



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 15 063 T2 2004.10.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 087 934 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 15 063.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CA99/00280**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 911 550.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/50225**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.10.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.02.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.10.2004**

(51) Int Cl.7: **C07C 217/52**

**C07D 295/096, C07D 207/04, C07D 333/56,
C07D 207/24, C07D 295/185, C07D 277/04,
A61K 31/13, A61K 31/40, A61K 31/41,
A61K 31/535**

(30) Unionspriorität:

80347 P 01.04.1998 US

118954 P 05.02.1999 US

(73) Patentinhaber:

Cardiome Pharma Corp., Vancouver, CA

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BAIN, I., Allen, Vancouver, CA; BEATCH, N.,
Gregory, Vancouver, CA; LONGLEY, J., Cindy,
Vancouver, CA; PLOUVIER, M., Bertrand,
Vancouver, CA; SHENG, Tao, Vancouver, CA;
WALKER, J., Michael, Vancouver, CA; WALL, A.,
Richard, Vancouver, CA; YONG, L., Sandro,
Vancouver, CA; ZHU, Jiqun, Vancouver, British
Columbia V6P 4W5, CA; ZOLOTROY, B., Alexander,
Richmond, CA**

(54) Bezeichnung: **AMINOCYCLOHEXYLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG**

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

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung ist allgemein gerichtet auf Aminocyclohexyletherverbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen und Kits, die die Aminocyclohexyletherverbindungen enthalten, und therapeutische Verwendungen davon.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Arrhythmie ist eine Abweichung vom normalen Rhythmus des Herzschlages und stellt im allgemeinen das Endprodukt einer abnormen Ionenkanalstruktur, -anzahl oder -funktion dar. Sowohl Vorhoffarrhythmien als auch Herzkammerarrhythmien sind bekannt. Der Hauptgrund für Todesfälle aufgrund von Herzarrhythmien ist der Untertyp der Herzkammerarrhythmien, der bekannt ist als Herzkammerflimmern (VF). Konservative Schätzungen geben an, daß nur in den U.S.A. jedes Jahr über eine Million Amerikaner einen neuen oder erneuten Koronaranfall haben werden (definiert als Myokardinfarkt oder tödliche Koronarherzerkrankung). Etwa 650.000 von diesen werden erste Herzanfälle sein und 450.000 werden erneute Anfälle sein. Über ein Drittel der Leute, die diese Anfälle erleiden werden, werden an ihnen sterben. Wenigstens 250.000 Leute pro Jahr sterben an Koronarherzerkrankung innerhalb 1 Stunde vom Auftreten der Symptome und bevor sie ein Krankenhaus erreichen. Dies sind plötzliche Todesfälle, hervorgerufen von Herzstillstand, üblicherweise resultierend aus Herzkammerflimmern.

[0003] Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste Arrhythmie, die in der klinischen Praxis zu sehen ist, und ist eine Ursache für Morbidität bei vielen Personen (Pritchett E. L., N. Engl. J. Med. 327(14): 1031 1. Okt. 1992, Diskussion 1031–2; Kannel und Wolf, Am. Heart J. 123(1): 264–7, Jan. 1992). Sein Vorherrschen wird wahrscheinlich ansteigen, da die Population altert, und es wird geschätzt, daß 3–5% der Patienten mit einem Alter über 60 Jahre AF haben (Kannel W. B., Abbott R. D., Savage D. D., McNamara P. M., N. Engl. J. Med. 306(17): 1018–22, 1982; Wolf P. A., Abbot R. D., Kannel W. B. Stroke. 22(8): 983–8, 1991). Obgleich AF selten tödlich ist, kann es die Herzfunktion beeinträchtigen und ist ein Hauptgrund für Schlaganfall (Hinton R. C., Kistler J. P., Fallon J. T., Friedlich A. L., Fisher C. M., American Journal of Cardiology 40(4): 509–13, 1977; Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B., Archives of Internal Medicine 147(9): 1561–4, 1987; Wolf P. A., Abbot R. D., Kannel W. B. Stroke. 22(8): 983–8, 1991; Cabin H. S., Clubb K. S., Hall C., Perlmutter R. A., Feinstein A. R., American Journal of Cardiology 65(16): 1112–6, 1990).

[0004] Antiarrhythmika sind entwickelt worden, um Herzarrhythmie zu verhindern oder zu lindern. Antiarrhythmische Verbindungen der Klasse I sind z. B. verwendet worden, um supraventrikuläre Arrhythmien und Herzkammerarrhythmien zu behandeln. Die Behandlung von Herzkammerarrhythmie ist sehr wichtig, da solch eine Arrhythmie tödlich sein kann. Schwere Herzkammerarrhythmien (Herzkammertachykardie und Herzkammerflimmern) treten am häufigsten bei Vorhandensein von Myokardischämie und/oder -infarkt auf. Herzkammerflimmern tritt oft im Zusammenhang mit akuter Myokardischämie auf, bevor sich ein Infarkt vollständig entwickelt. Gegenwärtig gibt es keine befriedigende Pharmakotherapie für die Behandlung und/oder Verhinderung von Herzkammerflimmern während akuter Ischämie. Tatsächlich können viele antiarrhythmische Verbindungen der Klasse I tatsächlich die Mortalität bei Patienten nach erhöhen, die einen Myokardinfarkt gehabt haben.

[0005] Antiarrhythmische Medikamente der Klasse Ia, Ib und III sind verwendet worden, um frisches Auftreten von AF in Sinusrhythmus umzuwandeln und das Wiederauftreten der Arrhythmie zu verhindern (Fuch und Podrid, 1992; Nattel S., Hadjis T., Talajic M., Drugs 48(3): 345–71, 1994). Medikamententherapie ist jedoch oft durch Nebenwirkungen beschränkt, einschließlich der Möglichkeit erhöhter Mortalität und unzureichender Wirksamkeit (Feld G. K., Circulation. 83(6): 2248–50, 1990; Coplen S. E., Antman E. M., Berlin J. A., Hewitt P., Chalmers T. C., Circulation 1991; 83(2): 714 und Circulation 82(4): 1106–16, 1990; Flaker G. C., Blackshear J. L., McBride R., Kronmal R. A., Halperin J. L., Hart R. G., Journal of the American College of Cardiology 20(3): 527–32, 1992; CAST, N. Engl. J. Med. 321: 406, 1989; Nattel S.; Cardiovascular Research. 37(3): 567–77, 1998). Umwandlungsraten für Antiarrhythmica der Klasse I reichen von 50–90% (Nattel S., Hadjis T., Talajic M., Drugs 48(3): 345–71, 1994; Steinbeck G., Remp T., Hoffmann E., Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 9(8 Supp.): S104–8, 1998). Antiarrhythmica der Klasse III scheinen wirksamer für die Beendigung von Vorhofflattern als für AF zu sein und werden im allgemeinen als weniger wirksam für die Beendigung von AF als Medikamente der Klasse I angesehen (Nattel S., Hadjis T., Talajic M., Drugs 48(3): 345–71, 1994; Capucci A., Aschieri D., Villani G. Q., Drugs & Aging 13(1): 51–70, 1998). Beispiele für solche Medikamente schließen Ibutilid, Dofetilid und Sotalol ein. Umwandlungsraten für diese Medikamente liegen zwischen 30–50% für frisches Auftreten von AF (Capucci A., Aschieri D., Villani G. Q., Drugs & Aging 13(1): 51–70, 1998), und sie sind auch

verbunden mit einem Risiko der Induktion von Torsades-de-Pointes-Herzkammertachyarrhythmien. Für Ibutilid wird das Risiko für Herzkammerproarrhythmie auf ~4,4% geschätzt, wobei ~1,7% der Patienten Defibrillation für refraktäre Herzkammerarrhythmien benötigen (Kowey P. R., VanderLugt J. T., Luderer J. R., American Journal of Cardiology 78(8A): 46-52, 1996). Solche Ereignisse sind besonders tragisch im Falle von AF, da diese Arrhythmie selten für sich selbst gesehen tödlich ist.

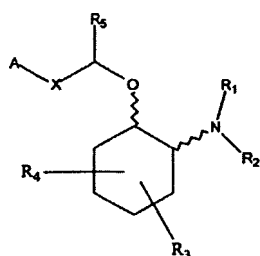
[0006] WO95/08544 offenbart eine Klasse von Aminocyclohexylesterverbindungen als nützlich bei der Behandlung von Arrhythmien.

[0007] WO93/19056 offenbart eine Klasse von Aminocyclohexylamiden als nützlich bei der Behandlung von Arrhythmie und beim Induzieren lokaler Anästhesie.

[0008] Es besteht ein Bedürfnis in der Technik, neue antiarrhythmische Behandlungen zu identifizieren, sowohl für Herzkammerarrhythmien als auch für Vorhoffarrhythmien. Die vorliegende Erfindung erfüllt dieses Bedürfnis und stellt weiter andere verwandte Vorteile bereit.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Aminocyclohexyletherverbindungen der Formel (XV) oder ein Solvat oder pharmazeutisch annehmbares Salz derselben nach Anspruch 1 zur Verfügung



(I)

wobei, unabhängig bei jedem Auftreten,

X ausgewählt ist aus einer direkten Bindung, $-C(R_6, R_{14})-Y-$ und $-C(R_{13})=CH-$;

Y ausgewählt ist aus einer direkten Bindung, O, S und C_1-C_4 -Alkylen;

einschließlich isolierter enantiomerer, diastereomerer und geometrischer Isomere davon und Mischungen davon.

[0010] In weiteren Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung eine Zusammensetzung oder ein Arzneimittel zur Verfügung, die bzw. das eine Verbindung gemäß Formel (XV) in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff einschließt, und stellt weiter ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels zur Verfügung, die bzw. das eine Verbindung gemäß Formel (XV) enthält.

[0011] In weiteren Ausführungsformen stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die wenigstens eine Verbindung der Formel (XV) in einer wirksamen Menge enthalten, um eine Erkrankung oder einen Zustand in einem warmblütigen Tier zu behandeln, das an der Erkrankung oder dem Zustand leidet oder diese bzw. diesen aufweist, und/oder eine Erkrankung oder einen Zustand in einem warmblütigen Tier zu verhindern, die bzw. der ansonsten auftreten würde, und weiter wenigstens einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff enthält. Die Erfindung stellt weiter Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustandes in einem warmblütigen Tier zur Verfügung, das an der Erkrankung oder dem Zustand leidet oder diese bzw. diesen aufweist und/oder zur Verhinderung des Auftretens einer Erkrankung oder eines Zustandes in einem warmblütigen Tier, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (XV) oder einer Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (XV) enthält, einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, verabreicht wird. Die Erkrankungen und Zustände, für die die Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung anwendbar sind, sind wie folgt: Arrhythmie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Konvulsion, epileptische Spasmen, Depression, Angstzustand, Schizophrenie, Parkinson-Krankheit, Atemwegsstörungen, zysti-

sche Fibrose, Asthma, Husten, Entzündung, Arthritis, Allergien, Magen-Darm-Störungen, Harninkontinenz, Reizkolon, kardiovaskuläre Krankheiten, zerebrale oder myokardiale Ischämien, Bluthochdruck, Lang-QT-Syndrom, Schlaganfall, Migräne, Augenkrankheiten, Diabetes mellitus, Myopathien, Becker-Myotonie, Myasthenia gravis, Paramyotonia congenita, maligne Hyperthermie, hyperkaliämische periodische Paralyse, Thomsen-Myotonie, Autoimmunstörungen, Transplantatabstoßung bei Organtransplantation oder Knochenmarktransplantation, Herzversagen, niedriger Blutdruck, Alzheimer-Krankheit oder andere mentale Störungen und Alopezie.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Menge einer Verbindung der Formel (XV), die darin wirksam ist, eine lokale Analgesie oder Anästhesie in einem warmblütigen Tier zu erzeugen, das dieser bedarf, und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff enthält. Die Erfindung stellt weiter ein Verfahren zur Erzeugung lokaler Analgesie oder Anästhesie in einem warmblütigen Tier zur Verfügung, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (XV) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Zusammensetzung der Formel (XV) enthält, an ein warmblütiges Tier, das dieser bedarf, einschließt. Diese Zusammensetzungen und Verfahren können verwendet werden, um die Schmerzempfindung in einem warmblütigen Tier zu mildern oder ihr vorzubeugen.

[0013] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Menge einer Verbindung der Formel (XV), die darin wirksam ist, die Libido in einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, zu verstärken, und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff enthält. Die Erfindung stellt weiter ein Verfahren zur Verstärkung der Libido in einem warmblütigen Tier zur Verfügung, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (XV) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (XV) enthält, an ein warmblütiges Tier, das dieser bedarf, einschließt. Diese Zusammensetzungen und Verfahren können z. B. verwendet werden, um eine sexuelle Funktionsstörung, z. B. Impotenz bei Männern, zu behandeln und/oder das sexuelle Verlangen eines Patienten ohne eine sexuelle Funktionsstörung zu verstärken. Als ein weiteres Beispiel kann die therapeutisch wirksame Menge einem Bullen (oder anderen Zuchtvieh) verabreicht werden, um erhöhte Samenejakulation zu fördern, wobei der ejakulierte Samen gesammelt und aufbewahrt wird zur Verwendung, wenn er benötigt wird, um weibliche Kühe zu besamen, zur Förderung eines Zuchtprogrammes.

[0014] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (XV) oder Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (XV) enthält, zur Verwendung in Verfahren zur Verfügung, um entweder Ionenkanalaktivität in einem warmblütigen Tier zu modulieren oder um Ionenkanalaktivität in vitro zu modulieren.

[0015] Diese und weitere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung werden unter Bezugnahme auf die folgenden Zeichnungen und detaillierte Beschreibung deutlich werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0016] Fig. 1 veranschaulicht die Reaktionsabfolge, die in Beispiel 1 weiter beschrieben ist, zur Herstellung einer Aminocyclohexyletherverbindung der vorliegenden Erfindung.

[0017] Fig. 2 veranschaulicht ein Verfahren durch das entweder cis- oder trans-Aminocyclohexyletherverbindungen der vorliegenden Verbindung hergestellt werden können.

[0018] Fig. 3 veranschaulicht eine Synthesemethodik, die eingesetzt werden kann, um entweder cis oder trans-Stereoisomere der Verbindungen der vorliegenden Erfindung herzustellen.

[0019] Fig. 4A und 4B veranschaulichen die in Beispiel 15 beschriebene Synthesemethodik.

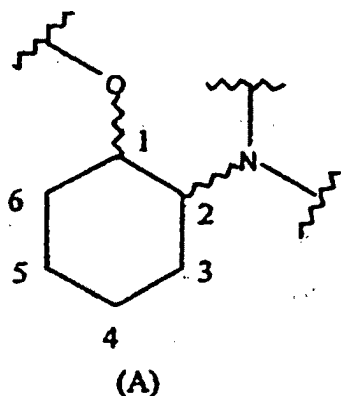
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0020] Wie oben angegeben, ist die vorliegende Erfindung auf Aminocyclohexyletherverbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die Aminocyclohexyletherverbindungen enthalten, und verschiedene Verwendungen für die Verbindung und Zusammensetzungen gerichtet. Solche Verwendungen schließen das Blockieren von Ionenkanälen in vitro oder in vivo, die Behandlung von Arrhythmien, die Erzeugung von Anästhesie und andere hierin beschriebenen Verwendungen ein. Ein Verständnis der vorliegenden Erfindung kann unter-

stützt werden durch Bezugnahme auf die folgenden Definitionen und Erläuterung der hierin verwendeten Konventionen.

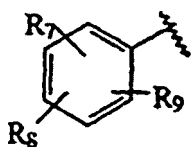
Definitionen und Konventionen

[0021] Die Aminocyclohexyletherverbindungen der Erfindung haben ein Ether-Sauerstoffatom an Position 1 eines Cyclohexan-Ringes und ein Amin-Stickstoffatom an Position 2 des Cyclohexan-Ringes, wobei die weiteren Positionen in entsprechender Reihenfolge nummeriert sind, wie unten in Struktur (A) dargestellt:



[0022] Die Bindungen vom Cyclohexan-Ring zu den 1-Sauerstoff- und 2-Stickstoff-Atomen in der obigen Formel können relativ zueinander in entweder einer cis- oder trans-Beziehung angeordnet sein. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist die Stereochemie der Amin- und Ether-Substituenten des Cyclohexan-Ringes entweder (R,R)-trans oder (S,S)-trans. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die Stereochemie entweder (R,S)-cis oder (S,R)-cis.

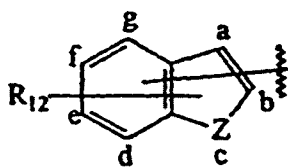
[0023] In den hierin dargestellten Formeln kann eine Bindung zu einem Substituenten und/oder eine Bindung, die ein Molekülfragment mit dem Rest einer Verbindung verknüpft, als eine oder mehrere Bindungen in einer Ringstruktur schneidend dargestellt sein. Dies gibt an, daß die Bindung mit jedem der Atome, die die Ringstruktur darstellen, verbunden sein kann, solange ansonsten ein Wasserstoffatom an diesem Atom vorhanden sein könnte. Wo keine (bestimmte(n) Substituenten) für eine bestimmte Position in einer Struktur identifiziert ist/sind, ist/sind Wasserstoff(e) an dieser Position vorhanden. Verbindungen der Erfindung, die die Gruppe enthalten, in der A Formel (III) entspricht



(III)

sollen z. B. Gruppen umfassen, in denen jedes Ringatom, das ansonsten mit Wasserstoff substituiert sein könnte, stattdessen mit entweder R_7 , R_8 oder R_9 substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß jedes von R_7 , R_8 und R_9 einmal und nur einmal am Ring auftritt. Ringatome, die nicht mit einem von R_7 , R_8 oder R_9 substituiert sind, sind mit Wasserstoff substituiert. In den Fällen, in denen die Erfindung spezifiziert, daß ein nicht-aromatischer Ring mit mehr als einer R-Gruppe substituiert ist, und diese R-Gruppen als mit dem nicht-aromatischen Ring mit Bindungen verbunden dargestellt sind, die Ringbindungen zweifach schneiden, können die R-Gruppen an verschiedenen Atomen des Ringes vorhanden sein oder am selben Atom des Ringes, solange das Atom ansonsten mit einem Wasserstoffatom substituiert sein könnte.

[0024] In ähnlicher Weise soll die Erfindung, wenn die Erfindung Verbindungen spezifiziert, die die Gruppe enthalten, in der A der Arylgruppe (VI)



(VI)

entspricht, Verbindungen umfassen, in denen die Arylgruppe (VI) an irgendeinem Atom verknüpft ist, das die Arylgruppe (VI) bildet, solange das Atom von Gruppe (VI) ansonsten mit einem Wasserstoffatom substituiert sein könnte. Somit gibt es sieben Positionen (identifiziert mit den Buchstaben „a“ bis „g“) in Struktur (VI), über die Gruppe (VI) gebunden sein könnte, und sie ist an einer dieser sieben Positionen gebunden. Die R_{12} -Gruppe würde eine und nur eine der restlichen sieben Positionen ersetzen und Wasserstoffatome würden in jeder der fünf restlichen Positionen vorhanden sein. Man sollte verstehen, daß, wenn Z ein zweiwertiges Atom darstellt, z. B. Sauerstoff oder Schwefel, Z nicht direkt gebunden sein kann.

[0025] Wenn die Erfindung die Stelle eines asymmetrischen zweiwertigen Restes spezifiziert, kann dieser zweiwertige Rest in jeder möglichen Art und Weise angeordnet sein, die eine stabile chemische Struktur liefert.

[0026] Eine wellenförmige Bindung von einem Substituenten zum zentralen Cyclohexan-Ring zeigt an, daß diese Gruppe auf jeder Seite der Ebene des zentralen Rings angeordnet sein kann.

[0027] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und existieren somit als Enantiomere und Diastereomere. Sofern nicht anders angegeben, schließt die vorliegende Erfindung alle enantiomeren und diastereomeren Formen der Aminocyclohexyletherverbindungen der Erfindung ein. Reine Stereoisomere, Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereoisomeren und Mischungen von verschiedenen Verbindungen der Erfindung sind in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen. Somit können Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Razemate, razemische Mischungen und als einzelne Diastereomere oder Enantiomere auftreten, wobei alle isomeren Formen in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind. Ein Razemat oder eine razemische Mischung impliziert nicht eine 50 : 50-Mischung von Stereoisomeren.

[0028] Der Ausdruck „unabhängig bei jedem Auftreten“ soll bedeuten, daß (i), wenn irgendeine Variable mehr als einmal in einer Verbindung der Erfindung auftritt, die Definition dieser Variablen bei jedem Auftreten unabhängig von seiner Definition bei jedem weiteren Auftreten ist; und (ii) die Identität jeder von zwei verschiedenen Variablen (z. B. R_1 innerhalb des Satzes R_1 und R_2) ohne Rücksicht auf die Identität des anderen Mitglieds des Satzes ausgewählt ist. Kombinationen von Substituenten und/oder Variablen sind jedoch nur zulässig, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen.

[0029] Gemäß der vorliegenden Erfindung und wie hierin verwendet, sind die folgenden Begriffe so definiert, daß sie die folgenden Bedeutungen haben, sofern nicht explizit anders angegeben.

[0030] „Säureadditionssalze“ bezieht sich auf solche Salze, die die biologische Wirksamkeit und Eigenschaften der freien Basen beibehalten und die nicht biologisch oder in anderer Weise unerwünscht sind, gebildet mit anorganischen Säuren, wie etwa Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, oder organischen Säuren, wie etwa Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Salicylsäure und dergleichen.

[0031] „Acyl“ bezieht sich auf verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstofffragmente, die durch eine Carbonyl((C=O)-)-Gruppe abgeschlossen sind, die die spezifizierte Anzahl von Kohlenstoffatomen enthalten. Beispiele schließen Acetyl [$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}-$, ein C_2 -Acyl] und Propionyl [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{O}-$, ein C_3 -Acyl] ein.

[0032] „Alkanoyloxy“ bezieht sich auf einen Estersubstituenten, in dem der Ether-Sauerstoff der Bindungspunkt zum Molekül ist. Beispiele schließen Propanoyloxy [$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}=\text{O}-\text{O}-$, ein C_3 -Alkanoyloxy] und Ethanoxy [$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}-\text{O}-$, ein C_2 -Alkanoyloxy] ein.

- [0033]** „Alkoxy“ bezieht sich auf ein mit einer Alkylgruppe substituiertes O-Atom, z. B. Methoxy [-OCH₃, ein C₁-Alkoxy].
- [0034]** „Alkoxyalkyl“ bezieht sich auf eine Alkylengruppe, die mit einer Alkoxygruppe substituiert ist. Zum Beispiel sind Methoxyethyl [CH₃OCH₂CH₂-] und Ethoxymethyl [CH₃CH₂OCH₂-] beide C₃-Alkoxyalkylgruppen.
- [0035]** „Alkoxy-carbonyl“ bezieht sich auf einen Estersubstituenten, in dem der Carbonyl-Kohlenstoff der Bindungspunkt zum Molekül ist. Beispiele schließen Ethoxy-carbonyl [CH₃CH₂OC=O-, ein C₃-Alkoxy-carbonyl] und Methoxy-carbonyl [CH₃OC=O-, ein C₂-Alkoxy-carbonyl] ein.
- [0036]** „Alkyl“ bezieht sich auf ein verzweigtes oder unverzweigtes Kohlenwasserstofffragment, das die spezifizierte Anzahl von Kohlenstoffatomen enthält und einen Bindungspunkt aufweist. Beispiele schließen n-Propyl (ein C₃-Alkyl), iso-Propyl (auch ein C₃-Alkyl) und t-Butyl (ein C₄-Alkyl) ein.
- [0037]** „Alkylen“ bezieht sich auf einen zweiwertigen Rest, der ein verzweigtes oder unverzweigtes Kohlenwasserstofffragment ist, das die spezifizierte Anzahl von Kohlenstoffatomen enthält und zwei Bindungspunkte aufweist. Ein Beispiel ist Propylen [-CH₂CH₂CH₂-, ein C₃-Alkylen].
- [0038]** „Alkyl-carboxy“ bezieht sich auf ein verzweigtes oder unverzweigtes Kohlenwasserstofffragment, das durch eine Carbonsäuregruppe [-COOH] abgeschlossen ist. Beispiele schließen Carboxymethyl [HOOC-CH₂-, ein C₂-Alkyl-carboxy] und Carboxyethyl [HOOC-CH₂CH₂-, ein C₃-Alkyl-carboxy] ein.
- [0039]** „Aryl“ bezieht sich auf aromatische Gruppen, die wenigstens einen Ring mit einem konjugierten pi-Elektronensystem aufweisen, und schließt carbocyclisches Aryl, heterocyclisches Aryl (auch bekannt als Heteroarylgruppen) und Biarylgruppen ein, die alle fakultativ substituiert sein können. Carbocyclische Arylgruppen sind im allgemeinen in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung bevorzugt, wobei Phenyl- und Naphthylgruppen bevorzugte carbocyclische Arylgruppen sind.
- [0040]** „Aralkyl“ bezieht sich auf eine Alkylengruppe, in der einer der Bindungspunkte zu einer Arylgruppe ist. Ein Beispiel einer Aralkylgruppe ist die Benzylgruppe [C₆H₅CH₂-, eine C₇-Aralkylgruppe].
- [0041]** „Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen Ring, der gesättigt oder ungesättigt und monocyclisch, bicyclisch oder tricyclisch sein kann, vollständig gebildet aus Kohlenstoffatomen. Ein Beispiel für eine Cycloalkylgruppe ist die Cyclopentenylgruppe (C₅H₇-), die eine fünf Kohlenstoffe enthaltende (C₅) ungesättigte Cycloalkylgruppe ist.
- [0042]** „Carbocyclisch“ bezieht sich auf einen Ring, der entweder ein Arylring oder ein Cycloalkylring sein kann, beide wie oben definiert.
- [0043]** „Carbocyclisches Aryl“ bezieht sich auf aromatische Gruppen, in denen die Atome, die den aromatischen Ring bilden, Kohlenstoffatome sind. Carbocyclische Arylgruppen schließen monocyclische carbocyclische Arylgruppen wie etwa Phenyl und bicyclische carbocyclische Arylgruppen wie etwa Naphthyl ein, die alle fakultativ substituiert sein können.
- [0044]** „Heteroatom“ bezieht sich auf ein Nicht-Kohlenstoffatom, wobei Bor, Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel und Phosphor bevorzugte Heteroatome sind, wobei Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel besonders bevorzugte Heteroatome in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind.
- [0045]** „Heteroaryl“ bezieht sich auf Arylgruppen mit von 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und der Rest der Atome sind Heteroatome, und schließt diejenigen heterocyclischen Systeme ein, die im „Handbook of Chemistry and Physics“, 49. Auflage, 1968, R. C. Weast, Herausgeber; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH, beschrieben sind. Siehe insbesondere Section C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. Geeignete Heteroaryle schließen Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Imidazolyl und dergleichen ein.
- [0046]** „Hydroxyalkyl“ bezieht sich auf ein verzweigtes oder unverzweigtes Kohlenwasserstofffragment, das eine Hydroxy(-OH)-Gruppe trägt. Beispiele schließen Hydroxymethyl (-CH₂OH, ein C₁-Hydroxyalkyl) und 1-Hydroxyethyl (-CHOHCH₃, ein C₂-Hydroxyalkyl) ein.
- [0047]** „Thioalkyl“ bezieht sich auf ein Schwefelatom, das mit einer Alkylgruppe substituiert ist, z. B. Thiomethyl

(CH₃S-, ein C₁-Thioalkyl].

