnostische Standards, die Migränekopfschmerzen (und Cluster-Kopfschmerzen, unten beschrieben, und andere Typen von Kopfschmerzen ebenso) betreffen, sind durch standardisierte Kriterien definiert, die von der International Headache Society (IHS) bestätigt und herausgegeben wurden. Diese wurden als Beilage zur Zeitschrift Cephalalgia im Jahre 1988 veröffentlicht.

**[0006]** Trotz des Aufkommens der „Triptan“-Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, direkt auf die Vasokonstriktion zu wirken, einschließlich Sumatriptan (auch zum Behandeln von Cluster-Kopfschmerzen verwendet), Naratriptan, Zolmitriptan und Rizatriptan, gibt es keine in adäquater Weise sicheren, schnellen, zuverlässigen und zufriedenstellenden Behandlungen für sowohl primäre Kopfschmerzerkrankungen, wie rezidivierende Migräneanfälle und Cluster-Kopfschmerzen, als auch sekundäre Kopfschmerzerkrankungen, wie die, die aus Infektion, Stoffwechselstörungen oder einer anderen systemischen Krankheit herrühren.

**[0007]** Die Schwierigkeiten und Einschränkungen, die Behandlungen unter Erwägung der Verwendung von Triptanen (sowie andere bekannte Behandlungen, wie zum Beispiel jene, die die Verabreichung von Ergotaminanaloga etc. umfassen) erschweren, können von einer Anzahl von Ursachen herrühren. Typischerweise umfassen die Hauptnachteile: (i) Patienten mit zahlreichen Typen von Herz- oder Gefäßproblemen können Triptan-Wirkstoffe nicht in sicherer Weise einnehmen; (ii) signifikante Zahlen von Patienten, die eine beliebige einzelne Behandlung wiederholt einnehmen, laufen wesentliche Gefahr der Entwicklung einer Form der Toleranz, die zu verstärkten bzw. erhöhten chronischen und sogar kontinuierlichen Kopfschmerzen führen kann; (iii) oft wird über eine halbe Stunde bis zum Erreichen nennenswerter Level der Linderung benötigt; und (iv) sofort nach einer Behandlung muss ein Patient häufig für mehrere Stunden ruhig liegen („rest quietly“), was es ihm oder ihr erschwert oder unmöglich macht, zur Arbeit zurückzukehren oder an diesem Tag sonst etwas Konstruktives zu erledigen.

**[0008]** Die WO 98/25594 offenbart die Verwendung von 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorphenyl)-1,2,4-triazin als ein auch als Lamotrigin bekanntes Antikonvulsivum oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Verhinderung von Migräne.

**[0009]** Die WO 99/26614 offenbart substituierte 2-Aminoacetamidverbindungen, vorzugsweise  $\alpha,\alpha'$ -disubstituiert, zur Behandlung oder Linderung von Schmerz; im Hinblick auf die Aktivität der Verbindungen als Blocker von Natriumkanälen ist deren Verwendung zur Behandlung einer Anzahl von Erkrankungen und Zuständen, vermittelt durch Natriumioneneinstrom, unter denen Migräne genannt ist, darin ebenfalls offenbart.

**[0010]** Es ist jedoch bekannt, dass aus neurovaskulären Mechanismen resultierender Kopfschmerz nicht in zufriedenstellender Weise auf eine Behandlung mit Analgetika reagiert und umgekehrt Antimigräne-Verbindungen, wie Triptane, keine allgemeinen analgetischen Eigenschaften besitzen (Steiner T. J., Findley L. J., Yuen A. W.: „Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura“, Cephalgia 1997, 17: 109–12; Saxena P. R., Den Boer M. O.: „Pharmacology of antimigraine drugs“, J. Neurology 1991, 238 Suppl. 1: S28–35). Daher können die Antimigräne-Eigenschaften nicht auf der Basis von Schmerzmodellen vorher-

gesagt werden.

**[0011]** Darüber hinaus hat die Anmelderin festgestellt, dass die meisten der substituierten 2-Aminoacetamidverbindungen, die in der WO 99/26614 offenbart sind, keine wirksamen Antimigränemittel sind und dass deren Verwendbarkeit für die Behandlung von Migräne und, allgemein gesagt, von Erkrankungen und Zuständen, die durch Natriumioneneinstrom vermittelt werden, angesichts ihrer Anerkennung als Blocker von Natriumkanälen nicht vernünftig vorhergesagt werden kann.

**[0012]** Da Antimigräne-Eigenschaften weder auf der Basis von Schmerzmodellen noch angesichts der Natriumkanal-blockierenden Aktivität von Verbindungen vorhergesagt werden können, besteht noch ein großer medizinischer Bedarf an verbesserten medizinischen Behandlungen, die eine rasche Linderung von primären und sekundären Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere dem intensiven Schmerz von akuter Migräne oder von Cluster-Kopfschmerzen, bereitstellen können, und die nicht mit Schwierigkeiten des Wiederauftretens von Migräne, andauernder Sedierung, unerwünschten Nebenwirkungen oder erhöhten Gesundheitsrisiken, wie bei Patienten mit Herz- oder Gefäßproblemen, assoziiert sind.

