



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321130

(13) B1

(51) Int Cl.

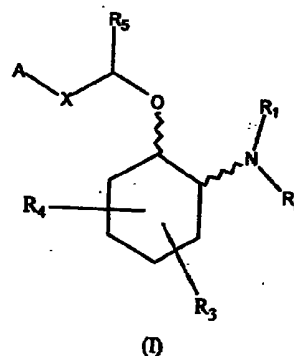
C07C 217/52 (2006.01) *C07D 207/24 (2006.01)*
C07D 295/096 (2006.01) *A61K 31/13 (2006.01)*
C07D 207/04 (2006.01) *A61K 31/40 (2006.01)*
C07D 333/56 (2006.01) *A61K 31/41 (2006.01)*
 A61K 31/535 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20004897	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.04.01 PCT/CA99/00280
(22)	Inng.dag	2000.09.29	(85)	Videreføringdag	2000.09.29
(24)	Løpedag	1999.04.01	(30)	Prioritet	1998.04.01, US, 80347 1999.02.05, US, 118954
(41)	Alm.tilgj	2000.11.13			
(45)	Meddelt	2006.03.20			
(73)	Innehaver	Cardiome Pharma Corp , 6190 Agronomy Road, 6th Floor, V6T1Z3 VANCOUVER, CA			
(72)	Oppfinner	Allen I Bain, Vancouver, BC, CA Gregory N Beatch, 3393 West 27th Avenue, BCV6S1P5 VANCOUVER, CA Cindy J Longley, Vancouver, BC, CA Bertrand M C Plouvier, Vancouver, BC, CA Tao Sheng, Vancouver, BC, CA Michael J A Walker, 5176 Connaught Drive, BCV6M3G VANCOUVER, CA Richard A Wall, Vancouver, BC, CA Sandra L Yong, Vancouver, BC, CA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

- (54) **Benevnelse** **Aminocycloheksyleterforbindelser og anvendelser derav**
(56) **Anførte publikasjoner** **WO 95/08544 A1**
(57) **Sammendrag**

Aminocycloheksyleterforbindelser ifølge formel I eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav er beskrevet. I nevnte formel har A, X og R₁₋₅ betydningene angitt i beskrivelsen. Forbindelsene kan bli inkorporert i sammensetninger og sett. Det er også beskrevet forskjellige in vitro- og in vivo-anvendelser av forbindelser av sammensetninger, inkludert behandling av arytmie og produksjon av smertestillende midler og lokal anestesi.



Foreliggende oppfinnelse er generelt rettet mot aminocykloheksyleterforbindelser og anvendelser og sammensetning derav.

Arytmi er en variasjon av normal hjerteslagrytme og representerer generelt endeproduktet av unormal ionekanalstruktur, antall eller funksjon. Både atriale arytmier og ventrikulære arytmier er kjent. Hovedårsaken til feil grunnet hjertearytmier er subtypen av ventrikulære arytmier kjent som ventrikulær fibrillasjon (VF).
 5 Konservative beregninger indikerer at i USA vil én million amerikanere hvert år ha et nytt eller tilbakevendende koronarangrep (definert som hjerteinfarkt eller fatal koronar hjertesykdom). Omtrent 650.000 av disse vil utgjøre første hjerteinfarkt og 450.000 vil være tilbakevendende infarkter. Omtrent en tredjedel av mennesker som opplever disse angrepene vil dø. Minst 250.000 mennesker dør hvert år
 10 av koronar hjertesykdom i løpet av 1 time etter begynnende symptomer og før de når sykehuset. Disse er øyeblikkelige dødsfall forårsaket av hjertestans, som vanligvis er et resultat av ventrikulær fibrillasjon.

Atrial fibrillasjon (AF) er den mest vanlige arytmien som sees i klinisk praksis, og er en årsak til morbiditet i mange individer (Pritchett E.L., N. Engl. J. Med.
 15 327(14):1031 1. okt. 1992, diskusjon 1031-2; Kannel and Wolf, Am. Heart J. 123(1):264-7, jan. 1992). Forekomsten vil sannsynligvis øke når populasjonen blir eldre, og det er beregnet at 3-5% av pasientene over en alder på 60 år har AF (Kannel W.B., Abbot 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,
 20 1991). Mens AF sjelden er fatalt, kan det redusere hjertefunksjonen og er hovedårsaken til slag (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., Abbot 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.,
 25 Perlmutter R.A. Feinstein A.R., American Journal of Cardiology 65(16):1112-6, 1990).

WO95/08544 A1 beskriver estere av aminocykloheksylderivater med antiarytmiske egenskaper, men med forskjellige biologiske/farmakologiske egenskaper enn eter forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

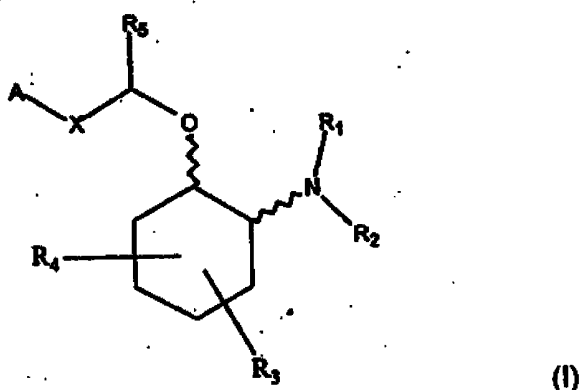
30 Anti-arytmimidler er blitt utviklet for å forhindre eller lindre hjertearytmier. For eksempel er klasse I anti-arytmiforbindelser blitt anvendt for å behandle su-

praventrikulære arytmier og ventrikulære arytmier. Behandling av ventrikulære arytmier er meget viktig p.g.a. at en slik arythmi kan være fatal. Alvorlige ventrikulære arytmier (ventrikulær takykardi og ventrikulær fibrillasjon) oppstår som oftest i nærvær av myokardial ischæmi og/eller infarkt. Ventrikulær fibrillasjon oppstår ofte ved akutt myokardial ischæmi, før infarkt utvikles fullstendig. For tiden finnes det ikke noen tilfredsstillende farmakoterapi for behandling og/eller forhindring av ventrikulær fibrillasjon i løpet av akutt ischæmi. Mange klasse I anti-arytmiforbindelser kan øke dødeligheten i pasienter som har et myokardial-infarkt.

Klasse Ia, Ic og II anti-arytmimedikamenter er blitt anvendt for å omdanne begynnende AF- til sinusrytme og forhindre tilbakevendelse av arythmi (Fuch and Podrid, 1992; Nattel S., Hadjis T., Talajic M., *Drugs* 48(3):345-71, 1994). Medikamentterapi er derimot ofte blitt begrenset av negative effekter, som innbefatter muligheten av øket dødelighet og utilstrekkelig effektivitet (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 og *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. Eng. J. Med.* 321:406, 1989; Nattel S., *Cardiovascular Research* 37(3):567-77, 1998). Omdanningsratene for klasse I anti-arytmimidler varierer mellom 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 Suppl):S104-8, 1998). Klasse III anti-arytmidler ser ut til å være mer effektive for terminering av atrialt flimmer enn AF og blir generelt ansett som mindre effektiv enn klasse I medikamenter for terminering av AF (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). Eksempler på slike medikamenter innbefatter ibutilid, dofetilid og sotalol. Omdanningsratene til disse medikamentene varierer med mellom 30-50% for nylig begynnende AF (Capucci A., Aschieri D., Villani G.Q., *Drugs & Aging* 13(1):51-70, 1998), og de er også assosiert med en risiko for induksjon av Torsades de Pointes-ventrikulære takyarytmier. For ibutilid er risikoen for ventrikulær proarythmi vurdert å være ~4,4%, idet ~1,7% av pasientene som trenger kardioversjon for refraktorske ventrikulære arytmier (Kowey P.R., VangderLugt J.T., Luderer J.R., *American Journal of Cardiology* 78(8A):46-52, 1996). Slike hendelser er spesielt tragiske i tilfeller med AF, p.g.a. at denne arythmien sjelden er fatal i seg selv.

Det er derfor et behov innenfor fagområdet for å identifisere nye anti-arytmi-behandlinger for både ventrikulære arytmier samt for atriale arytmier.

I én utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelse, kjennetegnet ved at den har formel (I), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, $-C(R_6, R_{14})-Y-$ og $-C(R_{13})=CH-$;

Y er valgt fra en direktebinding, O, S og C₁-C₄-alkylen;

R₁₃ er valgt fra hydrogen og C₁-C₆-alkyl;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra C₃-C₈-alkoksyalkyl og benzyl; eller

R₁ og R₂, når sammen med nitrogenatomet som de er direkte koblet til i formel (I), danner en ring angitt ved formel (II):



hvor ringen ifølge formel (II) blir dannet fra nitrogenet som vist samt tre til åtte ytterligere ringatomer uavhengig valgt fra karbon, nitrogen, oksygen og svovel; hvor hvilke som helst to nabostilte ringatomer kan bli koblet sammen av enkelt- eller dobbeltbindinger, og hvor én eller flere ytterligere karbonringatomer kan bli erstattet med én eller to substituenten valgt hydrogen, hydrokso, C₁-C₃-hydroksoalkyl, okso, C₂-C₄-acyl, C₁-C₃-alkokso og C₁-C₂₀-alkanoyloksy, eller kan bli substituert for å danne en spiro fem- eller seks-leddet heterocyklisk ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra oksygen og hvilke som helst én eller flere ytterligere nitro-

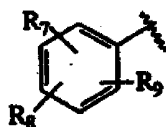
genringatomer kan være substituert med substituenten valgt fra hydrogen og C₂-C₄-acyl; eller

R₁ og R₂, når sammen med nitrogenatomet som de er direkte koblet til i formel (I), kan danne et bicyklisk ringsystem valgt fra 3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksan-3-yl og 3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-yl;

R₃ og R₄ er uavhengig koblet til cykloheksanringen vist i formel (I) ved 3-, 4-, 5- eller 6-posisjonene og er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksey, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksey, og når både R₃ og R₄ er koblet til samme cykloheksanringatom, kan de sammen danne en spiro fem- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra oksygen og svovel;

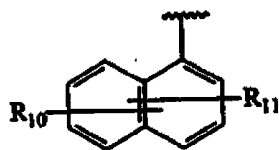
R₅, R₆ og R₁₄ er uavhengig valgt fra hydrogen og fenyl;

A er valgt fra C₅-C₁₂-alkyl, en C₃-C₁₃-karbocyklisk ring, og ringsystemene er valgt fra formlene (III), (IV), (V), (VI), (VII) og (VIII):



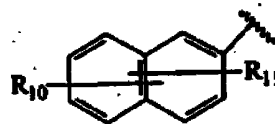
(III)

hvor R₇, R₈ og R₉ er uavhengig valgt fra brom, klor, fluor, hydrogen, hydroksey, nitro, trifluormetyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksey og N(R₁₅,R₁₆), hvor R₁₅ og R₁₆ er uavhengig valgt fra hydrogen og metansulfonyl;



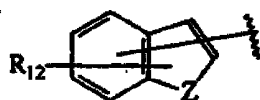
(IV)

og



(V)

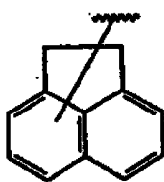
hvor R₁₀ og R₁₁ er uavhengig valgt fra brom, klor, fluor, karboksey, hydrogen, hydroksey og C₁-C₆-alkyl;



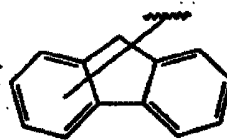
(VI)

hvor R₁₂ er valgt fra brom, klor, fluor, karboksey, hydrogen, hydroksey, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksey; og Z er valgt fra CH₂, O, N og S, hvor Z kan være direkte bundet til

"X" som vist i formel (I) når Z er N, eller Z kan være direkte bundet til R₁₇ når Z er N, og R₁₇ er valgt fra hydrogen og C₁-C₆-alkyl;



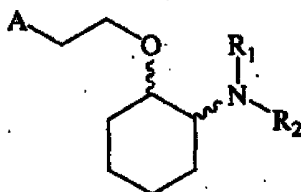
(VII)



(VIII)

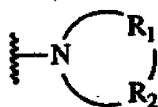
- 5 inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse med formel (XV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XV)

- 10 hvor, uavhengig ved hver forekomst, R₁ og R₂, når de er tatt sammen med nitrogenatomet hvor til de er direkte bundet i formel (XV), danner en ring angitt med formel (II):



(II)

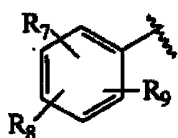
- 15 hvor ringen med formel (II) er dannet fra nitrogenatomet som vist i tillegg til tre til ni ytterligere ringatomer uavhengig valgt fra karbon, nitrogen, oksygen og svovel; hvor hvilke som helst to nabostilte ringatomer kan bli koblet sammen med enkel eller dobbeltbindinger, og hvor hvilke som helst en eller flere av de ytterligere karbonringatomene kan være substituerte med en eller to substituenten valgt fra hydrogen, hydroksy, C₁-C₃hydroksyalkyl, okso, C₂-C₄acyl, C₁-C₃alkyl, C₂-
 20 C₄alkylkarboksy, C₁-C₃alkoksy, C₁-C₂₀alkanoyloksy, eller kan være substituert for å danne en spiro fem- eller seks-leddet heterocyklisk ring inneholdende en eller to

heteroatomer valgt fra oksygen og svovel, og hvilke som helst to nabostilte ytterligere karbonringatomer kan være kondensert til en C₃-C₈karbocyklisk ring, og hvilke som helst en eller flere ytterligere nitrogenring atomer kan være substituert med substituenten valgt fra hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₄acyl, C₂-C₄hydroksyalkyl og

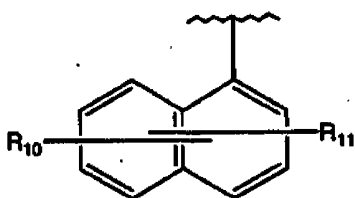
5 C₃-C₈alkoksyalkyl; eller

R₁ og R₂, når tatt sammen med nitrogenatomet hvor til de er direkte bundet i formel (I), kan danne et bicyklisk ringsystem valgt fra 3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksan-3-yl, og 3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-yl;

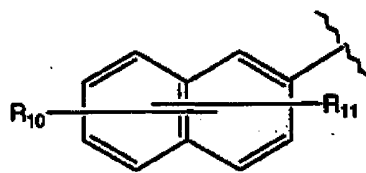
10 A er valgt fra hvilken som helst av formelene (III), (IV), (V) og (VI):



(III)

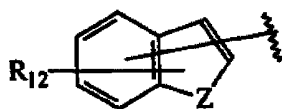


(IV)



(V)

og



(VI)

15

hvor R₇, R₁₀, R₁₁ og R₁₂ er hydrogen, R₈ og R₉ er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, fluorin, klorin, bromin, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitrogen, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og

20 NH₂, med forutsetningen at minst en av R₈ og R₉ ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

Oppfinnelsen vedrører videre forbindelse eller blanding, kjennetegnet ved at de omfatter forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

- 5 (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(4-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- 10 (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(4-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(2-naftoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(2-naftoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(4-bromfenoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(4-bromfenoksy)etoksy]]cykloheksan;
- 15 (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-dimetoksyfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-dimetoksyfenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiofen-3-yl)etoksy)]cykloheksan;
- 20 (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiofen-3-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiofen-4-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiofen-4-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- 25 (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-[bis(2-metoksyetyl)aminyl]-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- 30 (-)-trans-[2-[bis(2-metoksyetyl)aminyl]-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-diklorfenetoksy)cykloheksan;
- (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;
- (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-acetylpiperazinyl)-1-(2-naftenetoksy)cykloheksan;
- (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;

(1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-morfolinyl)-1-[(2-trifluormetyl)fenetoksy]cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]cykloheksan;

5 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoksy pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hydroksy pyrrolidinyl)-1-[(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan;

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan;

10 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-yhiazolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan; og

(1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;

og farmasøytisk akseptable salter derav.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kra-
 15 vene 1-11, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller fortynningsmiddel.

I andre utførelsesformer tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 for fremstilling av et medikament.

20 Oppfinnelsen tilveiebringer videre forbindelse eller sammensetning for behandling eller forhindring av arytmi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 12 for modulering av ionekanalaktivitet i et varmblodig dyr eller for modulering av ionekanalaktivitet *in vitro*.

25 Det er videre beskrevet forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 – 11, eller sammentning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av sykdommer i sentralnervesystemet, for behandling eller forebygging av sammentrekning, epileptiske spasmer, depresjon, angst eller schizofreni, Parkinsons sykdom, respiratoriske forstyrrelser, cystisk fibrose, astma, hoste, inflammasjon, artritt, al-
 30 lergier, mage/tarmforstyrrelser, urininkontinens, irritabelt tarmsyndrom, kardiovaskulære sykdommer, cerebral eller myokardial ischemi, hypertensjon, long-QT-syndrom, slag, migrene, oftalmiske sykdommer, diabetes mellitus, myopati, Becker's myotoni, myastenia gravis, paramyotonia, malign hypertermi, hyperkalemisk periodisk paralyse, Thomsen's myotonia, autoimmune forstyrrelser, pod-

ningavstøtning, lokal analgesi eller anestesi, hjertesvikt, hypotensjon og Alzheimer's sykdom.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for produsering av lokal analgesi eller anestesi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hjertesvikt, hypotensjon eller Alzheimer's sykdom.

Disse og andre utførelsesformer ifølge foreliggende oppfinnelse, vil fremkomme med referanse til medfølgende tegninger og detaljerte beskrivelse.

Kort beskrivelse av tegningene.

Fig. 1 illustrerer reaksjonssekvensen ytterligere beskrevet i eksempel 1, for fremstilling av en aminocykloheksyleterforbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse.

Fig. 2 illustrerer en fremgangsmåte hvorved enten cis- eller trans-aminocykloheksyleterforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt.

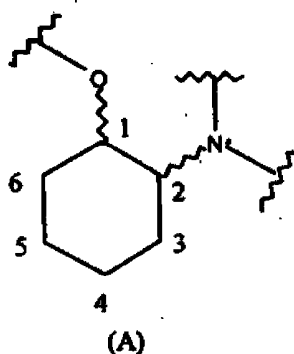
Fig. 3 illustrerer syntetisk metodologi som kan bli anvendt for å fremstille enten cis- eller trans-stereoisomerer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Fig. 4A og 4B illustrerer syntetisk metodologi beskrevet i eksempel 15.

En forståelse av foreliggende oppfinnelse kan oppnås med referanse til følgende definisjoner og forklaring av konvensjonene anvendt heri.

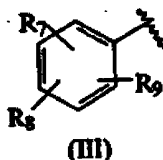
Definisjoner og konvensjoner.

Aminocykloheksyleterforbindelser ifølge oppfinnelsen har et eteroksygenatom i posisjon 1 til en sykloheksanring, og et aminnitrogenatom i posisjon 2 til sykloheksanringen, idet andre posisjoner er nummerert i tilsvarende rekkefølge som vist nedenfor i struktur (A):

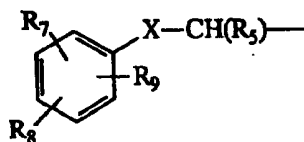


Bindingene fra sykloheksanringen til 1-oksygen og 2-nitrogenatomene i ovennevnte formel kan være relativt plassert i enten et cis- eller trans-forhold. I en foretrukket utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse, er stereokjemien til amin- og etersubstitusjonene til sykloheksanringen enten (R,R)-trans eller (S,S)-trans. I en annen foretrukket utførelsesform er stereokjemien enten (R,S)-cis eller (S,R)-cis.

I formlene angitt heri, kan en binding til en substituent og/eller en binding som kobler et molekylært fragment til det gjenværende av en forbindelse, bli vist som krysning av én eller flere bindinger i en ringstruktur. Dette indikerer at bindingen kan bli koblet til hvilket som helst av atomene som utgjør ringstrukturen, dersom et hydrogenatom ellers er til stede ved det atomet. Når ingen spesiell(e) substituent(er) er identifisert for en bestemt posisjon i en struktur, er hydrogen(ene) til stede i den posisjonen. For eksempler, for forbindelser inneholdende A-X-CH(R₅)-gruppen hvor A er lik formel (III)



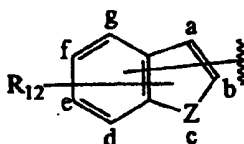
kan omfatte forbindelser med gruppen (B):



(B)

hvor gruppen (B) er ment å omfatte grupper hvori et hvilket som helst ringatom som ellers ville være substituert med hydrogen, istedenfor kan være substituert med enten R₇, R₈ eller R₉, med den forutsetningen at hver av R₇, R₈ og R₉ fremkommer én gang og bare én gang på ringen. Ringatomer som ikke er substituert med noen av R₇, R₈ eller R₉, er substituert med hydrogen. I de tilfellene hvor oppfinnelsen spesifiserer at en ikke-aromatisk ring er substituert med mer enn én R-gruppe, og R-gruppene er vist koblet til den ikke-aromatiske ringen med bindinger som krysser ringbindingen, kan R-gruppene være til stede ved forskjellige atomer av ringen, eller på samme atom i ringen, dersom atomet ellers er substituert med et hydrogenatom.

Hvor oppfinnelsen angir oppfinnelser inneholdende A-X-CH(R₅)-gruppen hvor A er lik arylgruppen (VI)



(VI)

skal oppfinnelsen omfatte forbindelser hvor -X-CH(R₅)- er koblet gjennom X til arylgruppen (VI) ved et hvilket som helst atom som danner arylgruppen (VI) dersom det atomet til gruppen (VI) ellers er substituert med et hydrogenatom. Det er derfor syv posisjoner (identifisert med bokstavene "a" til "g") i struktur (VI), hvor -X-CH(R₅)-gruppen kan bli koblet, og den er koblet ved én av disse syv posisjonene. R₁₂-gruppen kan okkupere én, og bare én, av de gjenværende seks posisjonene, og hydrogenatomene kan være til stede i hver av de fem gjenværende posisjonene. Det er å bemerke at når Z representerer et toverdig atom, for eksempel oksygen eller svovel, kan Z ikke være direkte bundet til -X-CH(R₅)-.

Når oppfinnelsen spesifiserer beliggenheten til en asymmetrisk toverdig rest, kan den toverdige resten være posisjonert på en hvilken som helst mulig

måte som tilveiebringer en stabil kjemisk struktur. For eksempel for forbindelser inneholdende A-X-CH(R₅)-gruppen hvor X er C(R₁₄,R₆)-Y-, tilveiebringer oppfinnelsen forbindelser som har både A-C(R₁₄,R₆)-Y-CH(R₅)- og A-Y-C(R₁₄,R₆)-CH(R₅)-gruppene.

5 En bølget binding fra en substituent til sentral-cykloheksanringer indikerer at den gruppen kan være beliggende på hvilken som helst side av planet til sentralringen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder minst to asymmetriske karbonatomer og eksisterer dermed som enantiomerer og diastereomerer. Dersom ikke annet er angitt, innbefatter foreliggende oppfinnelse alle enantiomere og diastereomere former av aminocykloheksyleterforbindelser ifølge oppfinnelsen. Rene stereoisomerer, blandinger av enantiomerer og/eller diastereomerer og blandinger av forskjellige forbindelser ifølge oppfinnelsen, er innbefattet i foreliggende oppfinnelse. Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan oppstå som racemater, racemiske blandinger og som individuelle diastereomerer eller enantiomerer, idet alle de isomere formene er innbefattet i foreliggende oppfinnelse. Et racemat eller en racemisk blanding nødvendiggjør ikke en 50:50-blanding av stereoisomerer.

Angivelsen "uavhengig ved hver forekomst" skal bety (i) når en hvilken som helst variabel oppstår mer enn én gang i en forbindelse ifølge oppfinnelsen, er definisjonen av den variabelen ved enhver forekomst uavhengig av dens definisjon ved hver annen forekomst; og (ii) identiteten til hvilke som helst én av to forskjellige variabler (for eksempel R₁ innenfor settet R₁ og R₂) er valgt uten hensyn på identiteten til det andre medlemmet av settet. Kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er bare mulig dersom slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.

I henhold til foreliggende oppfinnelse og som anvendt heri, er følgende betegnelser definert å ha følgende betydninger, dersom ikke annet er angitt:

"Syreaddisjonssalter" refererer til de saltene som beholder den biologiske effektiviteten og egenskapene til de frie basene og som ikke er biologisk eller ellers uønskede, dannet med uorganiske syrer så som saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende, eller organgiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, oksalsyre, epleisyre, malonsyre,

ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, kanelisyre, mandelsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salicylsyre og lignende.

"Acyl" refererer til forgrenede eller uforgrenede hydrokarbonfragmenter terminert med en karbonyl-(C=O)-gruppe inneholdende det spesifiserte antallet karbonatomer. Eksempler innbefatter acetyl[CH₃C=O-, et C₂-acyl] og propionyl-
5 [CH₃CH₂C=O-, et C₃-acyl].

"Alkanoyloksy" refererer til en estersubstituent hvori eteroksygenet er koblingspunktet til molekylet. Eksempler innbefatter propanoyloksy[(CH₃CH₂C=O-O-, et C₃-alkanoyloksy] og etanoyloksy[CH₃C=O-O-, et C₂-alkanoyloksy].