[0048] „Modulieren“ im Zusammenhang mit der Aktivität eines Ionenkanals bedeutet, daß die Aktivität des Ionenkanals in Reaktion auf die Verabreichung einer Verbindung oder Zusammensetzung oder auf ein Verfahren der vorliegenden Erfindung entweder erhöht oder gesenkt werden kann. So kann der Ionenkanal aktiviert werden, um mehr Ionen zu transportieren, oder kann blockiert werden, so daß weniger oder keine Ionen durch den Kanal transportiert werden.

[0049] „Pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe“ für therapeutische Verwendung sind in der pharmazeutischen Technik gut bekannt und sind z. B. beschrieben in Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro Hrg. 1985). Sterile Kochsalzlösung oder phosphatgepufferte Kochsalzlösung bei physiologischem pH können z. B. verwendet werden. Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Farbstoffe und sogar Geschmacksstoffe können in der pharmazeutischen Zusammensetzung bereitgestellt werden. Natriumbenzoat, Sorbinsäure und Ester von p-Hydroxybenzoesäure können z. B. als Konservierungsstoffe zugesetzt werden. aaO. auf 1449. Zusätzlich können Antioxidationsmittel und Suspensionsmittel verwendet werden. aaO..

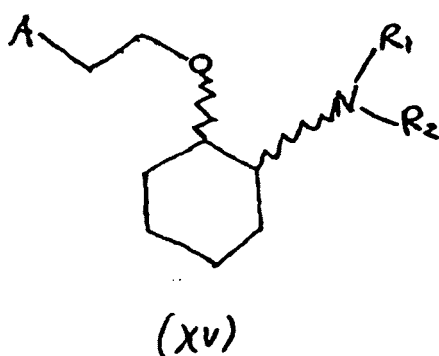
[0050] „Pharmazeutisch annehmbares Salz“ bezieht sich auf Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die aus der Kombination solcher Verbindungen und einer organischen oder anorganischen Säure (Säureadditionssalze) oder einer organischen oder anorganischen Base (Basenadditionssalze) gewonnen sind. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in entweder der freien Basenform oder Salzformen verwendet werden, wobei beide Formen als innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung liegend angesehen werden.

[0051] Die „therapeutisch wirksame Menge“ einer Verbindung der vorliegenden Erfindung wird vom Verabreichungsweg, dem Typ des zu behandelnden warmblütigen Tieres und den physikalischen Eigenschaften des spezifischen warmblütigen Tieres, das betrachtet wird, abhängen. Diese Faktoren und ihre Beziehung, um diese Menge zu bestimmen, sind den Fachleuten in der medizinischen Kunst gut bekannt. Diese Menge und das Verabreichungsverfahren können zugeschnitten werden, um optimale Wirksamkeit zu erzielen, werden aber von solchen Faktoren wie Gewicht, Ernährung, gleichzeitiger Medikation und anderen Faktoren abhängen, die die Fachleute in der medizinischen Kunst erkennen werden.

[0052] Die Zusammensetzungen, die hierin als „eine Verbindung der Formel (XV) enthaltend“ beschrieben werden, umfassen Zusammensetzungen, die mehr als eine Verbindung der Formel (XV) enthalten.

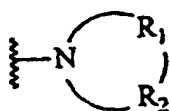
Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0053] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind Amine, die dargestellt werden durch Formel (XV):



[0054] Verbindungen der Formel (XV) sind Aminocyclohexylether. Genauer gesagt sind diese Aminocyclohexylether in Position 2 des Cyclohexyl-Ringes mit einer Aminogruppe -NR₁R₂ substituiert. Beispiele für spezifische Ausführungsformen von Verbindungen, die durch Formel (XV) dargestellt werden, sind unten beschrieben.

[0055] R₁ und R₂ können, wenn sie mit dem Stickstoffatom zusammengekommen werden, an das sie in Formel (I) direkt gebunden sind, einen Ring bilden, der durch Formel (II) angegeben wird:



(II)

wobei der Ring von Formel (II) aus dem Stickstoff, wie darstellt, sowie drei bis neun zusätzlichen Ringatomen gebildet ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; wobei jede zwei benachbarten Ringatome durch Einfachoder Doppelbindungen miteinander verknüpft sein können und wobei jedes eine oder jede mehrere der zusätzlichen Kohlenstoff-Ringatome substituiert sein kann (können) mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Hydroxyalkyl, Oxo, C₂-C₄-Acyl, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkylcarboxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₂₀-Alkanoyloxy, oder substituiert sein kann (können), um einen fünf- oder sechsgliedrigen heterocyclischen Spiroring zu bilden, der ein oder zwei Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus Sauerstoff und Schwefel (z. B. eine Acetal-, Thioacetal-, Ketal- oder Thioketalgruppe); und jede zwei benachbarten zusätzlichen Kohlenstoff-Ringatome an einen C₃-C₈-carbocyclischen Ring kondensiert sein können und jedes eine oder jede mehrere der zusätzlichen Stickstoff-Ringatome substituiert sein kann (können) mit Substituenten, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₄-Acyl, C₂-C₄-Hydroxyalkyl und C₃-C₈-Alkoxyalkyl. Beispiele für Substituenten, die ein kondensiertes Ringsystem enthalten, schließen die Perhydroindolyl- und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolygruppen ein.

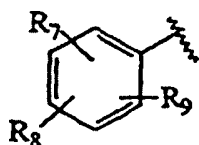
[0056] In Zusammenhang mit dem Ring von Formel (II) können jede zwei benachbarten Ringatome durch Einfach- oder Doppelbindungen miteinander verknüpft sein. Somit kann der Ring von Formel (II) gesättigt oder ungesättigt sein und ein ungesättigter Ring kann eine oder mehr als eine Ungesättigtheitsstellen enthalten. Mit anderen Worten kann der Ring von Formel (II) eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten, wobei man jedoch verstehen wird, daß der ungesättigte Ring von Formel (II) chemisch stabil ist.

[0057] Alternativ können R₁ und R₂, wenn zusammengenommen mit dem 2-Amino-Stickstoff von Formel (I), einen bicyclischen Ring vervollständigen. Bicyclische Ringe schließen z. B. 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan, 2-Azabicyclo[2.2.2]octan, 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan und 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan ein. Für diese Derivate sind die 2-Substituenten der Cyclohexylether von Formel (I) die folgenden Gruppen: 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl und 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl.

[0058] Vorzugsweise enthalten R₁ und R₂, wenn zusammengenommen, nur ein einziges Heteroatom. Bevorzugte Heteroatome schließen Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ein. Ein Beispiel für einen Ring, in dem R₁ und R₂ zusammen ein Sauerstoff-Heteroatom einschließen, ist die Morpholinylgruppe. Ein Beispiel für einen Ring, in dem R₁ und R₂ zusammen ein zweites Stickstoff-Heteroatom einschließen, ist die Piperazinylgruppe.

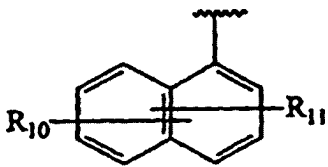
[0059] Etherseitenkettenkomponente A ist im allgemeinen eine hydrophobe Einheit. Typischerweise besteht eine hydrophobe Einheit aus nicht-polaren chemischen Gruppen, wie etwa Kohlenwasserstoffen oder Kohlenwasserstoffen, die mit Halogenen substituiert sind, oder Ethern oder heterocyclischen Gruppen, die Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefel-Ringatome enthalten. Besonders bevorzugte cyclische Kohlenwasserstoffe schließen ausgewählte aromatische Gruppen ein, wie etwa Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, Indenyl, und sind dargestellt durch die Formeln (III), (IV), (V) bzw. (VI).

[0060] Eine geeignete „A“-Gruppe innerhalb der Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist ein Phenylring, dargestellt durch Formel (III):



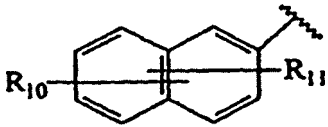
(III)

[0061] Weitere geeignete „A“-Gruppen in Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind 1-Naphthylgruppen, wie dargestellt durch Formel (IV)



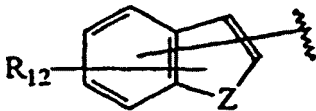
(IV)

[0062] Weitere geeignete „A“-Gruppen in Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind 2-Naphthylgruppen, wie dargestellt in Formel (V):



(V)

[0063] Weitere geeignete „A“-Gruppen in Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aromatische Gruppen, dargestellt durch Formel (VI):

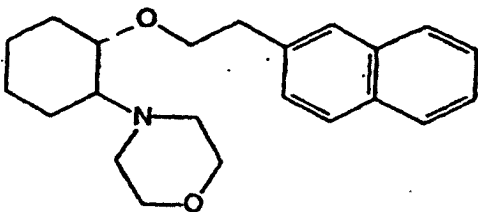


(VI)

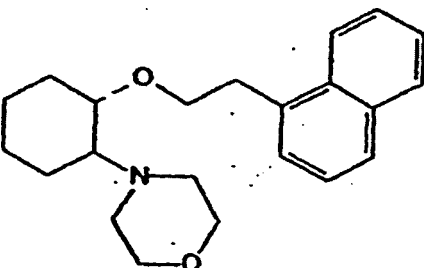
wobei R_7 , R_{10} , R_{11} und R_{12} Wasserstoff sind, R_8 und R_9 unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methansulfonamido, Methanoyloxy, Methoxycarbonyl, Nitro, Sulfamyl, Thiomethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und NH_2 , mit der Maßgabe, daß wenigstens eines von R_8 und R_9 nicht Wasserstoff ist; und Z ausgewählt ist aus O und S.

[0064] Die folgenden sind weiter bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung:

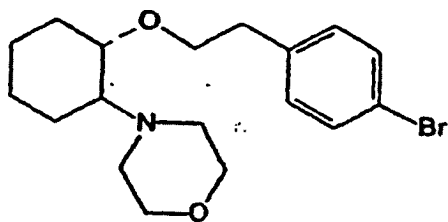
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-naphthenethoxy)]cyclohexan



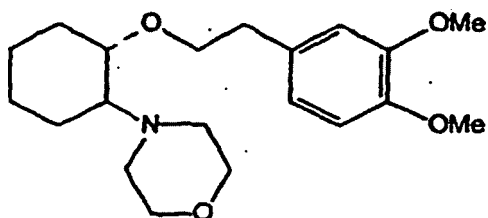
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(1-naphthenethoxy)]cyclohexan



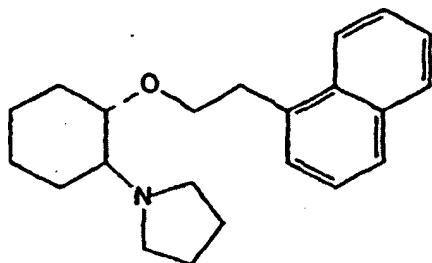
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(4-bromophenoxy)]cyclohexan



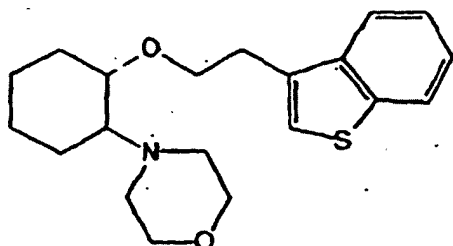
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3,4-dimethoxyphenoxy)]cyclohexan



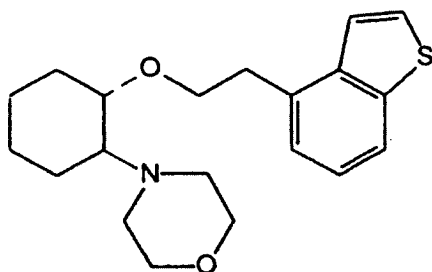
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(1-Pyrrolidinyl)-1-(1-naphthenoxy)]cyclohexan



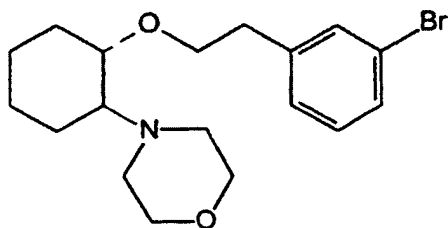
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-3-yl))]cyclohexan



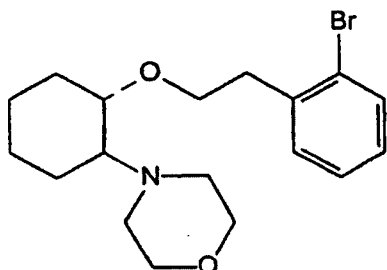
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-4-yl))]cyclohexan



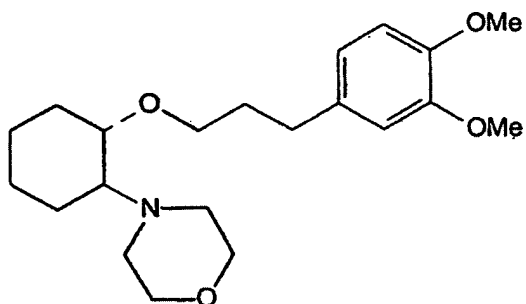
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3-bromphenethoxy)]cyclohexan



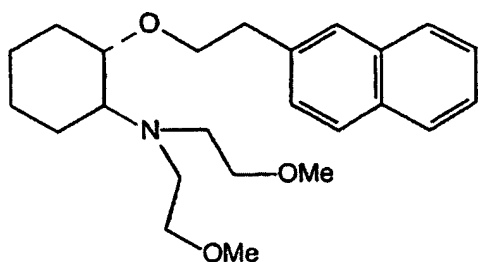
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-bromphenethoxy)]cyclohexan



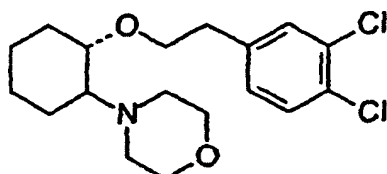
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)-propoxy)]cyclohexan



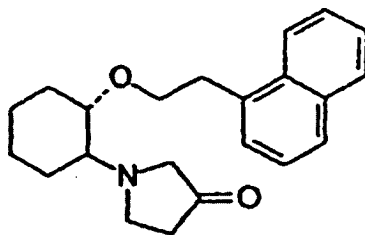
(1R,2R)/(1S,2S)-[2-[bis(2-methoxyethyl)aminy] 1-(2-naphthenethoxy)]cyclohexan



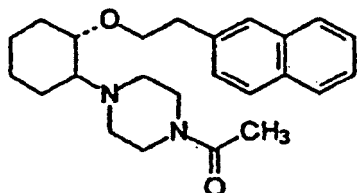
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)-1-(3,4-dichlorphenethoxy)cyclohexan



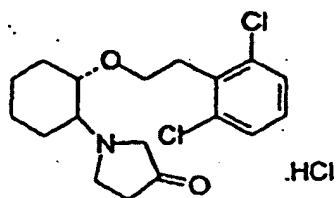
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidiny)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan



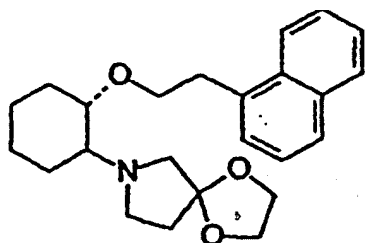
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Acetylpiperaziny)-1-(naphthenethoxy)cyclohexan



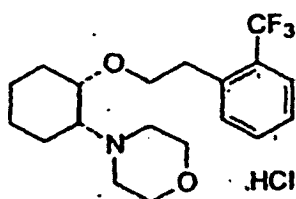
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidiny)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan



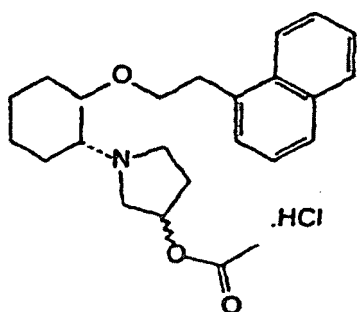
(1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl]-1-(1-naphthenethoxy)-cyclohexan



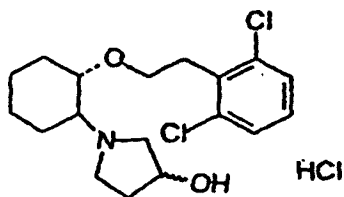
(1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-Morpholiny)-1-[(2-trifluormethyl)phenethoxy]-cyclohexan-Monohydrochlorid



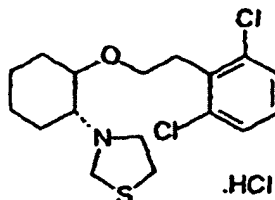
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Acetoxypyrrolidiny)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan-Monohydrochlorid



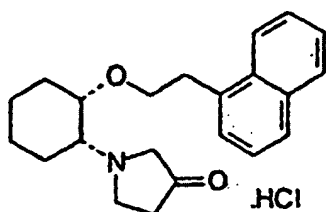
(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Hydroxypyrrolidiny)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan-Monohydrochlorid



(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Thiazolidiny)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan-Monohydrochlorid



(1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-Ketopyrrolidiny)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan-Monochlorid



Umriß des Herstellungsverfahrens für Verbindungen der Erfindung

[0065] Die Aminocyclohexyletherverbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten Amino- und Ether-Seitenketten, die in einer 1,2-Anordnung an einem Cyclohexan-Ring angeordnet sind. Demgemäß können die Amino- und Ether-Seitenketten in entweder einer cis- oder trans-Beziehung, relativ zueinander und zur Ebene des Cyclohexan-Ringes, angeordnet sein. Die vorliegende Erfindung stellt eine Synthesemethodik zur Verfügung, durch die cis- oder trans-Verbindungen hergestellt werden können.

[0066] Trans-Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in Analogie zu bekannter Synthesemethodik hergestellt werden (siehe z. B. Shanklin, Jr. et al., U.S.-Patent 5,130,309). **Fig. 1** umreißt die Herstellung einer trans-Verbindung der Erfindung, wobei diese Herstellung vollständiger in Beispiel 1 beschrieben ist. Wie in **Fig. 1** umrissen, kann die Herstellung einer trans-Verbindung der Erfindung durch Befolgen eines vierstufigen Verfahrens erreicht werden.

[0067] In einer ersten Stufe (in **Fig. 1** mit „i“) durchläuft Cyclohexenepoxid eine Ringöffnungsreaktion mit einem Amin. Siehe z. B. Szmuskovicz, U.S.-Patent 4,145,435. Obgleich die Reaktion bei Raumtemperatur eintreten kann, ist typischerweise erhöhte Temperatur bevorzugt, um die Reaktion in einem kommerziell wünschenswerten Zeitraum bis zum Abschluß zu treiben. Die Reaktion wird typischerweise in einem Lösungsmittel durchgeführt, wie etwa Wasser, und die Rückflußtemperatur des Lösungsmittels liefert eine geeignete Temperatur. Gleiche molare Mengen desamins und Cyclohexenepoxids liefern typischerweise befriedigende Ergebnisse. In jedem Fall reagiert der Amin-Stickstoff mit der Epoxidgruppe, um ein 1-Hydroxy-2-aminocyclohexan zu bilden, in dem die Hydroxy- und Amingruppen typischerweise in einer trans-Beziehung angeordnet sind. Eine breite Vielfalt von Amin-Verbindungen und substituierten Cyclohexenoxiden können in dieser allgemeinen Reaktion eingesetzt werden und **Fig. 1** veranschaulicht diese Reaktion in dem Fall, in dem das Amin Morpholin ist und das Cyclohexenoxid unsubstituiert ist. Für andere Amine oder substituierte Cyclohexenepoxide, die andere reaktive funktionelle Gruppen enthalten können, werden geeignete Schutzgruppen eingeführt, bevor Stufe i) durchgeführt wird. Geeignete Schutzgruppen sind z. B. angegeben in Greene, „Protective Groups in Organic Chemistry“, John Wiley & Sons, New York NY (1991).

[0068] In einer zweiten Stufe (in **Fig. 1** mit „ii“) wird die Hydroxygruppe, die aus dem Epoxid gewonnen wurde, in eine aktivierte Form umgewandelt. Eine „aktivierte Form“, wie hierin verwendet, bedeutet, daß die Hydroxygruppe in eine gute Abgangsgruppe umgewandelt wird. Die in **Fig. 1** veranschaulichte Ab-

gangsgruppe ist eine Mesylatgruppe und dies ist eine bevorzugte Abgangsgruppe. Die Hydroxygruppe könnte jedoch gemäß im Stand der Technik gut bekannten Verfahren in andere Abgangsgruppen umgewandelt werden. In einer typischen Reaktion wird die Aminocyclohexanolverbindung mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Base, wie etwa Triethylamin, behandelt, wie dargestellt in **Fig. 1**. Die Reaktion wird in befriedigender Weise bei etwa 0°C durchgeführt. Ein Überschuß des Methansulfonylchlorids, relativ zum Aminocyclohexanol, ist typischerweise bevorzugt, um das wertvollere Aminocyclohexanol in maximaler Weise in die aktivierte Form umzuwandeln. Für einige andere Aminocyclohexanolverbindungen könnte es notwendig sein, geeignete Schutzgruppen einzuführen, bevor Stufe ii) durchgeführt wird. Geeignete Schutzgruppen sind z. B. angegeben in Greene, „Protective Groups in Organic Chemistry“, John Wiley & Sons, New York NY (1991).

[0069] In einer dritten Stufe (in **Fig. 1** mit „iii“) bezeichnet) wird ein Alkohol mit einer starken Base umgesetzt, um ein Alkoxidsalz zu liefern. Die Umwandlung eines Alkohols in ein Alkoxid (auch bekannt als ein Alkoholat) unter Verwendung einer starken Base ist eine allgemeine Reaktion und wird mit einer breiten Vielfalt von hydroxyhaltigen Verbindungen funktionieren. In einigen Fällen kann die Alkoholverbindung weitere reaktive funktionelle Gruppen aufweisen, die wünschenswerterweise vor Kontakt des Alkohols mit starker Base geschützt werden. Geeignete Schutzgruppen sind z. B. angegeben in Greene, „Protective Groups in Organic Chemistry“, John Wiley & Sons, New York NY (1991). Solche Alkohole sind entweder kommerziell verfügbar oder können mit im Stand der Technik beschriebenen oder daraus adaptierten Verfahren erhalten werden, wobei geeignete Verfahren identifiziert werden können durch die Chemical Abstracts and Indices dafür, wie entwickelt und veröffentlicht von der American Chemical Society.