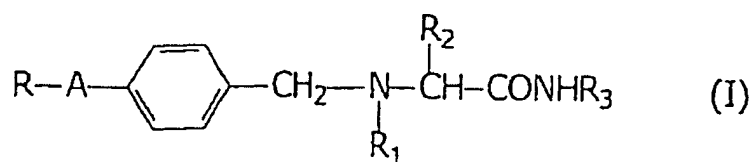
**[0013]** Die Hauptaufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein rasches und hochwirksames Verfahren zur Behandlung von primären Kopfschmerzerkrankungen, einschließlich Migräne, wie Kopfschmerz vom Spannungstyp, transformierte Migräne oder evolutiver Kopfschmerz und Cluster-Kopfschmerz, sowie von sekundären Kopfschmerzerkrankungen, wie die, die aus Infektion, Stoffwechselstörungen oder einer anderen systemischen Krankheit herrühren, und anderer akuter Kopfschmerzen zu offenbaren und bereitzustellen, und zwar auf eine Weise, die eine hochwirksame Behandlung mit praktisch keinen nachteiligen Nebenwirkungen oder andauernden Nachwirkungen (wie Benommenheit, Betäubtheit („grogginess“), Desorientierung, Übelkeit oder dergleichen) bereitstellt, wodurch es dem Patienten ermöglicht wird, innerhalb einer Stunde nach dem Beginn einer derartigen Behandlung bereit und fähig zu sein, zu fahren, zu arbeiten oder eine beliebige andere normale Aktivität durchzuführen.

**[0014]** Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zur Behandlung von chronischen und/oder hartnäckigen Schmerzzuständen, wie zum Beispiel chronische paroxysmale Hemikranie und dergleichen, resultierend aus einer Verschlimmerung des oben genannten primären und sekundären Kopfschmerzes, zu offenbaren und bereitzustellen.

**[0015]** Allgemeiner ausgedrückt werden alle Typen der oben genannten Kopfschmerzerkrankungen, die gemäß dieser Erfindung behandelt werden können, hiernach kollektiv als „Kopfschmerzzustände“ bezeichnet.

**[0016]** Das Wort „Behandlung“ oder der Ausdruck „Behandlung eines Zustandes“ bedeutet, wo immer in dieser Beschreibung verwendet, die Inhibierung eines derartigen Zustandes, d. h. entweder durch Aufhalten von dessen Entwicklung oder durch Linderung oder durch Bewirkung seiner Regression, sowie Verhinderung von dessen Entwicklung, sobald die Symptome, die für einen derartigen Zustand charakteristisch sind, aufzusehen beginnen.

**[0017]** Es ist nun festgestellt worden, dass diese und andere Aufgaben der Erfindung, die beim vollständigen Lesen und Verstehen der nachstehenden Beschreibung offensichtlich werden, erreicht werden können durch die Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I):



worin:

A  $-(\text{CH}_2)_m-$  oder  $-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-$  ist, wobei m 1 oder 2 ist; n 0, 1 oder 2 ist; und X -O-, -S- oder -NH- ist;  
R ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring oder ein Phenylring ist, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy und Trifluormethyl;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl ist;

$\text{R}_2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy oder Phenyl; Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkoxy oder Trifluormethyl, ist;

$\text{R}_3$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl ist;

gegebenenfalls entweder als ein einzelnes Isomer oder als ein Gemisch davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat davon,  
bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kopfschmerzzuständen.

**[0018]** Die Alkyl- und Alkoxygruppen können verzweigte oder geradkettige Gruppen sein. Ein Halogenatom ist vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor oder Chlor.

**[0019]** Ein C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe; vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder tert-Butyl-Gruppe; am stärksten bevorzugt ist es eine Methyl- oder Ethylgruppe.

**[0020]** Ein C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy ist eine lineare oder verzweigte Alkoxygruppe; vorzugsweise eine Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxygruppe; am stärksten bevorzugt ist es eine Methoxy- oder Ethoxygruppe.

**[0021]** Ein Thienylring ist zum Beispiel ein 2- oder 3-Thienylring.

**[0022]** Ein Pyridylring ist beispielsweise ein 2- oder 3- oder 4-Pyridyl-, insbesondere ein 3-Pyridylring.

**[0023]** Ein Furylring ist beispielsweise ein 2- oder 3-Furylring.

**[0024]** Ein substituierter Phenylring ist vorzugsweise mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und Trifluormethyl, substituiert.