10 "Alkoksy" refererer til et O-atom substituert med en alkylgruppe, for eksempel metoksy[-OCH₃-, en C₁-alkoksy].

"Alkoksyalkyl" refererer til en alkylengruppe substituert med en alkoksygruppe. For eksempel utgjør metoksyetyl[CH₃OCH₂CH₂-] og etoksymetyl-(CH₃CH₂OCH₂-] begge C₃-alkoksyalkylgrupper.

15 "Alkoksykarbonyl" refererer til en estersubstituent hvori karbonylkarbonet er koblingspunktet til molekylet. Eksempler innbefatter etoksykarbonyl-[CH₃CH₂OC=O-, en C₃-alkoksykarbonyl] og metoksykarbonyl[CH₃OC=O-, en C₂-alkoksykarbonyl].

20 "Alkyl" refererer til et forgrenet eller uforgrenet hydrokarbonfragment inneholdende det spesifiserte antallet av karbonatomer og som har en koblingspunkt. Eksempler innbefatter n-propyl (en C₃-alkyl), iso-propyl (også en C₃-alkyl) og t-butyl (en C₄-alkyl).

25 "Alkylen" refererer til en toverdlig rest som er et forgrenet eller uforgrenet hydrokarbonfragment inneholdende det spesifiserte antallet karbonatomer, og som har to koblingspunkter. Et eksempel er propylen[-CH₂CH₂CH₂-, en C₃-alkylen].

30 "Alkylkarboksy" refererer til et forgrenet eller uforgrenet hydrokarbonfragment terminert av en karboksylsyregruppe [-COOH]. Eksempler innbefatter karboksymetyl[HOOC-CH₂-, en C₂-alkylkarboksy] og karboksyetyl[HOOC-CH₂CH₂-, en C₃-alkylkarboksy].

"Cykloalkyl" refererer til en ring som kan være mettet eller umettet og monocyklisk, bicyklisk eller tricyklisk dannet kun fra karbonatomer. Et eksempel på en cykloalkylgruppe er cyklopentylgruppen (C₅H₇-), som er en femkarbon- (C₅) umettet cykloalkylgruppe.

"Karbocyklisk" refererer til en ring som kan være enten en arylring eller en cykloalkylring, begge som definert ovenfor.

"Karbocyklisk aryl" refererer til aromatiske grupper hvori atomene som danner den aromatiske ringen er karbonatomer. Karbocykliske arylgrupper innbefatter monocykliske karbocykliske arylgrupper så som fenyl, og bicykliske karbocykliske arylgrupper så som naftyl.

"Heteroatom" refererer til et ikke-karbonatom, hvor bor, nitrogen, oksygen, svovel og fosfor er foretrukne heteroatomer, idet nitrogen, oksygen og svovel er spesielt foretrukne heteroatomer i forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse.

"Heteroaryl" refererer til arylgruppen med fra 1 til 9 karbonatomer og gjenværende atomer er heteroatomer, og innbefatter de heterocykliske systemene som er beskrevet i "Handbook of Chemistry and Physics," 49. utg., 1968, R.C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH. Se spesielt del C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. Egnede heteroaryler innbefatter furanyl, tienyl, pyridyl, pyrrolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, imidazolyl, og lignende.

"Hydroksyalkyl" refererer til et forgrenet eller uforgrenet hydrokarbonfragment som bærer en hydroksy- (-OH) gruppe. Eksempler innbefatter hydroksymetyl (-CH₂OH, en C₁-hydroksyalkyl) og 1-hydroksyetyl (-CHOHCH₃, en C₂-hydroksyalkyl).

"Tioalkyl" refererer til et svovelatom substituert med en alkylgruppe, for eksempel tiometyl (CH₃S-, en C₁-tioalkyl).

"Modulering" i sammenheng med aktiviteten til en ionekanal betyr at aktiviteten til ionekanalene kan bli enten øket eller redusert i respons til administrering av en forbindelse eller sammensetning eller fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse. Ionekanalen kan dermed bli aktivert for å transportere flere ioner, eller kan bli blokkert, slik at færre eller ingen ioner blir transportert av kanalen.

"Farmasøytisk akseptable bærere" for terapeutisk anvendelse er velkjente innen det farmasøytiske område, og er for eksempel beskrevet i Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). For eksempel kan sterilt saltvann og fosfatbufret saltvann ved fysiologisk pH bli anvendt. Konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fargestoffer og til og med smaksmidler kan bli tilveiebragt i den farmasøytiske sammensetningen. For eksempel kan natriumbenzoat, sorbinsyre og estere av p-hydroksybenzosyre bli til-

satt som konserveringsmidler. Id. at 1449. I tillegg kan antioksydanter og suspenderingsmidler bli anvendt. Id.

"Farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til salter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse avledet fra kombinasjonen av slike forbindelser og en organisk eller uorganisk syre (syreaddisjonssalter) eller en organisk eller uorganisk base (baseaddisjonssalter). Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt i enten fri base eller saltformer, idet begge formene er betraktet å være innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse.

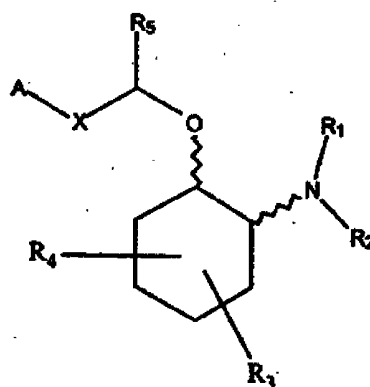
"Terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse vil avhenge av administrasjonsveien, type varmblodig dyr som blir behandlet og fysiske karaktertrekk til det spesifikke varmblodige dyret som blir betraktet. Disse faktorene og deres forhold for bestemmelse av denne mengden er velkjent for fagfolk innenfor det medisinske område. Denne mengden og metoden for administrering kan bli skreddersydd for å oppnå optimal effektivitet, men vil avhenge av slike faktorer som vekt, diett, samtidig medisinerings og andre faktorer som er kjent for fagfolk innen det medisinske område.

Sammensetningene beskrevet heri som "inneholder en forbindelse ifølge formel (I)" omfatter sammensetninger som inneholder mer enn én forbindelse ifølge formel (I).

20

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er aminer som kan bli representert ved formel (I):

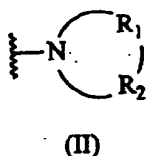


(I)

Forbindelser ifølge formel (I) er aminocykloheksyletere. Disse aminocykloheksyleterene er substituerte i posisjon 2 av cykloheksylringen med en amingruppe $-NR_1R_2$. Cykloheksylringen kan også være substituert med ytterligere substituenten (betegnet som R_3 og R_4) som beskrevet i større detalj nedenfor. Eksempler på spesifikke utførelsesformer av forbindelsene representert ved formel (I) er beskrevet nedenfor.

Avhengig av valg av substituenten R_1 og R_2 kan forbindelsene ifølge formel (I) være tertiæraminer (dvs. verken R_1 eller R_2 er hydrogen). Når aminet er tertiært, kan det være en cyklisk amin. Aminsubstituentene R_1 og R_2 kan bli uavhengig valgt fra substituenten som innbefatter alkoksyalkylgrupper inneholdende fra tre til åtte karbonatomer (dvs. C_3 - C_8 -alkoksyalkyl), alkylgrupper inneholdende fra ett til åtte karbonatomer, hvor ett av karbonatomene er substituert med en hydroksylgruppe (dvs. C_1 - C_8 -hydroksyalkyl).

Alternativt kan R_1 og R_2 , når de er sammen med nitrogenatomet som de er direkte koblet til i formel (I), kan danne en ring betegnet ifølge formel (II):



I sammenheng med ringen ifølge formel (II) kan hvilke som helst to nabostående ringatomer bli koblet sammen med enkelt- eller dobbeltbindinger. Ringen ifølge formel (II) kan dermed være mettet eller umettet, og en umettet ring kan inneholde ett, eller mer enn ett, seter med umetning. Med andre ord kan ringen ifølge formel (II) inneholde én eller flere dobbeltbindinger, idet det er forstått at den umettede ringen ifølge formel (II) er kjemisk stabil.

Det er foretrukket at R_1 og R_2 , når de er sammen, bare inneholder ett enkelt heteroatom. Foretrukne heteroatomer innbefatter, nitrogen, oksygen og svovel. Et eksempel på en ring hvori R_1 og R_2 sammen innbefatter et oksygenheteroatom, er morfolinylgruppen. Et eksempel på en ring hvor R_1 og R_2 sammen innbefatter et andre nitrogenheteroatom er piperazinylgruppen.

Cykloheksansubstituentene R_3 og R_4 kan bli uavhengig koblet til ringposisjonene 3, 4, 5 eller 6 (dvs. både R_3 og R_4 kan bli koblet til samme ringposisjon

eller hver kobling til forskjellige ringposisjoner). R_3 og R_4 er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksey, C_1 - C_6 -alkyl, og C_1 - C_6 -alkoksy og når både R_3 og R_4 er koblet til samme sykloheksanringatom, kan de sammen danne en spiro 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende ett eller to heteroatomer valgt fra oksygen og svovel. Foretrukne heterocykliske substituentter inneholder enten et enkelt oksygen eller et enkelt svovelringatom.

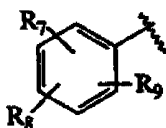
Avhengig av identiteten til X kan etersidekjeden, $-CH(R_5)-X-A$, i formel (I) inneha flere former. For eksempel kan en forbindelse ifølge formel (I) ha X som en $-C(R_6, R_{14})-Y$ -gruppe, hvor Y kan være en hvilken som helst av en direkte binding, et oksygenatom (O), et svovelatom (S) eller en C_1 - C_4 -alkylengruppe. R_6 og R_{14} er uavhengig valgt fra hydrogen og fenyl eller R_6 og R_{14} , når sammen med karbonet som de er koblet til, kan danne en spiro C_3 - C_5 -cykloalkyl. Forbindelser ifølge oppfinnelsen innbefatter følgelig forbindelser ifølge formel (I), hvor R_6 og R_{14} er hydrogen og Y er en direktebinding, slik at X kan være CH_2 .

Alternativt kan X være en alkenylengruppe, for eksempel en cis- eller trans-alkenylengruppe, $C(R_{13})=CH$, hvor R_{13} kan være en hvilken som helst av hydrogen og C_1 - C_6 -alkyl. For forbindelser ifølge formel (I), hvor X er en alkenylengruppe, er X fortrinnsvis en trans-alkenylengruppe.

Alternativt kan X være en direkte binding. Uavhengig av valg av A, X og andre variabler, er R_5 valgt fra hydrogen og fenyl.

Etersidekjedekomponent A er generelt en hydrofob gruppe. Vanligvis består en hydrofob gruppe av upolare kjemiske grupper så som hydrokarboner eller hydrokarboner substituert med halogener eller etere eller heterocykliske grupper inneholdende nitrogen, oksygen eller svovelringatomer. Egnede hydrokarboner er C_5 - C_{12} -alkyl og C_3 - C_{13} -karbocykliske ringer. Spesielt foretrukne cykliske hydrokarboner innbefatter selekterte aromatiske grupper så som fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, indenyl, acenaftyl og fluorenyl og er representert ved formlene (III), (IV), (V), (VI), (VII) eller (VIII).

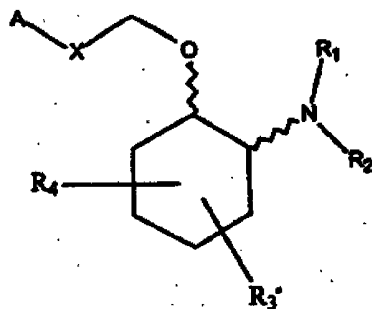
En egnet "A"-gruppe innenfor forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er en fenyling representert ved formel (III):



(III)

hvor R_7 , R_8 og R_9 er uavhengig valgt fra brom, klor, fluor, hydrogen, hydroksy, nitro, trifluormetyl, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoksy og $N(R_{15}, R_{16})$ hvor R_{15} og R_{16} er uavhengig valgt fra hydrogen og metansulfonyl.

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den har formel (IX), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(IX)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

10 X er valgt fra en direktebinding, $-CH=CH-$ og $-C(R_6, R_{14})-Y-$;

Y er valgt fra en direktebinding, O og S; og

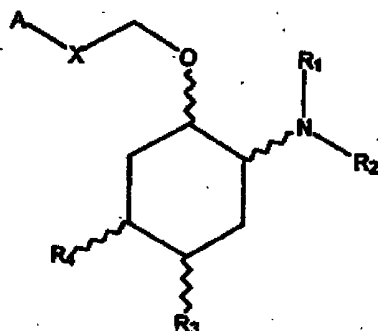
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , A og Z er definert

som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

15 Det er videre beskrevet forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den har formel (X), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:

19



(X)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, -CH=CH- og C(R₆,R₁₄)-Y;

5

Y er valgt fra en direktebinding, O og S; og

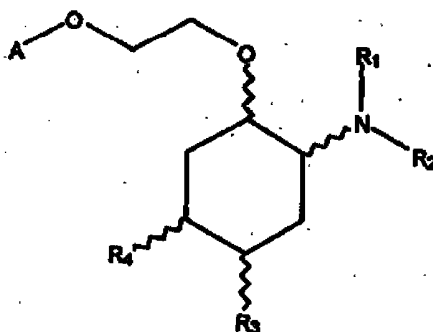
R₁, R₂, R₆ og R₁₄ er definert som i krav 1;

R₃ og R₄ er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5-
posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og C₁-C₆-alkoksy; og

10 A er valgt fra C₅-C₁₂-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl, og en hvilken som helst
av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvor Z, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁
og R₁₂ er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isome-
rer derav, og blandinger derav.

15 Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse ifølge krav 1,
kjennetegnet ved at den har formel (XI), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XI)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

20

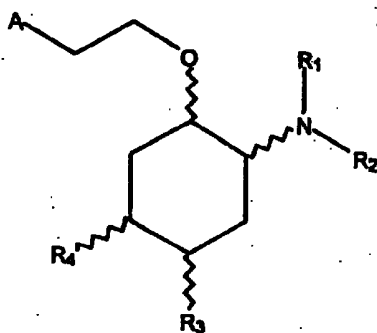
R₁ og R₂ er definert som i krav 1;

R_3 og R_4 er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5-
posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_5 - C_{12} -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, og en hvilken som helst
av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori Z, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11}
5 og R_{12} er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isome-
rer derav, og blandinger derav.

Det er videre beskrevet forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den
har formel (XII), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XII)

10

hvori, uavhengig ved hver forekomst,

R_1 og R_2 er definert som i krav 1;

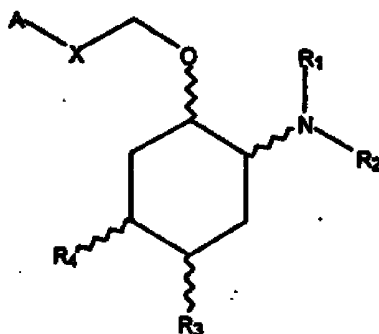
R_3 og R_4 er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5-
15 sjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_5 - C_{12} -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, og en hvilken som helst
av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori Z, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} og
 R_{12} er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer
20 derav, og blandinger derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet
ved at den har formel (XIII), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt der-
av:

21



(XIII)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding og $-\text{CH}=\text{CH}-$;

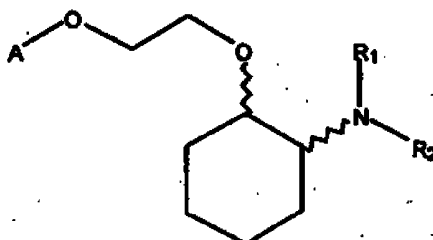
5 R_1 og R_2 er definert som i krav 1;

R_3 og R_4 er uavhengig koblet til sykloheksanringen ved 4- eller 5-
posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_3 - C_8 -cykloalkyl og en hvilken som helst av formlene (III), (IV),
(V), (VI), (VII) og (VIII) som definert i krav 1, R_8 og R_9 er definert som i krav 1, R_7 ,
10 R_{10} , R_{11} og R_{12} er hydrogen, og Z er valgt fra O, S og N- R_{17} , hvor R_{17} er valgt fra
hydrogen og metyl; med den forutsetningen at A kan bli valgt fra formlene (VII) og
(VIII) bare når X er en direktebinding;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer
derav, og blandinger derav.

15 Det er videre beskrevet forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den
har formel (XIV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XIV)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

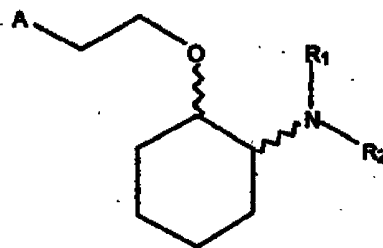
20 R_1 og R_2 er definert som i krav 1; og

A er valgt fra en hvilken som helst av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som de-
finert i krav 1, hvor R_7 , R_{10} , R_{11} og R_{12} er hydrogen, R_8 og R_9 er uavhengig valgt

fra hydrogen, hydroksy, fluor, klor, brom, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitro, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og NH₂, med den forutsetningen at minst én av R₈ og R₉ ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

- 5 inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den har formel (XV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



10

(XV)

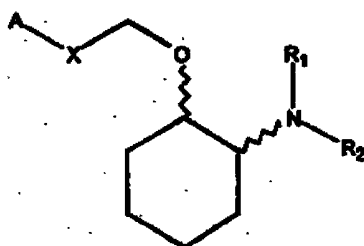
hvor, uavhengig ved hver forekomst,

R₁ og R₂ er definert som i krav 1; og

- A er valgt fra en hvilken som helst av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som de-
 15 finert i krav 1, hvori R₇, R₁₀, R₁₁ og R₁₂ er hydrogen, R₈ og R₉ er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, fluor, klor, brom, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitro, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og NH₂, med den forutsetningen at minst én av R₈ og R₉ ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

- 20 inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

Det er videre beskrevet forbindelse ifølge krav 1, kjennetegnet ved at den har formel (XVI), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XVI)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, trans-CH=CH-, -CH₂- og -CH₂-O-;

R₁ og R₂ er begge metoksyetyl eller, når sammen med nitrogenatomet som de er koblet til, fullfører en ring valgt fra pyrrolidinyll, ketopyrrolidinyll, acetoksy-pyrrolidinyll, hydroksypyrrolidinyll, tiazolidinyll, piperidinyll, ketopiperidinyll, acetypiperazinyll, 1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4.]non-7-yl, heksahydroazepinyll, morfolinyll, N-metylpiperazinyll og 3-azabicyklo[3.2.2]nonanyll; og

A er valgt fra cykloheksyll, monoklorfenyll, 2,6-diklorfenyll, 3,4-diklorfenyll, 2-bromfenyll, 2,4-dibromfenyll, 3-bromfenyll, 4-bromfenyll, 1-naftyll, 2-naftyll, 3-benzo-(b)tiofenyll, 4-benzo(b)tiofenyll, (2-trifluormetyl)fenyll, 2,4-di(trifluoremtyll)fenyll og (4-trifluormetyl)fenyll,

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

15 Oversikt over fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Aminocykloheksyleterforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder amino- og etersidekjeder frembragt i et 1,2-arrangement på en cykloheksanring. Amino- og etersidekjedene kan bli frembragt i enten et cis- eller transforhold, i forhold til hverandre og planet til cykloheksanringen. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer syntetisk metodologi hvorved cis- eller transforbindelser kan bli fremstilt.

Transforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt analogt med kjent syntesemetodologi (se for eksempel Shanklin, Jr. et al., US-PS 5.130.309). Figur 1 beskriver fremstilling av en transforbindelse ifølge oppfinnelsen, hvor denne fremstillingen er mer fullstendig beskrevet i eksempel 1. Som beskrevet i figur 1 kan fremstilling av en transforbindelse ifølge oppfinnelsen bli oppnådd ved å følge en firetrinns prosedyre.

I et første trinn (angitt "i") i fig. 1, gjennomgår cykloheksenepoksyd en ringåpningsreaksjon med dette amin. Se for eksempel Szmuszkovicz, US-PS 4.145.435. Reaksjonen kan foregå ved romtemperatur, men vanligvis er forhøyet temperatur foretrukket for å drive reaksjonen fullstendig i en kommersielt ønskelig tidslengde. Reaksjonen blir vanligvis utført i et løsningsmiddel, så som vann, og tilbakestrømstemperaturen til løsningsmidlet tilveiebringer en ønsket temperatur. Like molare mengder av amin og cykloheksenepoksyd tilveiebringer vanligvis til-

fredsstillende resultater. I ethvert henseende reagerer aminnitrogen med epoksygruppen for å danne en 1-hydroksy-2-aminocykloheksan, hvor hydroksy- og amin-gruppene vanligvis er frembragt i et transforhold. En mengde aminforbindelser og substituerte cykloheksenoksyder kan bli anvendt i denne generelle reaksjonen, og
5 fig. 1 illustrerer denne reaksjonen i det tilfelle hvor aminet er morfolin og cykloheksenoksyd er usubstituert. For andre aminer eller substituerte cykloheksenepoksyder som kan inneholde andre reaktive funksjonelle grupper, blir hensiktsmessige beskyttelsesgrupper introdusert før trinn i) blir utført. Egnede beskyttelsesgrupper er angitt for eksempel i Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John
10 Wiley & Sons, New York NY (1991).

I et andre trinn (angitt "ii") i fig. 1), blir hydroksygruppen som var avledet fra epoksyd omdannet til en aktivert form. En "aktivert form" som anvendt heri, betyr at hydroksygruppen blir omdannet til en god avspaltbar gruppe. Avspaltbare grupper illustrert i fig. 1 er en mesylatgruppe, og er en foretrukket avspaltbar gruppe.
15 Hydroksygruppen kan bli omdannet til andre avspaltbare grupper ifølge prosedyrer som er velkjent innenfor fagområdet. I en typisk reaksjon blir aminocykloheksanolforbindelsen behandlet med metansulfonylchlorid i nærvær av en base, så som trietylamin, som vist i fig. 1. Reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved omtrent 0°C. Et overskudd av metansulfonylchlorid, i forhold til aminocykloheksanol, er
20 vanligvis foretrukket for å maksimalt overføre mer verdifull aminocykloheksanol til den aktiverte formen. For noen andre aminocykloheksanolforbindelser kan det være nødvendig å innføre hensiktsmessige beskyttelsesgrupper før trinn ii) blir utført. Egnede beskyttelsesgrupper er angitt for eksempel i Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York NY (1991).

I et tredje trinn (angitt "iii") i fig. 1), blir en alkohol omsatt med en sterk base for å tilveiebringe et alkoksydsalt. Omdanning av en alkohol til et alkosyd (også kjent som et alkoholat) ved anvendelse av en sterk base, er en generell reaksjon, og vil kunne virke med en mengde hydroksy-inneholdende forbindelser. I noen tilfeller kan alkoholforbindingen ha andre reaktive funksjonelle grupper som blir
30 hensiktsmessig beskyttet før kontakt mellom alkohol og sterk base. Egnede beskyttelsesgrupper er for eksempel angitt i Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York NY (1991). Slike alkoholer er verken kommersielt tilgjengelige eller kan bli oppnådd ved fremgangsmåter beskrevet innenfor fagområdet eller tilpasset dertil, hvor egnede prosedyrer kan bli identifi-

sert gjennom Chemical Abstracts og indekser derav, som utviklet og publisert av American Chemical Society.

I et fjerde trinn (angitt "iv") i fig. 1), blir alkoholatet ifølge trinn "iii" omsatt med aktivert aminocykloheksanol ifølge trinn "ii". Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan derfor bli fremstilt ved omsetning av en aktivert form av hensiktsmessig 1,2-aminocykloheksanol (1 mol) ved et alkoholat (1,25 mol) fremstilt ved behandling av valgt alkohol (1,25 mol) med for eksempel natriumhydrid (1,3 mol). 1,2-aminocykloheksanol (1 mol) kan bli aktivert ved å danne tilsvarende mesylat, i nærvær av metansulfonylchlorid (1,25 mol) og trietylamin (1,5 mol). Mesylat blir hurtig tilsatt til alkoholat i et egnet løsningsmiddel så som dimetylformamid. Reaksjonstemperaturen blir nøye registrert for å unngå uønskede bireaksjoner så som β -eliminering. Generelt er en reaksjonstemperatur på 80-90°C i 2 timer vanligvis egnet for å danne forbindelser ifølge oppfinnelsen. Når reaksjonen har forløpt omtrent fullstendig, blir ønsket produkt isolert fra reaksjonsblandingen ved konvensjonelle organisk kjemiteknikker, og blir generelt renset ved kolonnekromatografi etterfulgt av omkrystallisering. Beskyttende grupper kan bli fjernet ved et hensiktsmessig stadium av reaksjonssekvensen. Egnede metoder er angitt for eksempel i Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York NY (1991).

Reaksjonssekvensen beskrevet ovenfor (og vist i fig. 1), danner aminocykloheksyleter som fri base. Rene enantiomere former kan bli oppnådd ved preparativ chiral-HPLC. Den frie basen kan om ønskelig bli omdannet til monohydrokloridsaltet ifølge kjent metodologi, og deretter, om ønskelig, til andre syreaddisjonssalter ved omsetning med uorganiske eller organiske salter. Syreaddisjonssalter kan også bli dannet metatetisk ved omsetning av et surt addisjonssalt med en syre som er sterkere enn den til anionet av opprinnelig salt.