[0070] In einer vierten Stufe (in **Fig. 1** mit „iv“) bezeichnet), wird das Alkoholat aus Stufe „iii“) mit dem aktivierten Aminocyclohexanol aus Stufe „ii“) umgesetzt. So können, allgemein gesagt, Verbindungen der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, indem eine aktivierte Form des geeigneten 1,2-Aminocyclohexanols (1 mol) mit einem Alkoholat (1,25 mol) umgesetzt wird, das hergestellt ist durch Behandlung des ausgewählten Alkohols (1,25 mol) mit z. B. Natriumhydrid (1,3 mol). Das 1,2-Aminocyclohexanol (1 mol) kann aktiviert werden, indem das entsprechende Mesylat gebildet wird, in Gegenwart von Methansulfonylchlorid (1,25 mol) und Triethylamin (1,5 mol). Das Mesylat wird in einem geeigneten Lösungsmittel, wie etwa Dimethylformamid, schnell zum Alkoholat zugegeben. Die Reaktionstemperatur wird sorgfältig überwacht, um unerwünschte Nebenreaktionen, wie etwa β -Eliminierung, zu vermeiden. Im allgemeinen ist typischerweise eine Reaktionstemperatur von 80 bis 90°C für 2 Stunden geeignet, um Verbindungen der Erfindung zu bilden. Wenn die Reaktion im wesentlichen bis zum Abschluß fortgeschritten ist, wird das gewünschte Produkt aus der Reaktionsmischung mit herkömmlichen Techniken der organischen Chemie gewonnen und im allgemeinen durch Säulenchromatographie, gefolgt von Umkristallisation, gereinigt. Schutzgruppen können im geeigneten Stadium der Reaktionsabfolge entfernt werden. Geeignete Verfahren sind z. B. angegeben in Greene, „Protective Groups in Organic Chemistry“, John Wiley & Sons, New York NY (1991).

[0071] Die oben beschriebene (und in **Fig. 1** dargestellte) Reaktionsabfolge erzeugt den Aminocyclohexylether als die freie Base. Die reinen enantiomeren Formen können erhalten werden durch präparative chirale HPLC. Die freie Base kann, falls gewünscht, mit bekannten Methodiken in das Monohydrochloridsalz umgewandelt werden und anschließend, falls gewünscht, in andere Säureadditionssalze durch die Reaktion mit anorganischen oder organischen Salzen. Säureadditionssalze können auch metathetisch durch Reaktion eines Säureadditionssalzes mit einer Säure, die stärker ist als diejenige des Anions des ursprünglichen Salzes, hergestellt werden.

[0072] Cis- oder trans-Verbindungen der Erfindung können gemäß der in **Fig. 2** umrissenen Chemie hergestellt werden. Wie dargestellt in **Fig. 2**, können 1,2-Aminocyclohexanone hergestellt werden durch Swern-Oxidation der entsprechenden trans-1,2-Aminocyclohexanolverbindungen (die hergestellt werden können, wie oben beschrieben) unter Verwendung von Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid (siehe z. B. Synthesis 1980, 165). Anschließende Reduktion des Aminocyclohexanons mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid liefert eine Mischung aus cis- und trans-Aminocyclohexanolen. Die Mischung von Aminoalkoholen kann mit einer geeigneten Carbonsäure durch azeotrope Destillation in Toluol in Gegenwart einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure verestert werden, um eine diastereomere Mischung aus cis- und trans-Estern zu liefern. Die Mischung aus diastereomeren Estern kann durch präparative Chromatographie von einem Durchschnittsfachmann getrennt werden. Die razemische cis- oder trans-Ester-Zubereitung könnte dann mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Lewis-Säure zum entsprechenden razemischen cis- oder trans-Ether reduziert werden (siehe z. B. J. Org. Chem. 25, 875, 1960 und Tetrahedron 18, 953, 1962). Der razemische cis-Ether kann durch präparative chirale HPLC abgetrennt werden, wie oben für die trans-Verbindung diskutiert.

[0073] Alternativ können cis- und trans-Verbindungen der Erfindung gemäß der in **Fig. 3** umrissenen Chemie

hergestellt werden. Wie in **Fig. 3** dargestellt, kann Cyclohexenoxid mit einem Alkohol (ROH) in Gegenwart von $Mg(ClO_4)_2$ umgesetzt werden (siehe z. B., M. Chini et al., Synlett, 673–676, 1992), um 1,2-Hydroxycyclohexylether zu liefern. Oxidation mit Pyridiniumdichromat (siehe z. B., R. Oshima et al., J. Org. Chem, 50, 2613–2621, 1985) lieferte das entsprechende 1,2-Alkoxy-cyclohexanon. Anschließende reduktive Aminierung (R. F. Borch et al., J. Am. Chem. Soc., 93(12), 2897–2904, 1971) liefert eine Mischung aus cis und trans-Aminocyclohexylethern. Die Mischung aus diastereomeren Ethern kann durch Chromatographie von einem Durchschnittsfachmann getrennt werden. Der so hergestellte racemische cis- oder trans-Ether könnte dann durch klassische Umkristallisationsverfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, oder durch präparative chirale HPLC abgetrennt werden, um das individuelle Enantiomer zu liefern: trans-(1R,2R)-, trans-(1S,2S)-, cis-(1R,2S)- oder cis-(1S,2R)-Aminoether.

[0074] Die hierin beschriebenen Syntheseverfahren liefern, insbesondere wenn zusammengenommen mit dem allgemeinen Fachwissen, ausreichende Anleitung für die Durchschnittsfachleute, um die Synthese, Isolierung und Reinigung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung durchzuführen.

Zusammensetzungen und Verabreichungs

[0075] In einer weiteren Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, die eine Cyclohexylaminverbindung, wie oben beschrieben, in Vermischung oder in anderer Weise in Assoziation mit einem oder mehreren inerten Trägerstoffen, Hilfsstoffen oder Verdünnungsmitteln, sowie, falls gewünscht, fakultativen Inhaltsstoffen einschließen. Diese Zusammensetzungen sind z. B. nützlich als Teststandards, geeignete Mittel zur Herstellung von Rohmaterialladungen oder pharmazeutische Zusammensetzungen. Eine testbare Menge einer Verbindung der Erfindung ist eine Menge, die ohne weiteres mit Standardtestverfahren und -techniken, wie sie den Fachleuten gut bekannt und von diesen anerkannt sind, messbar ist. Testbare Mengen einer Verbindung der Erfindung werden im allgemeinen von etwa 0,001 Gew.-% bis etwa 75 Gew.-% des Gesamtgewichtes der Zusammensetzung variieren. Inerte Trägerstoffe schließen jedes Material ein, das sich nicht zersetzt oder in anderer Weise mit einer Verbindung der Erfindung kovalent reagiert. Beispiele für geeignete inerte Trägerstoffe sind Wasser; wässrige Puffer, wie etwa diejenigen, die im allgemeinen bei Hochleistungsflüssigkeitschromatographie(HPLC)-Analyse nützlich sind; organische Lösungsmittel, wie etwa Acetonitril, Ethylacetat, Hexan und dergleichen (die geeignet sind zur Verwendung in in-vitro-Diagnostika oder -Tests, aber typischerweise nicht geeignet sind zur Verabreichung an ein warmblütiges Tier); und pharmazeutisch annehmbare Trägerstoffe, wie etwa physiologische Kochsalzlösung.

[0076] Somit stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische oder veterinärmedizinische Zusammensetzung (im weiteren einfach als eine pharmazeutische Zusammensetzung bezeichnet) zur Verfügung, die eine Cyclohexylaminverbindung, wie oben beschrieben, in Vermischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Hilfsstoff oder Verdünnungsmittel enthält. Die Erfindung stellt weiter eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine wirksame Menge einer Cyclohexylaminverbindung, wie oben beschrieben, in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff enthält.

[0077] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in jeder Form vorliegen, die ermöglicht, daß die Zusammensetzung einem Patienten verabreicht werden kann. Zum Beispiel kann die Zusammensetzung in der Form eines Feststoffes, einer Flüssigkeit oder eines Gases (Aerosol) vorliegen. Typische Verabreichungswege schließen, ohne Beschränkung, oral, topisch, parenteral, sublingual, rektal, vaginal und intranasal ein. Der Begriff parenteral, wie hierin verwendet, schließt subkutane Injektionen, intravenös, intramuskulär, epidural, intrasternale Injektion oder Infusionstechniken ein. Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung werden so formuliert, daß ermöglicht wird, daß die aktiven Inhaltsstoffe, die darin enthalten sind, bei Verabreichung der Zusammensetzung an einen Patienten biologisch verfügbar sind. Zusammensetzungen, die einem Patienten verabreicht werden, nehmen die Form einer oder mehrerer Dosisseinheiten ein, wobei z. B. eine Tablette, eine Kapsel oder ein Cachet eine Einzeldosisseinheit sein kann und ein Behälter mit Cyclohexylaminverbindung in Aerosolform eine Mehrzahl von Dosisseinheiten enthalten kann.

[0078] Zur Herstellung der pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendete Materialien sollten pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen ungiftig sein. Die erfinderischen Zusammensetzungen können eine oder mehrere Verbindungen (aktive Inhaltsstoffe) einschließen, die für einen bestimmten erwünschten Effekt bekannt sind. Epinephrin kann z. B. mit einer Aminocyclohexyletherverbindung der Erfindung kombiniert werden, um eine Zusammensetzung zu liefern, die nützlich ist, um Lokalanästhesie zu induzieren. Es wird für die Durchschnittsfachleute deutlich sein, daß die optimale Dosierung des (der) aktiven Inhaltsstoffes(e) in der pharmazeutischen Zusammensetzung von einer Vielzahl von Faktoren abhängen wird. Relevante Faktoren schließen, ohne Beschränkung, den Typ des Patienten (z. B. menschlich), die bestimmte Form des aktiven In-

haltsstoffes, die Art und Weise der Verabreichung und die eingesetzte Zusammensetzung ein.

[0079] Im allgemeinen schließt die pharmazeutische Zusammensetzung eine Cyclohexylaminverbindung, wie hierin beschrieben, in Vermischung mit einem oder mehreren Trägerstoffen ein. Der (Die) Trägerstoff(e) kann (können) teilchenförmig sein, so daß die Zusammensetzungen z. B. in Tabletten- oder Pulverform vorliegen. Der (Die) Trägerstoff(e) kann (können) flüssig sein, wobei die Zusammensetzungen z. B. ein oraler Sirup oder eine injizierbare Flüssigkeit sind. Zusätzlich kann (können) der (die) Trägerstoff(e) gasförmig sein, um eine Aerosolzusammensetzung bereitzustellen, die für z. B. in Inhalationsverabreichung nützlich ist.

[0080] Wenn für orale Verabreichung gedacht, liegt die Zusammensetzung vorzugsweise in entweder fester oder flüssiger Form vor, wobei halb feste, halbflüssige, Suspensions- und Gelformen in die Formen einbezogen sind, die hierin als entweder fest oder flüssig angesehen werden.

[0081] Als eine feste Zusammensetzung für orale Verabreichung kann die Zusammensetzung zu einer Pulver-, Granülen-, verpreßten Tabletten-, Pillen-, Kapsel-, Cachet-, Kaugummi-, Oblaten-, Pastillen- oder ähnlichen Form formuliert werden. Solch eine feste Zusammensetzung wird typischerweise ein oder mehrere inerte Verdünnungsmittel oder essbare Trägerstoffe enthalten. Zusätzlich können ein oder mehrere der folgenden Adjuvantien vorhanden sein: Bindemittel, wie etwa Siruppe, Akaziengummi, Sorbitol, Polyvinylpyrrolidon, Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, mikrokristalline Cellulose, Tragacanthgummi oder Gelatine und Mischungen davon; Hilfsstoffe, wie etwa Stärke, Lactose oder Dextrine; Desintegrationsmittel, wie etwa Alginsäure, Natriumalginat, Primogel, Maisstärke und dergleichen; Gleitmittel, wie etwa Magnesiumstearat oder Sterotex; Füllstoffe, wie etwa Lactose, Mannitole, Stärke, Calciumphosphat, Sorbitol, Methylcellulose und Mischungen davon; Gleitmittel, wie etwa Magnesiumstearat, hochmolekulare Polymere, wie etwa Polyethylenglykol, hochmolekulare Fettsäuren wie etwa Stearinsäure, Kieselsäure, Benetzungsmittel, wie etwa Natriumlaurylsulfat, Gleitmittel, wie etwa kolloidales Siliciumdioxid; Süßungsmittel, wie etwa Saccharose oder Saccharin, ein Geschmacksstoff, wie etwa Pfefferminz, Methylsalicylat oder Orangenaroma, und ein Färbemittel.

[0082] Wenn die Zusammensetzung in der Form einer Kapsel vorliegt, z. B. einer Gelatinekapsel, kann sie, zusätzlich zu Materialien des obigen Typs, einen flüssigen Trägerstoff enthalten, wie etwa Polyethylenglykol oder ein Fettöl.

[0083] Die Zusammensetzung kann in der Form einer Flüssigkeit vorliegen, z. B. ein Elixier, Sirup, Lösung; wässrige oder ölige Emulsion oder Suspension oder sogar trockene Pulver, die mit Wasser und/oder anderen flüssigen Medien vor dem Gebrauch rekonstituiert werden können. Die Flüssigkeit kann für orale Verabreichung oder für Zuführung durch Injektion, als zwei Beispiele, vorliegen. Wenn für orale Verabreichung gedacht, enthalten bevorzugte Zusammensetzungen, zusätzlich zu den vorliegenden Verbindungen, einen oder mehrere aus einem Süßungsmittel, Verdickungsmittel, Konservierungsstoff (z. B. Alkyl-p-hydroxybenzoat), Farbstoff/Färbemittel und Geschmacksverstärker (Geschmacksstoff). In einer zur Verabreichung durch Injektion gedachten Zusammensetzung können eines oder mehrere aus einem Tensid, Konservierungsstoff (z. B. Alkyl-p-hydroxybenzoat), Benetzungsmittel, Dispersionsmittel, Suspensionsmittel (z. B. Sorbitol, Glucose oder andere Zuckersiruppe), Puffer, Stabilisator und isotenisches Mittel eingeschlossen sein. Der Emulgator kann aus Lecithin oder Sorbitolmonooleat ausgewählt werden.

[0084] Die flüssigen pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung, seien sie Lösungen, Suspensionen oder eine andere ähnliche Form, können eines oder mehrere der folgenden Adjuvantien einschließen: sterile Verdünnungsmittel, wie etwa Wasser für Injektion, Kochsalzlösung, vorzugsweise physiologische Kochsalzlösung, Ringer-Lösung, isotenisches Natriumchlorid, fixierte Öle, wie etwa synthetische Mono- oder Diglyceride, die als das Lösungsmittel oder Suspensionsmedium dienen können, Polyethylenglykole, Glycerin, Propylenglykol oder andere Lösungsmittel; antibakterielle Mittel, wie etwa Benzylalkohol oder Methylparaben; Antioxidationsmittel, wie etwa Ascorbinsäure oder Natriumbisulfid; Chelatbildner, wie etwa Ethylendiamintetraessigsäure; Puffer, wie etwa Acetate, Citrate oder Phosphate, und Mittel zur Einstellung der Tonizität, wie etwa Natriumchlorid oder Dextrose. Die parenterale Zubereitung kann in Ampullen, Einwegspritzen oder Mehrfachdosisfläschchen, hergestellt aus Glas oder Kunststoff, eingeschlossen sein.

[0085] Physiologische Kochsalzlösung ist ein bevorzugtes Adjuvans. Eine injizierbare pharmazeutische Zusammensetzung ist vorzugsweise steril.

[0086] Eine für entweder parenterale oder orale Verabreichung gedachte flüssige Zusammensetzung sollte eine solche Menge der erfinderischen Zusammensetzung enthalten, daß eine geeignete Dosis erreicht wird. Typischerweise ist diese Menge wenigstens 0,01% einer Verbindung der Erfindung in der Zusammensetzung.

Wenn für orale Verabreichung gedacht, kann diese Menge so variiert werden, daß sie zwischen 0,1 und etwa 70 Gew.-% der Zusammensetzung liegt. Bevorzugte orale Zusammensetzungen enthalten zwischen etwa 4% und etwa 50% der aktiven Cyclohexylaminverbindung. Bevorzugte Zusammensetzungen und Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung werden so hergestellt, daß eine parenterale Dosiseneinheit zwischen 0,01 bis 10 Gew.% aktive Verbindung enthält.

[0087] Die pharmazeutische Zusammensetzung kann für topische Verabreichung gedacht sein, wobei in diesem Falle der Trägerstoff geeigneterweise eine Lösungs-, Emulsions-, Salben-, Creme oder Gelgrundlage umfassen kann. Die Grundlage kann z. B. eines oder mehrere der folgenden umfassen: Petrolatum, Lanolin, Polyethylenglykole, Bienenwachs, Mineralöl, Verdünnungsmittel, wie etwa Wasser und Alkohol, und Emulgatoren und Stabilisatoren. Verdickungsmittel können in einer pharmazeutischen Zusammensetzung für topische Verabreichung vorhanden sein. Falls für transdermale Verabreichung gedacht, kann die Zusammensetzung einen transdermalen Patch oder eine Iontophorese-Einrichtung einschließen. Topische Formulierungen können eine Konzentration der erfinderischen Verbindung von etwa 0,1 bis etwa 25% w/v (Gewicht pro Volumeneinheit) enthalten.

[0088] Die Zusammensetzung kann für rektale Verabreichung in der Form z. B. eines Suppositoriums, das im Rektum schmelzen und den Wirkstoff freisetzen wird, gedacht sein. Die Zusammensetzung für rektale Verabreichung kann eine ölhaltige Grundlage als einen geeigneten, nicht-irritierenden Hilfsstoff enthalten. Solche Grundlagen, schließen, ohne Beschränkung, Lanolin, Kakaobutter und Polyethylenglykol ein. Niedrigschmelzende Wachse sind zur Herstellung eines Suppositoriums bevorzugt, wobei Mischungen aus Fettsäureglyceriden und/oder Kakaobutter geeignete Wachse sind. Die Wachse können geschmolzen werden und die Cyclohexylaminverbindung wird durch Rühren homogen darin dispergiert. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in geeignete Formen entsprechender Größe gegossen, abkühlen und dadurch festwerden gelassen.

[0089] Die Zusammensetzung kann verschiedene Materialien einschließen, die die physikalische Form einer festen oder flüssigen Dosiseneinheit modifizieren. Die Zusammensetzung kann z. B. Materialien einschließen, die einen Überzugsmantel um die aktiven Inhaltsstoffe bilden. Die Materialien, die den Überzugsmantel bilden, sind typischerweise inert und können z. B. ausgewählt werden aus Zucker, Schellack und anderen magensaft-resistenten Überzugsmitteln. Alternativ können die aktiven Inhaltsstoffe in einer Gelatine kapsel oder einem Cachet eingeschlossen werden.

[0090] Die Zusammensetzung in fester oder flüssiger Form kann ein Mittel einschließen, das sich an die Cyclohexylaminverbindung bindet und dadurch die Zuführung der aktiven Komponenten unterstützt. Geeignete Mittel, die in dieser Eigenschaft wirken können, schließen einen monoklonalen oder polyklonalen Antikörper, ein Protein oder ein Liposom ein.

[0091] Die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann aus gasförmigen Dosiseneinheiten bestehen, z. B. kann sie in der Form eines Aerosols vorliegen. Der Begriff Aerosol wird verwendet, um eine Vielzahl von Systemen zu bezeichnen, die von denjenigen mit kolloidaler Natur bis zu Systemen reichen, die aus unter Druck stehenden Verpackungen bestehen. Zuführung kann über ein verflüssigtes oder komprimiertes Gas oder durch ein geeignetes Pumpsystem, das die aktiven Inhaltsstoffe abgibt, erfolgen. Aerosole von Verbindungen der Erfindung können in einphasigen, zweiphasigen oder dreiphasigen Systemen zugeführt werden, um den (die) aktiven Inhaltsstoffe(zu)zuführen. Zuführung des Aerosols schließt den notwendigen Behälter, Aktivator, Ventile, Unterbehälter und dergleichen ein, die zusammen ein Kit bilden. Bevorzugte Aerosole können von einem Fachmann ohne unzumutbare Experimente bestimmt werden.

[0092] Ob in fester, flüssiger oder gasförmiger Form, die pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann ein oder mehrere bekannte pharmakologische Mittel enthalten, die in Verfahren verwendet werden, um Ionenkanalaktivität in einem warmblütigen Tier zu modulieren oder Ionenkanalaktivität in vitro zu modulieren, oder bei der Behandlung von Arrhythmie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Konvulsion, epileptischen Spasmen, Depression, Angstzustand, Schizophrenie, Parkinson-Krankheit, Atemwegsstörungen, zystischer Fibrose, Asthma, Husten, Entzündung, Arthritis, Allergien, Magen-Darm-Störungen, Harninkontinenz, Reizkolon, kardiovaskuläre Krankheiten, zerebralen oder myokardialen Ischämien, Bluthochdruck, Lang-QT-Syndrom, Schlaganfall, Migräne, Augenkrankheiten, Diabetes mellitus, Myopathien, Becker-Myotonie, Myasthenia gravis, Paramyotonia congenita, maligner Hyperthermie, hyperkaliämischer periodischer Paralyse, Thomsen-Myotonie, Autoimmunstörungen, Transplantatabstoßung bei Organtransplantationen oder Knochenmarkstransplantation, Herzversagen, niedrigem Blutdruck, Alzheimer-Krankheit und anderen mentalen Störungen und Alopezie verwendet werden. Weitere Mittel, von denen bekannt ist, daß sie eine Verstärkung der Libido, lokale Analgesie oder Anästhesie bewirken, können mit Verbindungen der vorliegenden

Erfindung kombiniert werden.

[0093] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können mit in der pharmazeutischen Kunst bekannter Methodik hergestellt werden. Die Aminocyclohexylverbindungen der Erfindung können in der Form eines Solvates in einem pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmittel, wie etwa Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung, vorliegen. Alternativ können die Verbindungen in der Form der freien Base oder in der Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, wie etwa des Hydrochlorids, Sulfats, Phosphats, Citrats, Fumarats, Methansulfonats, Acetats, Tartrats, Maleats, Lactats, Mandelats, Salicylats, Succinats und anderer im Stand der Technik bekannter Salze, vorliegen. Das geeignete Salz würde so ausgewählt werden, daß die biologische Verfügbarkeit oder Stabilität der Verbindung für die angemessenen Einsatzart erhöht wird (z. B. orale oder parenterale Verabreichungswege).

[0094] Eine Zusammensetzung, die zur Verabreichung durch Injektion gedacht ist, kann hergestellt werden, indem die Cyclohexylaminverbindung mit Wasser und vorzugsweise Pufferungsmittel zusammengebracht wird, um eine Lösung zu bilden. Das Wasser ist vorzugsweise steriles, pyrogenfreies Wasser. Ein Tensid kann zugesetzt werden, um die Bildung einer homogenen Lösung oder Suspension zu erleichtern. Tenside sind Verbindungen, die nicht-kovalent mit der Cyclohexylaminverbindung wechselwirken, um die Lösung oder homogene Suspension der Cyclohexylaminverbindung im wässrigen Zuführungssystem zu erleichtern. Tenside sind wünschenswerterweise in wässrigen Zusammensetzungen der Erfindung vorhanden, weil die Cyclohexylaminverbindungen der vorliegenden Erfindung typischerweise hydrophob sind. Andere Trägerstoffe für Injektion schließen, ohne Beschränkung, steriles peroxidfreies Ethyloleat, dehydratisierte Alkohole, Propylenglykole sowie Mischungen davon ein.

[0095] Geeignete pharmazeutische Adjuvantien für Injektionslösungen schließen Stabilisierungsmittel, Löslichmacher, Puffer und Viskositätsregulatoren ein. Beispiele für diese Adjuvantien schließen Ethanol, Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA), Tartrat-Puffer, Citrat-Puffer und hochmolekulare Polyethylenoxid-Viskositätsregulatoren ein. Diese pharmazeutischen Formulierungen können intramuskulär, epidural, intraperitoneal oder intravenös injiziert werden.

Pharmakologische Tests

[0096] Wie oben angegeben, stellt die vorliegende Erfindung die Nutzung der oben beschriebenen Verbindungen in in-vitro- und in-vivo-Methoden bereit. In einer Ausführungsform werden Ionenkanäle, wie etwa kardiale Natriumkanäle, in vitro oder in vivo blockiert.

[0097] Ionenkanäle sind ubiquitäre Membranproteine in den Zellen warmblütiger Tiere, wie etwa Säuger. Ihre kritische physiologische Rolle schließt die Kontrolle des elektrischen Potentials über die Membran, Ausgleich von Ionen- und Fluid-Gleichgewicht, Erleichterung neuromuskulärer und neuronaler Transmission, schnelle Transmembran-Signaltransduktion und Regulation von Sekretion und Kontraktilität ein.

[0098] Demgemäß werden Verbindungen, die die Aktivität oder Funktion der geeigneten Ionenkanäle modulieren können, nützlich sein bei der Behandlung oder Verhinderung einer Vielzahl von Erkrankungen oder Störungen, die durch Defekte oder inadäquate Funktion der Ionenkanäle hervorgerufen werden. Es ist festgestellt worden, daß die Verbindungen der Erfindung signifikante Aktivität bei der Modulation von Ionenkanalaktivität sowohl in vivo als auch in vitro haben.