**[0025]** Eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylgruppe, substituiert mit Hydroxy, ist vorzugsweise eine Hydroxymethyl- oder 1-Hydroxyethylgruppe.

**[0026]** Eine C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylgruppe, substituiert mit einem Phenylring, ist vorzugsweise eine Benzyl- oder Phenethylgruppe.

**[0027]** Vorzugsweise ist in der obigen Formel (I):

A eine Gruppe, ausgewählt aus -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-S-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-;

R ein Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder einer Methoxygruppe; oder ein Thienylring;

R<sub>1</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Methyl, unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert, oder Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Methoxy oder Trifluormethyl; und

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl.

**[0028]** Eine weiter bevorzugte Gruppe von α-Aminoamiden umfasst die Verbindungen der obigen Formel (I), worin:

A -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-S- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ist;

R ein Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Halogenatomen, ist;

R<sub>1</sub> Wasserstoff ist;

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Methyl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy, oder ein Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem Halogenatom, ist;

R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Methyl ist.

**[0029]** Bevorzugte α-Aminoamide für die vorliegende Erfindung sind:

2-(4-Benzyloxybenzylamino)propanamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;

2-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxypropanamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxypropanamid;

2-(4-Benzyloxybenzylamino)-3-hydroxy-N-methylpropanamid;

2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;

2-[4-(2-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(2-Thienylmethylenoxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(2-(3-Fluorphenyl)ethyl)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-Benzylthiobenzylamino]propanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-3-phenyl-N-methylpropanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-N-methylbutanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(2-fluorphenyl)acetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)acetamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)acetamid;  
 gegebenenfalls entweder als einzelnes Isomer oder als ein Gemisch davon oder ein pharmazeutisch verträgliches Derivat davon.

**[0030]** In der vorliegenden Erfindung sind die folgenden  $\alpha$ -Aminoamide am stärksten bevorzugt: (S)-(+)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid (interner Code und hiernach NW-1015), (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid (interner Code und hiernach NW-1029) und (S)-(+)-2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid (interner Code und hiernach NW-1039).

**[0031]** Die  $\alpha$ -Aminoamide der Formel (I) und deren analgetische Aktivität, insbesondere gegen chronischen und neuropathischen Schmerz bei Säugern, einschließlich Menschen, sind in WO 90/14334, WO 94/22808, WO 97/05102, WO 99/26614, WO 99/35123 und WO 99/35125 offenbart; beliebige der  $\alpha$ -Aminoamide der obigen Formel (I) können gemäß der Offenbarung in den genannten Dokumenten hergestellt werden.

**[0032]** WO 90/14334, WO 94/22808, WO 97/05102, WO 97/05111 offenbaren substituierte Benzylaminamidverbindungen, die auf das zentrale Nervensystem wirken und als Antiepileptika, Anti-Parkinson-Mittel, neuroprotektive, antidepressive, antispastische hypnotische Mittel bzw. Hypnotika verwendbar sind (Pevarello P., Bonsignori A., Doster P., Heidempergher F., Pinciroli V., Colombo M., McArthur R. A., Salvati P., Post C., Fariello R. G. und Varasi M.: „Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(arylalkyl)amino]alkanamide derivatives“, J. Med. Chemistry 1998, 41: 579–590).

**[0033]** WO 99/35123 und WO 99/35125 offenbaren substituierte Benzylaminopropanamidverbindungen, die auf das zentrale Nervensystem wirken und als Analgetika verwendbar sind. Es ist gezeigt worden, dass die in WO 99/35123 und WO 99/35125 offenbarten  $\alpha$ -Aminoamide  $\text{Na}^+$ -Kanal-Blocker mit analgetischen Wirkungen gegen einige Modelle für Schmerz in Tieren sind (Faravelli L., Maj R., Veneroni O., Fariello R. G., Benatti L., Salvati P., Society for Neuroscience 2000; 26 (1): 1218).

**[0034]** Kopfschmerzzustände bei einem Säuger, einschließlich Menschen, können somit inhibiert, gelindert und verhindert werden. Beispiele für Kopfschmerzzustände bei Säugern, die mit dem oben definierten  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I) behandelt werden können, sind jene, die einen Mechanismus zerebraler Vasodilatation involvieren, und umfassen sowohl primäre als auch sekundäre Kopfschmerzerkrankungen; insbesondere jene primären Kopfschmerzerkrankungen, die aus dem intensiven Schmerz einer akuten Migräne oder von Cluster-Kopfschmerzen oder aus vaskulären Mechanismen herrühren und jene sekundären Kopfschmerzerkrankungen, die aus Infektion, Stoffwechselstörungen oder einer anderen systemischen Krankheit herrühren.