Cis- eller transforbindelser ifølge oppfinnelsen kan bli fremstilt ifølge kjemien beskrevet i fig. 2. Som vist i fig. 2, kan 1,2-aminocykloheksanon bli fremstilt ved Swern-oksydasjon av tilsvarende trans-1, 2-aminocykloheksanolforbindelser (som kan bli fremstilt som beskrevet ovenfor), ved anvendelse av oksalyklorid/dimetylsulfoksyd (se for eksempel Synthesis 1980, 165). Påfølgende reduksjon av aminocykloheksanon med litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid, tilveiebringer en blanding av cis- og transaminocykloheksanoler. Blandingen av aminoalkoholer kan bli forestret med en hensiktsmessig karboksylsyre ved azeotrop

destillasjon i toluen i nærvær av en katalytisk mengde p-toluensulfonsyre, for å tilveiebringe en diastereomer blanding av cis- og transestere. Blandingen av diastereomere estere kan bli separert ved preparativ kromatografi av fagfolk innenfor dette området. Racemisk cis- eller transesterpreparering kan deretter bli redusert med natriumborhydrid i nærvær av Lewis-syre til tilsvarende racemisk cis- eller transester (se for eksempel J. Org. Chem. 25, 875, 1960 og Tetrahedron 18, 953, 1962). Racemisk cis-eter kan bli oppløst ved preparativ chiral HPLC som angitt ovenfor for trans-forbindelsen.

Alternativt kan cis- og trans-forbindelser ifølge oppfinnelsen bli fremstilt ifølge kjemien beskrevet i fig. 3. Som vist i fig. 3, kan cykloheksenoksyd reagere med en alkohol (ROH) i nærvær av $Mg(ClO_4)_2$ (se for eksempel M. Chini et al., Synlett, 673-676, 1992), for å tilveiebringe 1,2-hydroksycykloheksyletere. Oksydasjon med pyridiniumdikromat (se for eksempel R. Oshima et al., J. Org. Chem., 50, 2613-2621, 1985) ga tilsvarende 1,2-alkoksykloheksanon. Påfølgende reduktiv aminering (R.F. Borch et al., J. Am. Chem. Soc., 93(12), 2897-2904, 1971), tilveiebringer en blanding av cis- og trans-aminocykloheksyletere. Blandingen av diastereomere etere kan bli separert ved kromatografi av fagfolk innenfor området. Racemisk cis- eller trans-eter fremstilt på denne måten, kan deretter bli oppløst ved klassiske omkrystalliseringsmetoder velkjent innen fagområdet, eller ved preparativ chiral HPLC, for å tilveiebringe individuell enantiomer: trans-(1R,2R)-, trans-(1S,2S)-, cis-(1R, 2S)- eller cis-(1S,2R)aminoetere.

Syntetiske prosedyrer beskrevet heri, spesielt med hensyn til den generelle kunnskapen innenfor fagområdet, tilveiebringer tilstrekkelig rettleiding for fagfolk innenfor et område for å utføre syntese, isolering og rensing av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Sammensetninger og administreringsmåter.

I en annen utførelsesform tilveiebringer foreliggende oppfinnelse sammensetninger som angitt ovenfor. Disse sammensetningene er for eksempel nyttige som analysestandarder, hensiktsmessig midler for danning av bulktransport eller farmasøytiske sammensetninger. En analyserbar mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen er en mengde som lett kan bli målt ved standard analyseprosedyrer og teknikker som er velkjente og som blir utført av fagfolk innenfor dette område. Analyserbare mengder av en forbindelse ifølge oppfinnelsen vil generelt vari-

ere fra omtrent 0,001 vekt% til omtrent 75 vekt% av hele vekten til sammensetningen. Inerte bærere innbefatter et hvilket som helst materiale som ikke blir degradert eller som kovalent reagerer med en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Eksempler på egnede inerte bærere er vann; vandige buffere, som dem som generelt er nyttige i høy-ytelses-væskekromatografi- (HPLC) analyse; organiske løsningsmidler så som acetonitril, etylacetat, heksan og lignende (som er egnet for anvendelse ved in vitro-diagnostikk eller -analyser, men er vanligvis ikke egnede for administrering til et varmblodig dyr; og farmasøytisk akseptable bærere, så som fysiologisk saltvann.

10 Sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være i en hvilken som helst form som muliggjør at sammensetningen kan bli administrert til en pasient. For eksempel kan sammensetningen være i form av et faststoff, en væske eller en gass (aerosol). Typiske administreringsveier innbefatter, uten begrensning, oral, topisk, parenteral, sublingual, rektal, vaginal og intranasal. Betegnelsen parenteral som anvendt heri, innbefatter subkutane injeksjoner, intravenøs, intramuskulær, epidural, intrasternalinjeksjon eller infusjonsteknikker. Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen er formulert slik at de muliggjør at de aktive ingrediensene innbefattet deri er biotilgjengelige ved administrering av sammensetningen til en pasient. Sammensetninger som vil bli administrert til en pasient er i form av én eller flere doseringsenheter, hvor for eksempel en tablett, kapsel eller pastill kan være en enkelt doseringsenhet og en beholder av cykloheksylaminforbindelsen i aerosolform kan inneholde en mengde doseringsenheter.

 Materialer anvendt for fremstilling av sammensetningene kan være farmasøytisk rene og ikke-toksiske i de mengdene som blir anvendt. Sammensetningene kan innbefatte én eller flere forbindelser (aktive ingredienser) kjent for en spesiell, ønskelig effekt. Bl.a. annet kan epinefrin bli kombinert med en aminocykloheksyleterforbindelse ifølge oppfinnelsen, for å tilveiebringe en sammensetning nyttig for å indusere lokal anestesi. Det vil være kjent for fagfolk innenfor dette område at optimal dosering av de(n) aktive ingrediensen(e) i den farmasøytiske sammensetningen vil avhenge av forskjellige faktorer. Relevante faktorer innbefatter, uten begrensning, type individ (for eksempel menneske), den bestemte formen av den aktive ingrediensen, administreringsmåte og sammensetning som blir anvendt.

Generelt innbefatter sammensetningene en cykloheksylaminforbindelse som beskrevet heri, blandet sammen med én eller flere bærere. Bæreren(e) kan være partikkelformige, slik at sammensetningene er for eksempel i tablett- eller pulverform. Bæreren(e) kan være flytende, idet sammensetningene for eksempel er en oral sirup eller injiserbar væske. I tillegg kan bæreren(e) være gassformig, for å tilveiebringe en aerosolsammensetning nyttig ved for eksempel inhalatorisk administrering.

Når tenkt for oral administrering, er sammensetningen fortrinnsvis i enten fast eller flytende form, idet halvfast, halvt flytende, suspensjon og gel-former er innbefattet innenfor de formene som blir betraktet heri som enten fast eller flytende.

Som en fast sammensetning for oral administrering, kan sammensetningen bli formulert i et pulver, en granul, komprimert tablett, pille, kapsel, pastill, tygggummi, vaffel, puter eller lignende form. Slik fast sammensetning vil vanligvis inneholde én eller flere inerte fortynningsmidler eller spisbare bærere. I tillegg kan én eller flere av følgende adjuvants være til stede: bindemidler så som siruper, acacia, sorbitol, polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulose, etylcellulose, mikrokrystallinsk cellulose, gummi tragakant eller gelatin, og blandinger derav; eksipienter så som stivelse, laktose, dekstriner, oppløsningsmidler så som alginsyre, natriumalginat, Priomel, maisstivelse og lignende; smøremidler så som magnesiumstearat eller Sterotex; fyllstoff så som laktose, mannitol, stivelse, kalsiumfosfat, sorbitol, metylcellulose og blandinger derav; smøremidler så som magnesiumstearat, polymerer med høy molekylvekt så som polyetylenglykol, fettsyrer med høy molekylvekt så som stearinsyre, silika, fuktmidler så som natriumlaurylsulfat, glidemidler så som kolloidal silisiumdioksyd; søtningsmidler så som sukrose eller sakkarin, et smaksmiddel så som peppermynthe, metylsalicylat eller appelsin-smak, og et färvemiddel.

Når sammensetningen er i form av en kapsel, for eksempel en gelatinkapsel, kan den inneholde, i tillegg til materialer av ovennevnte type, en flytende bærer så som polyetylenglykol eller en fettolje.

Sammensetningen kan være i form av en væske, for eksempel en eliksir, sirup, løsning, vandig eller oljeholdig emulsjon eller suspensjon, eller til og med tørre pulvere som kan bli gjenopprettet med vann og/eller annet flytende medium for bruk. Væsken kan være for oral administrering eller for levering ved injeksjon,

som to eksempler. Når ment for oral administrering inneholder foretrukne sammensetninger i tillegg til foreliggende, én eller flere søtningemidler, fortykningsmiddel, konserveringsmiddel (for eksempel alkyl-p-hydroksybenzoat), fargestoff/farvemiddel og smaksforsterkende middel (smaksmiddel). I en sammensetning ment for å bli administrert ved injeksjon, kan én eller flere av et overflateaktivt middel, konserveringsmiddel (for eksempel alkyl-p-hydroksybenzoat), fukttemiddel, dispergeringsmiddel, suspenderingsmiddel (for eksempel sorbitol, glukose eller annen sukkersirup), buffer, stabilisator og isotonisk middel bli innbefattet. Emulgeringsmidler kan bli valgt fra lecithin eller sorbitol-monooleat.

De flytende farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen, enten de er løsninger, suspensjoner eller av lignende form, kan innbefatte én eller flere av følgende adjuvants: sterile fortykningsmidler så som vann for injeksjon, saltvannsløsning, fortrinnsvis fysiologisk saltvann, Ringers løsning, isotonisk natriumklorid, fikserte oljer så som syntetiske mono- eller diglycerider som kan virke som løsningsmidler eller suspenderingsmedium, polyetylenglykoler, glycerin, propylen-glykol eller andre løsningsmidler; antibakterielle midler så som benzylalkohol eller metylparaben; antioksydanter så som ascorbinsyre eller natriumbisulfitt; chelateringsmidler så som etylendiamintetraeddiksyre; buffere så som acetater, citrater eller fosfater og midler for justering av tonisiteten så som natriumklorid eller dekstrose. Parenteral preparering kan bli innbefattet i ampuller, éngangssprøyter eller beholdere med flere doser dannet av glass eller plast. Fysiologisk saltvann er et foretrukket adjuvant. En injiserbar farmasøytisk sammensetning er fortrinnsvis steril.

En flytende sammensetning ment for enten parenteral eller oral administrering bør inneholde en mengde av forbindelsen ifølge oppfinnelsen slik at det blir oppnådd en egnet dosering. Vanligvis er denne mengden minst 0,01% av en forbindelse ifølge oppfinnelsen i sammensetningen. Når ment for oral administrering, kan denne mengden bli variert til mellom 0,1 og 70 vekt% av sammensetningen. Foretrukne orale sammensetninger inneholder mellom omtrent 4% og omtrent 50% av aktiv cykloheksylaminforbindelse. Foretrukne sammensetninger og preparater ifølge foreliggende oppfinnelse blir fremstilt slik at en parenteral doseringsenhet inneholder mellom 0,01 og 10 vekt% av aktiv forbindelse.

Sammensetningen kan være for topisk administrering, i hvilket tilfelle bæreren kan omfatte en løsning, emulsjon, salve, krem eller gelbase. Basen kan for

eksempel omfatte én eller flere av følgende: petrolatum, lanolin, polyetylen glykoler, bivoks, mineralolje, fortynningsmidler så som vann og alkohol, og emulgeringsmidler og stabiliseringsmidler. Fortynningsmidler kan være til stede i en farmasøytisk sammensetning for topisk administrering. Hvis ment for transdermal administrering, kan sammensetningen innbefatte et transdermalt stykke eller iontoforeseinnretning. Topiske formuleringer kan inneholde en konsentrasjon av den oppfinneriske forbindelsen med fra omtrent 0,01 til omtrent 25% v/v (vekt pr. enhetsvolum).

Sammensetningen kan være ment for rektal administrering, i form av for eksempel en suppositorie som vil smelte i rektum og frigjøre medikamentet. Sammensetningen for rektal administrering kan inneholde en oljeholdig base som er egnet ikke-irriterende eksipient. Slike baser innbefatter, uten begrensning, lanolin, kakaosmør og polyetylen glykol. Lavtsmeltende voks er foretrukket for fremstilling av en suppositorie, hvor blandinger av fettsyreglycider og/eller kakaosmør er egnede vokstyper. Vokstypene kan bli smeltet og cykloheksylaminforbindelsen dispergert homogent deri med røring. Smeltet homogen blanding blir deretter hellet i former med hensiktsmessig størrelse og avkjølt og dermed stivnet.

Sammensetningen kan innbefatte forskjellige materialer som modifierer den fysiske formen til et fast stoff eller en flytende doseringsenhet. For eksempel kan sammensetningen innebefatte materialer som danner et skjellbelegg rundt de aktive ingrediensene. Materialer som danner beleggskjellet er vanligvis inert, og kan bli valgt fra for eksempel sukker, skjellakk og andre enteriske beleggsmidler. Alternativt kan de aktive ingrediensene bli innesluttet i en gelatinkapsel eller pute.

Sammensetningen i fast eller flytende form kan innbefatte et middel som binder cykloheksylaminforbindelsen og som derved assisterer ved levering av de aktive komponentene. Egnede midler som kan virke i denne kapasiteten innbefatter et monoklonalt eller polyklonalt antistoff, et protein eller en liposom.

Sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bestå av gassformige doseringsenheter, for eksempel kan den være i form av en aerosol. Betegnelsen aerosol blir anvendt for å angi forskjellige systemer varierende fra dem som har kolloidal natur til systemer bestående av trykkbelastede forpakninger. Leveringen kan være ved hjelp av en flytende eller komprimert gass eller med et egnet pumpesystem som dispenserer de aktive ingrediensene. Aerosoler av forbindelser ifølge oppfinnelsen kan bli levert i enkeltfase-, bifase- eller trifasesystemer for

å levere de(n) aktive ingrediensen(e). Levering av aerosolen innbefatter den nødvendige beholderen, aktiveringsmidler, ventiler, sub-beholdere og lignende, og som sammen kan danne et sett. Foretrukne aerosoler kan bli bestemt av fagfolk innenfor området, uten unødig eksperimentering.

5 Enten den er i fast, flytende eller gassformig form, kan den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelsen inneholde én eller flere kjente farmakologiske midler anvendt i metoder for enten modulering av ione-kanalaktiviteten i et varmblodig dyr eller for modulering av ione-kanalaktiviteten i in vitro, eller anvendt for behandling av arytmier, sykdommer i sentralnervesystemet, konvulsjon, epileptiske spasmer, depresjon, angst, schizofreni, Parkinsons sykdom, respiratoriske forstyrrelser, cystisk fibrose, astma, hoste, inflammasjon, artritt, allergier, mave-tarmforstyrrelser, urininkontinens, irritable mave-syndrom, kardiovaskulære sykdommer, cerebrale eller myokardiale iskemier, hypertensjon, long-QT-syndrom, slag, migrene, oftalmiske sykdommer, diabetes mellitus, myopatii, Beckers myotoni, myastenia gravis, paramyotoni congenita, malign hypertermi, hyperkalemisk periodisk paralyse, Thomsens myotoni, autoimmune forstyrrelser, podningsavstøtning ved organtransplantasjon eller benmargstransplantasjon, hjertesvikt, hypotensjon, Alzheimers sykdom og andre mentale forstyrrelser og alopeci. Andre midler kjent for å forårsake libido-forsterkning, lokal smertestillelse eller anestesi, kan bli kombinert med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

20 Farmasøytiske sammensetninger kan bli fremstilt ved metoder velkjente innenfor det farmasøytiske område. Aminocykloheksylforbindelser ifølge oppfinnelsen kan være i form av et solvat i et farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel så som vann eller fysiologisk saltvann. Alternativt kan forbindelsene være i form av fri base eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt så som hydroklorid, sulfat, fosfat, citrat, fumarat, metansulfonat, acetat, tartrat, maleat, laktat, mandelat, salicylat, suksinat og andre salter kjent innenfor fagområdet. Hensiktsmessig salt vil bli valgt for å forsterke biotilgjengeligheten eller stabiliteten til forbindelsen for hensiktsmessig anvendelsesmåte (for eksempel oral eller parenteral administrasjonsvei).

30 En sammensetning ment til å bli adminstrert ved injeksjon kan bli fremstilt ved kombinerings av cykloheksylaminforbindelsen med vann, og fortrinnsvis bufferingsmidler, for å danne en løsning. Vannet er fortrinnsvis sterilt pyrogen-fritt vann. Et overflateaktivt middel kan bli tilsatt for å lette dannelsen av en homogen

løsning eller suspensjon. Overflateaktive midler er forbindelser som ikke-kovalent reagerer med cykloheksylaminforbindelsen for å lette oppløsning eller homogen suspensjon av cykloheksylaminforbindelsen i vandig leveringssystem. Overflateaktive midler er fortrinnsvis til stede i vandige sammensetninger ifølge oppfinnelsen på grunn av at cykloheksylaminforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse 5 vanligvis er hydrofobe. Andre bærere for injeksjon innbefatter, uten begrensning, steril peroksyd-fri etyloleat, dehydrerte alkoholer, propylenglykol, samt blandinger derav.

Egnede farmasøytiske adjuvants for injeksjonsløsninger innbefatter stabiliseringsmidler, oppløsningsmidler, buffere og viskositetsregulerende midler. Eksempler på disse adjuvants innbefatter etanol, etylendiamintetraeddiksyre (EDTA), tartratbuffere, citratbuffere og polyetylenoksyd-viskositetsregulerende midler med høy molekylvekt. Disse farmasøytiske formuleringene kan bli injisert intramuskulært, epiduralt, intraperitonealt eller intravenøst.

15

Farmakologisk testing.

Forbindelsene beskrevet ovenfor kan anvendes i in vitro- og in vivo-metoder. I én utførelsesform blir ionekanaler, så som hjerte-natriumkanaler, blokkert in vitro eller in vivo.

20 Ionekanaler er membranproteiner til stede i cellene til varmblodige dyr så som pattedyr. Deres kritiske fysiologiske roller innbefatter kontroll av det elektriske potensiale over membraner, mediering av ione- og væskebalanse, tilveiebringning av nevromuskulær og nevronal transmisjon, hurtig transmembran-signaloverføring og regulering av sekresjon og sammentrekkbarhet.

25 Forbindelsene som har evne til å modulere aktiviteten eller funksjonen til de hensiktsmessige ionekanalene vil følgelig være nyttig for behandling eller forhindring av en mengde sykdommer eller forstyrrelser forårsaket av defekt eller utilstrekkelig funksjon til ionekanalene. Forbindelser ifølge oppfinnelsen har betydelig aktivitet ved modulering av ionekanal-aktiviteten både in vivo og in vitro.

30 I en annen utførelsesform er forbindelsene beskrevet ovenfor tilveiebragt for behandling av arytmier. Som anvendt heri, refererer "behandling av arytmier" til både terapi for arytmi og for hindring av at arytmier oppstår i et hjerte som er mottagelig for arytmi. En effektiv mengde av en sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse blir anvendt for å behandle arytmier i et varmblodig dyr, så som et

menneske. Metoder for administrering av effektive mengder anti-arytmimidler er velkjent innenfor fagområdet, og innbefatter administrering av en oral eller parenteral doseringsform. Slike doseringsformer innbefatter, men er ikke begrenset til, parenteral doseringsform. Slike doseringsformer innbefatter, men er ikke begrenset til, parenterale løsninger, tabletter, kapsler, implantater med vedvarende frigjøring og transdermale leveringssystemer. Generelt er oral eller intravenøs administrering foretrukket. Doseringsmengde og frekvens blir valgt for å danne et effektivt nivå av midlet uten skadelige effekter. Det vil generelt variere fra en dosering på fra omtrent 0,1 til omtrent 100 mg/kg/dag, og vanligvis fra omtrent 0,1 til 10 mg/kg når det administreres oralt eller intravenøst for anti-arytmi-effekt.

Administrering av sammensetninger ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli utført i kombinasjon med administrering av andre midler. For eksempel kan det være ønskelig å administrere en opioid antagonist, så som naloxon, dersom en forbindelse utviser opioid aktivitet når slik aktivitet ikke er ønskelig. Naloxon kan antagonisere opioidaktiviteten til den administrerte forbindelsen uten på negativ måte å interferere med anti-arytmi-aktiviteten. Som et annet eksempel kan en aminocykloheksyleterforbindelse ifølge oppfinnelsen bli administrert sammen med epinefrin for å innbefatte lokal anestesi.

For å vurdere om en forbindelse har en ønsket farmakologisk aktivitet med foreliggende oppfinnelse, blir den utsatt for en serie tester. Den nøyaktige testen som blir anvendt, vil avhenge av den fysiologisk responsen av interesse. Publisert litteratur inneholder en mengde protokoller for testing av effektiviteten av et potensielt terapeutisk middel, og disse protokollene kan bli anvendt med foreliggende forbindelser og sammensetninger.

For eksempel i sammenheng med behandling eller forhindring av arytmi, kan en serie med fire tester bli utført. I den første av disse testene, blir en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse gitt som økende (dobling med hver dose) intravenøse boluser hvert 8. minutt til en pentobarbital-bedøvd rotte. Effekter av forbindelsen på blodtrykk, hjerterate og EKG blir målt 30 sek., 1, 2, 4 og 8 minutter etter hver dose. Økende doser blir gitt helt til dyret dør. Årsak til død blir identifisert å være med enten respiratorisk eller hjerteopprikkelse. Denne testen blir en indikasjon på om forbindelsen modulerer aktiviteten av natriumkanaler og/eller kaliumkanaler, og i tillegg gir den informasjon angående akutt toksisitet. Forekomst av natriumkanalblokkerende midler er økende P-R-intervaller og QRS-

utvidning ifølge EKG. Kaliumkanalblokkade resulterer i Q-T-intervallforlengning ifølge EKG.

En andre test innbefatter administrering av en forbindelse som en infusjon til pentobarbitalbedøvde rotter, hvor venstre ventrikel blir utsatt for elektrisk kvadratbølgestimulering utført ifølge en på forhånd innstilt protokoll beskrevet i større detalj nedenfor. Denne protokollen innbefatter bestemmelse av terskler for induksjon av ekstrasystoler og ventrikulær fibrillering. I tillegg blir effekter på elektrisk motstandsdyktighet vurdert ifølge en enkelt ekstrastlag-teknikk. I tillegg blir effekter på blodtrykk, hjerterate og EKG registrert. I denne testen produserer natriumkanal-blokkerende midler EKG-forandringer som er ventet ut fra den første testen. I tillegg øker natriumkanal-blokkeringsmidlene også terskler for induksjon av ekstrasystoler og ventrikulær fibrillasjon. Kaliumkanal-blokkering blir reversert ved økning av motstandsdyktigheten og utvidning av Q-T-intervallene til EKG.

En tredje test innbefatter eksponering av isolerte rottehjerter for økende konsentrasjoner av en forbindelse. Ventrikulære trykk, hjerterate, ledningshastighet og EKG blir registrert i det isolerte hjertet i nærvær av varierende konsentrasjoner av forbindelsen. Testen tilveiebringer bevis for direkte toksiske effekter på myokardium. I tillegg kan selektivitet, potens og effektiviteten til virkningen av en forbindelse bli bestemt ved betingelser som simulerer ischemi. Konsentrasjoner funnet å være effektive i denne testen er ventet å være effektive i de elektrofysiologiske studier.

En fjerde test er vurdering av den anti-arytmiske aktiviteten til en forbindelse mot arytmier induisert ved koronararterieokklusjon i bedøvde rotter. Det er ventet at en god antiarytmisk forbindelse vil ha antiarytmisk effektivitet ved doser som har minimale effekter på enten EKG, blodtrykk eller hjerterate under normale betingelser.

Alle foregående tester blir utført ved anvendelse av rottevev. For å forsikre at en forbindelse ikke har virkninger som bare er spesifikke for rottevev, blir ytterligere eksperimenter utført i hunder og primater. For å vurdere mulig natriumkanal- og kaliumkanal-blokkerende virkning in vivo i hunder, blir en forbindelse testet for effekter på EKG, ventrikulær epikardial ledningshastighet og responser til elektrisk stimulering. En bedøvd hund blir utsatt for en åpen brystprosedyre for å eksponere venstre ventrikulære epikardium. Etter at perikardium er fjernet fra hjertet, blir en registrerings/stimuleringselektrode sydd på epikardialoverflaten til venstre ven-

trikkel. Ved anvendelse av denne rekken og egnede stimuleringsprotokoller, blir ledningshastigheten over epikardium samt respons overfor elektriske stimuli, vurdert. Denne informasjonen, sammen med målinger av EKG, muliggjør at man kan vurdere om natrium- og/eller kaliumkanal-blokkering oppstår. Som i første test i 5 rotter, blir en forbindelse gitt som en serie av økende bolusdoser. På samme tid blir mulige toksiske effekter av en forbindelse på hundens kardiovaskulære system vurdert.