[0099] Somit stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustandes in einem warmblütigen Tier zur Verfügung, das an der Erkrankung oder dem Zustand leidet oder diese bzw. diesen aufweist, und/oder zur Verhinderung des Auftretens einer Erkrankung oder eines Zustandes in einem warmblütigen Tier, wobei eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung von Formel (I), oder einer Zusammensetzung, die eine Verbindung von Formel (I) enthält, einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, verabreicht wird. Die Erkrankungen und Zustände, auf die die Verbindungen, Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung angewendet werden können, sind wie folgt: Arrhythmie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Konvulsion, epileptischen Spasmen, Depression, Angstzustand, Schizophrenie, Parkinson-Krankheit, Atemwegsstörungen, zystischer Fibrose, Asthma, Husten, Entzündung, Arthritis, Allergien, Magen-Darm-Störungen, Harninkontinenz, Reizkolon, kardiovaskulären Erkrankungen, zerebralen oder myokardialen Ischämien, Bluthochdruck, Lang-QT-Syndrom, Schlaganfall, Migräne, Augenerkrankungen, Diabetes mellitus, Myopathien, Becker-Myotonie, Myasthenia gravis, Paramyotonia congenita, maligner Hyperthermie, hyperkaliämischer Paralyse, Thomsen-Myotonia, Autoimmunstörungen, Transplantatabstoßung bei Organtransplantationen oder Knochenmarktransplantation, Herzversagen, niedrigem Blutdruck, Alzheimer-Krank-

heit und anderen mentalen Erkrankungen und Alopezie verwendet.

[0100] Überdies stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Erzeugung lokaler Analgesie oder Anästhesie in einem warmblütigen Tier zur Verfügung, welches das Verabreichen einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel (I) oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung von Formel (I) enthält, an ein warmblütiges Tier, das dieser bedarf, einschließt. Diese Verfahren können verwendet werden, um die Schmerzempfindung in einem warmblütigen Tier zu lindern oder dieser vorzubeugen.

[0101] Überdies stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verfügung, bei dem ein Präparat, das Ionenkanäle enthält, mit einer wirksamen Menge einer Aminocyclohexyletherverbindung der Erfindung in Kontakt gebracht wird oder einem warmblütigen Tier (z. B. einem Säuger, wie etwa einem Menschen) diese verabreicht wird. Geeignete Präparate, die kardiale Natriumkanäle enthalten, schließen Zellen ein, die aus Herzwewebe isoliert sind, sowie kultivierte Zelllinien. Der Schritt des Inkontaktbringens schließt z. B. die Inkubation von Ionenkanälen mit einer Verbindung unter Bedingungen und für einen Zeitraum, die ausreichend sind, um Modulation der Aktivität der Kanäle durch die Verbindung zu erlauben, ein.

[0102] In einer weiteren Ausführungsform werden die oben beschriebenen Verbindungen zur Behandlung von Arrhythmie zur Verfügung gestellt. Wie hierin verwendet, bezieht sich „Behandeln von Arrhythmie“ auf sowohl Therapie von Arrhythmie als auch Verhinderung von Arrhythmien, die in einem Herz auftreten, das für Arrhythmien anfällig ist. Eine wirksame Menge einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird verwendet, um Arrhythmie in einem warmblütigen Tier, wie etwa einem Menschen, zu behandeln. Verfahren zur Verabreichung wirksamer Mengen antiarrhythmischer Mittel sind im Stand der Technik gut bekannt und schließen die Verabreichung einer oralen oder parenteralen Dosisform ein. Solche Dosisformen schließen parenterale Dosisformen ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Solche Dosisformen schließen parenterale Lösungen, Tabletten, Kapseln, Implantate mit verzögerter Freisetzung und transdermale Abgabesysteme ein, sind aber nicht hierauf beschränkt. Im allgemeinen ist orale oder intravenöse Verabreichung bevorzugt. Die Dosismenge und -häufigkeit werden so ausgewählt, daß ein wirksamer Spiegel des Mittels ohne schädliche Effekte geschaffen wird. Er wird im allgemeinen von einer Dosis von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg/Tag reichen und typischerweise von etwa 0,1 bis 10 mg/kg, wenn oral oder intravenös für antiarrhythmische Wirkung verabreicht.

[0103] Die Verabreichung von Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit der Verabreichung anderer Mittel durchgeführt werden. Es kann z. B. gewünscht sein, einen Opioid-Antagonisten, wie etwa Naloxon, zu verabreichen, wenn eine Verbindung Opioid-Aktivität zeigt, wo solche Aktivität nicht gewünscht sein könnte. Das Naloxon kann Opioid-Aktivität der verabreichten Verbindung ohne nachteilige Interferenz mit der antiarrhythmischen Aktivität antagonisieren. Als ein weiteres Beispiel kann eine Aminocyclohexyletherverbindung der Erfindung zusammen mit Epinephrin verabreicht werden, um Lokalanästhesie einzuschließen.

[0104] Um zu bestimmen, ob eine Verbindung eine gewünschte pharmakologische Aktivität mit der vorliegenden Erfindung hat, wird sie einer Reihe von Tests unterzogen. Der genaue einzusetzende Test wird von der interessierenden physiologischen Reaktion abhängen. Die veröffentlichte Literatur enthält zahlreiche Protokolle zum Testen der Wirksamkeit eines potentiellen therapeutischen Mittels und diese Protokolle können mit den vorliegenden Verbindungen und Zusammensetzungen eingesetzt werden.

[0105] Zum Beispiel kann, im Zusammenhang mit der Behandlung oder Verhinderung von Arrhythmie, eine Reihe von vier Tests durchgeführt werden. Im ersten dieser Tests wird eine Verbindung der vorliegenden Erfindung als ansteigende (Verdopplung mit jeder Dosis) intravenöse Boli alle acht Minuten einer mit Pentobarbital anästhesierten Ratte gegeben. Die Wirkungen der Verbindungen auf Blutdruck, Herzrate und das ECG werden 30 Sekunden, 1, 2, 4 und 8 Minuten nach jeder Dosis gemessen. Ansteigende Dosen werden gegeben, bis das Tier stirbt. Der Grund für den Tod wird als entweder atemwegs- oder herzbedingt identifiziert. Dieser Test gibt einen Hinweis darauf, ob die Verbindung die Aktivität von Natriumkanälen und/oder Kaliumkanälen moduliert, und gibt zusätzlich Informationen über akute Toxizität. Die Indizes der Natriumkanal-Blockade sind steigendes P-R-Intervall und QRS-Verbreiterung des ECGs. Kaliumkanal-Blockade führt zu Q-T-Intervallverlängerung des ECGs.

[0106] Ein zweiter Test umfaßt die Verabreichung einer Verbindung als einer Infusion an mit Pentobarbital anästhesierte Ratten, bei denen die linke Herzkammer einer elektrischen Quadratwellenstimulation unterzogen wird, durchgeführt gemäß einem voreingestellten Protokoll, das unten detaillierter beschrieben ist. Dieses Protokoll schließt die Bestimmung von Schwellenwerten für die Induktion von Extrasystolen und Herzkammerflim-

mern ein. Zusätzlich werden die Wirkungen auf elektrische Unempfindlichkeit mit einer Einzelextraschlagtechnik bestimmt. Zusätzlich werden die Wirkungen auf Blutdruck, Herzrate und das ECG aufgezeichnet. In diesem Test erzeugen Natriumkanal-Blocker die aus dem ersten Test erwarteten ECG-Veränderungen. Zusätzlich erhöhen Natriumkanal-Blocker auch die Schwellenwerte für die Induktion von Extrasystolen und Herzkammerflimmern. Kaliumkanal-Blockade wird angezeigt durch ansteigende Unempfindlichkeit und Verbreiterung der Q-T-Intervalle des ECGs.

[0107] Ein dritter Test umfaßt die Einwirkung von ansteigenden Konzentrationen einer Verbindung auf isolierte Rattenherzen. Herzkammerdrücke, Herzrate, Leitungsgeschwindigkeit und ECG werden im isolierten Herz in Gegenwart variierender Konzentrationen der Verbindung aufgezeichnet. Der Test liefert Belege für direkte toxische Wirkungen auf das Myokard. Zusätzlich können Selektivität, Potenz und Wirksamkeit der Wirkung einer Verbindung unter Bedingungen, die Ischämie simulieren, festgestellt werden. Von Konzentrationen, die sich in diesem Test als wirksam erweisen, wird erwartet, daß sie in den elektrophysiologischen Studien wirksam sind.

[0108] Ein vierter Test ist eine Abschätzung der antiarrhythmischen Aktivität einer Verbindung gegen die Arrhythmien, die durch Herzkranzarterienokklusion in anästhesierten Ratten induziert werden. Es wird erwartet, daß eine gute arrhythmische Verbindung antiarrhythmische Aktivität bei Dosen haben wird, die unter normalen Bedingungen minimale Wirkungen auf entweder das ECG, den Blutdruck oder die Herzrate haben.

[0109] Alle vorstehenden Tests werden unter Verwendung von Rattengewebe durchgeführt. Um sicherzustellen, daß eine Verbindung nicht Wirkungen hat, die nur spezifisch für Rattengewebe sind, werden weitere Experimente an Hunden und Primaten durchgeführt. Um mögliche Natriumkanal- und Kaliumkanal-Blockierungswirkung in vivo bei Hunden zu bestimmen, wird eine Verbindung auf Wirkungen auf das ECG, die ventrikuläre epikardiale Leitungsgeschwindigkeit und Reaktionen auf elektrische Stimulation getestet. Ein anästhesierter Hund wird einem Verfahren mit offener Brust unterzogen, um das linke Herzkammerepikard freizulegen. Nachdem das Perikard aus dem Herzen entfernt ist, wird eine Aufzeichnungs-/Stimulationselektrode auf die Epikardoberfläche der linken Herzkammer genäht. Unter Verwendung dieser Anordnung und geeigneter Stimulationsprotokolle können Leitungsgeschwindigkeit über das Perikard sowie Ansprechen auf elektrische Stimulation bestimmt werden. Diese Information, gekoppelt mit Messungen des ECGs, ermöglicht es einem zu bestimmen, ob Natrium- und/oder Kaliumkanal-Blockade auftritt. Wie im ersten Test an Ratten wird die Verbindung als eine Reihe von ansteigenden Bolusdosen gegeben. Gleichzeitig werden mögliche toxische Wirkungen einer Verbindung auf das kardiovaskuläre System des Hundes bestimmt.

[0110] Die Wirkungen einer Verbindung auf das ECG und Reaktionen auf elektrische Stimulation werden auch bei intakten, mit Halothan anästhesierten Pavianen (*Papio anubis*) bestimmt. Bei diesem Versuchsaufbau werden eine Blutdruckkanüle und ECG-Elektroden in geeigneter Weise in einem anästhesierten Pavianen platziert. Zusätzlich wird eine Stimulationselektrode in der rechten Herzkammer platziert, zusammen mit einer Elektrode mit monophasischem Wirkungspotential. Wie in den oben beschriebenen Tests zeigen ECG und elektrische Stimulationsreaktion auf eine Verbindung das mögliche Vorhandensein von Natriumund/oder Kaliumkanal-Blockade. Das monophasische Wirkungspotential zeigt auch, ob eine Verbindung das Wirkungspotential verbreitert, eine Wirkung, die von einem Kaliumkanal-Blocker erwartet wird.

[0111] Als ein weiteres Beispiel kann der folgende Test, im Zusammenhang mit der Medikation oder Verhinderung der Schmerzempfindung, durchgeführt werden. Um die Wirkungen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung auf die Reaktion eines Tieres auf eine scharfe Schmerzempfindung zu bestimmen, werden die Wirkungen eines leichten Stiches mit einer 7,5 g ausgewogenen Spritze, ausgestattet mit einer 23 G-Nadel, angewendet auf dem rasierten Rücken eines Meerschweinchens (*Cavia porcellus*), im Anschluß an subkutane Verabreichung ausreichender (50 µl, 10 mg/ml) Lösung in Salzlösung, um eine sichtbare Blase auf der Haut zu erzeugen, bestimmt. Jeder Test wurde durchgeführt auf der zentralen Fläche der Blase und ebenfalls auf ihrer Peripherie, um auf Diffusion der Testlösung vom Verabreichungspunkt zu überprüfen. Wenn das Testtier in Reaktion auf den Stimulus ein Zurückzucken erzeugt, zeigt dies das Fehlen einer Blockade der Schmerzempfindung. Tests wurden in Intervallen für bis zu vier Stunden nach Verabreichung durchgeführt. Die Stellen der Blasenbildung wurden nach 24 Stunden untersucht und zeigten keine Hautabnormitäten als Folge der lokalen Verabreichung von Testsubstanzen oder von Salzlösung, als dem zur Herstellung der Testlösung verwendeten Vehikel.

Weitere Zusammensetzungen

[0112] Die vorliegende Erfindung stellt auch Kits zur Verfügung, die eine pharmazeutische Zusammensetzung

zung enthalten, die eine oder mehrere Verbindungen der obigen Formeln einschließt. Der Kit schließt auch Anweisungen für die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung zur Modulation der Aktivität von Ionenkanälen, zur Behandlung von Arrhythmie oder zur Erzeugung von lokaler Analgesie und/oder Anästhesie und für die anderen hierin offenbarten Anwendungen ein. Vorzugsweise wird eine kommerzielle Packung eine oder mehrere Dosiseinheiten der pharmazeutischen Zusammensetzung enthalten. Zum Beispiel könnte solch eine Dosiseinheit eine ausreichende Menge zur Herstellung einer intravenösen Injektion sein. Es wird für die Durchschnittsfachleute offensichtlich sein, daß Verbindungen, die licht- und/oder luftempfindlich sind, spezielle Verpackung und/oder Formulierung erfordern könnten. Verpackung kann z. B. verwendet werden, die undurchsichtig gegenüber Licht und/oder abgedichtet gegen Kontakt mit Umgebungsluft und/oder mit geeigneten Beschichtungen oder Hilfsstoffen formuliert ist.

[0113] Die folgenden Beispiele werden zur Veranschaulichung und nicht zur Beschränkung angeboten. In den Beispielen, und sofern nicht anders spezifiziert, wurden Ausgangsmaterialien von gut bekannten kommerziellen Lieferanten erhalten, z. B. Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), und waren von Standardqualität und -reinheit. „Ether“ und „Ethylether“ beziehen sich jeweils auf Diethylether; „h“ bezieht sich auf Stunden; „min“ bezieht sich auf Minuten; „GC“ bezieht sich auf Gaschromatographie; „v/v“ bezieht sich auf Volumen pro Volumen; und Verhältnisse sind Gewichtsverhältnisse, sofern nicht anders angegeben.

BEISPIELE

BEISPIEL 1

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLINYL)-1(2-NAPHTHENETHOXY)]CYCLOHEXAN-MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 1)

(i) Morpholin (5 ml, 57 mmol), Cyclohexenoxid (5,8 ml, 57 mmol) und Wasser (3 ml) wurden für 1,5 h unter Rückfluß gekocht. GC-Analyse zeigte, daß die Reaktion abgeschlossen war. Die abgekühlte Mischung wurde zwischen gesättigter NaOH-Lösung (50 ml) und Ether (75 ml) aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ether (30 ml) rückgespült und die vereinigten Etherschichten wurden über Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wurde in Vakuum entfernt, um ein gelbes Öl zurückzulassen (9,83 g). Das rohe Produkt(±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol wurde durch Vakuumdestillation (Sdp. 75–80°C bei vollem Vakuum) gereinigt, um eine klare Flüssigkeit (8,7 g) zu ergeben. Ausbeute 82,5%.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (6,0 g, 32,4 mmol) und Triethylamin (6,8 ml, 48 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (3,10 ml, 40 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 10 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 4 Stunden. Die Dichlormethan-Mischung wurde mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 8,5 g (100% Ausbeute) des rohen Mesylats zu liefern.

(iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 20 ml), (1,24 g, 51,6 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von 2-Naphthenethanol (6,8 g, 40 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und, als die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt wurde, begann sie zu gelieren. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell über Kanüle zur Alkoholataufschlammung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 80°C erhitzt und anschließend die Temperatur auf 40°C verringert. Die resultierende gelbe Lösung wurde in Eiswasser (1.500 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (500 ml) rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 13,4 g eines bernsteinfarbenen Öls, das in Wasser (150 ml) gelöst wurde, und der pH der Lösung wurde mit wässriger 1 M HCl auf pH 2 eingestellt. Die saure wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert und anschließend mit 50% wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 basisch gemacht. Die basische wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 7,16 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das rohe Produkt wurde mit Chromatographie auf Silicagel 60 (70–230 mesh) mit einer Mischung aus Ethylacetat-Chloroform (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um 4,37 g der reinen freien Base zu liefern. Das Produkt wurde in Ethylether (80 ml) gelöst und durch Zugabe von gesättigter HCl-Lösung in Ethylether (80 ml) in das Monochloridsalz überführt. Ein Öl trat aus der Lösung aus, das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und

der Rückstand in der minimalen Menge von warmem Ethylalkohol gelöst, wobei die Zugabe eines großen Volumens Ethylether Kristallisation auslöste. Die Kristalle wurden gesammelt, um 3,83 g (31% Ausbeute) der Titelverbindung, Schmp. 158–160°C mit der in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse, zu liefern.

BEISPIEL 2

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLIN)-1-(1-NAPHTHENETHOXY)]CYCLOHEXAN-MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 2)

- (i) Das Ausgangs-trans-Aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.
- (ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (6,0 g, 32 mmol) und Triethylamin (6,8 ml, 48 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (3,10 ml, 40 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 10 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 4 Stunden. Die Dichlormethan-Mischung wurde mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 9,0 g des rohen Mesylats zu liefern.
- (iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 20 ml) (1,30 g, 51,6 mmol), in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde eine Lösung von 1-Naphtenethanol (6,8 g, 40 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell (3 min) über Kanüle zur Alkoholataufschlammung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Stunden auf 80°C erhitzt, anschließend wurde die Temperatur durch Rühren über Nacht auf 35°C verringert. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (1.500 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 300 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (500 ml) rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 12,0 g eines Öls, das in Ether (80 ml) gelöst und mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether behandelt wurde. Ein klebriges Produkt trat aus der Lösung aus, das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das resultierende rohe Hydrochloridsalz wurde in Wasser (200 ml) gelöst. Die saure wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert und anschließend mit 50% wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 basisch gemacht. Die basische wässrige Lösung wurde mit Ethylether extrahiert (2 × 100 ml), die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 7,20 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie auf Silicagel 60 (70–230 mesh) mit einer Mischung aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die reine freie Base zu liefern. Das Produkt wurde in Ethylether (80 ml) gelöst und durch Zugabe einer gesättigten HCl-Lösung in Ethylether (80 ml) in das Monohydrochloridsalz überführt. Ein weißes Produkt fiel aus und dieser Feststoff wurde gesammelt und in der minimalen Menge warmen Ethylalkohols gelöst; Zugabe eines großen Volumens Ethylether löste Kristallisation aus. Die Kristalle wurden gesammelt, um 2,30 g der Titelverbindung zu liefern, Schmp. 198–200°C, mit der in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse.

BEISPIEL 3

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLINYL)-1-(4-BROMPHENETHOXY)]CYCLOHEXAN-MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 3)

- (i) Das Ausgangs-trans-Aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.
- (ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-Morpholinyl]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24 mmol) in Dichlormethan (25 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20 mmol) in Dichlormethan (25 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 5 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 2 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (50 ml) verdünnt und mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 4,7 g des rohen Mesylats zu liefern.
- (iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 10 ml), (0,62 g, 25,8 mmol) in

trockenem Dimethylformamid (25 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von 4-Bromphenethylalkohol (4,0 g, 20 mmol) in Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell (3 min) über Kanüle zur Alkoholataufschlammung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 80°C für 2 Stunden erhitzt, anschließend wurde die Temperatur auf 35°C gesenkt und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (150 ml) rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 7,4 g eines Öls, das in Ether (80 ml) gelöst mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether behandelt wurde. Ein Öl trat aus der Lösung aus, das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) gelöst. Die saure wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 50 ml) extrahiert und anschließend mit 50% wässriger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 basisch gemacht. Die basische wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 50 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 3,67 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie auf Silicagel 60 (70–230 mesh) mit einer Mischung aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die reine freie Base zu liefern. Das Produkt wurde in Ethylether (30 ml) gelöst und anschließend durch Zugabe einer gesättigten HCl-Lösung in Ethylether (30 ml) in das Monohydrochloridsalz überführt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand in der minimalen Menge Ethylalkohol gelöst, wobei die Zugabe eines großen Volumens Ethylether Kristallisation auslöste. Die Kristalle wurden gesammelt, um 1,31 g der Titelverbindung zu liefern, Schmp. 148–151°C, mit der in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse.

BEISPIEL 6

(±)-TRANS-[2-(4-MoRPxoLINVL)-1-(3,4-DIMETHOXYPHENETHOXY)]CYCLOHEXAN-MONOHYDRO-
CHLORID

(VERBINDUNG NR. 6)

(i) Das Ausgangs-trans-Aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 10 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 4 Stunden. Die Dichlormethan-Mischung wurde mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 4,18 g des rohen Mesylats zu liefern.

(iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 10 ml), (0,64 g, 27 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von 3,4-Dimethoxyphenethylalkohol (3,64 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 90 min gerührt. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell (3 min) über Kanüle zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 90 min auf 80°C erhitzt und anschließend wurde die Temperatur auf 40°C verringert und das Rühren wurde über Nacht fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (300 ml) rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 7,18 g des rohen Produktes, das in Ether (100 ml) gelöst und mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (100 ml) behandelt wurde. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und das restliche Öl wurde mit Wasser (100 ml) aufgenommen und mit Ether (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 50% wässriger NaOH-Lösung auf pH10 basisch gemacht und mit Ether (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie auf Silicagel 60 (70 – 230 mesh) unter Verwendung einer Mischung aus Ethylacetat und Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um 2,8 g eines blaßgelben Öls zu liefern. Die freie Base wurde in Ether (80 ml) gelöst und durch Zugabe einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (80 ml) in das Monohydrochloridsalz überführt. Der klebrige Niederschlag wurde gesammelt, in der minimalen Menge Ethanol gelöst und ein großer Überschuß Ether wurde zugegeben, um die Kristallisation von 2,24 g, (36% Ausbeute) der Titelverbindung auszulösen, Schmp. 148–150°C, mit der

in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse.

BEISPIEL 7

(±)-TRANS-[2-(1-PYRROLIDINYL)-1-(1-NAPHTHENETHOXY)]CYCLOHEXAN-MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 7)

(i) Pyrrolidin (25 ml, 300 mmol), Cyclohexenoxid (30 ml, 297 mmol) und Wasser (10 ml) wurden für 3 h unter Rückfluß gekocht. GC-Analyse zeigte, daß die Reaktion abgeschlossen war. Die abgekühlte Mischung wurden zwischen gesättigter NaOH-Lösung (10 ml) und Ether (150 ml) aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ether (2 × 100 ml) rückgespült und die vereinigten Etherschichten wurden über Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wurde im Vakuum abgezogen, um ein gelbes Öl zurückzulassen. Das rohe Produkt wurde durch Vakuumdestillation gereinigt (Schmp. 66–69°C bei vollem Vakuum), um eine klare Flüssigkeit (43,9 g) zu ergeben. Ausbeute 87%.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(Pyrrolidinyl)]cyclohexanol (2,74 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 10 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 3,24 g des rohen Mesylats zu liefern.

(iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 10 ml), (0,64 g, 27 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von 1-Naphtenethanol (3,64 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 90 min gerührt. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell (3 min) über Kanüle zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 90 min auf 80°C erhitzt und anschließend wurde ihre Temperatur auf 40°C verringert und sie wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid (300 ml) rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 9,00 g des rohen Produktes, das in Ether (50 ml) gelöst und mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (50 ml) behandelt wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das restliche Öl wurde mit Wasser (100 ml) aufgenommen und mit Ether (2 × 50 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 50% wässriger NaOH-Lösung auf pH10 basisch gemacht und mit Ether (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie auf Silicagel 60 (70–230 Mesh) unter Verwendung einer Mischung aus Ethylmethanol und Chloroform (2 : 8, v/v) als Elutionsmittel gereinigt. Die freie Aminoether wurde teilweise in Ether (80 ml) gelöst, unlösliche Materialien wurden abfiltriert und anschließend wurde eine gesättigte HCl-Lösung in Ether (80 ml) zum Filtrat zugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Aceton gelöst und die Zugabe von Ether-Aliquoten löste langsame Kristallisation aus. 2 Ernten der Titelverbindung (0,88 g), Schmp. 103–105°C, wurden gesammelt, mit der in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse.

BEISPIEL 8

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLINYL)-1-(2-BENZO[B]THIOPHEN-3-YL)ETHOXY] CYCLOHEXAN-MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 8)

(i) Das Ausgangs-trans-Aminocyclohexanol wird hergestellt gemäß Beispiel 1.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) zugegeben. Die Zugabe war nach 5 min abgeschlossen, die Reaktionsmischung wurde für eine weitere Stunde bei 0°C gerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 3 Stunden. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (3 × 30 ml) gewaschen und die vereinigten wässrigen Waschlösungen mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 5,25 g des rohen Mesylats zu liefern.