**[0035]** Insbesondere umfassen Beispiele für Kopfschmerzzustände, die mit dem  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie oben definiert, behandelt werden können, Migräne, wie zum Beispiel akute, transformierte oder vaskuläre Migräne; Kopfschmerz, wie zum Beispiel akuten, Cluster-, evolutiven Kopfschmerz oder Kopfschmerz vom Spannungstyp; Hemikranie, wie zum Beispiel chronische paroxysmale Hemikranie.

**[0036]** Ferner soll ein „pharmazeutisch annehmbares Derivat“ des  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I), wie oben definiert, hierin einen pharmazeutisch annehmbaren Metabolit, biologischen Vorläufer („bioprecursor“) und/oder ein pharmazeutisch annehmbares Prodrug, d. h. eine Verbindung, die eine von der des  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I), wie es oben definiert ist, verschiedene Strukturformel hat und noch direkt oder indirekt in vivo in eine Verbindung umgewandelt wird, die ihre Strukturformel hat, und zwar bei Verabreichung an einen Säuger, insbesondere einen Menschen, einschließen.

**[0037]** Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Derivate des  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I), wie oben definiert, umfassen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, z. B. Salpeter-, Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäure und dergleichen, oder organischen Säuren, zum Beispiel Essig-, Propion-, Glykol-, Milch-, Malon-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Bernstein-, Benzoe-, Zimt-, Mandel-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon- und Salicylsäure und dergleichen.

**[0038]** Das  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie oben definiert, kann als der „aktive Inhaltsstoff“ einer pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung verabreicht werden, die durch herkömmliche Verfahrensweisen, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, hergestellt werden kann, zum Beispiel indem der aktive Inhaltsstoff mit pharmazeutisch annehmbaren, therapeutisch inerten organischen und/oder anorganischen Trägermaterialien gemischt wird.

**[0039]** Die das oben definierte  $\alpha$ -Aminoamid umfassende Zusammensetzung kann in einer Vielfalt von Dosierungsformen verabreicht werden, z. B. oral in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Zucker- oder Film-überzogenen Tabletten, flüssigen Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; rektal in Form von Suppositorien; parenteral, z. B. mittels intramuskulärer oder intravenöser Injektion oder Infusion; und transdermal.

**[0040]** Geeignete pharmazeutisch annehmbare, therapeutisch inerte organische und/oder anorganische Trägermaterialien, die bei der Herstellung einer derartigen Zusammensetzung verwendbar sind, umfassen zum Beispiel Wasser, Gelatine, Gummi Arabicum, Laktose, Stärke, Cellulose, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole und dergleichen. Die Zusammensetzung, die das  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie es oben definiert ist, umfasst, kann sterilisiert werden und kann ferner Komponenten enthalten, die dem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt sind, wie zum Beispiel Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Benetzungsmittel oder Emulgatoren, z. B. Parafinöl, Mannitmonooleat („mannide monooleate“), Salze zum Einstellen des osmotischen Drucks, Puffer und dergleichen.

**[0041]** Beispielsweise können die festen oralen Formen zusammen mit dem aktiven Inhaltsstoff Verdünnungsmittel, z. B. Laktose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Mais- bzw. Getreidestärke oder Kartoffelstärke; Gleitmittel („lubricants“), z. B. Silica bzw. Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, z. B. Stärken, Gummi-Arabicum-Arten („arabic gums“), Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Zerfallsmittel, z. B. eine Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglykolat; gasbildende bzw. efferveszierende Gemische; Färbemittel; Süßungsmittel; Benetzungsmittel, wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate; und allgemein nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden, enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen können auf bekannte Weise hergestellt werden, zum Beispiel mittels Verfahren des Mischens, Granulierens, Tablettierens, Überziehens mit Zucker oder Überziehens mit einem Film.

**[0042]** Die oralen Formulierungen umfassen Formulierungen mit anhaltender Freisetzung („sustained release formulations“), die auf herkömmliche Weise hergestellt werden können, zum Beispiel durch Aufbringen einer magensaftresistenten bzw. enterischen Beschichtung auf Tabletten und Granulate.

**[0043]** Die flüssige Dispersion für orale Verabreichung kann zum Beispiel Sirupe, Emulsionen und eine Suspension sein.

**[0044]** Die Sirupe können als Träger zum Beispiel Saccharose oder Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten.

**[0045]** Suspensionen und Emulsionen können als Träger zum Beispiel einen natürlichen Gummi, Agar, Natriumalginat, Pektin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten. Die Suspensionen oder Lösungen für intramuskuläre Injektionen können zusammen mit dem aktiven Inhaltsstoff einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z. B. steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, z. B. Propylenglykol, und, sofern gewünscht, eine geeignete Menge an Lidocainhydrochlorid enthalten. Die Lösungen für intravenöse Injektionen oder Infusion können als Träger zum Beispiel steriles Wasser enthalten oder sie können bevorzugt in Form von sterilen, wässrigen, isotonischen Salzlösungen sein.