Effekter av en forbindelse på EKG, og responser til elektrisk stimulering, blir også vurdert i intakt, halotan-bedøvde aper (*papio anubis*). I denne prepareringen 10 blir en blodtrykkskanyle og EKG-elektroder plassert i bedøvde aper. I tillegg blir en stimuleringselektrode plassert i høyre ventrikel sammen med en monofasisk-virkende potensial-elektrode. Som i testene beskrevet ovenfor, viser EKG og elektrisk stimuleringsrespons overfor en forbindelse, mulig tilstedeværelse av natrium- og/eller kaliumkanal-blokkering. Monofasisk aksjonspotensiale viser også 15 om en forbindelse utvider aksjonspotensialet, som er den virkning som er ventet for et kaliumkanal-blokkeringsmiddel.

Som et annet eksempel i sammenheng med redusering eller forhindring av smertefølelse, kan følgende test bli utført. For å bestemme effekter av en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse på responsen til et dyr når det gjelder en 20 skarp smertefølelse, blir effekter av en liten prikking fra en 7,5 g vektsprøyte utstyrt med en 23G nål påført barbert rygg til et marsvin (*cavia porcellus*), vurdert etter subkutan administrering av tilstrekkelig (50 µl, 10 mg/ml) løsning i saltvann, for å danne en synlig blemme på huden. Hver test ble utført på det sentrale område av blemmen og på periferien derav, for å undersøke diffusjon av testløsning- 25 en fra administreringspunktet. Dersom forsøksdyret viker tilbake i respons på stimulus, demonstrerer dette fravær av blokkering av smertefølelse. Testingen ble utført i intervaller i opptil 4 timer etter administrering. Områder for blemmedannelse ble undersøkt etter 24 timer og viste ingen unormale tilstander på huden etter lokal administrering av testforbindelser eller saltvann, bærer anvendt for prepare- 30 ring av testløsningene.

Følgende eksempler er vist som illustrasjon. I eksemplene, dersom ikke annet er angitt, ble utgangsmaterialene oppnådd fra velkjente kommersielle forhandlere, for eksempel Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), og hadde standard kvalitet og renhet. "Eter" og "etyleter" refererer til dietyleter; "t" refererer

til timer, "min." refererer til minutter; "GC" refererer til gasskromatografi; "v/v" refererer til volum pr. volum; og forholdene er vektforhold dersom ikke annet er angitt.

EKSEMPLER

5

EKSEMPEL 1

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid
(Forbindelse nr. 1)

10 (ii) Morfolin (5 ml, 57 mmol), cykloheksenoksyd (5,8 ml, 57 mmol) og vann (3 ml) ble tilbakestrømmet i 1,5 t. GC-analyse viste at reaksjonen var fullstendig. Den avkjølte blandingen ble fordelt mellom mettet NaOH-løsning (50 ml) og eter (75 ml). Det vandige laget ble vasket med eter (30 ml) og kombinerte eterlag ble tørket over natriumsulfat. Eter ble fjernet i vakuum for å tilveiebringe en gul olje
15 (9,83 g). Råproduktet (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol, ble rensset ved vakuumdestillasjon (k.p. 75-80°C ved fullt vakuum) for å tilveiebringe en klar væske (8,7 g). Utbytte 82,5%.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (6,0 g, 32,4 mmol) og trietylamin (6,8 ml, 48 mmol) i diklormetan (100
20 ml), ble det tilsatt med sprøyte en løsning av metansulfonylklorid (3,10 ml, 40 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 10 min., reaksjonsblanding ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 timer. Diklormetanblanding ble vasket med vann (2 x 50 ml) og de kombinerte vandige vaskevannene ble tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). De
25 kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 8,5 g (100% utbytte) av rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon på forhånd vasket med heksaner (3 x 20 ml), (1,24 g, 51,6 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml), ble det tilsatt, med sprøyte, en løsning av 2-naftenetanol (6,8 g, 40 mmol) i tørr dimetylformamid
30 (50 ml). Tilsetning ble etterfulgt av gassutvikling og når reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur, begynte den å bli geldannet. Mesylat som fremstilt i (ii) ovenfor, ble løst opp i dimetylformamid (50 ml), og resulterende løsning ble hurtig tilsatt med sprøyte til en oppslemming av alkoholat. Reaksjonsblanding

ble oppvarmet til 80°C og deretter ble temperaturen redusert til 40°C. Resulterende gule løsning ble helle i is-vann (1500 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning av natriumklorid (500 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 13,4 g av en brun olje, som ble løst opp i vann (150 ml), og pH til løsningen ble justert til pH 2 med vandig 1M HCl. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml) og deretter gjort basisk til pH 10 med 50% natriumhydroksyd vandig løsning. Den basiske, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml), de kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 7,16 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) med en blanding av etylacetat-kloroform (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe 4,37 g ren, fri base. Produktet ble løst opp i etyleter (80 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av mettet løsning av HCl i etyleter (80 ml). En olje kom ut av løsningen. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble løst opp i minimal mengde varm etylalkohol, og tilsetning av et stort volum etyleter utløste krystallisering. Krystallene ble samlet for å tilveiebringe 3,83 g (31% utbytte) av littelforbindelsen, smp. 158-160°C, med elementanalyse som indikert i tabell 1.

20

EKSEMPEL 2

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid.

25

(Forbindelse nr. 2)

- (i) Utgangs-trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.
- (ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (6,0 g, 32 mmol) og trietylamin (6,8 ml, 48 mmol) i diklormetan (100 ml) ble det tilsatt, med sprøyte, en løsning av metansulfonylklorid (3,10 ml, 40 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 10 min. og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 t. ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 t. Diklormetanblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og det kombinerte vandi-

30

ge, vaskede ble tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 9,0 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 20 ml) (1,30 g, 51,6 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, med sprøyte, en løsning av 1-naftenetanol (6,8 g, 40 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetning ble etterfulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 t. Mesylat som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), med sprøyte, til alkoholat. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 3 t., og deretter ble temperaturen redusert til 35°C for omrøring over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (1500 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 300 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid (500 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 12,0 g av olje som ble løst opp i eter (80 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter. Et klebrig produkt kom ut av løsningen. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resulterende rå hydrokloridsalt ble løst opp i vann (200 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml) og deretter gjort basisk til pH 10 med 50% natriumhydroksyd, vandig løsning. Den basiske vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 7,20 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble renset ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) med en blanding av etylacetat-diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble løst opp i etyleter (80 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av en mettet løsning HCl i etyleter (80 ml). Et hvitt produkt presipiterte og dette faststoffet ble samlet og løst opp i en minimal mengde varm etylalkohol; tilsetning av et stort volum etyleter utløste krystallisering. Krystallene ble samlet for å tilveiebringe 2,30 g av tittelforbindelsen, smp. 198-200°C, med elementanalyse som vist i tabell 1.

EKSEMPEL 3

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(4-bromfenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 3)

- 5 (i) Utgangs-trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.
- (ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-morfolinyl]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (25 ml) ble det tilsatt, med sprøyte, en løsning av metansulfonylklorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (25 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 5 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (50 ml) og vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (25 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 4,7 g rå mesylat.
- 10 (iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,62 g, 25,8 mmol) i tørr dimetylformamid (25 ml) ble det tilsatt, via kanyle, løsning av 4-bromfenetylalkohol (4,0 g, 20 mmol) i dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 t. Mesylat som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), via kanyle, til en
- 20 oppslemming av alkoholat. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 2 t., og deretter ble temperaturen redusert til 35°C og reaksjonen omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hallet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mett, vandig
- 25 løsning av natriumklorid (150 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 7,4 g av en olje som ble løst opp i eter (80 ml) og ble behandlet med en mett løsning HCl i eter. En olje kom ut av løsningen, løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble løst opp i vann (100 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 50 ml) og deretter gjort
- 30 basisk til pH 10 med 50% natriumhydroksyd, vandig løsning. Den basiske, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 50 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 3,67 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230

mesh) med en blanding av etylacetat-diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble løst opp i etyleter (30 ml) og omdannet til monohydrokloridsaltet ved tilsetning av en mettet løsning HCl i etyleter (30 ml). Løsningsmidlet ble avdampet og resten løst opp i en minimal mengde etylal-
5 kohol, tilsetning av et stort volum etyleter utløste krystallisering. Krystallene ble oppsamlet for å tilveiebringe 1,31 g av tittelforbindelsen, smp. 148-151°C, med elementanalyse som angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 4

10 (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(2-naftoksy)etoksy]]cykloheksan-monohydroklorid.
(Forbindelse nr. 4)

(i) Utgangsforbindelsen trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

15 (ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det, via kanyle, tilsatt en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 10 min., og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 t. ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 t.
20 Diklormetanblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 4,3 g (100% utbytte) av rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksa-
25 ner (3 x 10 ml), (0,7 g, 29 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-(2-naftoksy)etanol (3,76 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av utvikling av gass og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat som fremstilt i (ii) ovenfor ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3
30 min.), med kanyle, til reaksjonsblandingen. Resulterende reaksjonsblanding ble oppvarmet over natten til 90°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning

av natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 7,8 g av en gul olje, som ble løst opp i eter (100 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (100 ml). Resulterende presipitat ble samlet, delvis oppløst i vann (200 ml), og den heterogene, vandige løsningen ble ekstrahert med eter (2 x 100 ml). Gjenværende uoppløselig materiale ble samlet opp og omkrystallisert i kokende etanol (75 ml), for å tilveiebringe en første avling av ønsket produkt. Den sure, vandige løsningen ble gjort basisisk til pH 10 med vandig 50% NaOH og ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 1,6 g av rå, fri aminoeter. Produktet ble rensset ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) ved anvendelse av en blanding av etylacetat-diklormetan som elueringsmiddel, for å tilveiebringe 0,73 g av en svakt gul olje. Den rene, frie basen ble deretter oppløst i eter (50 ml) og omdannet til monohydrokloridsaltet ved tilsetning av en mettet løsning HCl i eter (50 ml). Hvitt presipitat ble samlet og omkrystallisert i kokende etanol (40 ml), for å tilveiebringe en andre avling. Kombinasjon av de to avlingene ga 1,03 g av tittelforbindelsen, smp. 235-237°C, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 5

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(4-bromfenoksy)etoksy]]cykloheksanmonohydroklorid.
(Forbindelse nr. 5).

(i) Utgangsforbindelsen trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylklorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 10 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 t. ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 timer. Diklormetanblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket

over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 3,95 g (92% utbytte) av rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,63 g, 26 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-(4-bromfenoksy)etanol (4,34 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble etterfulgt av gassutvikling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 90 min., og deretter ble temperaturen redusert til 40°C og reaksjonen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning (300 ml) av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 8,35 g av en gul olje, som ble løst opp i eter (100 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (100 ml). Resulterende hvite faststoff ble samlet og omkrystallisert i kokende etanol (150 ml), for å tilveiebringe 3,7 g (54% utbytte) av ren tittelforbindelse, smp. 228-230°C, med elementanalyse som angitt i tabell 1.

20

EKSEMPEL 6

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-dimetoksyfenetoksy)]cykloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 6)

25

(i) Utgangsforbindelsen trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

30

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylklorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 10 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 t. Diklormetanblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml), og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble

tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 4,18 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,64 g, 27 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml), ble det tilsatt, via 5 kanyle, en løsning av 3,4-dimetoksyfenetylalkohol (3,64 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble etterfulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 10 80°C i 90 min., og deretter ble temperaturen redusert til 40°C, og omrøringen fortsatte over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mett, vandig løsning av natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 7,18 g råprodukt, som ble løst 15 opp i eter (100 ml) og behandlet med en mett løsning av HCl i eter (100 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og gjenværende olje ble tatt opp i vann (100 ml) og ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Det vandige laget ble gjort basisk til pH 10 med 50% NaOH, vandig løsning, og ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

20 Råprodukt ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) ved anvendelse av en blanding av etylacetat og diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe 2,8 g av en svakt gul olje. Fri base ble løst opp i eter (80 ml) og omdannet til monohydrokloridsaltet ved tilsetning av en mett løsning av HCl i eter (80 ml). Det klebrige presipitatet ble samlet, løst opp i minimal mengde etanol, og et stort overskudd eter ble tilsatt for å utløse krystallisering av 2,24 g (36% 25 utbytte) av tittelforbindelse, smp. 148-150°C, med elementanalyse som angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 7

(±)-trans-[2-(1-pyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid.
(Forbindelse nr. 7)

6 (i) Pyrrolidin (25 ml, 300 mmol), cykloheksenoksyd (30 ml, 297 mmol) og vann (10 ml) ble tilbakestrømmet i 3 t. GC-analyse viste at reaksjonen var fullført. Avkjølt blanding ble fordelt mellom mettet NaOH-løsning (10 ml) og eter (150 ml). Det vandige laget ble tilbakevasket med eter (2 x 100 ml), og kombinerte eterlag ble tørket over natriumsulfat. Eter ble fjernet i vakuum, som ga en gul olje.
10 Råprodukt ble rensed ved vakuumdestillering (kp. 66-69°C ved fullt vakuum), for å tilveiebringe en klar væske (43,9 g). Utbytte 87%.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(pyrrolidiny)]cykloheksanol (2,74 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml), ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 10 min., reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vandig vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 3,24 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,64 g, 27 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml), ble det tilsatt, med kanyle, en løsning av 1-naftenetanol (3,64 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3
25 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 90 min., og deretter ble temperaturen redusert til 40°C og omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hullet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning med natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 9,00 g råprodukt, som ble løst opp i eter (50
30 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (50 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og gjenværende olje ble tatt opp med vann (100 ml) og ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Det vandige laget ble gjort basisk til pH 10 med 50%

NaOH, vandig løsning, og ekstrahert med eter (2 x 50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) ved anvendelse av en blanding av etylmetanol og kloroform (2:8, v/v) som elueringsmiddel. Fri aminoeter ble delvis
5 oppløst i eter (80 ml), uoppløselige materialer ble filtrert ut og deretter ble en mettet løsning av HCl i eter (80 ml) tilsatt til filtratet. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, resten ble løst opp i aceton og tilsetning av alikvoter av eter utløste sakte krystallisering. 2 avlinger av tittelforbindelsen (0,88 g), smp. 103-105°C, ble samlet, og hadde samme elementanalyse som vist i tabell 1.

10

EKSEMPEL 8

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[B]tiofen-3-yl)etoksy)]cykloheksan-
monohydroklorid.
(Forbindelse nr. 8)

15

(i) Utgangsforbindelsen trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml)
20 ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 5 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (3 x 30 ml) og kombinert vandig vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket
25 over natriumsulfat og konsentrert i vakuum, for å tilveiebringe 5,25 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,60 g, 25 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-(benzo[b]tiofen-3-yl)etanol (3,56 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml).
30 Tilsetningen ble etterfulgt av gassutvikling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (2 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble

oppvarmet til 75°C i 2 timer, og deretter ble temperaturen redusert til 65°C og omrørt kontinuerlig over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning (300 ml) av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 7,7 g olje, som ble løst opp i eter (100 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (100 ml). En olje presipiterte fra løsningen, løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, og resulterende rå hydrokloridsalt ble løst opp i vann (200 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml) og deretter gjort basisk til pH 10 med vandig 50% natriumhydroksyd. Basisk, vandig løsning ble ekstrahert med etyleter (3 x 100 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum, for å tilveiebringe 3,30 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) med en blanding av etylacetat og diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe den frie basen. Produktet ble løst opp i etyler (100 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av en mettet løsning HCl i etyleter (100 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble løst opp i minimal mengde kokende metanol for å tilveiebringe en første avling (0,7 g) av krystallinsk produkt ved avkjøling. Tilsetning av dietyleter til metanolfiltratet ga den andre avlingen (0,55 g). De to avlingene ble kombinert for å tilveiebringe 1,25 g av tittelforbindelsen, smp. 158-160°C, som har elementanalysen vist i tabell 1.

EKSEMPEL 9

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[B]tiofen-4-yl)etoksy)]cykloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 9)

(i) Utgangsforbindelsen trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24,0 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylklorid (1,55 mol, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen var fullført i løpet av 5 min., og reak-

sjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 30 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 4,24 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,60 g, 25 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-(benzo[b]tiofen-4-yl)etanol (3,56 g, 20,0 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble etterfulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (2 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i 2 t., og deretter ble temperaturen redusert til 40°C og reaksjonen omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning (300 ml) av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 8,2 g av en olje, som ble løst opp i eter (100 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (100 ml). En olje precipiterte og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resulterende rå hydrokloridsalt ble løst opp i vann (200 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml) og deretter gjort basisk til pH 10 med en vandig løsning av natriumhydroksyd (50% w/v). Den basiske, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (3 x 100 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 3,0 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble renses ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) med en blanding av etylacetat-diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble løst opp i etyleter (50 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av en mettet løsning av HCl i etyleter (50 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, resten ble løst opp i en minimal mengde kald etanol og tilsetning av eter oppløste dannelsen av krystaller (1,17 g), smp. 178-180°C, med elementanalyse angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 10

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-bromfenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 10)

- 5 (i) Utgangsmaterialet trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.
- (ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i 10 diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 5 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 30 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 5,4 g rå mesylat.
- 15 (iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,60 g, 25 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble tilsatt, via kanyle, en løsning av 3-bromfenetylalkohol (4,0 g, 20 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble etterfulgt av gassutvikling, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i 20 dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (2 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i 2 t., deretter ble temperaturen redusert til 45°C og reaksjonen omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hullet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig 25 løsning av natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 8,0 g av en olje som ble løst opp i eter (100 ml) og behandlet med en mettet løsning av HCl i eter (100 ml). En olje presipiterte og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resulterende hydrokloridsalt ble løst opp i vann (200 ml). Sur vandig løsning ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml) og 30 deretter gjort basisk til pH 10 med en vandig løsning av natriumhydroksyd (50% w/v). Basisk, vandig løsning ble ekstrahert med etyleter (3 x 100 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum, som ga 2,9 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på silikagel 60 (70-230

mesh) med en blanding av etylacetat-diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble løst opp i etyleter (50 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av mettet løsning HCl i etyleter (50 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, resten ble løst opp i minimal mengde kald etanol og tilsetning av eter utløste dannelsen av krystaller (0,53 g), smp. 145-148°C, som har elementanalyse angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 11

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-bromfenetoksy)]cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 11)

(i) Utgangsmaterialet trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge eksempel 1.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cykloheksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24,0 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylklorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 5 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 30 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 5,9 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,60 g, 25 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-bromfenetylalkohol (4,0 g, 20 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (2 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 85°C i 2 t., deretter ble temperaturen redusert til 45°C og reaksjonen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hullet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning av natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av

løsningsmidlet i vakuum ga 8,4 g av en olje, som ble løst opp i 1,0 M HCl, vandig
løsning (50 ml), volumet ble justert til 200 ml med vann og pH justert til pH 2 med
1,0 M HCl, vandig løsning. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med etyle-
ter (3 x 100 ml) og deretter gjort basisk til pH 10 med 50% vandig natriumhydrok-
sydløsning. Den basiske, vandige løsningen ble ekstrahert med etyleter (3 x 100
5 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vaku-
um, for å tilveiebringe 2,8 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensert ved kroma-
tografi på silikagel 60 (70-230 mesh) med en blanding av etylacetat-diklormetan
(1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble opp-
10 løst i etyleter (50 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av mettet
løsning HCl i etyleter (50 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, resten ble
løst opp i minimal mengde kald etanol og tilsetning av eter utløste dannelsen av
krystaller, som ble samlet i to avlinger (0,74 g), smp. 140-142°C, som har ele-
mentanalyse som angitt i tabell 1.

15

EKSEMPEL 12

(±)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propoksy)]cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 12).

20

(i) Utgangsmaterialet trans-aminocykloheksanol blir fremstilt ifølge ek-
sempel 1.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (±)-trans-[2-(4-morfolinyl)]cyklo-
heksanol (3,0 g, 16,2 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml)
25 ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,0 mmol) i
diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 10 min., reaksjonsblan-
dingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 t.
Diklormetanblandingen ble vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vandig vask
tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket
30 over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med hek-
saner (3 x 10 ml), (0,6 g, 27 mmol) i tørr dimetylformamid (50 ml),) ble det tilsatt, via
kanyle, en løsning av 3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propanol (3,93 g, 20,0 mmol) i tørr

dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av gassutvikling og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 90 min. og deretter ble temperaturen redusert til 45°C og omrøring ble forsett over natten. Reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 l). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en mettet, vandig løsning av natriumklorid (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 8,5 g råprodukt, som ble løst opp i 15% HCl, vandig løsning (200 ml) og ekstrahert med eter (2 x 100 ml). Det vandige laget ble gjort basisk til pH 10 med 50% NaOH, vandig løsning, og ekstrahert med eter (2 x 100 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved kromatografi på silikagel 60 (70-230 mesh) ved anvendelse av en blanding av etylacetat og diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe den frie basen, som ble løst opp i eter (80 ml) og omdannet til monohydrokloridsalt ved tilsetning av en mettet løsning HCl i eter (80 ml). Det klebrige presipitatet ble samlet, oppløst i minimal mengde varm metanol og et stort overskudd eter ble tilsatt for å utløse krystallisering av tittelforbindelsen, smp. 175-177°C, som har elementanalyse som angitt i tabell 1.

20

EKSEMPEL 13

(±)-trans-[2-[bis(2-metoksyetyl)amino]-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 13).

25

(i) Bis-(2-metoksyetyl)amin (25 ml, 169 mmol) og cykloheksenoksyd (17,2 ml, 170 mmol), ble blandet i vann (5 ml) og resulterende blanding ble tilbakestrømmet i 30 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 10% NaOH, vandig, (200 ml) og dietyleter (200 ml). Det vandige laget ble ekstrahert to ytterligere ganger med dietyleter (2 x 100ml), kombinerte organiske lag ble vasket med vann (8 ml) og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe råproduktet, som ble vakuumdestillert for tilveiebringe 26,4 g ren, faveløs olje.

30

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (\pm)-trans-2-[bis(2-metoksyetyl)amino]-cykloheksanol) 4,63 g, 20,00 mmol) og trietylamin (3,4 ml, 24,00 mmol) i diklormetan (50 ml),) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20,00 mmol) i diklormetan (50 ml). Tilsetningen ble fullført i løpet av 5 min., reaksjonsblandingen ble omrørt i en ytterligere time ved 0°C og deretter ved romtemperatur i 4 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 30 ml) og kombinert vandig vask tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi 4,87 g rå mesylat.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, på forhånd vasket med heksaner (3 x 10 ml), (0,60 g, 25,00 mmol) i vannfri dimetylformamid (50 ml),) ble det tilsatt, via kanyle, en løsning av 2-naftenetanol (3,4 g, 20,00 mmol) i vannfri dimetylformamid (50 ml). Tilsetningen ble fulgt av hydrogenbobling, reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 90 min. Mesylat, som dannet i (ii) ovenfor, ble løst opp i tørr dimetylformamid (50 ml) og resulterende løsning ble hurtig tilsatt (3 min.), via kanyle, til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 2 t., og deretter ble temperaturen redusert til 40°C og reaksjonen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble hullet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med en natriumkloridmettet, vandig løsning (300 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet i vakuum ga 8,1 g av en olje som ble løst opp i 1M HCl, vandig løsning (50 ml), og volumet bragt til 200 ml med vann. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 100 ml) og deretter gjort basiske til pH 10 med 50% natriumhydroksyd, vandig løsning. Den basiske, vandige løsning ble ekstrahert med etyleter (2 x 100 ml), kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe 3,58 g rå, fri aminoeter. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi ved anvendelse av silikagel 60, 70-230 mesh, fra BDH Inc., med en blanding av metanol og diklormetan (2:8, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe ren, fri base. Produktet ble løst opp i dietyleter (50 ml) og omdannet til monohydrokloridsaltet ved tilsetning av eterholdig HCl (50 ml). Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, for å tilveiebringe 0,75 g av tittel forbindelsen (ikke omkrystallisert).

EKSEMPEL 14

(1R,2R)/1S,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-diklorfenetoksi)cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 14).

5

Den grunnleggende metoden anvendt for å syntetisere denne forbindelsen er analog med den som er vist i fig. 1.

(i) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol: En blanding av cykloheksenoksyd (206,5 ml, 2 mol, 98%) og morfolin (175 ml, 2 mol) i vann (60 ml) ble tilbakestrømmet i 3,5 t. Morfolin (5,3 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen, som deretter ble ytterligere tilbakestrømmet i 1,5 t. for å fullføre reaksjonen. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom 40% NaOH, vandig løsning (100 ml), og dietyleter (200 ml). Det vandige laget ble separert fra det organiske laget og ekstrahert to ytterligere ganger med dietyleter (2 x 100 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Vakuumdestillering ga 342,3 g (92,4%) av tittelforbindelsen.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol (40,76 g, 0,22 mol) og trietylamin (36,60 ml, 0,26 mol) i diklormetan (400 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av metansulfonylchlorid (20,53 ml, 0,26 mol) i diklormetan (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 45 min. og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med vann (2 x 100 ml); kombinert vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (100 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå mesylat egnet i neste trinn uten ytterligere rensing.