(ii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion, zuvor gewaschen mit Hexanen (3 × 10 ml), (0,60 g, 25 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über Kanüle eine Lösung von 2-(Benzo[b]thiophen-3-yl)ethanol (3,56 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) zugegeben. Auf die Zugabe folgte Gasentwicklung und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Mesylat, wie hergestellt in (ii) oben, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) gelöst und die resultierende Lösung wurde schnell (2 min) über Kanüle zur Reaktionsmischung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden auf 75°C erhitzt, anschließend wurde die Temperatur auf 65°C verringert und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung (300 ml) von Natriumchlorid rückgespült und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittel im Vakuum lieferte 7,7 g eines Öls, das in Ether (100 ml) gelöst und mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (100 ml) behandelt wurde. Ein Öl fiel aus der Lösung aus, das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und das resultierende rohe Hydrochloridsalz wurde in Wasser (200 ml) gelöst. Die saure wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert und anschließend mit wässrigem 50% Natriumhydroxid auf pH 10 basisch gemacht. Die basische wässrige Lösung wurde mit Ethylether (3 × 100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 3,30 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das rohe Produkt wurde durch Chromatographie auf Silicagel 60 (70–230 mesh) mit einer Mischung aus Ethylacetat und Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die freie Base zu liefern. Das Produkt wurde in Ethylether (100 ml) gelöst und durch Zugabe einer gesättigten HCl-Lösung in Ethylether (100 ml) in das Monohydrochloridsalz überführt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand wurde in der minimalen Menge siedenden Methanols gelöst, um eine erste Ernte (0,7 g) kristallines Produkt bei Abkühlen zu liefern. Zugabe von Diethylether zum Methanol-Filtrat lieferte eine zweite Ernte (0,55 g). Die zwei Ernten wurden vereinigt, um 1,25 g der Titelverbindung zu liefern, Schmp. 158–160°C, mit der in Tabelle 1 angegebenen Elementaranalyse.

BEISPIEL 9

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLINYL)-1-(2-(BENZO[B]THIOPHEN-4-YL)ETHOXY)] CYCLOHEXANMONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 9)

(i) Das Ausgangs-trans-aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt. Das Hinzufügen wurde innerhalb von 5 min. abgeschlossen, das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunde bei 0°C und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser gewaschen (2 × 30 ml) und die verbundenen wässrigen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 4,24 g rohes Mesylat zur Verfügung zu stellen.

(iii) Zu Natriumhydrid, eine 80% Öldispersion, die vorher mit Hexanen (3 × 10 ml) gewaschen wurde, (0,60 g, 25 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus 2-(Benzo[b]thiophen-4-yl)ethanol (3,56 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) hinzugefügt. Nach dem Hinzufügen entwickelte sich ein Gas und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Mesylat, das wie in (ii) oben hergestellt wurde, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst und die sich ergebende Lösung wurde schnell (2 min.) über eine Kanüle zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 85°C erhitzt, dann wurde die Temperatur auf 40°C verringert und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Lösung (300 ml) aus Natriumchlorid rückgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo ergab 8,2 g eines Öls, das in Ether (100 ml) aufgelöst wurde und in einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (100 ml) behandelt wurde. Ein Öl präzipitierte und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und das sich ergebende rohe Hydrochloridsalz wurde in Wasser (200 ml) gelöst. Die saure wässrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert und dann mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung (50% w/v) bis zu pH 10 basisch gemacht. Die basische wässrige Lösung wurde mit Ethylether (3 × 100 ml) extrahiert, die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 3,0 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Silicagel 60 (70–230 Sieb) mit einem Gemisch aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die reine freie

Base zur Verfügung zu stellen. Das Produkt wurde in Ethylether (50 ml) aufgelöst und durch das Hinzufügen einer gesättigten aus HCl-Lösung in Ethylether (50 ml) in das Monohydrochloridsalz umgewandelt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, der Rückstand wurde in der Mindestmenge kalten Ethanols aufgelöst und das Hinzufügen von Ether löste die Bildung von Kristallen (1,17 g), Schmp. 178–180°C aus, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwiesen.

BEISPIEL 10

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLIN)-1-(3-BROMPHENETHOXY)]CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 10)

- (i) Das Ausgangs-trans-aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.
- (ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung aus (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt. Das Hinzufügen wurde innerhalb von 5 min. abgeschlossen, das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunde bei 0°C und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen und die verbundenen wäßrigen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 5,4 g des rohen Mesylats zur Verfügung zu stellen.
- (iii) Zu Natriumhydrid, eine 80% Öldispersion, die vorher mit Hexanen (3 × 10 ml) gewaschen wurde, (0,60 g, 25 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus 3-Bromphenethylalkohol (4,0 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) hinzugefügt. Nach dem Hinzufügen entwickelte sich ein Gas und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Mesylat, das wie in (ii) oben hergestellt wurde, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst und die sich ergebende Lösung wurde schnell (2 min.) über eine Kanüle zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 85°C erhitzt, dann wurde die Temperatur auf 45°C verringert und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung aus Natriumchlorid (300 ml) rückgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo stellte 8,0 g eines Öls zur Verfügung, das in Ether (100 ml) aufgelöst wurde und mit einer gesättigten HCl-Lösung in Ether (100 ml) behandelt wurde. Ein Öl präzipitierte und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und das sich ergebende rohe Hydrochloridsalz wurde in Wasser (200 ml) gelöst. Die saure wäßrige Lösung wurde mit Ethylether (2 × 100 ml) extrahiert und dann mit einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung bis zu pH 10 (50% w/v) basisch gemacht. Die basische wäßrige Lösung wurde mit Ethylether (3 × 100 ml) extrahiert, die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 2,9 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Silicagel 60 (70–230 Sieb) mit einem Gemisch aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die reine freie Base zur Verfügung zu stellen. Das Produkt wurde in Ethylether (50 ml) aufgelöst und durch das Hinzufügen einer gesättigten HCl-Lösung in Ethylether (50 ml) in das Monohydrochloridsalz umgewandelt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, der Rückstand wurde in der Minimalmenge kalten Ethanols aufgelöst und das Hinzufügen von Ether löste die Bildung von Kristallen (0,53 g), Schmp. 145–148°C aus, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse, aufwiesen.

BEISPIEL 11

(±)-TRANS-[2-(4-MORPHOLINYL)-1-(2-BROMPHENETHOXY)]CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 11)

- (i) Das Ausgangs-trans-aminocyclohexanol wird gemäß Beispiel 1 hergestellt.
- (ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung aus (±)-trans-[2-(4-Morpholinyl)]cyclohexanol (3,0 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt. Das Hinzufügen wurde innerhalb von 5 min. abgeschlossen, das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunde bei 0°C und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen und die verbundenen wäßrigen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um

5,9 g des rohen Mesylats zur Verfügung zu stellen.

(iii) Zu Natriumhydrid, eine 80% Öldispersion, die vorher mit Hexanen (3 × 10 ml) gewaschen wurde, (0,60 g, 25 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) wurde über eine Kanüle eine Lösung aus 2-Bromphenethylalkohol (4,0 g, 20,0 mmol) in trockenem Dimethylformamid (50 ml) hinzugefügt. Nach dem Hinzufügen entwickelte sich ein Gas und das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Mesylat, das wie in (ii) oben hergestellt wurde, wurde in trockenem Dimethylformamid (50 ml) aufgelöst und die sich ergebende Lösung wurde schnell (2 min.) über eine Kanüle zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 85°C erhitzt, dann wurde die Temperatur auf 45°C verringert und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (800 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 200 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden mit einer gesättigten wäßrigen Lösung aus Natriumchlorid (300 ml) rückgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo stellte 8,4 g eines Öls zur Verfügung, das in einer wäßrigen 1,0 M HCl Lösung (50 ml) gelöst wurde, das Volumen wurde mit Wasser auf 200 ml angepaßt und der pH mit einer wäßrigen 1,0 M HCl-Lösung auf pH 2 angepaßt. Die saure wäßrige Lösung wurde mit Ethylether (3 × 100 ml) extrahiert und dann mit 50%iger Natriumhydroxidlösung bis zu pH 10 basisch gemacht. Die basische wäßrige Lösung wurde mit Ethylether (3 × 100 ml) extrahiert, die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 2,8 g des rohen freien Aminoethers zurückzulassen. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Silicagel 60 (70–230 Sieb) mit einem Gemisch aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel gereinigt, um die reine freie Base zur Verfügung zu stellen. Das Produkt wurde in Ethylether (50 ml) aufgelöst und durch das Hinzufügen einer gesättigten HCl-Lösung in Ethylether (50 ml) in das Monohydrochloridsalz umgewandelt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, der Rückstand wurde in der Minimalmenge kalten Ethanols aufgelöst und das Hinzufügen von Ether löste die Bildung von Kristallen auf, die in zwei Ausbeuten (0,74 g), Schmp. 140–142°C erhalten wurden, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwiesen.

BEISPIEL 14

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-MORPHOLINYL)-1-(3,4-DICHLORPHENETHOXY) CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 14)

[0114] Der grundsätzliche Ansatz, der verwendet wurde, um diese Verbindung zu synthetisieren ist zu dem, der in der Fig. 1 gezeigt wird, analog.

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol: Ein Gemisch aus Cyclohexenoxid (206,5 ml, 2 mol, 98%) und Morpholin (175 ml, 2 mol) in Wasser (60 ml) wurde für 3,5 h zum Rückfluß erhitzt. Morpholin (5,3 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt, welches dann weiter für 1,5 h zum Rückfluß erhitzt wurde, um die Reaktion abzuschließen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde dann zwischen einer wäßrigen 40% NaOH-Lösung (100 ml) und Diethylether (200 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde von der organischen Phase abgetrennt und zweimal mehr mit Diethylether (2 × 100 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die Vakuumdestillation ergab 342,3 g (92,4%) der Verbindung in der Überschrift.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol (40,76 g, 0,22 mol) und Triethylamin (36,60 ml, 0,26 mol) in Dichlormethan (400 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (20,53 ml, 0,26 mol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 45 min. und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen; die verbundenen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (100 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um das rohe Mesylat, das für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet ist, zu ergeben.

(iii) 3,4-Dichlorphenethylalkohol: Zu einer Lithiumaluminiumhydridlösung (7,79 g, 195 mmol) in wasserfreiem Diethylether (435 ml) wurde langsam 3,4-Dichlorphenylethylsäure (27,20 g, 130 mmol) als Pulver über einen Feststofftrichter hinzugefügt. Nachdem das Hinzufügen abgeschlossen war, wurde das Reaktionsgemisch für 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde durch vorsichtiges Hinzufügen einer gesättigten wäßrigen Natriumsulfatlösung (20 ml) gequenscht, der sich ergebende unlösliche Stoff wurde dann abfiltriert und das Filtrat wurde in vacuo konzentriert, um 25,09 g des gewünschten Alkohols zu ergeben.

(iv) Zu NaH (6,00 g, 0,2 mol, eine 80% Dispersion in Öl) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (200 ml) wurde eine Lösung aus 3,4-Dichlorphenethylalkohol (38,87 g, 0,2 mol) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (100 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde für 3 Stunden bei Raumtempera-

tur unter Argonatmosphäre gerührt.

(v) Das Mesylat (ii) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (100 ml) wurde schnell zu dem Alkoxid (iv) hinzugefügt und das sich ergebende Reaktionsgemisch wurde sofort für 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch wurde Wasser (200 ml) hinzugefügt und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die sich ergebende wäßrigen Lösung wurde weiter mit Wasser (200 ml) verdünnt und der pH wurde mit einer wäßrigen 10%-igen HCl-Lösung auf pH 1,5 angepaßt. Die saure wäßrige Phase wurde mit Diethylether (500 ml) extrahiert, um den nichtreagierten 3,4-Dichlorphenethylalkohol zu entfernen. Das weitere basisch machen der wäßrigen Schicht mit wäßriger 5 M NaOH-Lösung auf pH 5,7 gefolgt von der Extraktion mit Diethylether stellte die rohe Verbindung in der Überschrift zur Verfügung, die mit einigen verbleibenden Mesylaten (ii) kontaminiert war. Das Lösungsmittel des organischen Extrakts wurde bei pH 5,7 in vacuo verdampft, der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Ethanol-Wasser (1 : 1, v/v) in Gegenwart von Natriumhydrid (4,12 g, 0,1 mol) für 2 Stunden zum Rückfluß gekocht, um das verbleibende Mesylat zu hydrolysieren. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (300 ml) verdünnt, und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Der pH der zurückbleibenden wäßrigen Lösung wurde mit wäßriger 6 M HCl-Lösung auf pH 5,7 angepaßt gefolgt von einer Extraktion mit Diethylether (700 ml). Der organische Extrakt wurde in vacuo konzentriert, um den reinen Aminoether zu ergeben. Das Rückstandsprodukt wurde dann zwischen 1 M wäßrigen HCl-Lösung (300 ml) und Dichlormethan (300 ml) aufgeteilt. Die saure wäßrige Lösung wurde zweimal mehr mit Dichlormethan (2 × 300 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Ethanol-Hexanen (3 : 7, v/v, 700 ml) rekristallisiert, um 49,3 g der Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 15

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-KETOPYRROLIDINYL)-1-(1-NAPHTHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONOHYDRO-
CHLORID

(VERBINDUNG NR. 1 S)

[0115] Die Synthese der Verbindung #15 folgt der Reaktionssequenz die in **Fig. 4A** und **Fig. 4B** gezeigt ist und wird im Detail unten beschrieben.

(i) N-Benzyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol: Zu einer gekühlten (-60°C) Lösung aus (R)-(+)-3-pyrrolidinol (20,0 g, 98%, 224,9 mmol) und Triethylamin (79,2 ml, 99%, 562 mmol) in Dichlormethan (200 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Benzylchlorformat (33,8 ml, 95%, 224,9 mmol) in Dichlormethan (80 ml) hinzugefügt. Nachdem das Hinzufügen innerhalb von 45 min. abgeschlossen war, wurde es dem Reaktionsgemisch (eine gelbe Suspension) erlaubt, sich auf Raumtemperatur zu erwärmen und wurde unter Argon bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit wäßriger 1 M HCl-Lösung (350 ml) gequentscht und die organische Phase wurde gesammelt. Die saure wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 150 ml) extrahiert und die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo stellte 59,62 g eines falgelben Öls zur Verfügung, das für weitere 15 min. unter Hochvakuum gepumpt wurde, um 58,23 g (mehr als 17% der theoretischen Ausbeute) der rohen Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt geeignet war.

(ii) N-Benzyloxycarbonyl-3-pyrrolidinon: Zu einer gekühlten (-60°C) Lösung aus Oxalylchlorid (23 ml, 98%, 258,6 mmol) in Dichlormethan (400 ml) wurde tropfenweise eine Lösung wasserfreiem Dimethylsulfoxids (36,7 ml, 517,3 mmol) in Dichlormethan (20 ml) mit einer solchen Rate hinzugefügt, um die Temperatur unter -40°C zu halten. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei -60°C für 15 min. gerührt. Dann wurde eine Lösung aus N-Benzyloxycarbonyl-3-pyrrolidinol (58,22 g, Schritt i, nicht mehr als 224,9 mmol) in Dichlormethan (80 ml) tropfenweise hinzugefügt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisch unter -50°C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei -60°C für 30 min. gerührt bevor Triethylamin (158,3 ml, 99%, 1,125 mol) hinzugefügt wurde. Dem Reaktionsgemisch wurde es erlaubt sich auf Raumtemperatur zu erwärmen und dann wurde es mit Wasser (600 ml), wäßriger 1 M HCl-Lösung (580 ml) und Wasser (400 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 54,5 g eines bernsteinfarbenen Öls zurückzulassen, das weiter unter Rühren bei Raumtemperatur für 25 min. unter Hochvakuum gepumpt wurde, um 52,08 g (mehr als 5,6% der theoretischen Ausbeute) der rohen Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war.

(iii) 7-Benzyloxycarbonyl-1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan: Ein Gemisch aus N-Benzyloxycarbonyl-3-pyrrolidinon (51,98 g, Schritt ii, nicht mehr als 224,9 mmol) und Ethylenglycol (18,8 ml, 99+%, 337,4 mmol) in To-

luol (280 ml) mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (1,04 g, 5,4 mmol) wurde in einem Dean & Stark-Apparat für 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit mehr Toluol (250 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wäßrigen Natriumdicarbonatlösung (150 ml) und einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung (2 × 150 ml) gewaschen. Die verbundenen wäßrigen Phasen wurden mit Toluol (100 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um 79,6 g eines dunklen Öls zurückzulassen. Das Rohprodukt wurde in Ethanol (500 ml) gelöst und durch das Hindurchlaufen durch ein Bett aus aktivierten Kohlenstoff (80 g) entfärbte sich die sich ergebende Lösung. Die Kohle wurde mit mehr Ethanol (1000 ml) und Toluol (500 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde in vacuo konzentriert und für eine Stunde weiter unter Hochvakuum gepumpt, um 63,25 g (mehr als 6,8% theoretischen Ausbeute) der rohen Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war.

(iv) 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan: Ein Gemisch aus 7-Benzyloxycarbonyl-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan (34,79 g, Schritt iii, nicht mehr als 123,7 mmol) und 10% Pd-C (13,9 g) in Ethanol (90 ml) wurde in einem Parr-Schüttlerapparat bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden hydrogenolysiert (0,4 MPa, 60 psi). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und der Rückstand wurde für 20 min. unter Hochvakuum gepumpt, um 15,86 g der Verbindung der Überschrift zu ergeben (Ausbeute 99,3%).

(v) (1R,2R)/(1S,2S)-1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cyclohexanol: Ein Gemisch aus 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan (23,54 g, Schritt iv, nicht mehr als 182 mmol), Cyclohexenoxid (22,6 ml, 98%, 19 mmol) und Wasser (7,8 ml) wurde für 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zwischen einer 40% wäßrigen Natriumhydroxidlösung (60 ml) und Diethylether (120 ml) aufgeteilt. Die basische wäßrige Phase wurde zweimal mehr mit Diethylether (2 × 120 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurde über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert. Der Rückstand wurde dann 1 Stunde bei 50°C unter Rühren (um den Überschuß des Cyclohexenoxids zu entfernen) unter Hochvakuum gepumpt, um 32,79 g der rohen Verbindung in der Überschrift zu ergeben (Ausbeute 79,3%).

(vi) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cyclohexanol (27,47 g, 120 mmol, Schritt v) und Triethylamin (15,86 g 156 mmol) in Dichlormethan (240 ml) wurde tropfenweise Methansulfonylchlorid (18,23 g, 156 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 45 min. und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einem Gemisch aus wäßriger Wasser-gesättigter Natriumdicarbonatlösung (1 : 1, v/v, 120 ml) gewaschen. Die Waschphase wurde gesammelt und mit Dichlormethan (120) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, und der Rückstand wurde für 4 Stunden unter Hochvakuum gepumpt, um das rohe Mesylat zu ergeben, das für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war.

(vii) Zu Natriumhydrid (4,32 g, 144 mmol), das in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) suspendiert war, wurde eine Lösung aus 1-Naphthenethanol (25,31 g, 144 mmol) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt.

(viii) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-naphthenethoxy)cyclohexan: Eine Lösung des Mesylats (vi) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) wurde schnell zu dem Alkoxid (vii) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde sofort unter Argon für 66 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (200 ml) gequenscht und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde mit Wasser (500 ml) verdünnt und mit einer 10% wäßrigen HCl-Lösung auf pH 0,5 angesäuert. Die saure wäßrige Phase wurde mit Diethylether (2 × 500 ml) extrahiert, um das nichtreagierte 1-Naphthenethanol zu extrahieren. Der pH der wäßrigen Phase wurde mit wäßriger 5 M NaOH-Lösung auf pH 4,8 angepaßt und dann mit Diethylether (600 ml) extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde weiter auf pH 5,7 basisch gemacht und mit Diethylether (600 ml) extrahiert. Dasselbe Verfahren wurde bei pH 6,5 und 12,1 wiederholt. Die Analyse der verschiedenen Etherextrakte durch Gaschromatographie zeigte, daß die organischen Extrakte bei pH 4,8, 5,7 und 6,5 die Verbindung in der Überschrift enthielten während der Etherextrakt bei pH 12,1 nur unbekannte Verunreinigungen enthielt. Die organischen Extrakte bei pH 4,8, 5,7 und 6,5 wurden verbunden und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und Rückstand wurde für 3,5 Stunden unter Hochvakuum gepumpt, um 85,2 g (75% Ausbeute) der Verbindung der Überschrift zu ergeben, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war.

(ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidinyl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Eine Lösung aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan (13,73 g, 36,0 mmol, Schritt vi), mit wäßriger 6 M HCl-Lösung (50 ml) in 2-Butanon (200 ml) wurde für 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Butanon wurde in vacuo verdampft und die verbleibende wäßrige Lösung wurde mit Wasser auf 250 ml verdünnt. Die wäßrige Lösung wurde mit Diethylether (2 × 200 ml) und dann mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert. Die zusammengenommenen Dichlormethanextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Der Ölrückstand wurde azeotrop

mit Toluol getrocknet. Das sich ergebende klebrige Produkt wurde über Nacht in Diethylether (500 ml) mit gelegentlichem Kratzen, um die Kristallisation des Reaktionsprodukts auszulösen, kräftig gerührt. Der sich ergebende Feststoff wurde gesammelt und in einer kleinen Menge Dichlormethan (~10 ml) gelöst, das Hinzufügen einer großen Menge Diethylether (400 ml) löste die Rekrystallisation aus. Der Feststoff wurde gesammelt, für 3 Stunden unter Hochvakuum getrocknet, um 9,3 g (76% Ausbeute) der Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 16

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-ACETYLPIPERAZINYL)-1-(2-NAPHTHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONOHYDRO-
CHLORID

(VERBINDUNG NR. 16)

[0116] Die Verbindung #16 wurde gemäß einem Verfahren zubereitet, das dem in **Fig. 1** gezeigten ähnlich war und das weiter in Beispiel 14 ausgeführt wird.

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Acetylpiperazinyl)-1-cyclohexanol: Ein Gemisch aus 1-Acetylpiperazin (5 g, 39 mmol) und Cyclohexenoxid (3,95 ml, 39 mmol) in Wasser (1,2 ml) wurde für 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zwischen einer wäßrigen 40% NaOH-Lösung (20 ml) und Diethylether (2 × 20 ml) aufgeteilt. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um 7,63 g der Verbindung in der Überschrift als weiße Kristalle (87% Ausbeute) zu ergeben.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Acetylpiperazinyl)-1-cyclohexanol (3,65 g, 16,2 mmol) und Triethylamin (3,4 ml, 24 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Methansulfonylchlorid (1,55 ml, 20 mmol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für eine Stunde gerührt und es wurde ihm dann erlaubt sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (2 × 50 ml) gewaschen und die verbundenen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (50 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um das rohe Mesylat, das für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war, zu ergeben.

(iii) Zu einer Natriumhydridsuspension (0,8 g, 24 mmol), die vorher mit Hexanen (2 × 15 ml) gewaschen wurde, in wasserfreiem Dimethylformamid (50 ml) wurde eine Lösung aus 2-Naphthenethanol in wasserfreiem Dimethylformamid (50 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 30 min. gerührt.

(iv) (1R,2R)/(1S,2S)-1-Acetylpiperazinyl)-1-(2-naphthenethoxy)cyclohexanmonoh chlorid: Das Mesylat (ii) in Lösung in wasserfreiem Dimethylformamid (50 ml) wurde schnell zu dem Alkoxidgegemisch (iii) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde für 16 Stunden auf 80°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (800 ml) geschüttet und mit Methylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden mit Salzlösung (200 ml) rückgewaschen und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Das verbleibende Öl wurde mit Wasser (80 ml) aufgenommen und die sich ergebende wäßrige Lösung wurde mit wäßriger 6 M HCl-Lösung auf pH 2 angesäuert. Die saure wäßrige Lösung wurde mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert, um das nicht umgesetzte 2-Naphthenethanol zu extrahieren. Der pH der wäßrigen Phase wurde mit wäßriger 50% NaOH-Lösung auf pH 10 angepaßt und mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um den rohen freien Aminoether zu ergeben. Die Reinigung über Silicagel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Gemisches aus Ethylacetat-Dichlormethan (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel stellte die reine freie Base zur Verfügung. Die Umwandlung zu dem Hydrochloridsalz wurde mit etherischem HCl erreicht, gefolgt von Rekrystallisation in einem Gemisch aus Ethanol-Diethylether, die die Verbindung in der Überschrift zur Verfügung stellte, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 17

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-KETOPYRROLIDINYL)-(2,6-DICHLORPHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONOHYDRO-
CHLORID

(VERBINDUNG NR. 17)

[0117] Die Verbindung #17 wurde in 10 Schritten gemäß dem Verfahren, das in Beispiel 14 beschrieben wurde, zubereitet. Die Schritte (i) bis (v) waren zu den in Beispiel 16 identisch.