**[0046]** Die Suppositorien können zusammen mit dem aktiven Inhaltsstoff einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, z. B. Kakaobutter, Polyethylenglykol, ein Polyoxyethylensorbitanfettsäureestertensid oder Lecithin enthalten.

**[0047]** Die das  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie es oben definiert ist, umfassende Zusammensetzung ist all-

gemein in Form einer Einzeldosis („dose unit“), die zum Beispiel 35 bis 350 mg an aktivem Inhaltsstoff pro Einzeldosierungsform enthält.

**[0048]** Eine geeignete Behandlung wird ein-, zwei- oder dreimal täglich verabreicht, abhängig von der Clearance-Rate bzw. -Geschwindigkeit. Demgemäß kann die gewünschte Dosis in einer Einzeldosis oder als unterteilte Dosen, die zu geeigneten Intervallen verabreicht werden, zum Beispiel zwei bis vier oder mehr Sub-Dosen pro Tag, präsentiert werden. Eine Behandlung wird vorzugsweise vor dem Beginn einer Migräneepisode begonnen und unbegrenzt fortgesetzt.

**[0049]** Die das  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie es oben definiert ist, umfassenden pharmazeutischen Zusammensetzungen werden pro Dosierungseinheit, z. B. Kapsel, Tablette, Pulverinjektion, Teelöffelfüllung, Suppositorium und dergleichen, von etwa 35 bis etwa 350 mg des aktiven Inhaltsstoffs enthalten.

**[0050]** Optimale therapeutisch wirksame Dosen, die zu verabreichen sind, können von Fachleuten auf dem Gebiet leicht bestimmt werden und werden grundsätzlich mit der Stärke der Zubereitung, mit der Weise der Verabreichung und mit dem Fortschreiten des behandelten Zustands oder der behandelten Erkrankung variieren. Zusätzlich werden Faktoren, die mit dem speziellen behandelten Subjekt assoziiert sind, einschließlich des Alters des Subjekts, des Gewichts, der Ernährung und der Zeit der Verabreichung, in dem Bedarf, die Dosis auf einen zweckdienlichen therapeutisch wirksamen Level einzustellen, resultieren.

**[0051]** Die Vorteile, die aus der erfindungsgemäßen Verwendung, wie oben definiert, herrühren sind zahlreich und umfassen die Möglichkeit, grundsätzlich alle Typen von Migräne-, Cluster- oder anderen schweren Kopfschmerzen zu verhindern und zu behandeln, und Schmerz, verursacht durch die Kopfschmerzen, auf eine rasche und hochwirksame Weise zu verringern oder vollständig zu stoppen; spezifisch sowohl primäre als auch sekundäre Kopfschmerzerkrankungen oder andere systemische Krankheiten und andere akute Kopfschmerzen.

**[0052]** Daneben zeigte die erfindungsgemäße Verwendung praktisch keine nachteiligen Nebenwirkungen oder andauernden Nachwirkungen (wie Benommenheit, Betäubtheit („grogginess“), Desorientierung, Übelkeit oder andere derartige Probleme), wodurch es dem Patienten ermöglicht wird, bereit und fähig zu sein, zu fahren, zu arbeiten oder eine beliebige andere normale Aktivität auszuführen, und zwar innerhalb einer Stunde nachdem eine derartige Behandlung begonnen wird.

**[0053]** Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

#### BEISPIEL 1

**[0054]** Die folgende pharmazeutische Zusammensetzung sowie die der Beispiele 2 und 3, umfassend ein  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie es oben definiert ist, wurden hergestellt, indem die untenstehend aufgelisteten Inhaltsstoffe gemischt wurden, wobei Verfahren, die auf dem pharmazeutischen Gebiet üblich und Fachleuten auf dem Gebiet bekannt sind, eingesetzt wurden.

Eine 35-mg-Kapsel enthält	
NW-1015	35,00 mg
Crospovidon	4,37 mg
Mikrokristalline Cellulose	5,95 mg
Magnesiumstearat	0,17 mg
Kolloidales Siliziumdioxid	0,18 mg

#### BEISPIEL 2

Eine 100-mg-Kapsel enthält	
NW-1015	100,00 mg
Crospovidon	7,50 mg
Mikrokristalline Cellulose	8,95 mg
Magnesiumstearat	1,50 mg
Kolloidales Siliziumdioxid	0,30 mg

## BEISPIEL 3

Eine 175-mg-Kapsel enthält	
NW-1015	175,00 mg
Crospovidon	13,05 mg
Mikrokristalline Cellulose	15,57 mg
Magnesiumstearat	2,61 mg
Kolloidales Siliziumdioxid	0,49 mg

## PHARMAKOLOGIE

**[0055]** Die Antimigräneaktivität des oben definierten  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I) ist mittels der nachstehend beschriebenen Studien von vaskulären Migräneanfällen und verwandten Erkrankungen bzw. Störungen an Tiermodellen bewiesen worden.