(iii) 3,4-diklorfenetylalkohol: Til en løsning av litiumaluminiumhydrid (7,79 g, 195 mmol) i vannfri dietyleter (435 ml) ble det sakte tilsatt, som et pulver, via en fast trakt, 3,4-diklorfenyleddisyre (27,20 g, 130 mmol). Da tilsetningen var fullført ble reaksjonsblandingen tilbakestrømmet i 12 t. Reaksjonen ble stoppet ved forsiktig tilsetning av mettet natriumsulfat, vandig løsning (20 ml), resulterende uoppløselig materiale ble deretter filtrert ut og filtratet konsentrert i vakuum, for tilveiebringning av 25,09 g av ønsket alkohol.

(iv) Til NaH (6,00 g, 0,2 mol, 80% oljedispersjon) i vannfri etylenglykoldimetyleter (200 ml), ble det tilsatt en løsning av 3,4-diklorfenetylalkohol (38,87 g,

0,2 mol) i vannfri etylenglykoldimetyleter (100 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt i 3 t. ved omgivelsestemperatur under argonatmosfære.

(v) Mesylat (ii) i vannfri etylenglykoldimetyleter (100 ml), ble hurtig tilsatt til alkoksydet (iv) og resulterende reaksjonsblanding ble lett tilbakestrømmet i 16 t. Til avkjølt reaksjonsblanding ble det tilsatt vann (200 ml) og organisk løsningsmiddel ble avdampet i vakuum. Resulterende vandige løsning ble ytterligere fortynnet med vann (200 ml) og pH ble justert til pH 1,5 med 10% vandig HCl-løsning. Det sure, vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (500 ml) for å eliminere ureagert 3,4-diklorfenetylalkohol. Det vandige laget ble gjort gjort ytterligere basisisk med 5M NaOH, vandig løsning, til pH 5,7, fulgt av ekstrahering med dietyleter, noe som ga rå tittelforbindelse kontaminert med noe gjenværende mesylat (ii). Løsningsmidlet av det organiske ekstraktet ved pH 5,7 ble avdampet i vakuum, resten ble deretter tilbakestrømmet i en blanding av etanol-vann (1:1, v/v, 200 ml) i nærvær av natriumhydrid (4,12 g, 0,1 mol) i 2 t., for å hydrolysere gjenværende mesylat. Avkjølt reaksjonsblanding ble fortynnet med vann (300 ml) og det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. pH til gjenværende vandige løsning ble justert til pH 5,7 med 6M HCl, vandig løsning, etterfulgt av ekstrahering med dietyleter (700 ml). Det organiske ekstraktet ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe ren aminoeter. Gjenværende produkt ble deretter fordelt mellom 1M HCL, vandig løsning (300 ml), og diklormetan (300 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert to ytterligere ganger med diklormetan (2 x 300 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat, løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble omkrystallisert fra en blanding av etanol-heksaner (3:7, v/v, 700 ml), for å tilveiebringe 49,3 g av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 15

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-ketopyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cycloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 15).

Syntese av forbindelse nr. 15 følger sekvensen av reaksjoner vist i fig. 4A og 4B og er beskrevet i detalj nedenfor.

(i) N-benzyloksykarbonyl-3-pyrrolidinol: Til en avkjølt (-60°C) løsning av (R)-(+)-3-pyrrolidinol (20,0 g, 98%, 224,9 mmol) og trietylamin (79,2 ml, 99%, 562

mmol) i diklormetan (200 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av benzyklorformat (33,8 ml, 95%, 224,9 mmol) i diklormetan (80 ml). Etter at tilsetningen var fullført i løpet av 45 min., ble reaksjonsblandingen (en gul suspensjon) varmet opp til romtemperatur og ble omrørt under argon ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter stoppet med 1M HCl, vandig løsning (350 ml), og det organiske laget ble samlet. Det sure, vandige laget ble ekstrahert med diklormetan (2 x 150 ml) og kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat. Avdampning i vakuum av løsningsmidlet ga 59,62 g svakt gul olje, som ble ytterligere pumpet under høyt vakuum i 15 min. for å tilveiebringe 58,23 g (17% over teoretisk utbytte) av rå tittel forbindelse egnet i neste trinn uten ytterligere rensing.

(ii) N-benzyloksykarbonyl-3-pyrrolidinon: Til en avkjølt (-60°C) løsning av oksalyklorid (23 ml, 98%, 258,6 mmol) i diklormetan (400 ml), ble det dråpevis tilsatt en løsning av vannfri dimetylsulfoksyd (36,7 ml, 517,3 mmol) i diklormetan (20 ml) i en slik rate at temperaturen ble holdt under -40°C. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved -60°C i 15 min. Deretter ble en løsning av N-benzyloksykarbonyl-3-pyrrolidinol (58,22 g, trinn i, ikke mer enn 224,9 mmol) i diklormetan (80 ml) dråpevis tilsatt ved å holde temperaturen til reaksjonsblandingen under -50°C. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved -60°C i 30 min., før tilsetning av trietylamin (158,3 ml, 99%, 1,125 mol). Resulterende blanding ble varmet til romtemperatur og deretter vasket med vann (600 ml), 1M HCl, vandig løsning (580 ml), og vann (400 ml). Det organiske laget ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum i for å gi 54,5 g brun olje, som ble ytterligere pumpet under høyt vakuum med omrøring ved romtemperatur i 25 min., for å tilveiebringe 52,08 g (5,6% over teoretisk utbytte) av rå tittel forbindelse egnet i neste trinn uten ytterligere rensing.

(iii) 7-benzyloksykarbonyl-1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]nonan: En blanding av N-benzyloksykarbonyl-3-pyrrolidinon (51,98 g, trinn ii, ikke mer enn 224,9 mmol) og etylenglykol (18,8 ml, 99+%, 337,4 mmol) i toluen (180 ml) med en katalytisk mengde p-toluensulfonsyremonohydrat (1,04 g, 5,4 mmol) ble tilbakestrømmet i en Dean & Stark-apparatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med ytterligere toluen (250 ml) og vasket med mettet natriumbikarbonat, vandig løsning (150 ml), og mettet natriumklorid, vandig løsning (2 x 150 ml). Kombinerte vandige lag ble tilbakeekstrahert med toluen (100 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveie-

bringe 79,6 g mørk olje. Råproduktet ble løst opp i etanol (500 ml), og dette ble kjørt gjennom et sjikt av aktivert karbon (80 g), og resulterende løsning ble avfarvet. Trekull ble vasket med ytterligere etanol (1000 ml) og toluen (500 ml). Filtratet ble konsentrert i vakuum og ytterligere pumpet under høyt vakuum i 1 time for å tilveiebringe 63,25 g (6,8% over teoretisk utbytte) av rå tittelforbindelse egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(iv) 1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]nonan: En blanding av 7-benzyloksy-karbonyl-1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]nonan (34,79 g, trinn ii, ikke mer enn 123,7 mmol) og 10% Pd-C (13,9 g) i etanol (90 ml) ble hydrogenolysert (60 psi) i en Parr-risteapparat ved romtemperatur i 1,5 t. Katalysatoren ble filtrert ut, løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble pumpet under høyt vakuum i 20 min. for å tilveiebringe 15,86 g av tittelforbindelsen (utbytte 99,3%).

(v) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol: En blanding av 1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]nonan (23,54 g, trinn iv, ikke mer enn 182 mmol), cykloheksenoksyd (22,6 ml, 98%, 219 mmol) og vann (7,8 ml) ble oppvarmet ved 80°C i 2 t. Reaksjonsblandingen ble deretter fordelt mellom 40% natriumhydroksyd, vandig løsning (60 ml), og dietyleter (120 ml). Det basiske, vandige laget ble ekstrahert to ytterligere ganger med dietyleter (2 x 120 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Resten ble deretter pumpet under høyt vakuum ved 50°C i 1 t. under omrøring (for å fjerne cykloheksenoksyd i overskudd), for å tilveiebringe 32,79 g rå tittelforbindelse (utbytte 79,3%).

(vi) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol (27,47 g, 120 mmol, trinn v) og trietylamin (15,86 g, 156 mmol) i diklormetan (240 ml) ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (18,23 g, 156 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 45 min. og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med en blanding av vann-mettet natriumbikarbonat, vandig løsning (1:1, v/v, 120 ml). Vaskelaget ble samlet og ble tilbakeekstrahert med diklormetan (120 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble pumpet under høyt vakuum i 4 t. for å tilveiebringe rå mesylat egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(vii) Til natriumhydrid (4,32 g, 144 mmol) suspendert i vannfri etylenglykoldimetyleter (80 ml) ble det tilsatt en løsning av 1-naftenetanol (25,31 g, 144

mmol) i vannfri etylenglykoldimetyleter (80 ml). Resulterende blanding ble deretter omrørt ved romtemperatur i 4 timer.

(viii) (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan: En løsning av mesylat (vi) i vannfri etylenglykoldimetyleter (80 ml) ble hurtig tilsatt til alkoksyd (vii) og resulterende blanding ble lett oppvarmet til tilbakeløp under argon i 66 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble stoppet med vann (200 ml) og det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Gjenværende vandige løsning ble fortynnet med vann (500 ml) og surgjort med 10% HCl, vandig løsning, til pH 0,5. Det sure, vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (2 x 500 ml) for å ekstrahere ureagert 1-naftenetanol. pH til den vandige løsningen ble justert til pH 4,8 med 5M NaOH, vandig løsning, og deretter ekstrahert med dietyleter (600 ml). Den vandige løsningen ble gjort ytterligere basisk til pH 5,7 og ekstrahert med dietyleter (600 ml). Samme prosedyre ble gjentatt ved pH 6,5 og 12,1. Analyse ved gaskromatografi av forskjellige eterekstrakter viste at de organiske ekstraktene ved pH 4,8, 5,7 og 6,5 inneholdt tittelforbindelsen, mens eterekstraktet ved pH 12,1 bare inneholdt ukjente urenheter. De organiske ekstraktene ved pH 4,8, 5,7 og 6,5 ble kombinert og tørket over natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble pumpet under høyt vakuum i 3,5 t. for å tilveiebringe 35,82 g (75% utbytte) av tittelforbindelsen egnet i neste trinn uten ytterligere rensing.

(ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid: En løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan (13,73 g, 36,0 mmol, trinn vi) med 6M HCl, vandig løsning (50 ml), i 2-butanon (200 ml) ble tilbakestrømmet i 12 t. Butanon ble avdampet i vakuum og gjenværende vandige løsning ble fortynnet til 250 ml med vann. Den vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 200 ml) og deretter med diklormetan (2 x 200 ml). Sammenslåtte diklormetan-ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Gjenværende olje ble azeotropisk tørket med toluen. Det resulterende, klebrige produktet ble omfattende omrørt over natten i dietyleter (500 ml) med skraping nå og da for å aktivere krystallisering av reaksjonsproduktet. Resulterende faststoff ble samlet og solubilisert i en liten mengde diklormetan (~10 ml), og tilsetning av en stor mengde dietyleter (~400 ml) som utløste omkrystallisering.

en. Faststoffet ble samlet, tørket under høyt vakuum i 3 timer, for å tilveiebringe 9,3 g (76% utbytte) av tittelforbindelsen, som har elementanalysen som angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 16

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1-acetylpiperaziny)-1-(2-naftenetoksy)cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 16).

Forbindelse nr. 16 ble fremstilt ifølge en prosedyre som ligner den angitt i fig. 1 og som er ytterligere vist i eksempel 14.

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-acetylpiperaziny)-1-cykloheksanol: En blanding av 1-acetylpiperazin (5 g, 39 mmol) og cykloheksenoksyd (3,95 ml, 39 mmol) i vann (1,2 ml) ble tilbakestrømmet i 16 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fordelt mellom 40% NaOH, vandig løsning (20 ml), og dietyleter (2 x 20 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe 7,63 g av tittelforbindelsen som hvite krystaller (87% utbytte).

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1-acetylpiperaziny)-1-cykloheksanol (3,65 g, 16,2 mmol) og trietylammin (3,4 ml, 24 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av metansulfonylchlorid (1,55 ml, 20 mmol) i diklormetan (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 1 t. og deretter varmet til omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med vann (2 x 50 ml) og kombinert vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå mesylat egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(iii) Til en suspensjon av natriumhydrid (0,8 g, 24 mmol, på forhånd vasket med heksaner (2 x 15 ml) i vannfri dimetylformamid (50 ml), ble det tilsatt en løsning av 2-naftenetanol i vannfri dimetylformamid (50 ml). Resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min.

(iv) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1-acetylpiperaziny)-1-(2-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid: Mesylat (ii) i løsning i vannfri dimetylformamid (50 ml) ble hurtig tilsatt til alkoksydblandingen (iii) og resulterende blanding ble oppvarmet

til 80°C i 16 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble hellet i is-vann (800 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med saltvann (200 ml) og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Gjenværende olje ble tatt opp i vann (80 ml) og resulterende vandige løsning ble

5 surgjort til pH 2 med 6M HCl, vandig løsning. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 40 ml) for å ekstrahere ureagert 2-naftenetanol. pH til det vandige laget ble justert til pH 10 med 50% NaOH, vandig løsning, og ekstrahert med dietyleter (3 x 40 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå, fri

10 aminoeter. Rensing med kolonnekromatografi av silikagel ved anvendelse av en blanding av etylacetat-diklormetan (1:1, v/v) som elueringsmiddel, ga ren, fri base. Omdanning til hydrokloridsaltet ble oppnådd med eterholdig HCl etterfulgt av omkrystallisering i en blanding av etanol-dietyleter som ga tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

15

EKSEMPEL 17

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidiny)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 17).

20

Forbindelse nr. 17 ble fremstilt i 10 trinn ifølge prosedyren beskrevet i eksempel 16. Trinnene (i) til (v) var identiske med dem i eksempel 16.

(iv) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol (27,77 g, 120 mmol) og trietylamin (22 ml, 156 mmol) i diklormetan (240 ml) ble det tilsatt metansulfonylklorid (12,32 ml, 156 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 45 min. og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann (2 x 100 ml) og kombinert vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (120 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum

25 for å tilveiebringer rå mesylat som ble ytterligere pumpet under høyt vakuum i 4 t. før anvendelse i trinn ix.

30

(vii) 2,6-diklorfenetylalkohol: En suspensjon av litiumaluminiumhydrid (13,75 g, 365,75 mmol) i vannfri dietyleter (500 ml) ble det tilsatt, via en pulvertilsetningstrakt, 2,6-diklorfenyleddiksyre (50 g, 243,75 mmol). Den resulterende

reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 16 t. og deretter stoppet ved sakte tilsetning av en natriumsulfatmettet, vandig løsning (25 ml). Resulterende oppslemming ble omrørt i 3 t. og deretter filtrert, det uoppløselige ble forsiktig vasket med dietyleter (2 x 100 ml). Kombinerte eterfiltrater ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe 38,6 g (85% utbytte) av tittelforbindelsen.

(viii) Til natriumhydrid (144 mmol, 4,32 g, 80% oljedispersjon i vannfri etylenglykoldimetyler (80 ml) ble det tilsatt en løsning av 2,6-diklorfenetylalkohol (27,65 g, 144 mmol) i vannfri etylenglykoldimetyler (80 ml). Resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære i 4 t.

(ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan: Mesylat (vi) i vannfri etylenglykoldimetyler (80 ml) ble hurtig tilsatt til alkoksydblandingen (viii) og resulterende blanding ble lett tilbakestrømmet i 66 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble hellet i vann (200 ml) og det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Gjenværende vandig løsning ble fortynnet med mer vann til et volum på 700 ml, surgjort til pH 0,5 med 6M HCl, vandig løsning, og ekstrahert med dietyleter (2 x 600 ml). pH til det vandige laget ble justert til pH 5,9 og deretter ble den vandige løsningen ekstrahert med dietyleter (700 ml). Det organiske ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe 34,0 g av tittelforbindelsen (70% utbytte).

(x) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid: En blanding av (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan (15,85 g, 38,9 mmol, trinn ix) og 6 M HCl, vandig løsning (100 ml), i 2-butanon (400 ml) ble tilbakestrømmet i 16 t. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (100 ml) og det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Det organiske laget ble ytterligere fortynnet med vann (400 ml), ekstrahert med dietyleter (500 ml) og med diklormetan (2 x 600 ml). Kombinerte diklormetane ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampet i vakuum. Azeotrop destillasjon med toluen ga tittelforbindelsen, som ble ytterligere tørket under høyt vakuum i 15 min. Hydrokloridsaltet ble krystallisert ved triturering i dietyleter, krystallene ble samlet og omkrystallisert fra en blanding av etanol-dietyleter for å tilveiebringe 11,85 g rent produkt (77% utbytte), som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 18

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr.18).

(1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan (1,2 g, 3,14 mmol, fra eksempel 15, trinn (viii) i dietyleter (80 ml), ble behandlet med eterholdig HCl. Løsningsmidlet ble avdampet i vakuu og resten ble tatt opp med dietyleter, triturering ga et faststoff som ble samlet og presipitert fra en blanding av diklormetan-dietyleter for å tilveiebringe 0,85 g av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 19

(1R,2S)/(1S,2R)- 2-(4-morfolinyl)-1-[(2-trifluormetyl)fenetoksy]cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 19)

(i) 2-(4-morfolinyl)cykloheksanon: Til en avkjølt (-70°C) løsning av oksalylklorid (20 ml, 0,23 mol) i diklormetan (500 ml) ble det dråpevis tilsatt en løsning av vannfri dimetylsulfoksyd (34 ml, 0,48 mol) i diklormetan (50 ml) og den resulterende blanding ble omrørt i 5 min. ved en temperatur under -60°C. Deretter ble en løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol (37,05 g, 0,2 mol) i diklormetan (50 ml) dråpevis tilsatt for å opprettholde reaksjonstemperaturen under -60°C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 min. Trietylamin (140 ml) ble dråpevis tilsatt til reaksjonsblandingen, reaksjonstemperaturen ble holdt under -50°C og deretter ble reaksjonsblandingen varmet opp til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hullet i vann (600 ml) og det vandige laget ble separert og eksrahert med diklormetan (2 x 500 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble fjernet i vakuu. Vakuumdestillasjon ga 35,1 g (96% utbytte) av tittelforbindelsen.

(ii) 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol: Til en avkjølt (0°C) suspensjon av natriumborhydrid (2,14 g, 56 mmol) i isopropanol (120 ml) ble det tilsatt en løsning av 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol (24,7 g, 135 mmol, trinn i) i isopropanol (80 ml).

Resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved 0°C i 10 min. og deretter 30 min. ved omgivelsestemperatur. Vann (200 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Gjenværende vandig løsningsmidlet ble deretter ekstrahert med etylacetat (4 x 50 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe 22,48 g av tittel forbindelsen egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(iii) (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-morfolinyl)cykloheksyl-2-(trifluormetyl)fenylacetat: En blanding av 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol (7,41 g, 40 mmol, trinn ii), 2-(trifluormetyl)fenyleddiksyre (10,21 g, 49 mmol og p-toluensulfonsyre-monohydrat (40 mg) i toluen (60 ml) ble tilbakestrømmet i en Dean & Stark-apparatur i 48 t: Til den avkjølte reaksjonsblandingen ble det tilsatt mettet natriumbikarbonat, vandig løsningsmidlet (40 ml), det vandige laget ble separert og ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe en blanding av (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-morfolinyl)cykloheksyl-2-(trifluormetyl)fenylacetat og (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinyl)cykloheksyl-2-(trifluormetyl)fenylacetat. Kromatografi ved tørrkolonne av cis/trans-blandingen med blandinger av etylacetat-heksaner (+ 0,5% isopropylamin v/v som elueringsmidler, ga 3,19 g rå tittel forbindelse kontaminert av utgangsmaterialet 2-(4-morfolinyl)cykloheksanol. Råproduktet ble fordelt mellom diklormetan (30 ml) og 0,5M HCl, vandig løsningsmidlet (7 ml). Det vandige laget ble separert og ytterligere ekstrahert med diklormetan (2 x 18 ml). Kombinerte organiske lag ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Omkrystallisering fra en blanding av etanol-heksaner ga 2,78 g av tittel forbindelsen.

(iv) (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-[(2-trifluormetyl)fenetoksy]cykloheksan-monohydroklorid: Til en blanding av (1S,2R)/(1R,2S)-2-(4-morfolinyl)cykloheksyl-2-(trifluormetyl)fenylacetat (1,64 g, 4,28 mmol, trinn iii) og natriumborhydrid (332 mg, 8,70 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (35 ml) under tilbakeløp, ble det tilsatt en løsningsmidlet av bortrifluordietyleterat (8,2 ml, 65 mmol) i løpet av 1,5 t. Reaksjonsblandingen ble stoppet ved tilsetning av vann (~70 ml), det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum og pH til gjenværende vandige løsningsmidlet ble justert til pH 9,6. Det vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (2 x 70 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble

avdampet i vakuum. Resten ble deretter fordelt mellom 0,5M HCl, vandig løsning (50 ml), og dietyleter (2 x 50 ml). Den vandige løsning ble gjort basisk til pH 5,9 og ekstrahert med dietyleter (50 ml). Det organiske laget ble samlet, tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå, fri aminoeter. Den frie basen ble omdannet til hydrokloridsaltet ved fordeling mellom 0,5M HCl, vandig løsning (10 ml), og diklormetan (10 ml). Den sure, vandige løsning ble ekstrahert en gang til med diklormetan (10 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Omkrystallisering fra en blanding av etanol-heksaner ga 636 mg (38% utbytte) av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 20

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-ketopyrrolidiny1)-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]cykloheksanmonohydroklorid.

(Forbindelse nr. 20).

(i) 3-cykloheksyl-1-propylbromid: til den avkjølte (0°C) 3-cykloheksyl-1-propanol (5 g, 35,15 mmol) ble det sakte tilsatt en løsning av fosfortribromid (1,1 ml, 17,6 mmol) i diklormetan (2 ml). Etter endt tilsetning ble reaksjonsblandingen varmet opp til romtemperatur og omrørt i 4 t. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet natriumbikarbonat, vandig løsning (5 ml), og 10% NaOH (10 ml). Resulterende blanding ble ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet avdampet i vakuum for å tilveiebringe en olje. Vakuumdestillering ga 3,4 g (47% utbytte) av tittelforbindelsen.

(ii) (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]cykloheksan: Til en suspensjon av natriumhydrid (200 mg, 8,33 mmol) i vannfri dimetylformamid (20 ml) ble det tilsatt en løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol (1,5 g, 6,6 mmol) i vannfri dimetylformamid (10 ml). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. og deretter ble en løsning av 3-(cykloheksyl)propylbromid (1,67 g, 8,15 mmol) i vannfri dimetylformamid hurtig tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble hullet i vann (200 ml) og deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml).

Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med saltvann (50 ml) og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum. Resten ble tatt opp i vann (50 ml) og pH ble justert til pH 1,0 med 6M HCl, vandig løsning. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 50 ml), deretter gjort basisk til pH 5,0-5,5 med 5M NaOH, vandig løsning, og ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ved pH 5,0-5,5 ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe rå tittel-
 5 forbindelse, egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(iii) (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-ketopyrrolidiny)-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]-
cykloheksan-monohydroklorid: (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-
 10 7-yl]-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]cykloheksan (ii) i en blanding av 6M HCl, vandig
 løsning-butanon (1:4, v/v, 100 ml) ble tilbakestrømmet i 16 t. Avkjølt reaksjons-
 blanding ble konsentrert i vakuum og gjenværende vandige løsning ble fortynnet
 med vann (~50 ml). Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (50
 ml) og deretter med diklormetan (3 x 50 ml). Diklormetane ekstrakter ble tørket over
 15 natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå tittel-
 forbindelse. Hydrokloridsaltet ble krystallisert ved triturering i en blanding av diety-
 leter-heksaner (1:1, v/v, ~200 ml) og deretter presipitert fra en blanding av diklor-
 metan-dietyleterheksaner, for å tilveiebringe 0,8 g av tittelforbindelsen, som har
 elementanalysen angitt i tabell 1.

20

EKSEMPEL 21

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoksy pyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-
 monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 21)

25

(i) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hydroksypyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cyklo-
 heksan-monohydroklorid: Til en avkjølt (0°C) løsning av natriumborhydrid i isopro-
 panol (20 ml) ble det tilsatt en løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidiny)-1-
 (1-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid (1,4 g, 3,75 mmol) i isopropanol
 30 (30 ml). Resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 15 min. og deretter 30 min.
 ved romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann, reaksjons-
 blandingen ble avdampet til tørrhet og resten ble vasket med diklormetan (2 x 20
 ml). Diklormetanevaskingene ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet av-
 dampet i vakuum, for å tilveiebringe tittelforbindelsen.