(vi) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-cyclohexanol (27,77 g, 120 mmol) und Triethylamin (22 ml, 156 mmol) in Dichlormethan (240 ml) wurde Methansulfonylchlorid (12,32 ml, 156 mmol) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 45 min. und dann bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen und die verbundenen Waschlösungen wurden mit Dichlormethan (120 ml) rückextrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um das rohe Mesylat zu ergeben, das vor seiner Verwendung in Schritt ix für 4 Stunden weiter unter Hochvakuum gepumpt wurde.

(vii) 2,6-Dichlorphenethylalkohol: Zu einer Lithiumaluminiumsuspension (13,75 g, 365,75 mmol) in wasserfreiem Diethylether (500 ml) wurde 2,6-Dichlorphenyllessigsäure (50 g, 243,75 mmol) über einen Pulvertrichter hinzugefügt. Das sich ergebende Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt und dann durch das langsame Hinzufügen einer gesättigten Natriumsulfatlösung (25 ml) gequenscht. Der sich ergebende Schlamm wurde für 3 Stunden gerührt und dann filtriert, der unlösliche Bestandteil wurde sorgfältig mit Diethylether (2 × 100 ml) gewaschen. Die verbundenen Etherfiltrate wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um 38,6 g (85% Ausbeute) der Verbindung in der Überschrift zu ergeben.

(viii) Zu Natriumhydrid (144 mmol, 4,32 g, eine 80% Öldispersion) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) wurde eine Lösung aus 2,6-Dichlorphenethylalkohol (27,6 g, 144 mmol) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre für 4 Stunden gerührt.

(ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(2,6-dichlorphenethoxy) cyclohexan: Das Mesylat (vi) in wasserfreiem Ethylenglycoldimethylether (80 ml) wurde schnell zu dem Alkoxidgemisch (viii) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde sofort für 66 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in Wasser (200 ml) geschüttelt und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde mit mehr Wasser auf ein Volumen von 700 ml verdünnt, mit wäßriger 6 M HCl-Lösung auf pH 0,5 angesäuert und mit Diethylether (2 × 600 ml) extrahiert. Der pH der wäßrigen Phase wurde auf pH 5,9 angepaßt und dann wurde die wäßrige Lösung mit Diethylether (700 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um 34,0 g der Verbindung in der Überschrift zu ergeben.

(x) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidinyl)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Ein Gemisch aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan (15,85 g, 38,9 mmol, Schritt ix) und eine wäßrige 6 M HCl-Lösung (100 ml) in 2 Butanon (400 ml) wurde für 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (100 ml) verdünnt und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die organische Phase wurde mit Wasser (400 ml) weiter verdünnt, mit Diethylether (500 ml) und mit Dichlormethan (2 × 600 ml) extrahiert. Die verbundenen Dichlormethanextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Eine azeotrope Destillation mit Toluol stellte die Verbindung in der Überschrift zur Verfügung, die weiter für 15 Minuten unter Hochvakuum getrocknet wurde. Das Hydrochloridsalz wurde durch Triturierung in Diethylether kristallisiert, die Kristalle wurden gesammelt und aus einem Gemisch aus Ethanol-Diethylether rekristallisiert, um 11,85 des reinen Produkts (77% Ausbeute) zu ergeben, daß die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 18

(1R,2R)/(1S,2S)-2-([1,4-DIOXA-7-AZASPIRO[4.4]NON-7-YL]-1-(1-NAPHTHENETHOXY) CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 18)

[0118] (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan (1,2 g, 3,14 mmol aus Beispiel 15, Schritt (viii)) in Diethylether (80 ml) wurde mit etherischem HCl behandelt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und der Rückstand wurde mit Diethylether aufgenommen, Triturierung ergab einen Feststoff, der gesammelt und aus einem Gemisch aus Dichlormethan-Diethylether präzipitiert wurde, um 0,85 g der Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

(1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-MORPHOLINYL)-1-[(2-TRIFLUORMETHYL)PHENETHOXY]CYCLOHEXAN MONO-HYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 19)

(i) 2-(4-Morpholinyl)cyclohexanon: Zu einer gekühlten (-70°C) Oxalylchloridlösung (20 ml, 0,23 mol) in Dichlormethan (500 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus wasserfreiem Dimethylsulfoxid (34 ml, 0,48 mol) in Dichlormethan (50 ml) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde für 5 min. bei einer Temperatur unter -60°C gerührt. Dann wurde eine Lösung aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol (37,05 g, 0,2 mol) in Dichlormethan (50 ml) tropfenweise hinzugefügt, um die Reaktionstemperatur unter -60°C zu halten, und das Reaktionsgemisch wurde für 15 min. gerührt. Triethylamin (140 ml) wurde tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt wobei die Reaktionstemperatur unter -50°C gehalten wurde und dann wurde es dem Reaktionsgemisch erlaubt sich auf Raumtemperatur zu erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (600 ml) geschüttelt und die wäßrige Lösung wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (2×500 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Die Vakuumdestillation ergab 35,1 g (96% Ausbeute) der Verbindung in der Überschrift.

(ii) 2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol: Zu einer gekühlten (0°C) Natriumborhydridsuspension (2,14 g, 56 mmol) in Isopropanol (120 ml) wurde eine Lösung aus 2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol (24,7 g, 135 mmol, Schritt i) in Isopropanol (80 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Reaktionsgemisch wurde bei 0°C für 10 min. und dann für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (200 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch hinzugefügt und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die zurückbleibende wäßrige Lösung wurde dann mit Ethylacetat (4×50 ml) extrahiert, die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um 22,48 g der Verbindung in der Überschrift zu ergeben, die für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung geeignet war.

(iii) (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexyl-2-(trifluormethyl)phenylacetat: Ein Gemisch aus 2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol (7,41 g, 40 mmol, Schritt ii) 2-(Trifluormethyl)phenylessigsäure (10,21 g, 49 mmol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (40 mg) in Toluol (60 ml) wurde in einem Dean & Stark-Apparat für 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumdicarbonatlösung (40 ml) hinzugefügt, die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Ethylacetat (3×50 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um ein Gemisch aus (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexyl-2-(trifluormethyl)phenylacetat und (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexyl-2-(trifluormethyl)phenylacetat zu ergeben. Trockensäulenchromatographie des cis/trans-Gemisches mit Gemischen aus Ethylacetat-Hexanen (+ 0,5% Isopropylamin v/v) als Elutionsmittel ergab 3,19 g der rohen Verbindung in der Überschrift, die durch das Ausgangsmaterial 2-(4-Morpholinyl)cyclohexanol kontaminiert war. Das Rohprodukt wurde zwischen Dichlormethan (30 ml) und wäßriger 0,5 M HCl-Lösung (7 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und weiter mit Dichlormethan (2×18 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel in vacuo verdampft. Die Rekrystallisation aus einem Gemisch aus Ethanol-Hexanen ergab 2,78 g der Verbindung in der Überschrift.

(iv) (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-Morpholinyl)-1-[(2-trifluormethyl)phenethoxy]cyclohexan monohydrochlorid: Zu einem Gemisch aus (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-Morpholinyl)cyclohexyl-2-(trifluormethyl)phenylacetat (1,64 g, 4,28 mmol, Schritt iii) und Natriumborhydrid (332 mg, 8,70 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (35 ml) unter Rückfluß wurde eine Lösung aus Bortrifluorid-diethyletherat (8,2 ml, 65 mmol) über 1,5 Stunden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde durch das Hinzufügen von Wasser (~ 70 ml) gequenscht, das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft und der pH der zurückbleibenden wäßrigen Lösung wurde auf pH 9,6 angepaßt. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether (2×70 ml) extrahiert, die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Der Rückstand wurde dann zwischen wäßriger 0,5 M HCl-Lösung (50 ml) und Diethylether (2×50 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Lösung wurde bis zu pH 5,9 basisch gemacht und mit Diethylether (50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde gesammelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um den rohen freien Aminoether zu ergeben. Die freie Base wurde in das Hydrochloridsalz durch Aufteilen zwischen wäßriger 0,5 M HCl-Lösung (10 ml) und Dichlormethan (10 ml) umgewandelt. Die saure wäßrige Lösung wurde noch mal mit Dichlormethan (10 ml) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die Rekrystallisation aus einem Gemisch aus Ethanol-Hexan ergab 636 mg (38% Ausbeute) der Verbindung in der Überschrift, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 21

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ACETOXYPYRROLIDINYL)-1-(1-NAPHTHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 21)

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Hydroxypyrrrolidinyl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Zu einer gekühlten (0°C) Natriumborhydridlösung in Isopropanol (20 ml) wurde eine Lösung aus (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrrolidinyl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid (1,4 g, 3,75 mmol) in Isopropanol (30 ml) hinzugefügt. Das sich ergebende Gemisch wurde bei 0°C für 15 min. und dann für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch das Hinzufügen von Wasser gequenscht, das Reaktionsgemisch wurde zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand wurde mit Dichlormethan (2 × 20 ml) gewaschen. Die Dichlormethanwaschlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, um die Verbindung in der Überschrift zu ergeben.

(ii) (1R,2R),(1S,2S)-2-3-Acetoxypyrrrolidinyl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Das Alkoholzwischenprodukt (i) wurde in Essigsäureanhydrid (15 ml) für 2 Stunden zum Rückfloß erhitzt. Der Essigsäureanhydrid-Überschuß wurde in vacuo entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser (100 ml) aufgenommen und mit Diethylether (2 × 30 ml) extrahiert. Die wäßrige Lösung wurde bis zu pH 8,0 basisch gemacht und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die verbundenen organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert. Das verbleibende Öl wurde in einer kleinen Menge Dichlormethan gelöst und ein großes Volumen von Diethylether wurde hinzugefügt, um die Kristallisation von 1,0 g (65% Ausbeute) der Verbindung in der Überschrift auszulösen, die die in Tabelle 1 gezeigte Elementaranalyse aufwies.

BEISPIEL 24

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-HYDROXYPYRROLIDINYL)-1-(2,6-DICHLORPHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONO-HYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 24)

[0119] Zu einer Lösung der Verbindung #17 (5,0 g, 12,7 mmol) in Isopropanol (120 ml) wurde Natriumborhydrid (2,0 g, 52,8 mmol) als Pulver hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde bei Raumtemperatur bis zum Abschluß der Reaktion gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (40 ml) gequenscht und dann bis zur Trockenheit konzentriert. Der Rückstand wurde mit Dichlormethan (50 ml) gewaschen; das Filtrat wurde über Natriumsulfat getrocknet, in vacuo konzentriert, um die Verbindung in der Überschrift zu Verfügung zu stellen, die nach 3 Stunden unter Hochvakuum kristallisierte. Die Ergebnisse der Elementaranalyse des Produkts werden in Tabelle 1 gezeigt.

BEISPIEL 26

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-THIAZOLIDINYL)-1-(2,6-DICHLORPHENETHOXY)CYCLOHEXAN MONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 26)

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Thiazolidinyl)cyclohexanol: Zu wasserfreiem Magnesiumperchlorat (12,93 g, 53,3 mmol) wurde eine Lösung aus Cyclohexenoxid (6,1 ml, 58,6 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (25 ml) hinzugefügt und das sich ergebende Gemisch wurde bei Raumtemperatur für 20 min. gerührt. Dann wurde eine Lösung aus Thiazolidin (5,16 g, 55,0 mmol) in wasserfreiem Acetonitril hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 16 Stunden auf 35°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Wasser (350 ml) und Diethylether (350 ml) aufgeteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und ein weiteres Mal mit Diethylether (350 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und in vacuo konzentriert, um das Rohprodukt bereitzustellen. Der rohe Aminoalkohol wurde mittels Trockensäulenchromatographie mit einer Mischung von Ethylacetat-Hexanen (1 : 1, v/v) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 4,83 g (47% Ausbeute) der Verbindung aus der Überschrift zu ergeben.

(ii) Zu einer gekühlten (0°C) Lösung von (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-thiozolidinyl)cyclohexanol (3,17 g, 16,9 mmol) und Triethylamin (3,08 ml, 22,0 mmol) in Dichlormethan (30 ml) wurde tropfenweise Methansulfonyl-

chlorid (1,74 ml, 22,0 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 0°C für eine Stunde und dann bei Umgebungstemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt und mit Wasser gewaschen (2 × 30 ml). Die kombinierten Waschungen wurden mit Dichlormethan (25 ml) rückextrahiert, und die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo ergab das Mesylat, das für den nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung geeignet ist.

(iii) Zu Natriumhydrid, 80% Öldispersion (608 mg, 20,28 mmol) in Ethylenglycoldimethylether (30 ml), wurde eine Lösung von 2,6-Dichlorphenethylalkohol (3,87 g, 20,28 mmol, Beispiel 4, Schritt viii) in Ethylenglycoldimethylether (15 ml) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde bei Zimmertemperatur unter Argonatmosphäre für 2 Stunden gerührt.

(iv) (1,2R)/(1S,2S)-2-(3-Thiazolidinyl)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Das Mesylat (ii) in Ethylenglycoldimethylether (15 ml) wurde rasch zu dem Alkoxid (iii) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde für 40 Stunden unter Rückfluß gehalten. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen (100 ml), und das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft. Die verbleibende wäßrige Lösung wurde mit mehr Wasser (100 ml) verdünnt, und der pH wurde auf pH 1,5 eingestellt. Die saure wäßrige Lösung wurde mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert, die kombinierten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel in vacuo entfernt, um die rohe freie Base bereitzustellen. Das Produkt wurde mittels Trocksäulenchromatographie mit einer Mischung von Ethylacetat-Hexanen (1 : 10, v/v) als Elutionsmittel aufgereinigt, um 2,4 g des rohen freien Aminoethers zu ergeben. Das reine Produkt (1,0 g) wurde in das Hydrochloridsalz durch Behandlung mit etherischer HCl umgewandelt, und das resultierende Salz wurde aus einer Mischung von Aceton-Diethylether umkristallisiert, um 0,69 g der Verbindung aus der Überschrift zu ergeben, mit der in Tabelle 1 angezeigten Elementaranalyse.

BEISPIEL 27

(1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-KETOPYRROLIDINYL)-1-(NAPHTHENETHOXY)CYCLOHEXANMONOHYDROCHLORID

(VERBINDUNG NR. 27)

[0120] Verbindung #27 wurde in 8 Schritten gemäß dem in **Fig. 3** dargestellten Syntheschema hergestellt. Die Schritte (i) bis (iv) waren mit denjenigen identisch, die in Beispiel 15 beschrieben sind.

(v) (1R,2R)/(1S,2S)-1-(1-Naphthenethoxy)-2-cyclohexanol: Zu wasserfreiem Magnesiumperchlorat (270 mg, 1,2 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (1,7 ml) wurde Cyclohexenoxid (0,12 g, 1,2 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde für 15 min bei Zimmertemperatur gerührt, und dann wurde 1-Naphthenethanol (2,7 g, 10,15 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluß gehalten, und mehr Cyclohexenoxid (2,0 ml, 2,0 g, 20 mmol) wurde zu der Rückflußreaktionsmischung bei einer Geschwindigkeit von 0,4 ml/Stunde zugegeben. Der Rückfluß wurde nach 16 Stunden abgebrochen, und die gekühlte Reaktionsmischung wurde zwischen Diethylether (50 ml) und einer wäßrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (30 ml) verteilt. Die wäßrige Schicht wurde getrennt und zweimal mit Diethylether extrahiert (2 × 40 ml). Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser (15 ml), Salzlake (15 ml) zurückgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo ergab die rohe Verbindung aus der Überschrift, die für den nächsten Schritt ohne eine weitere Aufreinigung geeignet ist.

(vi) 1-(1-Naphthenethoxy)-2-cyclohexanon: Zu einer Lösung von (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Naphthenethoxy)-1-cyclohexanol (1,0 g, Schritt v) in Dimethylformamid (20 ml) wurde Pyridiniumdichromat (5,0 g, 13,2 mmol) in kleinen Portionen zugegeben, und die resultierende Reaktionsmischung wurde bei Zimmertemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser (100 ml) gegossen, und der resultierende Schlamm wurde mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit wäßriger 1 M NaOH-Lösung (30 ml), Salzlake (30 ml) zurückgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Eine Verdampfung des Lösungsmittels ergab 1,0 g der rohen Verbindung aus der Überschrift, die für den nächsten Schritt der Reaktion geeignet war.

(vii) (1R,2S)/(1S,2R)-1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan: Zu einer Lösung von 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan(5,17 g, 40 mmol) und 1-(1-Naphthenethoxy)-2-cyclohexanon (1,79 g, 6,58 mmol, Schritt vi, 77% rein) in wasserfreiem Methanol (10 ml) wurde methanolische 5 N HCl-Lösung (2,7 ml) und dann Natriumcyanoborhydrid (397 mg, 6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde weiter mit wasserfreiem Methanol (7 ml) verdünnt und bei Zimmertemperatur für 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von wäßriger 6 M HCl-Lösung (40 ml) gequenchet, das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, die verbleibende wäßrige Lösung wurde auf 100 ml mit Wasser verdünnt, und der pH wurde auf pH 0,5 mit wäßriger 6 M HCl-Lösung eingestellt. Die wäßrige saure Schicht wurde mit Diethylether (100 ml) extrahiert; die wäßrige Schicht wurde getrennt und mit wäßriger 5 M Na-

OH-Lösung auf pH 6,7 basisch eingestellt. Die Extraktion mit Diethylether (100 ml), gefolgt von einer Trocknung über Natriumsulfat unter Verdampfung des Lösungsmittels in vacuo lieferte, nach Aufreinigung mittels Trockensäulenchromatographie mit Mischungen aus Ethylacetat-Hexanen (1 : 9 bis 1 : 6 v/v, +0,5% v/v Iso-propylamin) als Elutionsmittel, 1,28 g rohes (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan und (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan. Die Trennung von (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan von (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan wurde mittels präparativer HPLC (Waters Delta Prep 4000, PrePak-Patrone 40 × 100 mm, Isopropanol-Hexane (2 : 98, v/v, +0,05% v/v Diethylamin)) durchgeführt, um 590 mg der Verbindung aus der Überschrift zu ergeben.

viii) (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-Ketopyrrolidiny)-1-(1-Naphthenethoxy)cyclohexanmonohydrochlorid: Eine Mischung aus (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]non-7-yl)-1-(1-naphthenethoxy)cyclohexan (480 mg, 1,23 mmol, Schritt vii) in wäßriger 6 M HCl-Lösung-Butanon (1 : 4, v/v, 40 ml) wurde für 2 Stunden unter Rückfluß gehalten. Das organische Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, die verbleibende wäßrige Lösung wurde auf 50 ml mit Wasser verdünnt und zweimal mit Diethylether (2 × 50 ml) und dann dreimal mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten Dichlormethanextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde in vacuo verdampft, das verbleibende Öl wurde weiter mittels azeotroper Destillation von Toluol getrocknet. Die Verbindung aus der Überschrift wurde durch Triturieren in Hexanen (430 mg, 93% Ausbeute) kristallisiert und hat die in Tabelle 1 angezeigte Elementaranalyse.

Tabelle 1

Verbindung	Formel	Berechnet	Gefunden
#1	C ₂₂ H ₃₀ NO ₂ Cl	C 70,29, H 8,04, N 3,73%	C 69,36, H 8,17, N 3,73%
#2	C ₂₂ H ₃₀ NO ₂ Cl	C 70,29, H 8,04, N 3,73%	C 69,78, H 8,06, N 3,56%
#3	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53,41, H 6,72, N 3,46%	C 53,16, H 6,77, N 3,35%
#6	C ₂₀ H ₃₂ NO ₄ Cl	C 62,24, H 8,36, N 3,63%	C 61,69, H 8,64, N 3,63%
#7	C ₂₂ H ₃₀ NOCl	C 73,41, H 8,40, N 3,89%	C 73,26, H 8,64, N 3,94%
#8	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ SCl	C 62,89, H 7,39, N 3,67%	C 61,94, H 7,42, N 3,70%
#9	C ₂₀ H ₂₈ NO ₂ SCl	C 62,89, H 7,39, N 3,67%	C 62,53, H 7,56, N 3,64%
#10	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53,41, H 6,72, N 3,46%	C 53,29, H 6,94, N 3,57%
#11	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ BrCl	C 53,41, H 6,72, N 3,46%	C 52,61, H 7,46, N 4,01%
#14	C ₁₈ H ₂₆ NO ₂ Cl ₃	C 54,77, H 6,64, N 3,55%	C 58,80, H 6,85, N 3,51%
#15	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	C 70,67, H 7,55, N 3,75%	C 70,12, H 7,55, N 3,73%

#16	C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₂ ClH ₂ O	C 63,63, H 8,23, N 6,18%	C 62,93, H 8,56, N 6,05%
#17	C ₁₈ H ₂₄ NO ₂ Cl ₃	C 55,05, H 6,16, N 3,57%	C 54,39, H 6,30, N 3,49%
#18	C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ Cl	C 68,97, H 7,72, N 3,35%	C 68,49, H 7,64, N 3,31%
#19	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ ClF ₃	C 57,94, H 6,91, N 3,56%	C 57,75, H 6,91, N 3,56%
#21	C ₂₄ H ₃₂ NO ₃ Cl	C 68,97, H 7,72, N 3,35%	C 67,52, H 7,99, N 3,17%
#24	C ₁₈ H ₂₆ NO ₂ Cl ₃ H ₂ O	C 52,38, H 6,84, N 3,39%	C 53,98, H 7,24, N 3,33%
#26	C ₁₇ H ₂₄ NOCl ₃ S	C 51,46, H 6,10, N 3,53%	C 51,48, H 5,86, N 3,44%
#27	C ₂₂ H ₂₈ NO ₂ Cl	C 70,67, H 7,55, N 3,75%	C 70,63, H 7,53, N 3,65%

BEURTEILUNG DER ANTIARRHYTHMISCHEN WIRKSAMKEIT

[0121] Die antiarrhythmische Wirksamkeit wurde beurteilt, indem der Effekt einer Verbindung auf das Auftreten von Herzarrhythmien in Ratten untersucht wurde, die bei Bewußtsein waren und einem Koronararterienverschluß unterzogen wurden. Ratten mit einem Gewicht von 200–300 g wurden einer präparativen Operation unterzogen und auf Gruppen in einem Zufallsblock-Design aufgeteilt. In jedem Falle wurde das Tier mit Halothan während der Operationsvorbereitung anästhetisiert. Die linke Femoralarterie wurde zur Messung des mittleren arteriellen Blutdrucks und zur Entnahme von Blutproben mit einer Kanüle versehen. Die linke Femoralvene wurde zur Injektion von Arzneien ebenso mit einer Kanüle versehen. Die Thoraxhöhle wurde geöffnet und eine Polyethylenverschleißvorrichtung („occluder“) locker um die linke vordere absteigende Koronararterie plaziert. Die Thoraxhöhle wurde dann geschlossen. Ein EKG wurde mittels Einführung von Elektroden aufgezeichnet, die entlang der anatomischen Achse des Herzens plaziert waren. Alle Kanülen und Elektrodenleitungen wurden in der mittleren Schulterblattregion nach außen geführt. Ungefähr 0,5 bis 2 Stunden nach der Operation wurde eine Infusion des Vehikels oder der zu testenden Verbindung auf eine Zufalls- und Double-Blind-Weise gegeben. Nach 15 Minuten Infusion wurde die Verschleißvorrichtung gezogen, um einen Koronararterienverschluß zu erzeugen. EKG, Arrhythmien, Blutdruck, Herzschlagrate und Sterblichkeit wurden für 30 Minuten nach dem Verschluß überwacht. Die Arrhythmien wurden als ventrikuläre Tachykardie (VT) und Ventrikelflimmern (VF) aufgezeichnet und gemäß Curtis, M. J. and Walker, M. J. A., *Cardiovasc. Res.* 22: 656(1988) bewertet (siehe Tabelle 2).

<u>Bewertung</u>	<u>Beschreibung</u>
0	0-49 VPBs
1	50-499 VPBs
2	>499 VPBs und/oder 1 Episode von spontan wiederkehrendem VT oder VF
3	>1 Episode von VT oder VF oder beiden (>60 s kombinierte Gesamtdauer)
4	VT oder VF oder beide (60-119 s kombinierte Gesamtdauer)
5	VT oder VF oder beide (> 119 s kombinierte Gesamtdauer)
6	tödliches VF, beginnend bei >15 min nach dem Verschluß
7	tödliches VF, beginnend zwischen 4 min und 14 min 59 s nach dem Verschluß
8	tödliches VF, beginnend zwischen 1 min und 3 min 59 s nach dem Verschluß
9	tödliches VF, beginnend <1 min nach dem Verschluß

wobei:

VPB = frühzeitige ventrikuläre Schläge

VT = ventrikuläre Tachykardie

VF = Ventrikelflimmern

[0122] Ratten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie keine Kalium-Serumkonzentrationen innerhalb des Bereichs von 2,9–3,9 mM vor dem Verschluß aufwiesen. Der Verschluß ist mit Zunahmen der Höhe von R-Wellen und einer Erhöhung des „S-T“-Segments assoziiert; und einer verschlossenen Zone (gemessen nach dem Tod mittels Cardiogreen-Farbstoff-Perfusion) im Bereich von 25%–50% des gesamten linken Ventrikelgewichts.