**[0056]** Studien [Reuter U., Sanchez del Rio M., Moskowitz M. A., "Experimental models of migraine", *Functional neurology* (15) Suppl. 3 9–18, 2000; Magnus L., "Nonepileptic uses of gabapentin. Experience", *Epilepsia*, 1999; 40 (Suppl. 6) S66–72; discussion S73–S74; Peitl B., Pethô G., Pórszász R., Németh J. und Szolcsányi J., "Capsaicin-insensitive sensory-efferent meningeal vasodilation evoked by electrical stimulation of trigeminal nerve fibres in the rat"] des regionalen kortikalen Blutflusses (CBF) haben gezeigt, dass während der Kopfschmerzphase eines Migräneanfalls eine Dilatation von sowohl großen extra- als auch intrakraniellen Arterien auftritt. Dieses Ereignis ist mit einer antidromen Aktivierung mit einer nachfolgenden Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide und einer orthodromen Aktivierung der trigeminalen Fasern, assoziiert mit einer erhöhten neuronalen Aktivität, in Zusammenhang gebracht worden.

**[0057]** Es ist festgestellt worden, dass die oben definierten  $\alpha$ -Aminoamide bei der Inhibierung cerebraler Vasodilatation, hervorgerufen durch elektrische Stimulierung des ophthalmischen Asts des Ganglion trigeminale der Ratte, aktiv sind und es wird daher angenommen, dass sie als Antimigränemittel verwendbar sind.

## ALLGEMEINE VERFAHREN

## Tiere und chirurgische Eingriffe

**[0058]** Männliche Wistar-Ratten (250–350 g) wurden mit in Salzlösung gelöstem Natriumpentobarbital (50 mg/kg i. p.) anästhesiert.

**[0059]** Die Luftröhre und die linke Arteria femoralis wurden zur künstlichen Beatmung (55 Hübe/min) bzw. zur Messung des mittleren Blutdrucks (MBP) kanüliert. Die Vena femoralis wurde zur intravenösen Verabreichung der Testmittel kanüliert. Die Körpertemperatur wurde mittels automatischer Kontrolle eines Heizkissens bei 37–38°C gehalten.

**[0060]** Die Tiere wurden in einem stereotaktischen Rahmen platziert und ein longitudinaler Einschnitt wurde in der Kopfhaut erstellt. Ein Fensterungsloch („burr hole“) wurde in den Schädel gebohrt und eine bipolare Edelstahlelektrode (Plastic One MS 306) wurde in den linken ophthalmischen Ast des Ganglion trigeminale (3,8 mm dorsal zum Bregma, 2,5 mm lateral von der Mittellinie und 9,5 mm unterhalb der Duraoberfläche) abgesenkt und mit Dentalkleber gesichert.

**[0061]** Eine korrekte Platzierung der Elektrode wurde mittels einer kurzen elektrischen Stimulation bestätigt, welche eine Bewegung des Kiefers bzw. Mauls aufgrund der Aktivierung der trigeminalen Faser verursacht. Nach der Entfernung des Gehirns wurde die korrekte Position der Elektrode in der Faser am Ende jedes Experiments visuell überprüft.

**[0062]** Ein zweites Loch wurde ipsilateral der Elektrode (1,5 mm rostral zum Bregma und 1,5 mm lateral von der Sutura sagittalis) gebohrt und eine Nadelsonde (Spitzendurchmesser 0,8 mm) eines Laser-Doppler-Strömungsmessgeräts („laser doppler flowmeter“) wurde fixiert, wobei seine Spitze auf einen Ast der mittleren Cerebralarterie (MCA) zeigte und die Änderung des cerebralen Blutflusses (CBF) wurde online mit dem Laser-Doppler-System vom Typ PeriFlux 4001 aufgezeichnet.

**[0063]** Artefakte der Laser-Doppler-Ablesung während elektrischer Stimulation des Ganglion trigeminale aufgrund von Muskelbewegungen wurden durch einen Bolus einer i. v. Injektion des Muskelrelaxans bzw. neuro-



muskulären Blockers Pancuroniumbromid (0,6 mg/kg, i. v.) verhindert. Die Anästhesie und die neuromuskuläre Blockade wurden über das gesamte Experiment hinweg mit einer Infusion von Natriumpentobarbital und Pancuronium (12,5 mg/kg/h + 2,4 mg/kg/h) aufrechterhalten.

#### VERSUCHSPROTOKOLL

**[0064]** Am Ende des chirurgischen Eingriffs wurde eine Pause von 30 Minuten eingelegt, um die gemessenen Parameter zu stabilisieren.