(ii) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoksy pyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid: Alkoholmellomproduktet (i) ble deretter tilbakestrømmet i eddiksyreanhydrid (15 ml) i 2 t. Eddiksyreanhydrid i overskudd ble fjernet i vakuum og resten ble tatt opp i vann (100 ml) og ekstrahert med dietyleter (2 x 30 ml).
5 Den vandige løsningen ble gjort basisk til pH 8,0 og ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Den gjenværende olje ble løst opp i en liten mengde diklormetan og et stort volum dietyleter ble tilsatt for å utløse krystallisering av 1,0 g (65% utbytte) av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

10

EKSEMPEL 22

(1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfoliny)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan-monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 22)

15

Forbindelse nr. 22 ble fremstilt ifølge Williamson etersyntese. Til en suspensjon av natriumhydrid, 80% oljedispersjon (337 mg, 11 mmol) i etylenglykoldimetyleter (20 ml) ble det tilsatt en løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfoliny)-1-cykloheksanol (2,0 g, 10,8 mmol) i etylenglykoldimetyleter (10 ml).
20 blanding ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære i 3 t., og deretter ble en løsning av 2,6-diklorbenzylbromid i etylenglykoldimetyleter (10 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 16 t. Avkjølt reaksjonsblanding ble hellet i vann (40 ml) og organisk løsningsmiddel ble avdampet i vakuum. Gjenværende vandig løsning ble fortynnet med ytterligere vann (60 ml) og surgjort til pH 0,5 med
25 6M HCl, vandig løsning. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dimetyleter (2 x 40 ml) og deretter ble pH justert til pH 5,5. Ekstrahering med dietyleter (3 x 50 ml), etterfulgt av tørking over natriumsulfat og konsentrert i vakuum, ga ren aminoeter. Hydrokloridsaltet ble presipitert ved behandling av den frie basen med eterholdig HCl. Omkrystallisering fra en blanding av acetonmetanoldietyleter ga
30 2,6 g (68% utbytte) av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 23

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-ketopyrrolidiny)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 23).

5

Forbindelse nr. 23 ble fremstilt i 7 trinn ifølge prosedyren beskrevet i ek-
sempel 15. Trinnene (i) til (v) var identiske med dem som er beskrevet i eksempel
15. Etersyntese (trinn vi) ble utført ifølge Williamson etersyntese som i eksempel
nr. 22.

10 (iv) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-[(2,6-diklor-
fenyl)metoksy]cykloheksan: Til en suspensjon av natriumhydrid, 80% oljedisper-
sjon (222 mg, 7,25 mmol) i etylenglykoldimetyleter (20 ml) ble det tilsatt en løsning
av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol (1,5 g,
6,60 mmol, trinn (v) ifølge eksempel 15 i etylenglykoldimetyleter (10 ml). Resulte-
15 rende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. og deretter ble en løsning av
2,6-diklorbenzylbromid (1,9 g, 7,9 mmol) i etylenglykoldimetyleter (10 ml) tilsatt.
Reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 16 t. under argonatmosfære, løs-
ningsmidlet ble avdampet i vakuum og resten ble tatt opp i vann (70 ml). Den
vandige løsningen ble surgjort til pH 0,5 med 6M HCl, vandig løsning, og deretter
20 ekstrahert med dietyleter (2 x 40 ml). Den vandige løsningen ble gjort basisk til
pH 4,5-5,5, fulgt av ekstrahering med dietyleter (4 x 40 ml), tørking av kombinerte
organiske ekstrakter over natriumsulfat og avdampning av løsningsmidlet i vaku-
um ga mellomprodukt-tittelforbindelsen.

25 (vii) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-ketopyrrolidiny)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]-
cykloheksan-monohydroklorid: Ketal-mellomproduktet (trinn vi) i en blanding av
6M HCl-butanon (1:4, v/v, 100 ml) ble tilbakestrømmet i 16 t. Butanon ble avdam-
pet i vakuum og gjenværende vandige lag ble fortynnet med mer vann (100 ml).
Det sure, vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (2 x 40 ml) og deretter med
diklormetan (3 x 40 ml). Kombinerte diklormetane ekstrakter ble tørket over natri-
30 umsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe rå tittelfor-
bindelse. Produktet ble krystallisert ved triturering i dietyleter og represipitert fra
en blanding av diklormetan-dietyleter for å tilveiebringe 1,8 g (72% utbytte) av tit-
telforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 24

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-hydroksypyrrolidiny)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 24)

5

Til en løsning av forbindelse nr. 17 (5,0 g, 12,7 mmol) i isopropanol (120 ml) ble det tilsatt natriumborhydrid (2,0 g, 52,8 mmol) som et pulver, og resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur helt til reaksjonen var fullført. Reaksjonen ble stoppet med vann (40 ml) og deretter konsentrert til tørrhet. Resten ble vasket med diklormetan (50 ml); filtratet ble tørket over natriumsulfat, konsentrert i vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen, som krystalliserte etter 3 timer under høyt vakuum. Resultater av elementanalyse av produktet er vist i tabell 1.

10

EKSEMPEL 25

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-ketopyrrolidiny)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan-
monohydroklorid.

15

(Forbindelse nr. 25).

Forbindelse nr. 25 ble fremstilt i 10 trinn ifølge prosedyren som er identisk med den beskrevet i eksemplene 15 og 17. Trinn (i) til (v) var identiske med eksempel 15.

20

(vi) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)cykloheksanol (2,0 g, 8, mmol) og trietylamin (2,1 ml, 15 mmol) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt metansulfonylklorid (0,9 ml, 11,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 45 min. og deretter ved romtemperatur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan (25 ml), vasket med vann (2 x 25 ml) og kombinert vask ble tilbakeekstrahert med diklormetan (25 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vakuum for å tilveiebringe råmesylat, som ble ytterligere pumpet under høyt vakuum i 30 min. før anvendelse i trinn ix.

25

(vii) (2,2-difeny)etylalkohol: Til litiumaluminiumhydrid (2,85 g, 23,56 mmol) i vannfri dietyleter (150 ml) ble det tilsatt, som et pulver, difenyleddisyre (5,0 g, 56 mmol). Resulterende reaksjonsblanding ble forsiktig tilbakestrømmet i 1 t. Reaksjonen ble stoppet med natriumsulfat, mettet, vandig løsning, og resulterende

30

rende presipitat ble filtrert ut. Filtratet ble konsentrert i vakuum for å tilveiebringe (4,0 g (86% utbytte) av tittelforbindelsen.

(viii) Til natriumhydrid, på forhånd vasket med heksaner (253 mg, 10,56 mmol) i suspensjon i etylenglykoldimetyler (15 ml) ble det tilsatt en løsning av 2,2-difenyletylalkohol (2,09 g, 10,56 mmol, trinn vii) i etylenglykoldimetyler (15 ml). Resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære i 30 min.

(ix) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan: Mesylat (vi) i etylenglykoldimetyler (20 ml) ble hurtig tilsatt til alkoksydet (viii) og reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 5 dager. Den avkjølte reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum, resten ble tatt opp i vann (50 ml) og pH ble justert til pH 1,0 med 6M HCl, vandig løsning. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyler (2 x 50 ml), det vandige laget ble samlet og gjort basisk til pH 6,0. Ekstrahering med dietyler (2 x 50 ml), fulgt av tørking over natriumsulfat og avdampning av løsningsmidlet i vakuum, ga 1,55 g (43% utbytte) av tittelforbindelsen.

(x) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyI)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan-monohydroklorid: En blanding av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan (1,55 g, 3,8 mmol) i 6M HCl-butanon (1:4, v/v, 50 ml) ble tilbakestrømmet i 2 t. Butanon ble avdampet i vakuum og resten ble tatt opp i vann (50 ml). Den vandige løsningen ble ekstrahert med dietyler (2 x 50 ml); det vandige laget ble samlet og ekstrahert med diklormetan (2 x 50 ml). Kombinerte diklormetane ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe rå tittelforbindelse. Produktet ble krys- tallisert ved triturering i dietyler og på ny presipitert fra en blanding av diklormetandietyleter for å tilveiebringe 1,21 g (80% utbytte) av tittelforbindelsen, som har elementanalysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 26

(1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-tiazolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan-
monohydroklorid.

(Forbindelse nr. 26).

5

(i) (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-tiazolidinyl)cykloheksanol: Til vannfri magnesi-
umperklorat (12,93 g, 53,3 mmol) ble det tilsatt en løsning av cykloheksenoksyd
(6,1 ml, 58,6 mmol) i vannfri acetonitril (25 ml) og den resulterende blandingen ble
omrørt ved romtemperatur i 20 min. Deretter ble en løsning av tiazolidin (5,16 g,
10 55,0 mmol) i vannfri acetonitril tilsatt og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved
35°C i 16 t. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum og resten ble fordelt
mellom vann (350 ml) og dietyleter (350 ml). Det vandige laget ble separert og
ekstrahert en ytterligere gang med dietyleter (350 ml). Kombinerte organiske ekst-
rakter ble tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å tilveiebringe rå-
15 produktet. Rå aminoalkohol ble rensset ved tørr-kolonnekromatografi med en
blanding av etylacetat-heksaner (1:1, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe
4,83 g (47% utbytte) av tittelforbindelsen.

(ii) Til en avkjølt (0°C) løsning av (1R,2R)/(1S,2S)- 2-(3-tiazolidinyl)-
cykloheksanol (3,17 g, 16,9 mmol) og trietylamin (3,08 ml, 22,0 mmol) i diklorme-
20 tan (30 ml) ble det dråpevis tilsatt metansulfonylchlorid (1,74 ml, 22,0 mmol). Re-
aksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i én time og deretter ved omgivelsestempe-
ratur i 3 t. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklorometan (20 ml) og vasket
med vann (2 x 30 ml). Kombinert vask ble tilbakeekstrahert med diklorometan (25
ml) og kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat. Avdampning
25 av løsningsmidlet i vakuum ga mesylat egnet for neste trinn uten ytterligere ren-
sing.

(iii) Til natriumhydrid, 80% oljedispersjon, (608 mg, 20,28 mmol), i ety-
lenglykoldimetyleter (30 ml) ble det tilsatt en løsning av 2,6-diklorfenetylalkohol
(3,87 g, 20,28 mmol, eksempel 4, trinn vii) i etylenglykoldimetyleter (15 ml). Re-
30 sultende blanding ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære i 2 t.

(iv) (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-tiazolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan-
monohydroklorid: Mesylat (ii) i etylenglykoldimetyleter (15 ml) ble hurtig tilsatt til
alkoksyd (iii), og reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet i 40 t. Den avkjølte re-
aksjonsblandingen ble hellet i vann (100 ml) og det organiske løsningsmidlet ble

avdampet i vakuum. Gjenværende vandig løsning ble fortynnet med ytterligere vann (100 ml) og pH ble justert til pH 1,5. Den sure, vandige løsningen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 100 ml), kombinerte organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet fjernet i vakuum, for å tilveiebringe rå, fri base.

5 Produktet ble rensert ved tørr-kolonnekromatografi med en blanding av etylacetat-heksaner (1:10, v/v) som elueringsmiddel, for å tilveiebringe 2,4 g rå, fri aminoester. Det rene produktet (1,0 g) ble omdannet til hydrokloridsaltet ved behandling med eterholdgi HCl, og resulterende salt ble omkrystallisert fra en blanding av aceton-dietyleter for å tilveiebringe 0,69 g av tittel forbindelsen, som har element-

10 analysen angitt i tabell 1.

EKSEMPEL 27

(1R,2S)/(1S,2R)- 2-(3-ketopyrrolidiny)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-

monohydroklorid.

15 (Forbindelse nr. 27).

Forbindelse nr. 27 ble fremstilt i 8 trinn ifølge synteseskjema vist i fig. 3. Trinnene (i) til (iv) var identiske med dem som er beskrevet i eksempel 15.

(v) (1R,2R)/(1S,2S)-1-(1-naftenetoksy)-2-cykloheksanol: Til vannfri mag-

20 nesiumperklorat (270 mg, 1,2 mmol) i vannfri acetonitril (1,7 ml) ble det tilsatt cykloheksenoksyd (0,12 g, 1,2 mmol). Resulterende blanding ble omrørt i 15 min. ved romtemperatur, og deretter ble 1-naftenetanol (2,7 g, 10,15 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble tilbakestrømmet og ytterligere cykloheksenoksyd (2,0 ml, 2,0 g, 20 mmol) ble tilsatt til tilbakestrømmende reaksjonsblanding i en rate på 0,4

25 ml/time. Tilbakestrømningen ble stoppet etter 16 t. og den avkjølte reaksjonsblandingen ble fordelt mellom dietyleter (50 ml) og mettet natriumbikarbonat, vandig løsning (30 ml). Det vandige laget ble separert og ekstrahert to ytterligere ganger med dietyleter (2 x 40 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med vann (15 ml), saltvann (15 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdamp-

30 ning av løsningsmidlet i vakuum ga rå tittelforbindelse egnet for neste trinn uten ytterligere rensing.

(vi) (1-(1-naftenetoksy)-2-cykloheksanon: Til en løsning av (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-naftenetoksy)-1-cykloheksanol (1,0 g, trinn v) i dimetylformamid (20 ml) ble det tilsatt pyridiniumdikromat (5,0 g, 13,2 mmol) i små porsjo-

ner, og resulterende reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble hellet i vann (100 ml) og resulterende oppslemming ble ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml). Kombinerte organiske ekstrakter ble tilbakevasket med 1M NaOH, vandig løsning (30 ml), saltvann (30 ml) og tørket over natriumsulfat. Avdampning av løsningsmidlet ga 1,0 g rå tittelforbindelse, egnet for neste trinn i reaksjonen.

(vii) (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan: Til en løsning av 1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]nonan (5,17 g, 40 mmol) og 1-(1-naftenetoksy)-2-cykloheksanon (1,79 g, 6,58 mmol, trinn vi, 77% ren) i vannfri metanol (10 ml) ble det tilsatt 5N HCl, metanolløsning (2,7 ml), og deretter natriumcyanoborhydrid (397 mg, 6 mmol). Reaksjonsblandingen ble ytterligere fortynnet med vannfri metanol (7 ml) og omrørt ved romtemperatur i 16 t. Reaksjonsblandingen ble stoppet ved tilsetning av 6M HCl, vandig løsning (40 ml), det organiske løsningsmidlet ble avdampet i vakuum, gjenværende vandig løsning ble fortynnet til 100 ml med vann og pH ble justert til pH 0,5 med 6M HCl, vandig løsning. Det sure, vandige laget ble ekstrahert med dietyleter (100 ml); det vandige laget ble separert og gjort basisk til pH 6,7 med 5M NaOH, vandig løsning. Ekstrahering med dietyleter (100 ml), fulgt av tørking over natriumsulfat og avdampning av løsningsmidlet i vakuum, ga, etter rensing ved tørr-kolonnekromatografi med blandinger av etylacetat-heksaner (1:9 til 1:6, v/v, +0,5% v/v isopropylamin) som elueringsmidler, 1,28 g rå (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan og (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan. Separering av (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan fra (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan ble utført ved preparativ HPLC (Waters Delta Prep 4000, PrePak beholder 40 x 100 mm, isopropanol-heksaner (2:98, v/v, +0,05% v/v dietylamin)), for å tilveiebringe 590 mg tittelforbindelse.

(viii) (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan-monohydroklorid: En blanding av (1R,2S)/(1S,2R)-2-(1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan (480 mg, 1,23 mmol, trinn vii) i 6M HCl, vandig løsning-butanon (1:4, v/v, 40 ml) ble tilbakestrømmet i 2 t. Organisk løsningsmiddel ble avdampet i vakuum, gjenværende vandige løsning ble fortynnet til 50 ml med vann og ekstrahert to ganger med dietyleter (2 x 50 ml)

og deretter tre ganger med diklormetan (3 x 50 ml). Kombinerte diklormetane-
nekstrakter ble tørket over natriumsulfat og løsningsmidlet ble avdampet i vaku-
um, gjenværende olje ble ytterligere tørket ved azeotropdestillering av toluen.
tittelforbindelsen ble krystallisert ved triturering i heksaner (430 mg, 93% utbytte),
5 og har elementanalysen angitt i tabell 1.

TABELL 1

Forb	Formel	Beregnet	Funnet
Nr. 1	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 70.29, H 8.04, N 3.73%	C 69.36, H 8.17, N 3.73%
Nr. 2	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 70.29, H 8.04, N 3.73%	C 69.78, H 8.06, N 3.56%
Nr. 3	$C_{18}H_{27}NO_2BrCl$	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 53.16, H 6.77, N 3.35%
Nr. 4	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 67.42, H 7.72, N 3.57%	C 67.31, H 7.75, N 3.59%
Nr. 5	$C_{18}H_{27}NO_2BrCl$	C 51.38, H 6.47, N 3.33%	C 51.38, H 6.21, N 3.28%
Nr. 6	$C_{22}H_{32}NO_2Cl$	C 62.24, H 8.36, N 3.63%	C 61.69, H 8.64, N 3.63%
Nr. 7	$C_{22}H_{30}NOCl$	C 73.41, H 8.40, N 3.89%	C 73.26, H 8.64, N 3.94%
Nr. 8	$C_{20}H_{28}NO_2SCl$	C 62.89, H 7.39, N 3.67%	C 61.94, H 7.42, N 3.70%
Nr. 9	$C_{20}H_{28}NO_2SCl$	C 62.89, H 7.39, N 3.67%	C 62.53, H 7.56, N 3.64%
Nr. 10	$C_{18}H_{27}NO_2BrCl$	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 53.29, H 6.94, N 3.57%
Nr. 11	$C_{18}H_{27}NO_2BrCl$	C 53.41, H 6.72, N 3.46%	C 52.61, H 7.46, N 4.01%
Nr. 12	$C_{17}H_{25}NO_2Cl$	C 63.06, H 8.57, N 3.50%	C 62.45, H 8.41, N 3.45%
Nr. 14	$C_{18}H_{28}NO_2Cl_2$	C 54.77, H 6.64, N 3.55%	C 58.80, H 6.85, N 3.51%
Nr. 15	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 70.67, H 7.55, N 3.75%	C 70.12, H 7.55, N 3.73%
Nr. 16	$C_{22}H_{30}N_2O_2Cl_2H_2O$	C 63.63, H 8.23, N 6.18%	C 62.93, H 8.56, N 6.05%
Nr. 17	$C_{18}H_{28}NO_2Cl_2$	C 55.05, H 6.16, N 3.57%	C 54.39, H 6.30, N 3.49%
Nr. 18	$C_{22}H_{32}NO_2Cl$	C 68.97, H 7.72, N 3.35%	C 68.49, H 7.64, N 3.31%
Nr. 19	$C_{19}H_{27}NO_2ClF_3$	C 57.94, H 6.91, N 3.56%	C 57.75, H 6.91, N 3.56%
Nr. 20	$C_{19}H_{24}NO_2Cl$	C 66.35, H 9.96, N 4.07%	C 66.22, H 9.72, N 4.12%
Nr. 21	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 68.97, H 7.72, N 3.35%	C 67.52, H 7.99, N 3.17%
Nr. 22	$C_{17}H_{24}NO_2Cl_2 \cdot H_2O$	C 51.21, H 6.57, N 3.51%	C 51.03, H 6.57, N 3.36%
Nr. 23	$C_{17}H_{27}NO_2Cl_2$	C 53.91, H 5.86, N 3.70%	C 53.88, H 5.79, N 3.59%
Nr. 24	$C_{19}H_{28}NO_2Cl_2 \cdot H_2O$	C 52.38, H 6.84, N 3.39%	C 53.98, H 7.24, N 3.33%
Nr. 25	$C_{22}H_{30}NO_2Cl$	C 72.07, H 7.56, N 3.50%	C 71.87, H 7.57, N 3.51%
Nr. 26	$C_{17}H_{24}NOCl_2S$	C 51.46, H 6.10, N 3.53%	C 51.48, H 5.86, N 3.44%
Nr. 27	$C_{22}H_{32}NO_2Cl$	C 70.67, H 7.55, N 3.75%	C 70.63, H 7.53, N 3.65%

EKSEMPEL 28

Vurdering av anti-arytmisk effektivitet.

Anti-arytmisk effektivitet ble vurdert ved å undersøke effekten til en forbindelse på forekomst av hjerte-arytmier i bevisste rotter utsatt for koronar arterieokklusjon. Rotter med vekt 200-300 gram, ble utsatt for preparativ kirurgi og inndelt i grupper ifølge en tilfeldig blokinndeling. I hvert tilfelle ble dyret bedøvd med halogen i løpet av kirurgisk preparering. Venstre femoralarterie ble kanulert for måling av gjennomsnittlig arterielt blodtrykk og blodprøvetagning. Venstre femoralve-
 10 ne ble også kanulert for injeksjon av medikamenter. Torakshulrommet ble åpnet og en polyetylenstopper ble løst plassert rundt venstre anterior nedgående koronararterie. Torakshulrommet ble deretter lukket. EKG ble registrert ved innskudd av elektroder plassert langs den anatomiske akse til hjertet. Alle kanylene og elektrodeføringer ble plassert i midtre skapular-region. I en tilfeldig og dobbelt-
 15 blind måte, omtrent 0,5 til 2 timer etter kirurgi, ble en infusjon av bærer eller forbindelsen som skal bli testet, gitt. Etter 15 min. infusjon ble stopperen trukket, for å danne koronar arterieokklusjon. EKG, arytmier, blodtrykk, hjerterate og mortalitet ble registrert i 30 min. etter okklusjonen. Arytmier ble registrert som ventrikulær takykardi (VT) og ventrikulær fibrillasjon (VF) og registrert ifølge Curtis, M.J.
 20 and Walker, M.J.A., Cardiovasc. Res. 22:656 (1988) (se tabell 2).

TABELL 2

Poeng	Beskrivelse
0	0-49 VPBs
1	50-499 VPBs
2	>499 VPBs og/eller 1 episode av spontan tilbakevending av VT eller VF
3	>1 episode av VT eller VF eller begge (>60s total kombinert varighet)
4	VT eller VF eller begge (60-119s total kombinert varighet)
5	VT eller VF eller begge (>119s total kombinert varighet)
6	Fatal VF begynnende ved >15 min. etter okklusjon
7	Fatal VF begynnende ved mellom 4 min. og 14 min. 59s etter okklusjon
8	Fatal VF begynnende ved mellom 1 min. og 3 min. 59s etter okklusjon
9	Fatal VF begynnende <1 min. etter okklusjon

Hvor: VPB = ventrikulære premature slag

VT = ventrikulær takykardi

VF = ventrikulær fibrillasjon

5

Rotter ble ekskludert fra studien dersom de ikke utviste pre-okklusjon serumkalium-konsentrasjoner innenfor området 2,9-3,9 mM. Okklusjon er assosiert med økninger i R-bølge høyde og "S-T"-segmentforhøyning; og en okkludert sone (målt etter død ved kardiogrønn farveperfusjon) i området 25%-50% av total venstre-ventrikulær høyde.

10

Tabell 3 beskriver resultat av tester av forbindelsen beskrevet deri, som verdier av en gitt infusjonsrate i mikromol/kg/min. (ED_{50AA}), som vil redusere a-rytmi-poeng i behandlede dyr til 50% av det som blir vist i dyr bare behandlet med bæreren hvori testmedikamentet(ene) er oppløst.

15

TABELL 3

	Forbindelse	ED_{50AA}
	Nr. 1	0,8
20	Nr. 2	1,0
	Nr. 3	2,1
	Nr. 4	2,0
	Nr. 5	3,0
	Nr. 6	4,0
25	Nr. 7	4,0
	Nr. 8	1,0
	Nr. 9	1,0
	Nr. 10	2,0
	Nr. 11	1,0
30	Nr. 14	1,5
	Nr. 15	0,43
	Nr. 17	1,1
	Nr. 19	1,4
	Nr. 21	1,4
35	Nr. 22	1,8
	Nr. 23	2,1
	Nr. 24	0,6
	Nr. 25	2,5
	Nr. 26	6,5

40

EKSEMPEL 29

Måling av EKG-parametre.

Rotter med vekt 200-250 gram ble anvendt i dette eksemplet. Dyrene ble bedøvet med 60 mg/kg pentobarbiton i.p. Karotidarterien og jugularvenen ble kanulert for måling av blodtrykk og medikamentinjeksjon. EKG ble registrert ved innskudd av elektroder plassert langs den anatomiske aksen til hjertet. Alle forbindelsene ble gitt som bolusinjesjoner.

Forskjellige EKG-parametre ble målt. Tabell 4 beskriver resultater av tester som ED₂₅ (mikromol/kg), som er doser nødvendig for å produsere en 25% økning i målt parameter (ne = ikke beregnet). Økninger i P-R-intervall og QRS-intervall indikerer hjerte-natriumkanal-blokkering, mens økning i Q-T-intervall indikerer ancillær hjerte-kaliumkanal-blokkering som er egenskapen til en type 1a antiarytmi.

TABELL 4

Forbindelse	PR	QRS	QT
Nr. 1	NE	NE	2,5
Nr. 2	5,6	8	2,0
Nr. 3	32	16	3,0
Nr. 6	NE	NE	NE
Nr. 7	1,1	1,5	0,9
Nr. 14	-	21,5	1,4
Nr. 15	15,8	7,8	3,4
Nr. 17	30	26	4,2
Nr. 21	1,7	2,3	1,6
Nr. 23	-	17,2	2,7
Nr. 24	1,4	1,6	1,0
Nr. 26	2,3	-	10

EKSEMPEL 30

Vurdering av natriumkanal-blokkering.