[0123] Tabelle 3 beschreibt die Resultate der Tests der hierin beschriebenen Verbindungen als Werte einer gegebenen Fusionsrate in micromol/kg/min (ED_{50AA}), die die Arrhythmie-Werte in behandelten Tieren auf 50% von denjenigen reduziert, die von Tieren gezeigt werden, die nur mit dem Vehikel behandelt worden sind, in dem die Testarzneien) aufgelöst ist (sind).

Tabelle 3

Verbindung	ED ₅₀ AA
#1	0,8
#2	1,0
#3	2,1
#4	2,0
#5	3,0
#6	4,0
#7	4,0
#8	1,0
#9	1,0
#10	2,0
#11	1,0
#14	1,5
#15	0,43
#17	1,1
#19	1,4
#21	1,4
#22	1,8
#23	2,1
#24	0,6
#25	2,5
#26	6,5

BEISPIEL 29

MESSUNGEN DER EKG-PARAMETER

[0124] Ratten mit einem Gewicht von 200–250 g wurden in diesem Beispiel verwendet. Tiere wurden mit 60 mg/kg Pentobarbiton i. p. anästhetisiert. Die Halsschlagader und die Vena jugularis wurden zur Messung des Blutdrucks bzw. zur Arzneiinjektion mit einer Kanüle versehen. Das EKG wurde durch Einführen von Elektroden aufgezeichnet, die entlang der anatomischen Achse des Herzens plaziert waren. Alle Verbindungen wurden als Bolus-Injektionen gegeben.

[0125] Verschiedene EKG-Parameter wurden gemessen. Tabelle 4 beschreibt die Resultate der Tests als ED₂₅ (Micromol/kg), die die Dosen sind, die erforderlich sind, um ein 25%-Anwachsen des gemessenen Parameters zu erzeugen (ne = nicht geschätzt). Die Zunahmen des P-R-Intervalls und des QRS-Intervalls zeigen eine Blockade des Natriumherzkanals, während die Zunahme des Q-T-Intervalls eine Hilfsblockade des Herzkaliumkanals anzeigt, was die Eigenschaft eines gegen Arrhythmien gerichteten Mittels vom Typ 1a ist.

Tabelle 4

Verbindung	PR	QRS	QT
#1	NE	NE	2,5
#2	5,6	8	2,0
#3	32	16	3,0
#6	NE	NE	NE
#7	1,1	1,5	0,9
#14	-	21,5	1,4
#15	15,8	7,8	3,4
#17	30	26	4,2
#21	1,7	2,3	1,6
#24	1,4	1,6	1,0
#26	2,3	-	10

BEISPIEL 30

BEURTEILUNG DER NATRIUMKANALBLOCKADE

[0126] Ratten wurden gemäß der vorangehenden Prozedur vorbereitet. Zwei stimulierende Silberelektroden wurden durch die Brustwand eingeführt und in dem linken Ventrikel implantiert. Eine Rechteckswellenstimulation wurde verwendet, um den Schwellenstrom für das Capture, den Schwellenstrom für Ventrikelflimmern und die effektive Refraktärperiode zu bestimmen (Howard, P. G. and Walker, M. J. A. Proc. West. Pharmacol. Soc. 33: 123–127 (1990)). Tabelle 5 enthält die ED₂₅-Werte für diese Indizes der Herznatriumkanalblockade, wobei der ED₂₅ die Infusionsrate in Mikromol/kg/Minute der Verbindung ist, die erforderlich ist, um eine 25%-ige Zunahme gegenüber der Kontrolle auszulösen. Die Zunahmen der Refraktärperioden („refractoriness“) deuten auf eine Hilfsblockade der Kaliumkanäle hin. Der Spannungsstrom für Capture („threshold current for capture“) wird mit „It“ dargestellt. Der Flimmerschwellenstrom wird mit „VFT“ dargestellt. Die effektive Refraktärperiode wird durch „ERP“ dargestellt.

Tabelle 5

Verbindung	It	VFT	ERP
#1	2,8	1,4	1,5
#2	0,9	0,7	1,3
#3	5,8	NE	4,0
#7	0,7	0,2	0,4
#14	6,4	-	1,7
#15	5	1,2	1,6
#17	6	7,3	7,1
#24	1,7	1,2	1,1
#26	10,5	9	5,4

HUNDE-VAGUS-AF-MODELL

Allgemeine Verfahren

[0127] Mischlingshunde beider Geschlechter mit einem Gewicht von 15–49 kg wurden mit Morphin (anfänglich 2 mg/kg im, gefolgt von 0,5 mg/kg IV alle 2 h) und α -Chloralose (120 mg/kg IV, gefolgt von einer Infusion von 29,25 mg/kg/h; St.-Georges et al., 1997) anästhetisiert.

[0128] Die Hunde wurden mechanisch mit durch Sauerstoff supplementierter Zimmerluft über einen Endotrachealtubus bei 20 bis 25 Atemzügen/Minute beatmet, wobei ein Atemvolumen mittels eines Nomogramms erhalten wurde. Die arteriellen Blutgase wurde gemessen und im physiologischen Bereich ($SAO_2 > 90\%$, pH 7,30–7,45) gehalten. Katheter wurden in die Femoralarterie für das Aufzeichnen des Blutdrucks und für die Messung der Blutgase und in beide Femoralvenen für die Verabreichung von Arzneien und Entnahme von venösen Proben eingeführt. Die Katheter wurden mit heparinierter 0,9% Salzlösung offenstehend gehalten. Die Körpertemperatur wurde bei 37°C–40°C mit einer Heizdecke gehalten.

[0129] Das Herz wurde mittels einer medialen Thoracotomie offengelegt, und ein Pericard-Beutel („pericardial cradle“) wurde erzeugt. Drei bipolare Teflon™-beschichtete Elektroden aus rostfreiem Stahl wurden in die rechten Atrien zum Aufzeichnen und Stimulieren eingeführt, und eine wurde in das linke Herzohr zur Aufzeichnung eingeführt. Ein programmierbarer Stimulator („Digital Cardiovascular Instruments, Berkeley, CA) wurde verwendet, um das rechte Atrium mit 2 ms zweimaligen diastolischen Schwellenpulsen zu stimulieren. Zwei Teflon™-beschichteten Elektroden aus rostfreiem Stahl wurden in den linken Ventrikel eingeführt, eine zur Aufzeichnung und die andere zur Stimulation. Ein ventrikulärer Belastungsschrittmacher (GBM 5880, Medtronic, Minneapolis, MN) wurde verwendet, um die Ventrikel bei 90 Schlägen/Minuten zu stimulieren, wenn (insbesondere während Vagus-AF) die Ventrikelrate übermäßig langsam wurde. Ein P23 ID-Transducer, ein elektrophysiologischer Verstärker (Bloom Associates, Flying Hills, PA) und ein Papieraufzeichnungsgerät (Astromed MT-95000, Toronto, ON, Canada) wurden verwendet, um EKG-Spuren II und III, Atrien- und Ventrikular-Elektrogramme, Blutdruck und Stimulationsartefakte aufzuzeichnen. Die Vagi wurden im Nacken isoliert, doppelt ligiert und geteilt, und Elektroden wurden in jeden Nerv eingeführt (siehe unten). Um die Veränderungen der β -adrenergen Effekte auf das Herz zu blockieren, wurde Nadolol als eine anfängliche Dosis von 0,5 mg/kg iv verabreicht, gefolgt von 0,25 mg/kg iv alle zwei Stunden.

Atriumsflimmern-Modell

[0130] Arzneieffekte, um anhaltendes AF zu beenden, was während einer kontinuierlichen Stimulation des Vagus-Nervs aufrechterhalten wurde, wurden beurteilt. Unipolare Hakenelektroden (aus rostfreiem Stahl, isoliert mit Teflon™, beschichtet außer für die distalen 1–2 cm) wurden über eine 21-Gauge-Nadel innerhalb und parallel zum Schaft von jedem Nerv eingeführt. In den meisten Experimenten wurden unipolare Stimuli mit einem Stimulator verabreicht (Modell DS-9F, Grass Instruments, Quincy, MA) eingestellt, um 0,1 ms Rechteckswellenpule bei 10 Hz und einer Spannung von 60% von derjenigen abzugeben, die erforderlich ist, um Asystolie zu produzieren. In einigen Experimenten wurde eine bipolare Stimulation verwendet. Die Spannung, die erforderlich war, um eine Asystolie zu erzeugen, lag im Bereich von 3–20 Volt. Unter Kontrollbedingungen wurde ein kurzer Ausbruch an raschen Atriumstaktschlägen („rapid atrial pacing“) abgegeben (10 Hz, viermal die Diastolenschwelle), um AF zu induzieren, das normalerweise für mehr als 20 Minuten andauerte. Die Spannung zur Vagus-Stimulation wurde unter Kontrollbedingungen eingestellt, und dann nach jeder Behandlung erneut eingestellt, um denselben Bradykardie-Effekt beizubehalten. AF wurde als rascher (> 500 Minute unter Kontrollbedingungen), irregulärer Atriumrhythmus mit variierender Elektrogramm-Morphologie definiert.

Messung der elektrophysiologischen Variablen und Vagus-Antwort

[0131] Der Diastolen-Schwellenstrom wurde bei einer Grundzykluslänge von 300 ms durch inkrementale Erhöhung des Stroms um 0,1 mA bestimmt, bis ein stabiles Capture erhalten wurde. Für darauf folgende Protokolle wurde der Strom auf zweimal die Diastolen-Schwelle eingestellt. Atrium- und Ventrikular-ERP wurde mit dem Extrastimulus-Verfahren über einen Bereich von S1S2-Intervallen bei einer Basiszykluslänge von 300 ms gemessen. Ein vorzeitiger Extrastimulus S2 wurde alle 15 Grundstimuli eingeführt. Das S1S2-Intervall wurde in 5 ms-Inkrementen erhöht, bis Capture auftrat, wobei das längste S1S2-Intervall konsistent keine propagierte Antwort erzeugte, die eine ERP definierte. Die Diastolen-Schwelle und ERP wurden doppelt bestimmt und gemittelt, um einen einzelnen Wert zu ergeben. Diese Werte lagen allgemein innerhalb 5 ms. Der Intervall zwi-

schen dem Stimulus-Artefakt und der Spitze des lokalen Elektrogramms wurde als ein Index für die Leitgeschwindigkeit gemessen. Die AF-Zykluslänge (AFCL) wurde während des Vagus-AF durch Zählen der Anzahl von Zyklen (Anzahl von Schlägen -1) über einen 2-Sekunden-Intervall an jeder der Atriumsaufzeichnungsstellen gemessen. Die drei AFCLs-Messungen wurden gemittelt, um eine mittlere Gesamt-AFCL für jede experimentelle Bedingung zu erhalten.

[0132] Die Stimulusspannung-Herzschlagraten-Beziehung für die Stimulation des Vagus-Nervs wurde unter Kontrollbedingungen in den meisten Experimenten bestimmt. Die Vagus-Nerven wurden wie oben beschrieben mit verschiedenen Spannungen stimuliert, um die Spannung zu bestimmen, die eine Asystolie verursachte (definiert als eine Sinuspause größer als 3 Sekunden). Die Antwort auf die Vagus-Nerven-Stimulation wurde unter jeder experimentellen Bedingung bestätigt, und die Spannung eingestellt, um die Herzratenantwort auf die Vagus-Nerven-Stimulation konstant zu halten. In Fällen, in denen es nicht möglich war, eine Asystolie zu erzeugen, wurde die Vagus-Nerven-Stimulation auf eine Spannung eingestellt, die die Aufrechterhaltung von zwei 20-Minuten-Episoden von Vagus-AF unter Kontrollbedingungen (siehe unten) ermöglichte.

Experimentelle Protokolle

[0133] Die experimentellen Gruppen, die untersucht werden, werden in Tabelle 5 zusammengefasst. Jeder Hund empfing nur eine Arznei in den in Tabelle 5 angezeigten Dosierungen. Die erste Reihe an Experimenten waren Dosisbereichsstudien, gefolgt von geblindeten Studien, in denen 1–3 Dosen verabreicht wurden. Alle Arzneien wurden IV über eine Infusionspumpe verabreicht, wobei Arzneilösungen in Plastikbehältern am Tag des Experiments frisch hergestellt wurden. Die Vagus-Stimulationsparameter wurden unter Kontrollbedingungen, wie oben beschrieben, definiert, und die Aufrechterhaltung von AF während 20 Minuten der Vagus-Nerven-Stimulation unter Kontrollbedingungen wurde verifiziert. Nach der Beendigung von AF wurde die Diastolen-Schwelle und die ERP des Atriums und Ventrikels bestimmt. Darauf folgend wurden diese Variablen unter Vagus-Nerven-Stimulation im Atrium erneut beurteilt. Das elektrophysiologische Testen dauerte gewöhnlich 15–20 Minuten. Die Herzschlagratenantwort auf die Vagus-Nerven-Stimulation wurde bestätigt, und das Vagus-AF/elektrophysiologische Testprotokoll wurde wiederholt. Eine Blutprobe vor Verabreichung der Arznei wurde erhalten, und der Vagus-AF wurde wieder hergestellt. Fünf Minuten später wurde eine der Behandlungen in den in Tabelle 5 gezeigten Dosierungen verabreicht. Die Gesamtdosis wurde über 5 Minuten infundiert und eine Blutprobe unmittelbar danach erhalten. Keine Aufrechterhaltungsinfusion wurde verabreicht. Wenn das AF innerhalb von 15 Minuten beendet war, wurden die erhaltenen elektrophysiologischen Messungen unter Kontrollbedingungen wiederholt und eine Blutprobe wurde entnommen. Wenn das AF nicht durch die erste Dosis (innerhalb von 15 Minuten) beendet war, wurde eine Blutprobe entnommen, und die Vagus-Stimulation wurde unterbrochen, um eine Rückkehr zu dem Sinus-Rhythmus zu ermöglichen. Die elektrophysiologischen Messungen wurden wiederholt, und eine dritte und letzte Blutprobe wurde für diese Dosis entnommen. AF wurde reinitiiert, und das Vagus-AF/Arznei-Infusion/elektrophysiologische Testprotokoll wurde wiederholt, bis das AF durch die Arznei beendet wurde.

Statistische Analyse

[0134] Gruppendaten werden als Mittelwert \pm SEM ausgedrückt. Die statistische Analyse wurde für die effektiven Dosen für AFCL und ERP unter Verwendung eines t-Test mit einer Bonferroini-Korrektur für vielfache Vergleiche durchgeführt. Die Arzneieffekte auf Blutdruck, Herzschlagrate, diastolische Schwelle und EKG-Intervalle wurden bei der mittleren Dosis („median dose“) für die Beendigung des AF beurteilt. Zwei tailed-Tests wurden verwendet, und ein $p < 0,05$ wurde ermittelt, um die statistische Signifikanz anzuzeigen.

Tabelle 6

Arznei	getesteter Dosierbereich ($\mu\text{mol/kg}$)	Effektive Dosen zum Beenden des AF ($\mu\text{mol/kg}$)	Erforderliche Durchschnittsdosis zum Beenden des AF ($\mu\text{mol/kg}$)	Erforderliche mittlere Dosis zum Beenden des AF ($\mu\text{mol/kg}$)
Flecainid	1,25-10	4-2,5; 1-10	4 ± 2	2,5

[0135] Eine einzelne Arznei wurde an jeden Hund über den spezifizierten Dosisbereich verabreicht, bis das AF beendet war. Die Anzahl an Hunden, in denen AF bei jeder Dosis beendet war, wird gezeigt (Anzahl an Hunden-Dosis, in $\mu\text{mol/kg}$). Der Durchschnitt („mean“) \pm SEM ebenso wie die mittlere („median“) Dosis, die

erforderlich ist, um AF zu terminieren, wird gezeigt. Jeder Hund bekam nur eine Arznei.

[0136] Eine Anzahl der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind mittels dieses Verfahrens bewertet worden. Die Ergebnisse zeigten, daß alle der getesteten Verbindungen beim Beenden von AF in dem Hunde-Vagus-AF-Modell effektiv sind. Die Umwandlungsraten sind ähnlich denjenigen, über die für eine Vielzahl von anderen Arzneien der Klasse I und III in diesem Modell berichtet worden ist. Die Wirksamkeit von Flecainid als eine Kontrolle in der vorliegenden Studie war mit derjenigen vergleichbar, über die zuvor berichtet wurde. Alle Arzneien verlängerten die AFCL vor der Beendigung des AF; Effekte, die global mit der Wellenlänge des Wiedereintrittmodells für die Beendigung des AF übereinstimmen. Die getesteten Verbindungen der vorliegenden Erfindung verringerten nicht den Blutdruck oder die Herzschlagrate bei der mittleren Dosis für die Beendigung des Vagus-AF. Die Herzschlagratenantwort auf die Vagus-Nerven-Stimulation war bei allen Gruppen ähnlich und wurde nicht durch irgendeine der getesteten Verbindungen beeinflusst. Die Vagus-Nerven-Stimulation bei 60% der Spannung, die erforderlich war, um eine Asystolie zu erzeugen (101 V), produzierte eine $1,3 \pm 0,1$ -Sekunden-Pause.

BEISPIEL 32

STERILES HUNDE-PERICARDITIS-MODELL

[0137] Dieses Modell ist verwendet worden, um die Mechanismen von AF und Atriumsflimmern (AFL) zu charakterisieren. Waldo und Kollegen haben gefunden, daß AF vom Wiedereintritt abhängt, und daß die Stelle der Beendigung gewöhnlich ein Gebiet mit einer verlangsamten Leitung ist. Dieses Hundemodell wird vorbereitet, indem die exponierten Atrien mit Talkum-Pulver eingestaubt werden, gefolgt von einem „Burst“-Taktgehen („burst pacing“) der Atrien über eine Periode von Tagen nach der Wiederholung. AF ist zwei Tage nach der Operation induzierbar, jedoch am 4. Tage nach der Operationsvorbereitung; anhaltendes Atriumsflattern ist der vorherrschende induzierbare Rhythmus. Die Induzierbarkeit von AF am Tag 2 ist in gewissem Umfang variabel, so daß nur 50% der Hunde ein anhaltendes AF haben können (im allgemeinen < 60 Minuten) für erforderliche 30 Minuten. Jedoch ist das anhaltende Atriumsflattern, das sich am 4. Tag entwickelt, in den meisten Präparationen induzierbar. Atriumsflattern wird für die Zwecke der Bestimmung von Arzneimechanismen leichter kartiert („mapped“). Die Induzierbarkeit von AF sinkt nach dem 4. Tag nach der Operation ab, ähnlich dem AF, das sich oft nach Herzoperationen entwickelt, welche das sterile Perikarditis-Modell nachahmt. Es kann eine entzündliche Komponente bei der Ätiologie von nachoperativen AF beteiligt sein, die einen Grad an Selektivität einer Ischämie- oder Säureselektiven Arznei verleihen würde. In ähnlicher Weise, während Koronararterien-Bypass-Graft-Operationen (CABG) durchgeführt werden, um einer ventrikulären Ischämie abzuweichen, können solche Patienten ebenso einer milden Atriumsischämie aufgrund einer Koronararterienkrankung (CAD) unterliegen. Während Atriumsinfarkte selten sind, hat es eine Verbindung zwischen AV-Knoten-Arterienstenose und einem Risiko für AF nach einer CABG-Operation gegeben. Eine operative Durchtrennung der autonomen Innervation der Atrien kann ebenso eine Rolle bei AF nach CABG spielen.

Verfahren

[0138] Die Studien wurden in einem Hundemodell der sterilen Perikarditis durchgeführt, um die Potenz und Wirksamkeit von Verbindung 1 beim Beenden von Atriumsflimmern/flattern zu bestimmen. Atriumsflattern oder -flimmern wurde 2 bis 4 Tage nach Erzeugung von steriler Perikarditis in erwachsenen Mischlingshunden mit einem Gewicht von 19 kg bis 25 kg induziert. In allen Fällen dauerte das Atriumsflimmern oder -flattern länger als 10 Minuten. Alle Studien wurden in Übereinstimmung mit Richtlinien durchgeführt, die von unserem Institutional Animal Care and Use Committee, der American Heart Association Policy on Research Animal Use und der Public Health Service Policy on Use of Laboratory Animals spezifiziert waren.

Erzeugung des sterilen Pericarditis-Atriumsflimmer/flatter-Modells

[0139] Das sterile Hunde-Pericarditis-Modell wurde erzeugt, wie zuvor beschrieben. Zum Zeitpunkt der Operation wurde ein Paar Drahtelektroden aus rostfreiem Stahl, beschichtet mit FEP-Polymer außer an der Spitze, (O Flexon, Davis and Geck) am rechten Herzohr, dem Bachmannschen Interaurikularbündel, und dem postero-inferioren linken Atrium in der Nähe des proximalen Teils des koronaren Sinus angenäht. Die Distanz zwischen jeder Elektrode von jedem Paar betrug näherungsweise 5 mm. Diese Drahtelektroden wurden durch die Brustwand nach außen gebracht und rückseitig in die Region zwischen den Schulterblättern für die darauffolgende Verwendung nach außen geführt. Bei Abschluß der Operation wurden den Hunden Antibiotika und Analgetika gegeben, und diese ließ man sich dann erholen. Die Versorgung nach der Operation schloß die Verabreichung von Antibiotika und Analgetika ein.

[0140] In allen Hunden wurde mit Beginn des postoperativen Tags 2 die Induktion von stabilem Atriumsflimmern/flattern im nicht-sedierten Zustand bei Bewußtsein versucht, um die Induzierbarkeit und die Stabilität des Atriumsflimmerns/flatterns zu bestätigen und um die Wirksamkeit der Arzneien zu testen. Ein Atriumstaktgeben („atrial pacing“) wurde durch die während der anfänglichen Operation angenähten Elektroden durchgeführt. Am postoperativen Tag 4, wenn ein stabiles Atriumsflattern induziert wurde, wurde die Studie am offenen Brustkorb durchgeführt.

[0141] Für die Studie am offenen Brustkorb wurde jeder Hund mit Pentobarbital (30 mg/kg IV) anästhetisiert und mechanisch mit 100% Sauerstoff unter Verwendung einer Boyle-Modell 50-Anästhesie-Maschine (Harris-Lake, Inc.) ventiliert. Die Körpertemperatur jeden Hundes wurde innerhalb des normalen physiologischen Bereiches während der Studie mit einem Heizkissen gehalten. Nachdem der Hund anästhetisiert worden war, aber bevor der Brustkorb geöffnet wurde, wurde eine Radiofrequenzabtragung des His-Bündels durchgeführt, um einen vollständigen Atrioventrikular(AV)-Block mittels Standardelektrodenkathetertechniken zu erzeugen. Dies wurde durchgeführt, um die Überlagerung von Atrium- und Ventrikel-Komplexen während aufeinanderfolgenden Aufzeichnungen von unipolaren Atriumselektrogrammen nach der Induktion von Atriumsflattern zu minimieren. Nachdem ein vollständiger AV-Block erzeugt wurde, wurde eine wirksame; Ventrikularrate aufrecht erhalten, indem die Ventrikel bei einer Rate von 60 bis 80 Schlägen pro Minuten mit einem Medtronic 5375 Pulse Generator (Medtronic Inc.) getaktet wurden („pacing“), um Stimuli über die an den rechten Ventrikel während der anfänglichen Operation genähten Elektroden abzugeben.

Bestimmung der Stimulus-Schwellen und Refraktärperioden während des Taktgebens

[0142] Für die Induktion von AF/AFL wurde eine der beiden zuvor beschriebenen Verfahren verwendet: (1) Einführung von einem oder zwei vorzeitigen Atriumsschlägen nach einem Zug von 8 getakteten Atriumsschlägen („a train of 8 paced atrial beats“) bei einer Zykluslänge von 400 ms, 300 ms, 200 ms oder 150 ms, oder (2) einem raschen Atriumstaktgeben für Perioden von 1 bis 10 Sekunden bei Raten, die zunehmend schneller wurden um 10 bis 50 Schläge pro Minute als die spontante Sinusrate, bis ein Atriumsflattern induziert wurde oder es einen Verlust an 1 : 1-Atrium-Capture gab. Das Atrium-Takten („atrial pacing“) wurde durchgeführt von entweder den Elektroden am rechten Herzohr oder den posteroinferioren linken Atriumselektroden. Das gesamte Takten („pacing“) wurde unter Verwendung von Stimuli der doppelten Schwelle für jeden basalen Treibzug („basic drive train“) mit einem modifizierten, programmierbaren, batteriebetriebenen Medtronic 5325-Stimulator mit einer Pulsweite von 1,8 ms durchgeführt.

[0143] Nach der Induktion des stabilen Atriumflimmerns/flatterns (was länger als 10 Minuten dauerte), wurde die Atriumflimmer/flutter-Zykluslänge gemessen, und das anfängliche Kartieren und die anfängliche Analyse wurden durchgeführt, um die Lage des Atriumflimmer/flutter-Wiedereintrittskreises („reentrant circuit“) zu bestimmen. Atriumsflattern wurde als ein rascher Atriumsrhythmus (Rate, > 240 Schläge pro Minute) definiert, charakterisiert durch eine konstante Schlag-zu-Schlag-Zyklus-Länge, Polarität, Morphologie und Amplitude der aufgezeichneten bipolaren Elektrogramme.

Arzneiwirksamkeitstestprotokoll

1. Effektive Refraktärperioden (ERPs) wurden von drei Stellen gemessen: rechtes Herzohr (RAA), posteriores linkes Atrium (PLA), und Bachmannsches Interaurikularbündel (BB), bei zwei Basiszykluslängen 200 und 400 ms.
2. Takt-Induzieren („pace induce“) von A-Flimmern oder AFL. Dies wurde für eine Stunde versucht. Wenn keine Arrhythmie induziert wurde, wurde keine weitere Studie an diesem Tag durchgeführt.
3. Bei der Induktion muß das AF für 10 Minuten angedauert haben. Dann wurde eine Warteperiode für eine spontante Beendigung zugelassen oder 20 Minuten, je nach dem, was auch immer zuerst kam.
4. AF wurde dann reinduziert, und man ließ 5 Minuten vor Beginn der Arzneiinfusion verstreichen.
5. Die Arznei wurde dann in einem Bolus über 5 Minuten infundiert.
6. Wenn das AF mit der ersten Dosis beendet wurde, dann wurde ein Blutprobe entnommen und die ERP-Messungen wurden wiederholt.
7. Fünf Minuten ließ man verstreichen, damit die Arznei eine Beendigung herbeiführen konnte. Wenn es keine Beendigung gab, dann wurde die zweite Dosis über 5 Minuten gegeben.
8. Nach Beendigung und nachdem die ERPs gemessen wurden, wurde ein zweiter Versuch für eine Periode von 10 Minuten unternommen, um AF zu reinduzieren.
9. Bei Reinduktion und Aufrechterhaltung für 10 Minuten wurde eine Blutprobe entnommen und die Studie von #3 oben wiederholt.
10. Wenn keine Reinduktion stattfand, dann war die Studie vorbei.

BEURTEILUNG DER SCHMERZBLOCKADE

[0144] Meerschweinchen wurden rasiert (nur am Rücken), und 6 Aliquots (50 µl) der Verbindungslösung (10 mg/ml) wurden genau unter der Haut initiiert, um 6 Bläschen zu bilden, die mit einem Permanentstift markiert wurden. Schmerzantworten wurden wie oben an jedem Bläschen in regulären Intervallen bis zu 4 Stunden nach der Injektion beurteilt, und die Dauer der Schmerzblockade wurde für drei Tiere für jede Testlösung aufgezeichnet.

Tabelle 7

Verbindung	Dauer der Blockade (Stunden)
1	2,5
2	3
3	2,5
11	3
Salzlösung	0

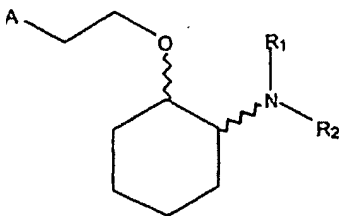
[0145] Eine Anzahl der Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind mittels dieses Verfahrens bewertet worden. Die Resultate zeigten, daß alle getesteten Verbindungen beim Beenden von Episoden von Atriumflimmern/fluttern in diesem Modell wirksam sind. Es gab keine Proarrhythmie oder nachteiligen kardiovaskulären Ereignisse, die während der Arzneibehandlung beobachtet wurden.

[0146] Alle Publikationen und Patentanmeldungen, die in dieser Beschreibung erwähnt sind, werden hierin durch Bezugnahme in demselben Ausmaß eingebaut, als ob jede einzelne Publikation oder Patentanmeldung spezifisch und einzeln durch Bezugnahme eingebaut worden wäre.

[0147] Anhand des Vorhergehenden wird es klar sein, daß, obwohl spezifische Ausführungsformen der Erfindung hierin zu Illustrationszwecken beschrieben worden sind, verschiedene Modifizierungen gemacht werden können, ohne vom Geist und Umfang der Erfindung abzuweichen. Entsprechend ist die Erfindung nicht beschränkt, außer durch die angefügten Ansprüche.

Patentansprüche

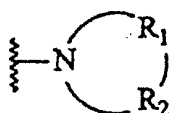
1. Verbindung mit Formel (XV) oder ein Solvat oder pharmazeutisch annehmbares Salz derselben:



(XV)

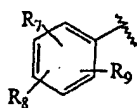
wobei, unabhängig bei jedem Auftreten,

R₁ und R₂, wenn zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an das sie direkt gebunden sind in Formel (XV), einen Ring bilden, der durch Formel (II) angegeben ist:

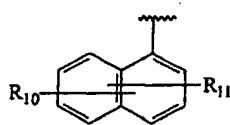


(II)

wobei der Ring von Formel (II) aus dem Stickstoff, wie dargestellt, sowie drei bis neun zusätzlichen Ringatomen gebildet ist, die unabhängig ausgewählt sind aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel; wobei jede zwei benachbarten Ringatome miteinander durch Einfach- oder Doppelbindungen verknüpft sein können und wobei ein oder mehrere der zusätzlichen Kohlenstoff-Ringatome mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann (können), die ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₃-Hydroxyalkyl, Oxo, C₂-C₄-Acyl, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkylcarboxy, C₁-C₃-Alkoxy, C₁-C₂₀-Alkanoyloxy, oder substituiert sein kann (können), um einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Spiroring zu bilden, der ein oder zwei Heteroatome enthält, die ausgewählt sind aus Sauerstoff und Schwefel; und jede zwei benachbarten zusätzlichen Kohlenstoff-Ringatome an einen C₃-C₈-carbocyclischen Ring kondensiert sein können und ein oder mehrere der zusätzlichen Stickstoff-Ringatome substituiert sein kann (können) mit Substituenten, die ausgewählt sind aus Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₄-Acyl, C₂-C₄-Hydroxyalkyl und C₃-C₈-Alkoxyalkyl; oder R₁ und R₂, wenn zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an die sie direkt gebunden sind in Formel (XV), ein bicyclisches Ringsystem bilden können, das ausgewählt ist aus 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-2-yl, 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl und 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl; A ausgewählt ist aus irgendeiner der Formeln (III), (IV), (V) und (VI):

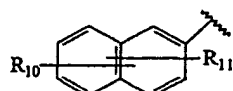


(III)

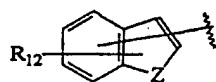


(IV)

und



(V)



(VI)

wobei R₇, R₁₀, R₁₁ und R₁₂ Wasserstoff sind, R₈ und R₉ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Methansulfonamido, Methanoyloxy, Methoxycarbonyl, Nitro, Sulfonyl, Thiomethyl, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy und NH₂, mit der Maßgabe, daß wenigstens eines von R₈ und R₉ nicht Wasserstoff ist; und Z ausgewählt ist aus O und S;

einschließlich isolierter enantiomerer, diastereomerer und geometrischer Isomere davon und Mischungen davon.

2. Verbindung oder Mischung, die Verbindungen umfaßt, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(1-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(1-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(4-bromphenethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(4-bromphenethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3,4-dimethoxyphenethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3,4-dimethoxyphenethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(1-Pyrrolidiny)-1-(1-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(1-naphthoethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-3-yl)ethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-3-yl)ethoxy)]cyclohexan;
- (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-4-yl)ethoxy)]cyclohexan;
- (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-(benzo[b]thiophen-4-yl)ethoxy)]cyclohexan;

(+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3-bromphenethoxy)]cyclohexan;
 (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(3-bromphenethoxy)]cyclohexan;
 (+)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-bromphenethoxy)]cyclohexan;
 (-)-trans-[2-(4-Morpholinyl)-1-(2-bromphenethoxy)]cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-Morpholinyl)-1-(3,4-dichlorphenethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidinyl)-1-(1-naphtholethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-Acetylpiperazinyl)-1-(2-naphtholethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Ketopyrrolidinyl)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naphtholethoxy)cyclohexan;
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-Morpholinyl)-1-[(2-trifluormethyl)phenethoxy]cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Acetoxy pyrrolidinyl)-1-(1-naphtholethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Hydroxypyrrrolidinyl)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-Thiazolidinyl)-1-(2,6-dichlorphenethoxy)cyclohexan; und
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-Ketopyrrolidinyl)-1-(1-naphtholethoxy)cyclohexan; und
 pharmazeutisch annehmbare Salze derselben.

3. Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff, Hilfsstoff oder Verdünnungsmittel umfaßt.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels.

5. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Arrhythmie in einem warmblütigen Tier.

6. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zum Modulieren der Ionenkanalaktivität in einem warmblütigen Tier.

7. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zum Modulieren der Ionenkanalaktivität in vitro.

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

9. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Konvulsionen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

10. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von epileptischen Anfällen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

11. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Depression, Angstzuständen oder Schizophrenie in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

12. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Parkinson-Krankheit in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

13. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Atemwegerkrankungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

14. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Mukoviszidose in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

15. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Asthma in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

16. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung eines Hustens in einem warmblütigen Tier, welches die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung umfaßt.

17. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Entzündungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

18. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Arthritis in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

19. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Allergien in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

20. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Magen-Darm-Erkrankungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

21. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Harninkontinenz in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

22. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Reizcolon in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

23. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von kardiovaskulären Erkrankungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

24. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung zerebraler oder myokardialer Ischämien in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

25. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Bluthochdruck in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

26. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in ei-

nem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Lang-QT-Syndrom in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

27. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung eines Schlaganfalls in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

28. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Migräne in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

29. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Augenerkrankungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

30. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Diabetes mellitus in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

31. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Myopathien in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

32. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Becker-Myotonie in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

33. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Myasthenia gravis in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

34. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Paramyotonia congenita in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

35. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von maligner Hyperthermie in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

36. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von hyperkaliämischer periodischer Lähmung in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

37. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Thomsen-Myotonie in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

38. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in ei-

nem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Autoimmunerkrankungen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

39. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Transplantatabstoßung bei Organtransplantation oder Knochenmarktransplantation in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

40. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Erzeugung lokaler Analgesie oder Anästhesie in einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

41. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Herzversagen in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

42. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Blutunterdruck in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

43. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Alzheimer-Krankheit in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

44. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Demenz in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

45. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Alopezie in einem warmblütigen Tier, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine therapeutisch wirksame Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

46. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder Zusammensetzung nach Anspruch 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Verstärkung der Libido in einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, welches umfaßt, daß einem warmblütigen Tier, das dieser bedarf, eine verstärkende Menge besagter Verbindung oder Zusammensetzung verabreicht wird.

47. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Vorhoffarrhythmie in einem warmblütigen Tier.

48. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Herzkammerarryhmie in einem warmblütigen Tier.

49. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Vorhofflimmern in einem warmblütigen Tier.

50. Verbindung oder Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung von Herzkammerflimmern in einem warmblütigen Tier.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

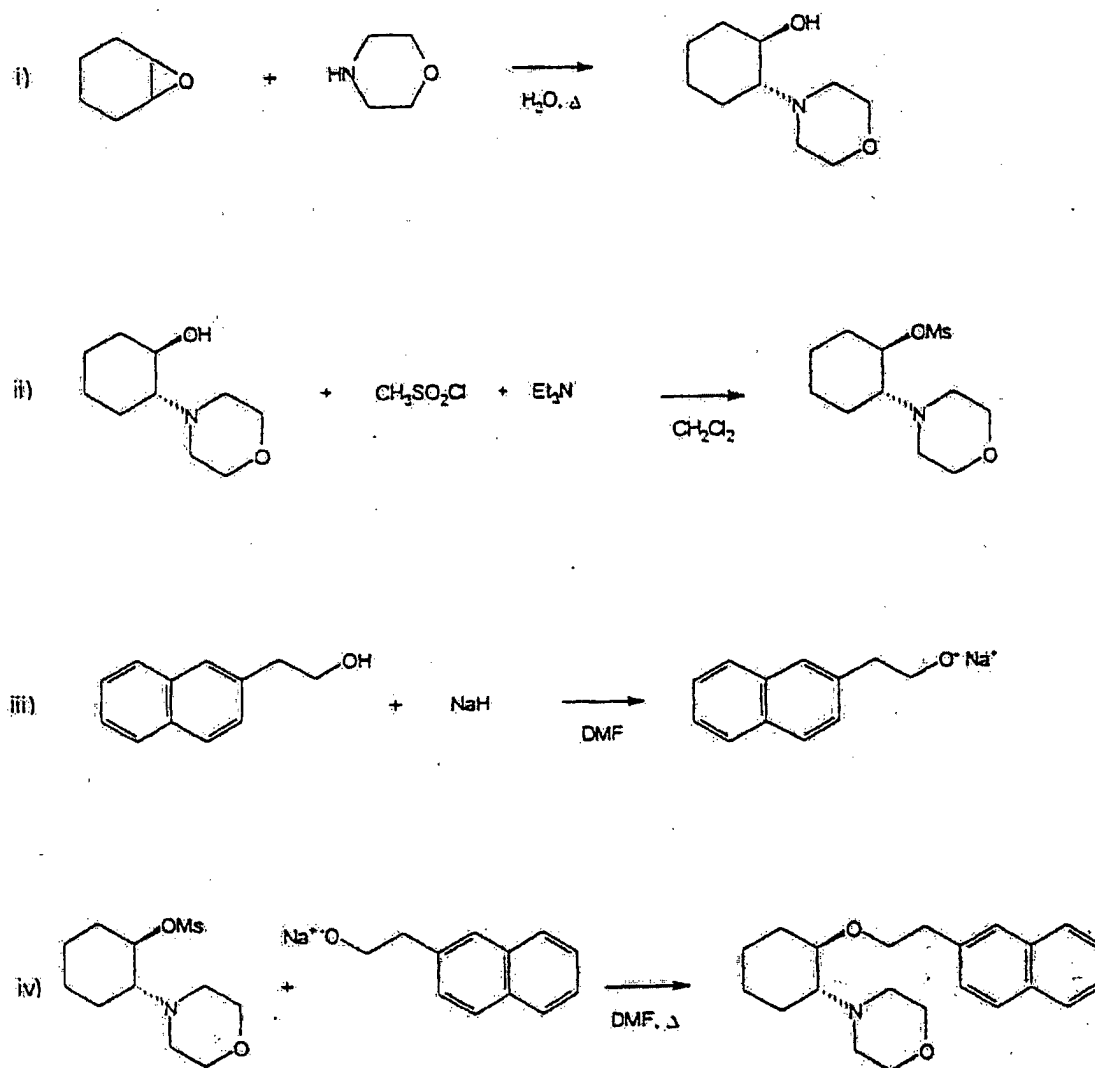


FIG. 1

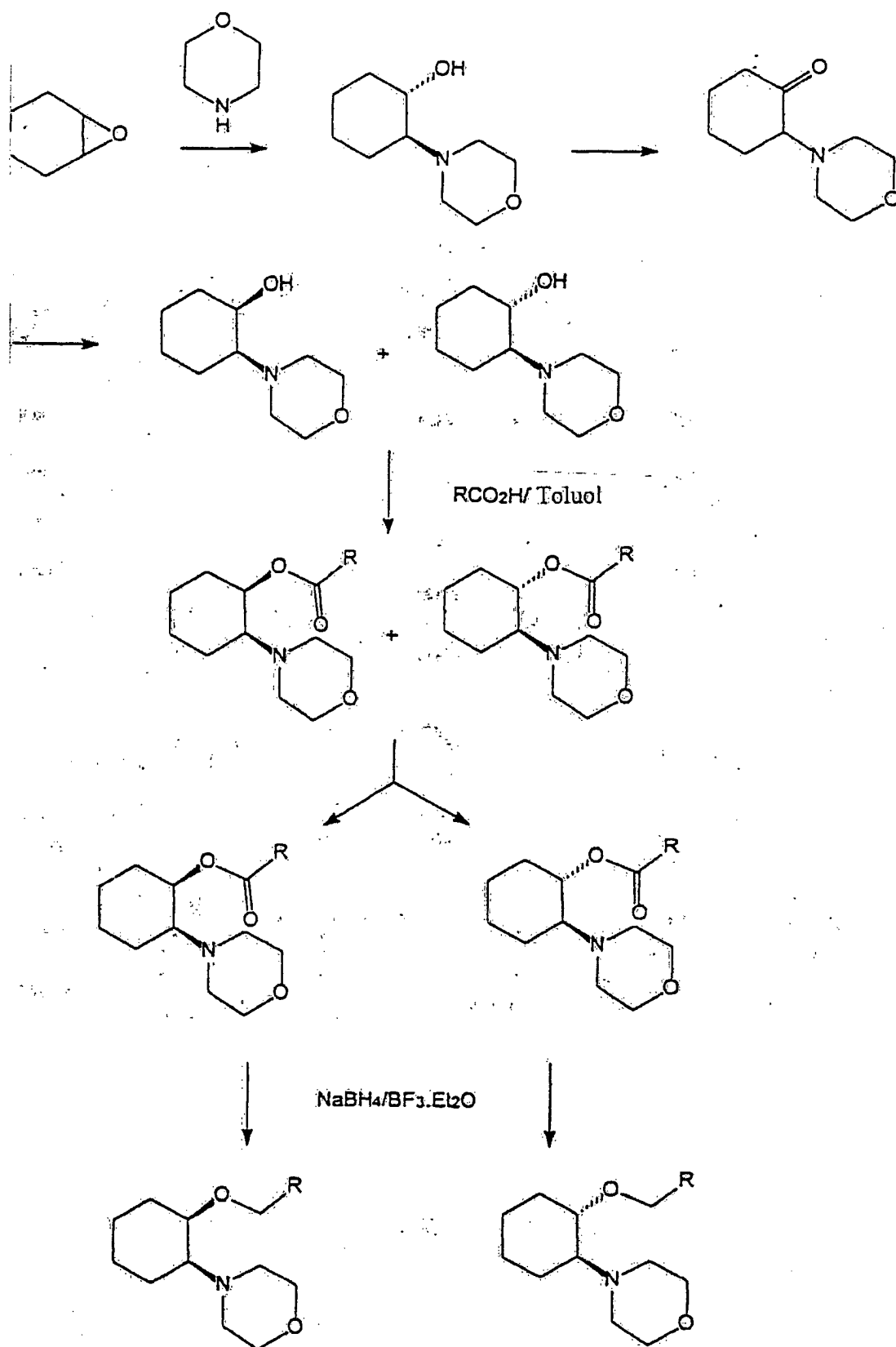


FIG. 2

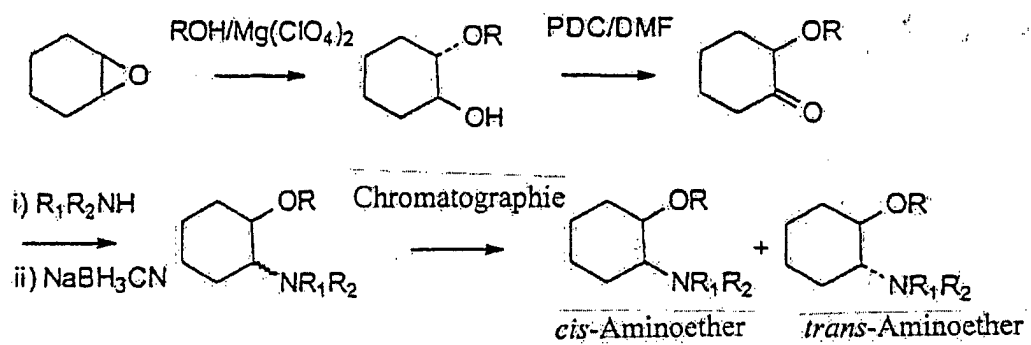
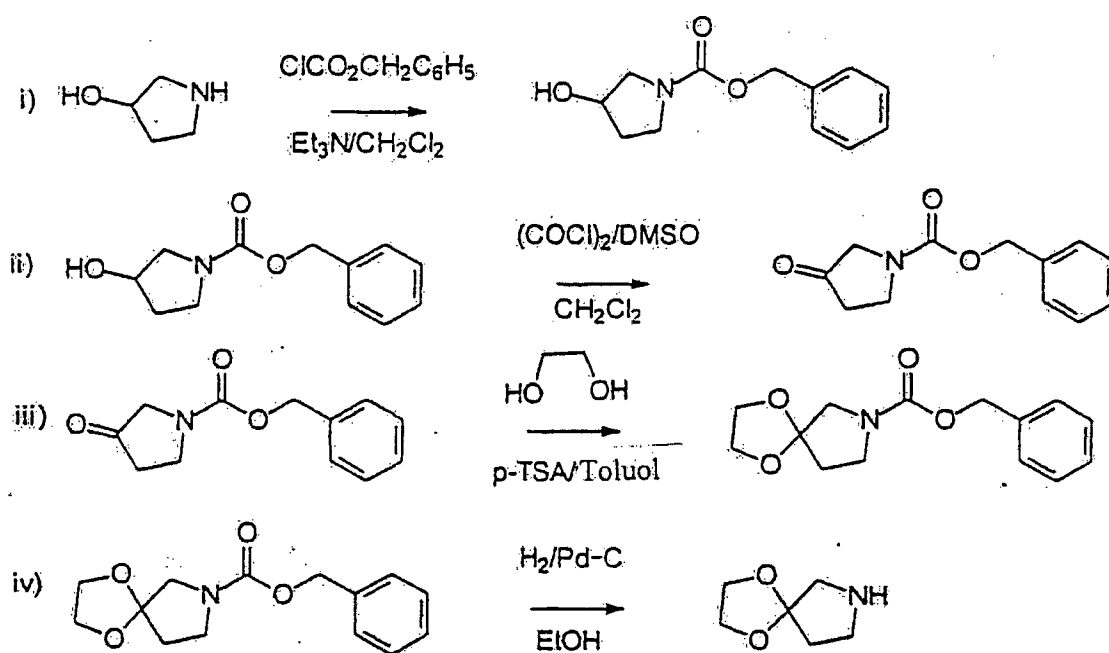
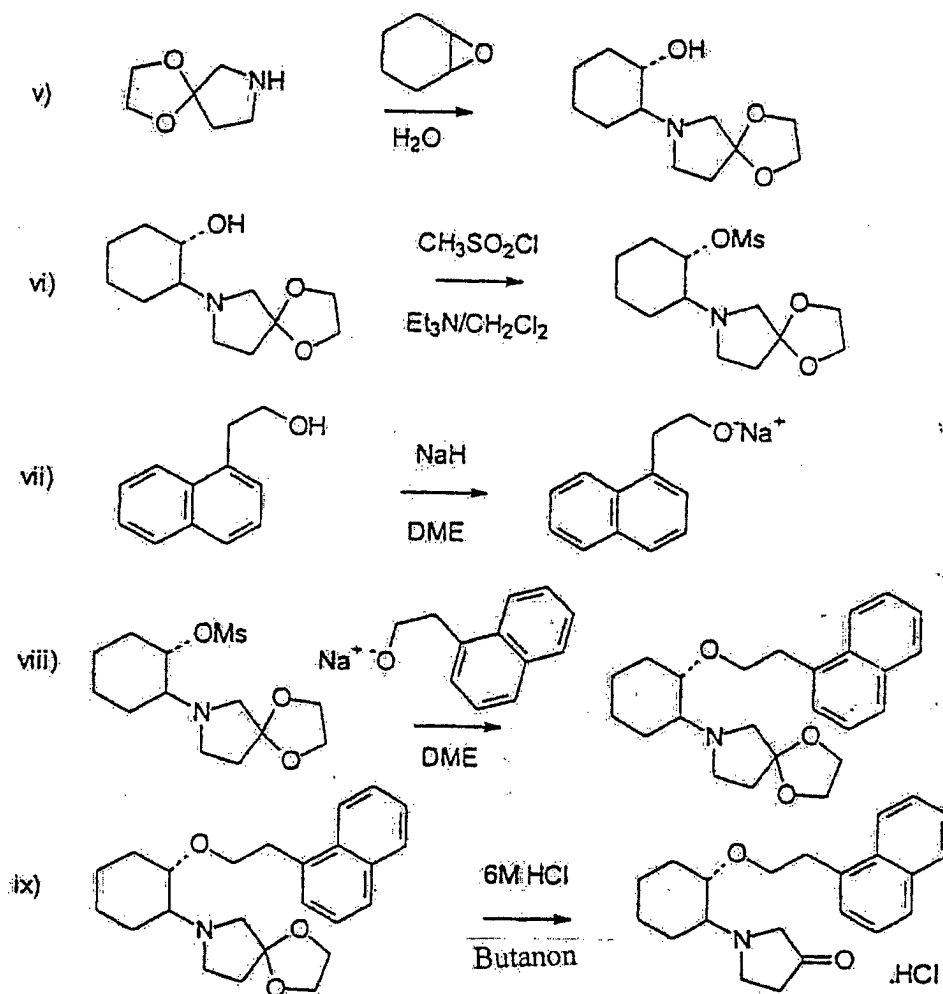


FIG. 3

**FIG. 4A**

**FIG. 4B**