**[0065]** Der Ruhe-CBF („rest CBF“) wurde mittels elektrischer Stimulation mit einem rechteckförmigen Puls von 0,5 ms Länge, 1–10 Hz, 0,5–1 mA für Zeitdauern von 30 Sekunden erhöht. Nach zwei gemittelten Vor-Wirkstoff-Stimulationen („pre-drug stimulations“) wurden Vehikel oder Wirkstoffe verabreicht.

**[0066]** Die  $\alpha$ -Aminoamidverbindungen NW-1015, NW-1029, NW-1039, die für die Erfindung repräsentativ sind, und die Vergleichsverbindungen 2-(4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid (interner Code und hiernach NW-1050), 2-(4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid (interner Code und hiernach NW-1055, ebenfalls eine der in WO 99/26614 getesteten Verbindungen), 4-(4'-Fluorphenoxy)benzaldehydsemicarbazon (hiernach Co102862, getestet in WO 00/61188) und Vehikel wurden intravenös nach einer zweiten Basalstimulation verabreicht, wobei die Reaktionen auf den evozierten Fluss durch elektrische Stimulation bei 5, 15, 30 und 60 Minuten nach der Behandlung registriert wurden.

**[0067]** NW-1015 wurde in Dosen von 1, 2 und 5 mg/kg verabreicht; NW-1029 wurde in Dosen von 5 und 10 mg/kg und NW-1039 in Dosen von 2 und 5 mg/kg verabreicht, wohingegen NW-1050, NW-1055 und Co102862 alle bei der Dosis von 20 mg/kg verabreicht wurden.

**[0068]** Die nach Wirkstoffverabreichung erhaltenen Reaktionen wurden mit der Vehikelgruppe verglichen und wurden als ein prozentualer Anteil von der Inhibierung des evozierten CBF angegeben. Die Daten wurden mittels Covarianzanalyse (ANCOVA), gefolgt von einem Dunnett-Test, verglichen.

#### ERGEBNISSE

**[0069]** Die Antimigränewirkung der untersuchten Verbindungen wurde als der prozentuale Anteil von der Inhibierung nach i. v. Verabreichung der oben genannten repräsentativen Verbindungen hinsichtlich des unter Kontrollbedingungen hervorgerufenen CBF beobachtet und gemessen. Die in der unten stehenden Tabelle 1 angegebenen Daten zeigen die inhibitorische Aktivität der getesteten Verbindungen auf die CBF-Reaktion, hervorgerufen mittels elektrischer Stimulation des linken ophthalmischen Asts des Ganglion trigeminale.

Tabelle 1

Verbindung	Dosis (mg/kg)	Zeit (min) nach Verabreichung			
		5	15	30	60
Inhibierung der CBF-Reaktion					
NW-1015	1	25,6 ± 2,9	25,8 ± 2,7	36,6 ± 4,7**	15,7 ± 9,8
NW-1015	2	15,0 ± 1,8*	22,0 ± 3,8**	20,6 ± 6,2*	4,0 ± 6,3
NW-1015	5	25,2 ± 2,6	35,5 ± 6,5**	34,7 ± 1,9**	27,1 ± 3,6
NW-1029	5	15,5 ± 3,7	20,8 ± 3,5	27,8 ± 3,9**	30,6 ± 2,8
NW-1029	10	23,9 ± 3,9	34,9 ± 8,2**	35,3 ± 2,6**	35,7 ± 3,9**
NW-1039	2	24,2 ± 6,2	31,3 ± 6,2*	32,1 ± 8,1**	36,2 ± 9,1**
NW-1039	5	45,0 ± 6,3**	41,7 ± 1,8**	38,1 ± 2,6**	20,9 ± 9,4
NW-1050	20	1,2 ± 0,3	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,8	0,9 ± 0,1
NW-1055	20	6,9 ± 4,2	3,4 ± 3,2	11,3 ± 2,0	14,0 ± 4,0
Co102862	20	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	0,7 ± 0,1

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 nach Dunnett-t-Test

**[0070]** Die Ergebnisse (Mittelwert ± S. A. von 4/6 Ratten pro Gruppe) sind als Prozent der Inhibierung bei evozierter CBF-Reaktion gegenüber dem Vehikel angegeben.

**[0071]** NW-1015 zeigte eine langandauernde i. v.-Aktivität, wobei der hervorgerufene CBF bis zu 60 min nach Verabreichung verringert wurde. Gleichermaßen verringerte NW-1029 den evozierten CBF, verglichen mit dem

Vehikel, bis zu 60 min nach Verabreichung. Bei den getesteten Dosen erzeugte NW-1039 eine Abnahme der evozierten CBF-Reaktion, verglichen mit der Vehikelgruppe.