Rotter ble preparert ifølge foregående prosedyre. To selvstimulerende elektroder ble skutt inn gjennom brystveggen og implantert i venstre ventrikel. Kvadratbølgestimulering for å bestemme terskelstrømmen for oppfangning, ventrikulær fibrilleringsterskelstrøm og effektiv refraktorisk periode (Howard, P.G. and Walker, M.J.A., Proc. West. Pharmacol. Soc. 33:123-127 (1990)). Tabell 5 inne-

holder ED₂₅-verdier for disse indeksene til hjerte-natriumkanal-blokkering, hvor ED₂₅ er infusjonsraten i mikromol/kg/min. av forbindelsen som er nødvendig for å utløse en 25% økning i forhold til kontrollen. Økninger i refraktoritet indikerer ancillær blokkering av kaliumkanaler. Terskelstrøm for oppfangning er representert ved "It". Fibrilleringsterskelstrøm er representert "VFT". Effektiv refraksjonsperiode er representert ved "ERP".

TABELL 5

	Forbindelse	It	VFT	ERP
10	Nr. 1	2,8	1,4	1,5
	Nr. 2	0,9	0,7	1,3
	Nr. 3	5,8	NE	4,0
	Nr. 7	0,7	0,2	0,4
15	Nr. 14	6,4	-	1,7
	Nr. 15	5	1,2	1,6
	Nr. 17	6	7,3	7,1
	Nr. 23	7,6	6,2	5
	Nr. 24	1,7	1,2	1,1
20	Nr. 26	10,5	9	5,4

EKSEMPEL 31

Canine-vagal-AF-modell.25 Generelle metoder.

Mongrel-hunder av et hvilket som helst kjønn med vekt 15-49 kg, ble bedøvet med morfin (2 mg/kg im innledningsvis, etterfulgt av 0,5 mg/kg IV hver 2. t.) og α -kloralose (120 mg/kg IV etterfulgt av infusjon med 29,25 mg/kg/t.; St.-Georges et al., 1997).

30 Hundene ble mekanisk ventilert med luft i rommet supplementert med oksygen via et endotrakealrør med 20-25 innåndninger/min. med et tidal-volum oppnådd fra et nomogram. Arterielle blodgasser ble målt og holdt i fysiologisk område (SAO₂>9%, pH 7,30-7,45). Katetere ble satt inn i femoralarterien for registrering av blodtrykk og blodgassmåling, og inn i begge femoralvenene for medikament-
 35 administrering og venøs prøvetagning. Katetere ble holdt patent med heparinisert 0,9% saltvannsløsning. Kroppstemperaturen ble opprettholdt ved 37-40°C med et varmeteppe.

Hjertet ble eksponert via medial torakotomi og en perikardial krybbe ble dannet. Tre bipolare rustfrie stål, teflonbelagte elektroder ble lagt inn i høyre atria for registrering og stimulering, og en ble skutt inn i venstre atrialføring for registrering. En programmerbar stimulator (Digital Cardiovascular Instruments, Berkeley, CA) ble anvendt for å stimulere høyre atrium med 2 ms, to diastolisk terskelpulser. To rustfrie stål, teflonbelagte elektroder ble satt inn i venstre ventrikel, én for registrering og den andre for stimulering. En ventrikulær demand-pacemaker (GBM 5880, Medtronic, Minneapolis, MN) ble anvendt for å stimulere ventriklene ved 90 slag/min. når (spesielt i løpet av vagal-AF) den ventrikulære raten ble ekstremt lav. En P23 ID-transduser, elektrofysiologisk amplifiseringsinnretning (Bloom Associates, Flying Hills, PA) og papirregistreringsinnretning (Astromed MT-95000, Toronto, ON, Canada) ble anvendt for å registrere EKG-lederne II og III, atriale og ventrikulære elektrogrammer, blodtrykk og stimuleringsforekomster. Vagi ble isolert fra nakken, dobbeltligert og oppdelt, og elektroder skutt inn i hver nerve (se nedenfor). For å blokkere forandringer i β -adrenerge effekter på hjertet, ble nadolol administrert som en innledende dose med 0,5 mg/kg iv, fulgt av 0,25 mg/kg IV hver 2. time.

Atrial fibrilleringsmodell.

Medikamenteffekt med hensyn til å terminere vedvarende AF opprettholdt i løpet av kontinuerlig vagal nervestimulering ble vurdert. Unipolare hook-elektroder (rustfritt stål isolert med teflon, belagt med unntagelse av distale 1-2 cm) ble satt inn via en 21 gauge nål innenfor og parallelt med retningen til hver nerve. I de fleste eksperimentene ble unipolare stimuli påført med en stimulator (modell DS-9F, Grass Instruments, Quincy, MA) innstilt for å levere 0,1 ms kvadrat-bølgepulser ved 10 Hz og en spenning 60% av den som er nødvendig for å produsere asystol. I noen eksperimenter ble bipolar stimulering anvendt. Strøm nødvendig for å produsere asystol varierte mellom 3-20 volt. Under kontrollbetingelsene ble et kort utbrudd med hurtig atriell hastighet (10 Hz, fire ganger diastolisk terskel) levert for å inducere AF, som vanligvis var vedvarende i mer enn 20 min. Vagal stimuleringspenning ble justert under kontrollbetingelsene, og deretter på ny justert etter hver behandling for å opprettholde samme bradykardiske effekt. AF ble definert som hurtig (>500 min. under kontrollbetingelsene), irregulær atriale rytme med varierende elektrogram-morfologi.

Måling av elektrofysiologiske variabler og vagal respons.

Diastolisk terskelstrøm ble bestemt ved en grunnleggende sykluslengde på 300 ms ved å øke strømmen 0,1 mA ad gangen helt til stabil oppfangning ("capture") ble oppnådd. For påfølgende protokoller ble strømmen innstilt til to ganger diastolisk terskel. Atrial og ventrikulær ERP ble målt med ekstrastimuli-metoden over et område på S1S2-intervaller ved en grunnleggende sykluslengde på 300 ms. En prematur ekstrastimulus S2 ble introdusert ved hver 15 grunnleggende stimuli. S1S2-intervallet ble økt i 5 ms omganger, helt til oppfanging oppsto, idet lengste S1S2-intervall ikke produserte en propagert respons som definerer ERP. Diastolisk terskel og ERP ble bestemt i duplikat og tatt et gjennomsnitt av for å tilveiebringe en enkeltverdi. Disse verdiene var generelt innenfor 5 ms. Intervallet mellom stimulus-forekomst og toppen av lokalt elektrogram ble målt som en indeks på ledningshastigheten. AF-sykluslengde (AFCL) ble målt i løpet av vagalt-AF ved å telle antall sykluser (antall slag -1) over et 2-sekunders intervall ved hver av de atriale registreringsstedene. Tre AFCL-målinger ble tatt et gjennomsnitt av for å oppnå en helhetlig gjennomsnittlig AFCL for hver eksperimentelle tilstand.

Stimulus spenning-hjerterateforhold for vagal-nervestimulering ble bestemt under kontrollbetingelsene i de fleste eksperimentene. Vagalnerver ble stimulert som beskrevet ovenfor, med forskjellige spenninger for å bestemme spenningen som forårsaker asystol (definert som en sinuspause høyere enn 3 sek.). Responsen til vagalnervestimulering ble bekreftet under hver eksperimentelle tilstand og spenningen ble justert for å opprettholde hjerteraterespons overfor vagalnervestimuleringen konstant. I tilfelle hvor det ikke var mulig å produsere asystol, ble vagalnervestimulering justert til en spenning som muliggjorde to 20 min. episoder med vagal-AF for opprettholdelse under kontrollbetingelsene (se nedenfor).

Eksperimentelle protokoller.

Eksperimentelle grupper som ble studert, er oppsummert i tabell 5. Hver hund mottok bare ett medikament ved doser indikert i tabell 5. Den første serien av eksperimenter vare doseområdestudier, etterfulgt av blindstudie, hvori 1-3 doser ble gitt. Alle medikamentene ble administrert IV via en infusjonspumpe, idet medikamentløsningene som ble dannet frisk i plastbeholdere på eksperimentdagen. Vagalstimuleringsparametere ble definert under kontrollbetingelsene som

beskrevet ovenfor, og opprettholdelse av AF i løpet av 20 min. med vagalner-
vestimulering under kontrollbetingelsene ble verifisert. Etter terminering av AF ble
diastolisk terskel og ERP til atrium og ventrikkel bestemt. Deretter ble disse vari-
ablene igjen vurdert i atrium under vagalnervestimulering. Elektrofysiologisk tes-
5 ting varte vanligvis 15-20 min. Hjerteraterespons overfor vagalnervestimulering
ble bekreftet og vagal-AF/elektrofysiologisk testprotokoll ble gjentatt. En pre-
medikamentblodprøve ble oppnådd og vagal-AF gjeninnført. Fem min. senere ble
en av behandlingene administrert i dosene vist i tabell 5. Total dose ble infusert i
løpet av 5 min. og en blodprøve ble øyeblikkelig oppnådd deretter. Ingen opprett-
10 holdelsesinfusjon ble gitt. Dersom AF terminerte i løpet av 15 min., ble elektrofy-
siologiske målinger oppnådd under kontrollbetingelsene gjentatt og en blodprøve
ble oppnådd. Dersom AF ikke ble avsluttet innen første dose (i løpet av 15 min.),
ble en blodprøve oppnådd og vagalstimulering ble avsluttet for å muliggjøre retur-
nering til sinusrytmen. Elektrofysiologiske målinger ble gjentatt og en tredje og
15 endelig blodprøve for denne dosen ble oppnådd. AF ble reinitiert og vagal-
Af/medikamentinfusjon/elektrofysiologisk testprotokoll ble gjentatt helt til AF ble
terminert av medikamentet

Statistisk analyse.

20 Gruppetdata er uttrykt som gjennomsnitt \pm SEM. Statistisk analyse ble ut-
ført for effektive doser for AFCL og ERP ved anvendelse av en t-test med en Bon-
ferroini-korreksjon for multiple sammenligninger. Medikamenteffekter på blod-
trykk, hjerterate, diastolisk terskel og EKG-intervaller ble vurdert som middels
dose for terminering av AF. To deltester ble anvendt og en $p < 0,05$ ble tatt for å
25 indikere statistisk signifikans.

TABELL 6

Ekperimentelle grupper og doser av medikamenter.

5	Medika- ment	Doseområde testet ($\mu\text{mol/kg}$)	Effektive doser for terminering av AF ($\mu\text{mol/kg}$)	Gjennomsnittlig dose nødvendig for terminering av AF ($\mu\text{mol/kg}$)	Middels dose nødvendig for terminering av AF ($\mu\text{mol/kg}$)
10	Flecainide	1,25-10	4-2,5; 1-10	4 ± 2	2,5

Et enkelt medikament ble administrert til hver hund over doseringsområdet
 15 spesifisert, helt til AF var terminert. Antall hunder hvor AF var terminert ved hver
 dose er vist (antall hunder-dose, i $\mu\text{mol/kg}$). Gjennomsnittlig \pm SEM samt middels
 dose nødvendig for å terminere AF, er vist. Hver hund mottok kun ett medika-
 ment.

Et antall forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er blitt vurdert ifølge
 20 denne metoden. Resultatene viste at alle forbindelser som ble testet er effektive
 for terminering av AF i canine-vagal-AF-modellen. Omdanningsrater ligner dem
 rapportert for forskjellige andre klasse I- og III-medikamenter i denne modellen.
 Effektiviteten til flecainide som en kontroll i foreliggende studie er sammenlignbar
 med den som er tidligere rapportert. Alle medikamenter forlenget AFCL før termi-
 25 nering av AF, og dette er effekter som er globalt i samsvar med bølgelengden til
 re-innførselsmodellen for terminering av AF. Testede forbindelser ifølge forelig-
 gende oppfinnelse reduserte ikke blodtrykk eller hjerteraten ved middels dose for
 terminering av vagal-AF. Hjerterateresponsen overfor vagalnervestimulering var
 lik i alle gruppene og var ikke påvirket av noen av de testede forbindelsene. Va-
 30 galnervestimulering ved 60% av ledningen nødvendig for å produsere asystol
 (10 ± 1 V), produserte en $1,3 \pm 0,1$ sek. pause.

EKSEMPEL 32

Steril perikardittmodell i canine.

Denne modellen er blitt anvendt for å karakterisere mekanismene til AF og atrialt flimmer (AFL). Waldo og kolleger har oppdaget at AF avhenger av gjeninnføring og at termineringssetet vanligvis er et område med redusert ledningsevne. Denne canine-modellen blir preparert ved å påføre eksponert arterie med talkumpulver etterfulgt av "burst"-pacing av atriet over en periode på flere dager etter isolering. AF er induserbar to dager etter kirurgi, men innen fjerde dag etter kirurgisk preparering; vedvarende atrialt flimmer er predominant induserbar rytme. Induserbarheten av AF på dag 2 er noe variabel, slik at bare 50% av hundene kan ha vedvarende AF (generelt <60 min.) for en periode på 30 min. Vedvarende atrialt flimmer som utvikles innen fjerde dag er i de fleste prepareringene induserbar. Atrialt flimmer kan bli lettere kartlagt for formål som omfatter bestemmelse av medikamentmekanismer. Induserbarheten av AF reduseres etter fjerde dag etter kirurgi, i likhet med AF, som ofte utvikles etter hjertekirurgi som den sterile perikarditt-modellen etterligner. Det kan være en inflammatorisk komponent involvert i etiologien til post-kirurgisk AF, som vil tilveiebringe en selektivitetsgrad til et ischemi eller syreselektivt medikament. Idet koronararterie-bypassgraft- (CABG) kirurgi blir utført for å lindre ventrikulær ischemi, kan slike pasienter også ha risiko for svak atriell ischemi på grunn av koronar arteriesykdom (CAD). Siden atriale infarkter er sjeldne, har det vært en sammenheng mellom AV-nodalarteriestenosus og risikoen for AF etter CABG-kirurgi. Kirurgisk avbrytelse av autonomisk innervasjon av atria kan også spille en rolle i AF etter CABG.

Metoder.

Studier ble utført i en canine-modell med steril perikarditt for å bestemme potens og effektivitet til forbindelse 1 for terminering av atrial fibrillasjon/flimmer. Atrialt flimmer eller fibrillering ble indusert 2-4 dager etter dannelse av steril perikarditt i voksne mongrel-hunder med vekt på 19 kg til 25 kg. I alle tilfellene varte den atriale fibrilleringen eller flimmeren lenger enn 10 min. Alle studiene ble utført i henhold til retningslinjene spesifisert av Institutional Animal Care and Use Committee, the American Heart Association Policy on Research Animal Use, og the Public Health Service Policy on Use of Laboratory Animals.

Dannelse av steril perikarditt atrial fib/flimmer-modell.

Canine steril perikarditt-modell ble dannet som tidligere beskrevet. Ved tidspunktet for kirurgi ble et par rustfrie stålwireelektroder belagt med FEP-polymer unntatt i tuppen (O Flexon, Davis and Geck) sydd på høyre atrial-vedheng, Bachmans knute og posterioinferior venstre atrium nær den proksimale delen av koronarsinus. Avstanden mellom hver elektrode til hvert par var omtrent 5 mm. Disse wireelektrodene ble ført ut gjennom brystveggen og bragt bakover i interskapularregionen for påfølgende bruk. Etter endt kirurgi ble hundene gitt antibiotika og smertestillende midler, og deretter latt komme seg. Postoperativ pleie innbefattet administrering av antibiotika og smertestillende midler.

I alle hunder, begynnende på postoperativ dag 2, ble induksjon av stabil atrial fibrillering/flimmer forsøkt i bevisst, ikke-sedat tilstand, for å bekrefte induserbarheten og stabiliteten til atrial fib/flimmer og testeffektiviteten til medikamentene. Atrial "pacing" ble utført gjennom elektrodene sydd i løpet av innledende kirurgi. På postoperativ dag 4, når stabil flimmer var induisert, ble åpen bryststudie utført.

For åpen bryst-studien ble hver hund bedøvet med pentobarbital (30 mg/kg IV) og mekanisk ventilert med 100% oksygen ved anvendelse av en Boyle-modell 50 anestesimaskin (Harris-Lake, Inc.). Kroppstemperaturen til hver hund ble holdt innenfor normalt fysiologisk område i løpet av studien, med et varmestykke. Når hunden var bedøvet, men før brystet ble åpnet, ble radiofrekvensablasjonen av His-bunten utført for å danne fullstendig atrioventrikulær (AV) blokk ved standard elektrodekatereteknikker. Dette ble utført for å minimalisere superimosisjonen til atriale og ventrikulære komplekser i løpet av påfølgende registreringer av unipolare atrial-elektrogrammer etter induksjon av atrialt flimmer. Etter at fullstendig AV-blokk var blitt dannet, ble en effektiv ventrikulær rate opprettholdt ved "pacing" av ventriklene i en rate på 60-80 slag pr. min. med en Medtronic 5375 Pulse Generator (Medtronic Inc.) for å levere stimuli via elektrodene sydd til høyre ventrikkel i løpet av innledende kirurgi.

Bestemmelse av stimulsterskler og refraktærperioder i løpet av "pacing".

For induksjon av AF/AFL, ble én av to tidligere beskrevne metoder anvendt:

- (1) introduksjon av én eller to prematur-atrialslag etter en rekke med 8 "paced" atrialslag ved en sykluslengde på 400 ms, 300 ms, 200 ms eller 150 ms, eller (2) hurtig atrial-"pacing" i perioder på 1-10 sek. ved rater gradvis hurtigere med 10-50 slag pr. min. enn spontan-sinusrate, helt til atrialt flimmer var indusert eller det var et tap på 1:1 atrial-oppfangning. Atrial "pacing" ble utført fra enten høyre atrial-vedhengelektrode eller posterioinferior venstre atrial-elektroder. All "pacing" ble utført ved anvendelse av stimuli på to ganger terskelen for hvert grunnleggende drivrekke med en modifisert Medtronic 5325 programmerbar, batteri-drevet stimulator med en pulsvidde på 1,8 ms.

- Etter induksjon av stabil atrial fib/flimmer (som varer lenger enn 10 min.), ble atrial fib/flimmer-sykluslengden målt og innledende kartlegging og analysering ble utført for å bestemme beliggenheten av atrial fib/flimmer inngående sirkel. Atrialt flimmer var definert som en hurtig atrial rytme (rate, >240 slag pr. min.), kjennetegnet ved en konstant slag-til-slag-sirkellengde, polaritet, morfologi og størrelse på registrerte bipolare elektrogrammer.

Protokoll for medikamenteffektivitetstesting.

1. Effektive refraktære perioder (ERP) ble målt fra tre steder: høyre atrial-appendage (RAA), posterior venstre atrium (PLA) og Bachman's Bundle (BB), ved to grunnleggende sykluslengder på 200 og 400 ms.
2. Pace-indusert A-fib. Eller AFL. Dette ble forsøkt i 1 time. Hvis ingen arytmi var indusert, ble det ikke utført ytterligere studier den dagen.
3. Hvis indusert, må AF ha vedvart i 10 min. Deretter ble en venteperiode tillatt for spontan avslutning eller 20 min., avhengig av hva som var det første.
4. AF ble deretter gjeninnført og 5 min. ble tillatt før medikamentinfusjon ble påbegynt.
5. Medikament ble deretter infusert i en bolus i løpet av 5 min.
6. Dersom AF terminerte med den første dosen, ble en blodprøve tatt og ERP-målinger ble gjentatt.
7. Fem minutter ble tillatt for terminering av medikamentet. Dersom det ikke var noen terminering ble den andre dosen gitt i løpet av 5 min.

8. Etter terminering og ERP ble målt, ble et annet forsøk på reindusering av AF forsøkt i en periode på 10 min.
9. Hvis den ble reindusert og var vedvarende i 10 min., ble en blodprøve tatt og studien ble gjentatt fra nr. 3 ovenfor.
- 5 10. Hvis det ikke var noen reinduksjon, var studien over.

EKSEMPEL 33

Vurdering av smerteblokade.

10 Marsvin ble barbert (bare ryggene) og 6 alikvoter (50 µl) av løsning av forbindelse (10 mg/ml) ble injisert like under huden for å danne 6 blemmer som ble satt en ring rundt med en permanent merkepenn. Smerteresponser ble vurdert som ovenfor på hver blemme i jevne intervaller opptil 4 timer etter injeksjon og varighet av smerteblokade ble registrert i tre dyr for hver testløsning.

15

TABELL 7

	Forbindelse	Varighet av blokade (timer)
20	1	2,5
	2	3
	3	2,5
	11	3
	Saltvann	0

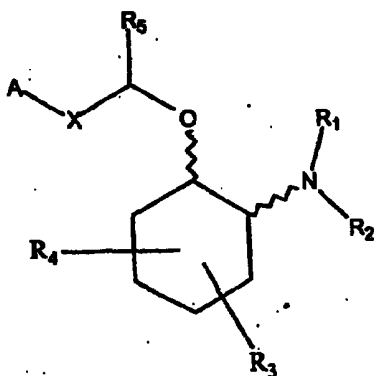
25

Et antall forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er blitt vurdert ifølge denne metoden. Resultatene viste at alle forbindelsene som ble testet er effektive ved terminerende episoder med atrial fibrillasjon/flimmer i denne modellen. Det er ingen pro-arytmi eller kardiovaskulære hendelser som er blitt observert i løpet av medikamentbehandlingen.

30

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved at den har formel (I), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(I)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

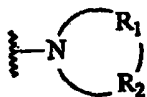
X er valgt fra en direktebinding, $-C(R_6, R_{14})-Y-$ og $-C(R_{13})=CH-$;

Y er valgt fra en direktebinding, O, S og C_1-C_4 -alkylen;

R_{13} er valgt fra hydrogen og C_1-C_6 -alkyl;

R_1 og R_2 er uavhengig valgt fra C_3-C_8 -alkoksyalkyl og benzyl; eller

R_1 og R_2 , når sammen med nitrogenatomet som de er direkte koblet til i formel (I), danner en ring angitt ved formel (II):



(II)

hvor ringen ifølge formel (II) blir dannet fra nitrogenet som vist samt tre til åtte ytterligere ringatomer uavhengig valgt fra karbon, nitrogen, oksygen og svovel; hvor hvilke som helst to nabostilte ringatomer kan bli koblet sammen av enkelt- eller dobbeltbindinger, og hvor én eller flere ytterligere karbonringatomer kan bli erstattet med én eller to substituenten valgt hydrogen, hydrokso, C_1-C_3 -hydroksoalkyl, okso, C_2-C_4 -acyl, C_1-C_3 -alkoksy og C_1-C_{20} -alkanoyloksy, eller kan bli substituert for å danne en spiro fem- eller seks-leddet heterocyklisk ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra oksygen og hvilke som helst én eller flere ytterligere nitro-

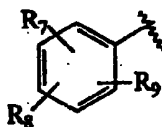
genringatomer kan være substituert med substituenten valgt fra hydrogen og C₂-C₄-acyl; eller

R₁ og R₂, når sammen med nitrogenatomet som de er direkte koblet til i formel (I), kan danne et bicyklisk ringsystem valgt fra 3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksan-3-yl og 3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-yl;

R₃ og R₄ er uavhengig koblet til cykloheksanringen vist i formel (I) ved 3-, 4-, 5- eller 6-posisjonene og er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksey, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksey, og når både R₃ og R₄ er koblet til samme cykloheksanringatom, kan de sammen danne en spiro fem- eller 6-leddet heterocyklisk ring inneholdende én eller to heteroatomer valgt fra oksygen og svovel;

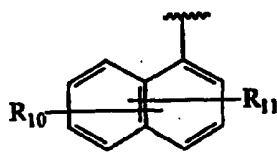
R₅, R₆ og R₁₄ er uavhengig valgt fra hydrogen og fenyl;

A er valgt fra C₅-C₁₂-alkyl, en C₃-C₁₃-karbocyklisk ring, og ringsystemene er valgt fra formlene (III), (IV), (V), (VI), (VII) og (VIII):



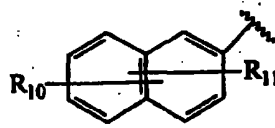
(III)

hvor R₇, R₈ og R₉ er uavhengig valgt fra brom, klor, fluor, hydrogen, hydroksey, nitro, trifluormetyl, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoksey og N(R₁₅, R₁₆), hvor R₁₅ og R₁₆ er uavhengig valgt fra hydrogen og metansulfonyl;



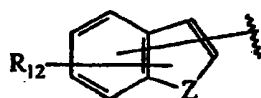
(IV)

og



(V)

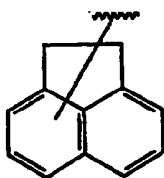
hvor R₁₀ og R₁₁ er uavhengig valgt fra brom, klor, fluor, karboksey, hydrogen, hydroksey og C₁-C₆-alkyl;



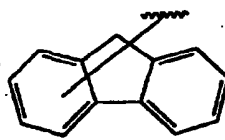
(VI)

hvor R₁₂ er valgt fra brom, klor, fluor, karboksey, hydrogen, hydroksey, C₁-C₆-alkyl og C₁-C₆-alkoksey; og Z er valgt fra CH₂, O, N og S, hvor Z kan være direkte bundet til

"X" som vist i formel (I) når Z er N, eller Z kan være direkte bundet til R₁₇ når Z er N, og R₁₇ er valgt fra hydrogen og C₁-C₆-alkyl;



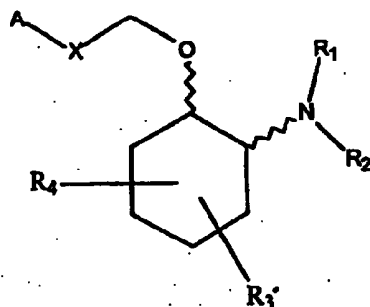
(VII)



(VIII)

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den har formel (IX), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(IX)

hvor, uafhængig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, -CH=CH- og -C(R₆,R₁₄)-Y-;

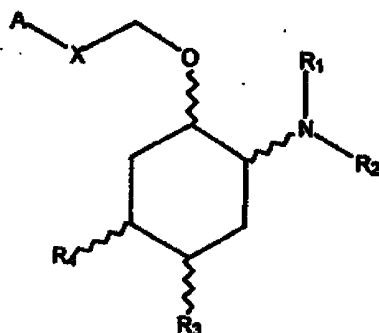
Y er valgt fra en direktebinding, O og S; og

R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₄, A og Z er defineret som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den har formel (X), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:

89



(X)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, $-\text{CH}=\text{CH}-$ og $\text{C}(\text{R}_6, \text{R}_{14})-\text{Y}-$;

Y er valgt fra en direktebinding, O og S ; og

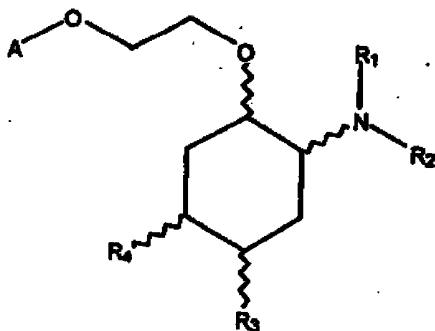
R_1 , R_2 , R_6 og R_{14} er definert som i krav 1;

R_3 og R_4 er uavhengig koblet til sykloheksanringen ved 4- eller 5-
posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og C_1 - C_6 -alkoksy; og

A er valgt fra C_5 - C_{12} -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, og en hvilken som helst av
formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvor Z , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} og
 R_{12} er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer
derav, og blandinger derav.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel
(XI), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XI)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

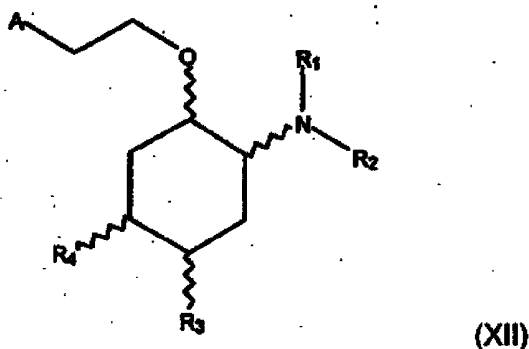
R_1 og R_2 er definert som i krav 1;

R_3 og R_4 er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5- posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_5 - C_{12} -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, og en hvilken som helst av formiene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori Z, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} og R_{12} er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel (XII), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



hvori, uavhengig ved hver forekomst,

R_1 og R_2 er definert som i krav 1;

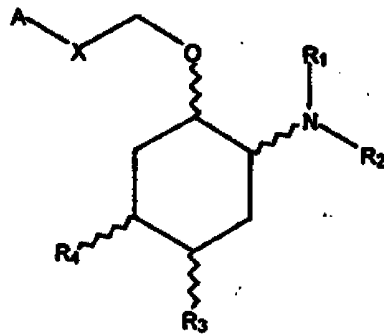
R_3 og R_4 er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5- posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_5 - C_{12} -alkyl, C_3 - C_8 -cykloalkyl, og en hvilken som helst av formiene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori Z, R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} og R_{12} er definert som i krav 1;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel (XIII), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:

91



(XIII)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding og $-\text{CH}=\text{CH}-$;

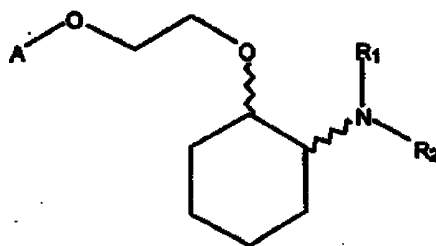
R_1 og R_2 er definert som i krav 1;

R_3 og R_4 er uavhengig koblet til cykloheksanringen ved 4- eller 5-
posisjonene, og er uavhengig valgt fra hydrogen og metoksy; og

A er valgt fra C_3 - C_8 -cykloalkyl og en hvilken som helst av formlene (III), (IV),
(V), (VI), (VII) og (VIII) som definert i krav 1, R_8 og R_9 er definert som i krav 1, R_7 ,
 R_{10} , R_{11} og R_{12} er hydrogen, og Z er valgt fra O, S og N- R_{17} , hvor R_{17} er valgt fra
hydrogen og metyl; med den forutsetningen at A kan bli valgt fra formlene (VII) og
(VIII) bare når X er en direktebinding;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer
derav, og blandinger derav.

7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel
(XIV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XIV)

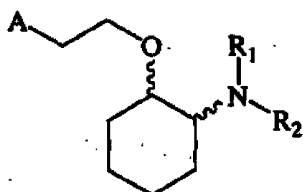
hvor, uavhengig ved hver forekomst,

R_1 og R_2 er definert som i krav 1; og

A er valgt fra en hvilken som helst av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori R_7 , R_{10} , R_{11} og R_{12} er hydrogen, R_8 og R_9 er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, fluor, klor, brom, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitro, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og NH_2 , med den forutsetningen at minst én av R_8 og R_9 ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

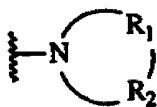
8. Forbindelse med formel (XV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XV)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

R_1 og R_2 , når de er tatt sammen med nitrogenatomet hvor til de er direkte bundet i formel (XV), danner en ring angitt med formel (II):



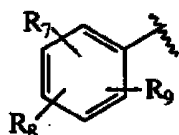
(II)

hvor ringen med formel (II) er dannet fra nitrogenatomet som vist i tillegg til tre til ni ytterligere ringatomer uavhengig valgt fra karbon, nitrogen, oksygen og svovel; hvor hvilke som helst to nabostilte ringatomer kan bli koblet sammen med enkel eller dobbeltbindinger, og hvor hvilke som helst en eller flere av de ytterligere karbonringatomene kan være substituerte med en eller to substituenten valgt fra hydrogen, hydroksy, C_1 - C_3 hydroksyalkyl, okso, C_2 - C_4 acyl, C_1 - C_3 alkyl, C_2 - C_4 alkylkarboksy, C_1 - C_3 alkoksy, C_1 - C_{20} alkanoyloksy, eller kan være substituert for å danne en spiro fem- eller seks-leddet heterocyklisk ring inneholdende en eller to heteroatomer valgt fra oksygen og svovel, og hvilke som helst to nabostilte ytterli-

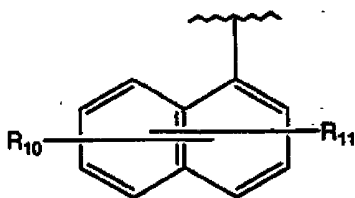
gere karbonringatomer kan være kondensert til en C₃-C₈karbocyklisk ring, og hvilke som helst en eller flere ytterligere nitrogenring atomer kan være substituert med substituenten valgt fra hydrogen, C₁-C₆alkyl, C₂-C₄acyl, C₂-C₄hydroksyalkyl og C₃-C₈alkoksyalkyl; eller

R₁ og R₂, når tatt sammen med nitrogenatomet hvor til de er direkte bundet i formel (I), kan danne et bicyklisk ringsystem valgt fra 3-azabicyklo[3.2.2]nonan-3-yl, 2-azabicyklo[2.2.2]oktan-2-yl, 3-azabicyklo[3.1.0]heksan-3-yl, og 3-azabicyklo[3.2.0]heptan-3-yl;

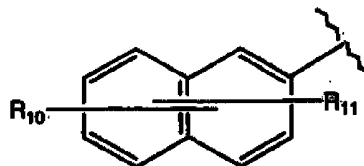
A er valgt fra hvilken som helst av formlene (III), (IV), (V) og (VI):



(III)

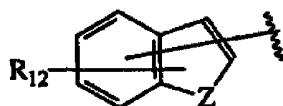


(IV)



(V)

og

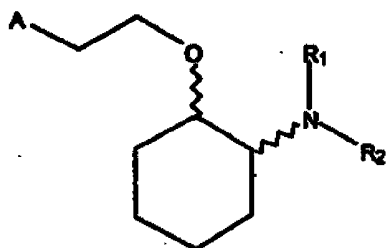


(VI)

hvor R₇, R₁₀, R₁₁ og R₁₂ er hydrogen, R₈ og R₉ er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksy, fluorin, klorin, bromin, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitrogen, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og NH₂, med forutsetningen at minst en av R₈ og R₉ ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

9. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel (XV), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XV)

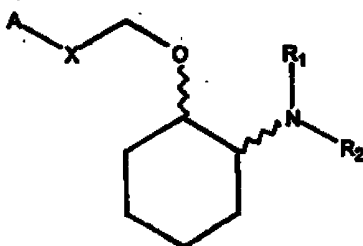
hvor, uavhengig ved hver forekomst,

R_1 og R_2 er definert som i krav 1; og

A er valgt fra en hvilken som helst av formlene (III), (IV), (V) og (VI) som definert i krav 1, hvori R_7 , R_{10} , R_{11} og R_{12} er hydrogen, R_8 og R_9 er uavhengig valgt fra hydrogen, hydroksey, fluor, klor, brom, metansulfonamido, metanoyloksy, metoksykarbonyl, nitro, sulfamyl, tiometyl, trifluormetyl, metyl, etyl, metoksy, etoksy og NH_2 , med den forutsetningen at minst én av R_8 og R_9 ikke er hydrogen; og Z er valgt fra O og S;

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

10. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formel (XVI), eller et solvat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav:



(XVI)

hvor, uavhengig ved hver forekomst,

X er valgt fra en direktebinding, trans- $CH=CH-$, $-CH_2-$ og $-CH_2-O-$;

R₁ og R₂ er begge metoksyetyl eller, når sammen med nitrogenatomet som de er koblet til, fullfører en ring valgt fra pyrrolidinyl, ketopyrrolidinyl, acetoksy-pyrrolidinyl, hydroksypyrrolidinyl, tiazolidinyl, piperidinyl, ketopiperidinyl, acetyl-piperazinyl, 1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4.]non-7-yl, heksahydroazepinyl, morfolinyl, N-metylpiperazinyl og 3-azabicyclo[3.2.2]nonanyl; og

A er valgt fra cykloheksyl, monoklorfenyl, 2,6-diklorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 2-bromfenyl, 2,4-dibromfenyl, 3-bromfenyl, 4-bromfenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 3-benzo(b)tiopenyl, 4-benzo(b)tiopenyl, (2-trifluormetyl)fenyl, 2,4-di(trifluoremetyl)fenyl og (4-trifluormetyl)fenyl,

inkludert isolerte enantiomere, diastereomere og geometriske isomerer derav, og blandinger derav.

11. Forbindelse eller blanding, karakterisert ved at de omfatter forbindelser valgt fra gruppen bestående av:

- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(4-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(4-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(2-naftoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(2-naftoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(4-bromfenoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-[2-(4-bromfenoksy)etoksy]]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-dimetoksyfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-dimetoksyfenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(1-pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiopen-3-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiopen-3-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiopen-4-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-(benzo[b]tiopen-4-yl)etoksy)]cykloheksan;
- (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-bromfenetoksy)]cykloheksan;
- (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-bromfenetoksy)]cykloheksan;

(+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-bromfenetoksy)]cykloheksan;
 (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(2-bromfenetoksy)]cykloheksan;
 (+)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propoksy)]cykloheksan;
 (-)-trans-[2-(4-morfolinyl)-1-(3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propoksy)]cykloheksan;
 (+)-trans-[2-[bis(2-metoksyetyl)aminyl]-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
 (-)-trans-[2-[bis(2-metoksyetyl)aminyl]-1-(2-naftenetoksy)]cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-(3,4-diklorfenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(1-acetylpiperazinyl)-1-(2-naftenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-[1,4-dioksa-7-azaspiro[4.4]non-7-yl]-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(4-morfolinyl)-1-[(2-trifluormetyl)fenetoksy]cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-[3-(cykloheksyl)propoksy]cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-acetoksy pyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(4-morfolinyl)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-[(2,6-diklorfenyl)metoksy]cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-hydroksypyrrolidinyl)-1-[(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(2,2-difenyletoksy)cykloheksan;
 (1R,2R)/(1S,2S)-2-(3-yhiazolidinyl)-1-(2,6-diklorfenetoksy)cykloheksan; og
 (1R,2S)/(1S,2R)-2-(3-ketopyrrolidinyl)-1-(1-naftenetoksy)cykloheksan;
 og farmasøytisk akseptable salter derav.

12. Sammensetning, karakterisert ved at den omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipient eller fortynningsmiddel.

13. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11 for fremstilling av et medikament.

14. Forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, for behandling eller forhindring av arytmi.

15. Forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, for modulering av ionekanalaktivitet i et varmblodig dyr.
16. Forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, for modulering av ionekanalaktivitet in vitro.
17. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av sykdommer i sentralnervesystemet.
18. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av sammentrekning.
19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av epileptiske spasmer.
20. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av depresjon, angst eller schizofreni.
21. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av Parkinsons sykdom.
22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av respiratoriske forstyrrelser.
23. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av cystisk fibrose.
24. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av astma.

25. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hoste.
26. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av inflammasjon.
27. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av artritt.
28. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av allergier.
29. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av mave/tarmforstyrrelser.
30. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av urininkontinens.
31. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av irritabelt tarmsyndrom.
32. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av kardiovaskulære sykdommer.
33. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av cerebral eller myocardi-
nal ischemi.
34. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hypertensjon.
35. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av long-QT-syndrom.

36. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av slag.
37. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av migrene.
38. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av oftalmiske sykdommer.
39. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av diabetes mellitus.
40. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av myopati.
41. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av Becker's myotoni.
42. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av myastenia gravis.
43. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av paramyotonia congenita.
44. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av malign hypertermi.
45. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hyperkalemisk periodisk paralyse.

46. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av Thomsen's myotonia.
47. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av autoimmune forstyrrelser.
48. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av podningsavstøtning.
49. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for produsering av lokal analgesi eller anestesi.
50. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hjertesvikt.
51. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av hypotensjon.
52. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, eller en sammensetning ifølge krav 12, for behandling eller forebygging av Alzheimer's sykdom.

1/5

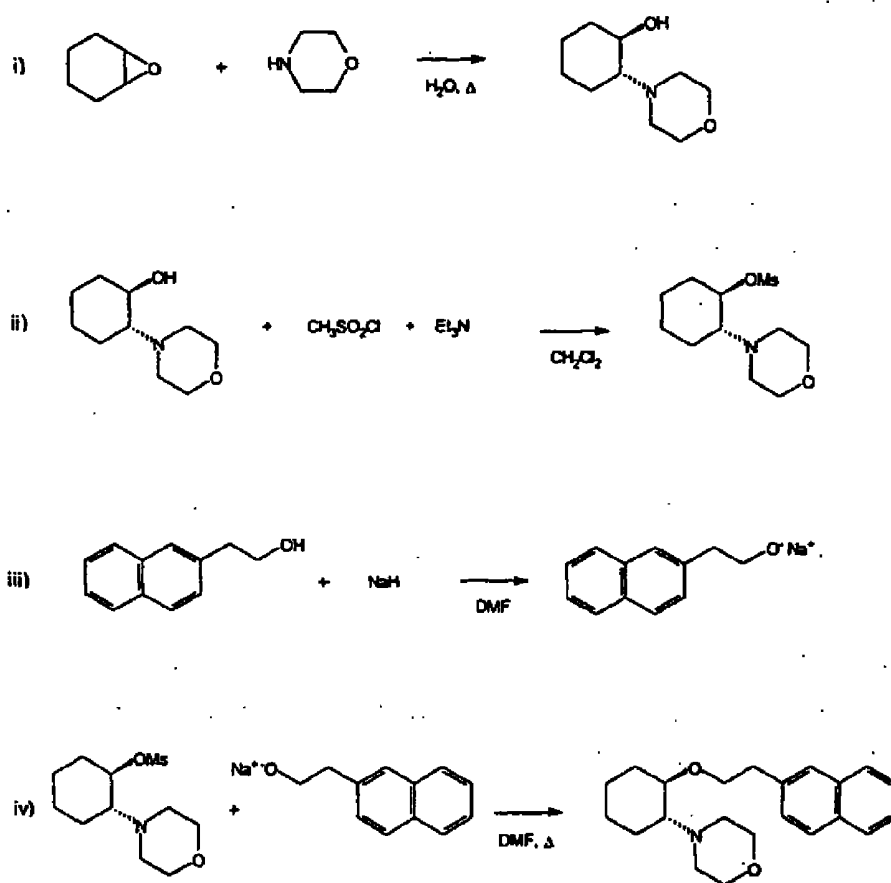


FIG. 1

2/5

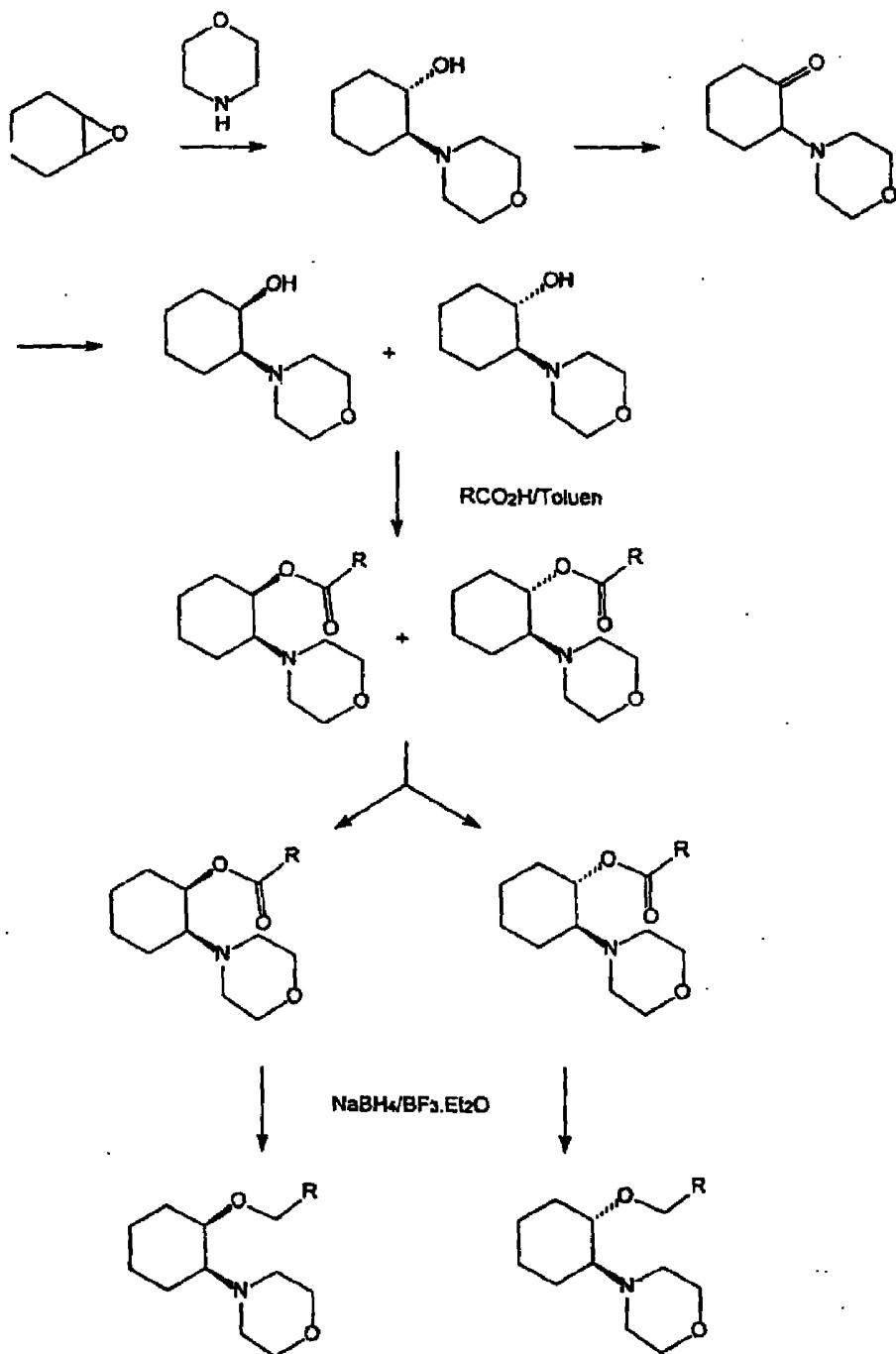


FIG. 2

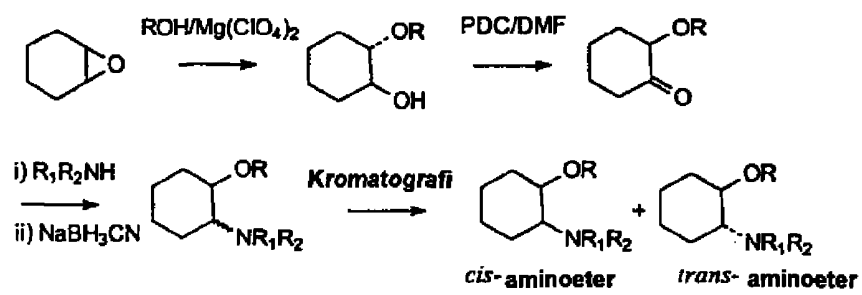


FIG. 3

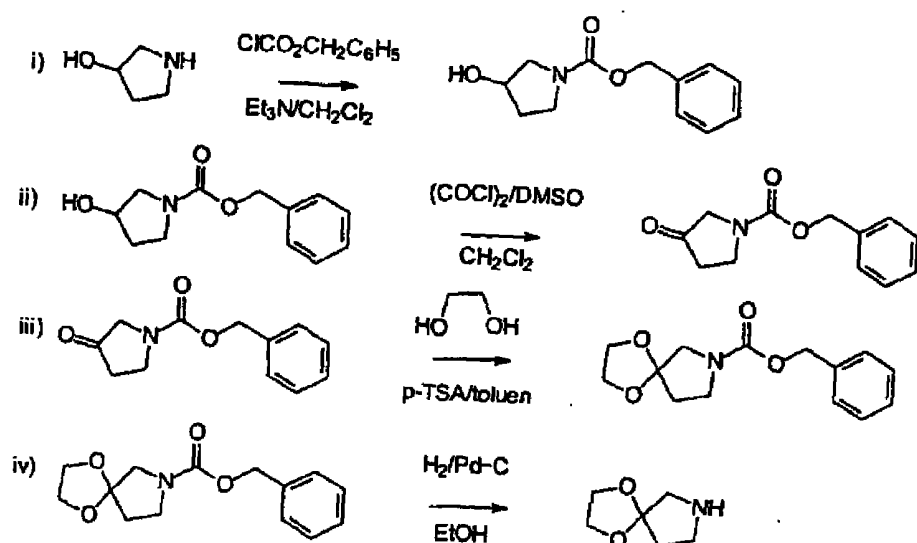


FIG. 4A

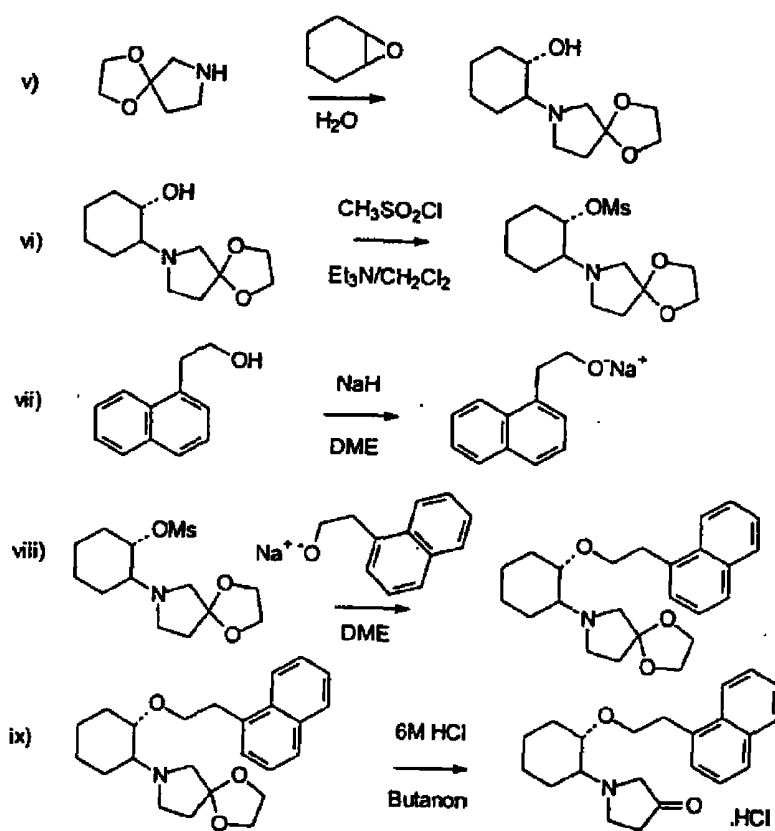


FIG. 4B