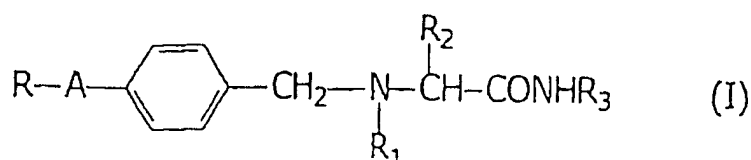
**[0072]** Bei 20 mg/kg bewirkte NW-1055 eine leichte Inhibierung des evozierten CBF, die jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Vehikel-behandelten Gruppe erreichte. NW-1050 und Co102862 waren bei 20 mg/kg völlig inaktiv.

**[0073]** Die obigen Daten bestätigen, dass die in der WO 99/26614 offenbarten repräsentativen substituierten 2-Aminoacetamidverbindungen als Antimigränemittel nicht wirksam sind und dass eine derartige Aktivität daher nicht in vernünftiger Weise angesichts der die Anerkennung derartiger Verbindungen als Blocker von Natriumkanälen vorhergesagt werden kann. Insbesondere zeigten die bevorzugten  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierten Acetamide (2-Methylpropanamidderivate) eine weit geringere Wirksamkeit bzw. Potenz als die oben definierten Amide der Formel (I).

**[0074]** Die obigen biologischen Aktivitäten bestätigen, dass das  $\alpha$ -Aminoamid der Formel (I), wie oben definiert, als Antimigränemittel verwendet werden kann, insbesondere, um Kopfschmerzzustände, die einen Mechanismus der cerebralen Vasodilatation involvieren, zu behandeln.

### Patentansprüche

1. Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids der Formel (I):



worin:

A  $-(\text{CH}_2)_m-$  oder  $-(\text{CH}_2)_m\text{-X-}$  ist, wobei m 1 oder 2 ist; n 0, 1 oder 2 ist; und X -O-, -S- oder -NH- ist;  
R ein Furyl-, Thienyl- oder Pyridylring oder ein Phenylring ist, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkoxy und Trifluormethyl;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  Alkyl ist;

$\text{R}_2$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy oder Phenyl; Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkoxy oder Trifluormethyl, ist;

$\text{R}_3$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl ist;

gegebenenfalls entweder als ein einzelnes Isomer oder als ein Gemisch davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit organischer oder anorganischer Säure bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Kopfschmerzzuständen, die einen Mechanismus cerebraler Vasodilatation involvieren.

2. Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids gemäß Anspruch 1, worin in Formel (I):

A eine Gruppe ist, ausgewählt aus  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ;

R ein Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -Alkyl und einer Methoxygruppe, oder ein Thienylring ist;

$\text{R}_1$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  Alkyl ist;

$\text{R}_2$  Wasserstoff oder Methyl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy, oder Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Methoxy oder Trifluormethyl, ist; und

$\text{R}_3$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ -Alkyl ist.

3. Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids gemäß Anspruch 1 oder 2, worin in Formel (I):

A  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-}$  oder  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  ist;

R ein Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder zwei Halogenatomen, ist;

$\text{R}_1$  Wasserstoff ist;

$\text{R}_2$  Wasserstoff oder Methyl, unsubstituiert oder substituiert mit Hydroxy, oder Phenylring, unsubstituiert oder substituiert mit einem Halogenatom, ist; und

$\text{R}_3$  Wasserstoff oder Methyl ist.

4. Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids gemäß Anspruch 1, wobei das  $\alpha$ -Aminoamid ausgewählt ist aus:

2-(4-Benzyloxybenzylamino)propanamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(2-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxypropanamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxypropanamid;  
 2-(4-Benzyloxybenzylamino)-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(2-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-3-hydroxy-N-methylpropanamid;  
 2-[4-(2-Thienylmethylenoxy)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-(2-(3-Fluorphenyl)ethyl)benzylamino]propanamid;  
 2-[4-Benzylthiobenzylamino]propanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-3-phenyl-N-methylpropanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-N-methylbutanamid;  
 2-[4-Benzyloxybenzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-phenylacetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(2-fluorphenyl)acetamid;  
 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)acetamid;  
 2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-(3-fluorphenyl)acetamid;  
 gegebenenfalls entweder als einzelnes Isomer oder als ein Gemisch davon oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon mit anorganischen oder organischen Säuren.

5. Verwendung eines  $\alpha$ -Aminoamids gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das  $\alpha$ -Aminoamid ausgewählt ist aus:

(S)-(+)-2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid,  
 (S)-(+)-2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]propanamid und  
 (S)-(+)-2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]propanamid.

6. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kopfschmerzzustände sowohl primäre als auch sekundäre Kopfschmerzzustände sind.

7. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Kopfschmerzzustände Migräne, Kopfschmerz, Hemikranie einschließen.

8. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Migräne akute, transformierte oder vaskuläre Migräne ist; der Kopfschmerz akuter, Cluster-, evolutiver Kopfschmerz oder Kopfschmerz vom Spannungstyp ist; Hemikranie chronische paroxysmale Hemikranie ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen