

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Juli 2007 (19.07.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/079927 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 233/28 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/012221

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Dezember 2006 (19.12.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005061 430.2
22. Dezember 2005 (22.12.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERLA, Beatrix
[DE/DE]; Bodelschwingstrasse 36, 52078 Aachen (DE).
OBERBÖRSCH, Stefan [DE/DE]; Weidenweg 10,
52074 Aachen (DE). SUNDERMANN, Bernd [DE/DE];
Alte Vaalser Strasse 40b, 52074 Aachen (DE). EN-
GLBERGER, Werner [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223
Stolberg (DE). HENNIES, Hagen-Heinrich [DE/DE];
Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE). GRAUBAUM,
Heinz [DE/DE]; Uferstrasse 12, 15537 Erkner (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

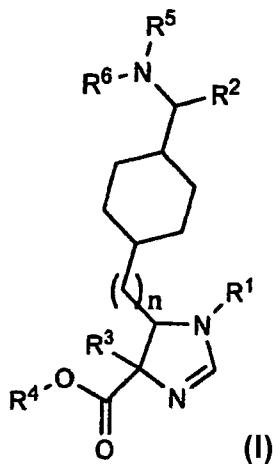
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE IMIDAZOLIN-DERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to substituted imidazoline derivatives of formula (I), to a method for their production, to medicaments containing said compounds and to the use of substituted imidazoline derivatives for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazolin-Derivate der Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Imidazolin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2007/079927 A1

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen GRA 3312)**

5

Substituierte Imidazolin-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazolin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Imidazolin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

15

20

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

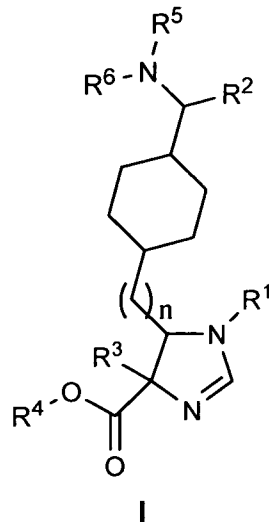
25

In Org. Lett. 2003, 5, 3759-3762 werden ebenfalls mit einer Carbonsäure/Carbonsäureesterfunktion substituierte Imidazoline offenbart, die jedoch nicht mit einem aminomethyl-substituierten Cyclohexanring verknüpft sind.

30

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, neue analgetisch wirksame Substanzen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Imidazolin-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

n 0, 1 oder 2 bedeutet;

R¹ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R² Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R³ C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R⁴ H, C₁₋₄-Alkyl oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Arylrest bedeutet;

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H; C₁₋₆-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet, wobei R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig H bedeuten,

oder die Reste R⁵ und R⁶ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

5

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

10 Die Verbindungen weisen eine Affinität zum μ -Opioid-Rezeptor auf.

Die Ausdrücke „C₁₋₈-Alkyl“, „C₁₋₃-Alkyl“, „C₁₋₄-Alkyl“ und „C₁₋₆-Alkyl“ umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte

Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder

15 ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 3 C-Atomen bzw. 1 bis 4 C-Atomen bzw. 1-6 C-Atomen, d.h. C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-

Alkinylen bzw. C₁₋₃-Alkanylen, C₂₋₃-Alkenylen und C₂₋₃-Alkinylen bzw. C₁₋₄-Alkanylen, C₂₋₄-

Alkenylen und C₂₋₄-Alkinylen bzw. C₁₋₆-Alkanylen, C₂₋₆-Alkenylen und C₂₋₆-Alkinylen. Dabei

weisen Alkenylen mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinylen mindestens eine

20 C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl,

Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-

Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl;

Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃),

Propinyl (-CH-C $\equiv$ CH, -C $\equiv$ C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl,

25 Hexinyl, Heptenyl, Heptinyl, Octenyl und Octinyl umfasst. Besonders vorteilhaft sind

Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl.

Der Ausdruck „Cycloalkyl“ oder „C₃₋₈-Cycloalkyl“ bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen,

30 wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch),

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. In Bezug auf

Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht

aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein

Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe,

die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält.

5

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, u.a. Phenyle und Naphthyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, enthält. Besonders vorteilhaft ist der Phenyl-Rest.

10

15

Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thienyl und Indolyl.

20

25

30

Der Ausdruck "über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl oder Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₃-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden ist. Besonders vorteilhaft im Sinne dieser Erfindung sind Benzyl und Phenethyl.

Im Zusammenhang mit "Alkyl" oder „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet "einfach oder mehrfach substituiert" im Zusammenhang mit Alkyl S-CH₃, S-Benzyl oder COOCH₃.

In Bezug auf "Aryl" und „Heteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" und „Heteroaryl“ sind dabei bevorzugte Substituenten -F, -Cl, -CF₃, -O-CH₃, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Nitro, tert.-Butyl, und -CN. Besonders bevorzugt sind -F und -Cl.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit

anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure, Phosphorsäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist die Salzsäure.

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ bzw (CH₂)₄₋₅ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- bzw. -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind substituierte Imidazolin-Derivate, worin

R¹ C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-Benzyl, Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, Benzyl, C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, O-Benzyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenyl-, Furyl-, Thienyl- oder Indolylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; bedeutet;

vorzugsweise

R¹ C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl,

CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; bedeutet,

insbesondere

R¹ C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt; C₃₋₈-Cycloalkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Imidazolin-Derivate, bei denen R¹ Cyclohexyl, n-Propyl, n-Butyl, Phenethyl oder Benzyl bedeutet.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind auch substituierte Imidazolin-Derivate, worin

R² Phenyl, Thienyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

vorzugsweise

R² Phenyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

insbesondere

5 R^2 Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, OH, OCH₃, CF₃ oder CH₃; Thienyl; oder einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, OH, OCH₃, CF₃ oder CH₃; bedeutet.

10 Ganz besonders bevorzugt sind Imidazolin Derivate, worin R^2 Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit Cl oder F, Thienyl oder Phenethyl bedeutet.

Weiterhin bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind substituierte Imidazolin-Derivate, worin

15 R^3 C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-
20 OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet,

vorzugsweise

25 R^3 C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; bedeutet,

30 insbesondere

R^3 C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit S-CH₃, S-Benzyl oder COOCH₃; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette

gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, OH, O-CH₃, CF₃, CH₃; bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Imidazolin-Derivate, worin R³ sec-Butyl, iso-Butyl, n-Butyl, n-Propyl, CH₃, CH₂CH₂COOCH₃, CH₂-S-Benzyl, CH₂CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₃ oder 4-Cl-Benzyl bedeutet.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind auch Imidazolin-Derivate, worin R⁴ C₁₋₄-Alkyl bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Imidazolin-Derivate, worin R⁴ CH₃ bedeutet.

Außerdem bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind Imidazolin-Derivate, worin R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten, wobei R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig H bedeuten.

Weiterhin bevorzugt sind Imidazolin-Derivate, worin die Reste R⁵ und R⁶ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, oder (CH₂)₄₋₅ bedeuten,

Es ist bevorzugt, dass n für 0 oder 1 steht.

Besonders bevorzugt sind Imidazolin-Derivate, worin R⁵ und R⁶ CH₃ bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind substituierte Imidazolin-Derivate aus der Gruppe

1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylic carbonsäuremethylester
- 5 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-
imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-
cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-
phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-
phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-
phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-
phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-
dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-(2-
methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-
cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-(2-
methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-
4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-
methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-
cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-
propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-
propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-
ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-sec-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 4-sec-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

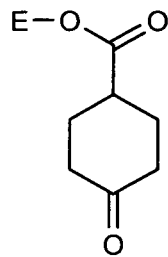
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- Methyl-4-sec-butyl-5-((4-((4-chlorphenyl)(dimethylamino)methyl)cyclohexyl)methyl)-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat
- 30

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

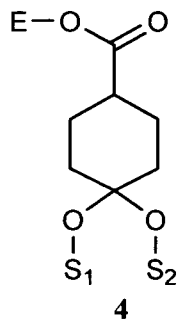
- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivates. Dabei schützt man die Ketofunktion von 4-Oxo-cyclohexancarbonsäureester,

10



wobei E für einen C₁₋₆-Alkylrest, vorzugsweise Ethyl, steht nach dem Fachmann bekannten Methoden,

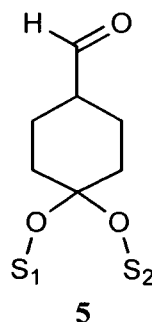
15



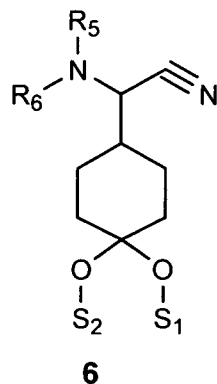
20

Wobei S1 und S2 jeweils für eine Schutzgruppe stehen, vorzugsweise einen Ring bilden und zusammen für -CH₂-CH₂- stehen. Der Ester **4** wird mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **5**

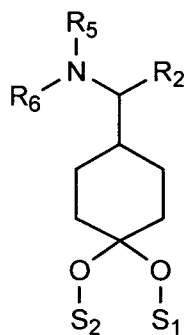
25



reduziert. Durch Zugabe eines Amins der allgemeinen Formel R^5R^6NH und eines Cyanids, beispielsweise KCN oder NaCN, wird der Aldehyd **5** unter Zugabe einer Säure, beispielsweise Salzsäure, in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methanol oder Ethanol, zum Nitril **6** umgesetzt.

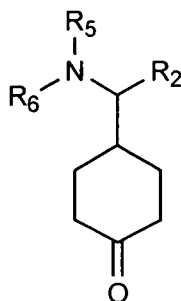
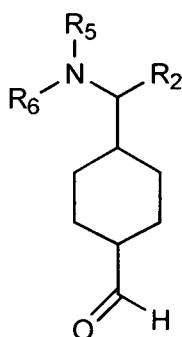


Das Nitril **6** wird mit einem Grignard-Reagenz der allgemeinen Formel R^2MgHal , wobei Hal für Br, Cl oder I steht, oder einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel R^2Li in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **7** umgesetzt.

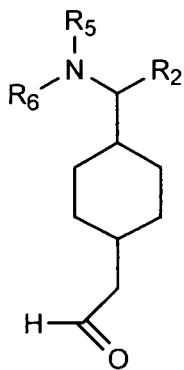


Die Schutzgruppen werden nach den üblichen Methoden abgespalten, wobei man das Keton **8** erhält.

22

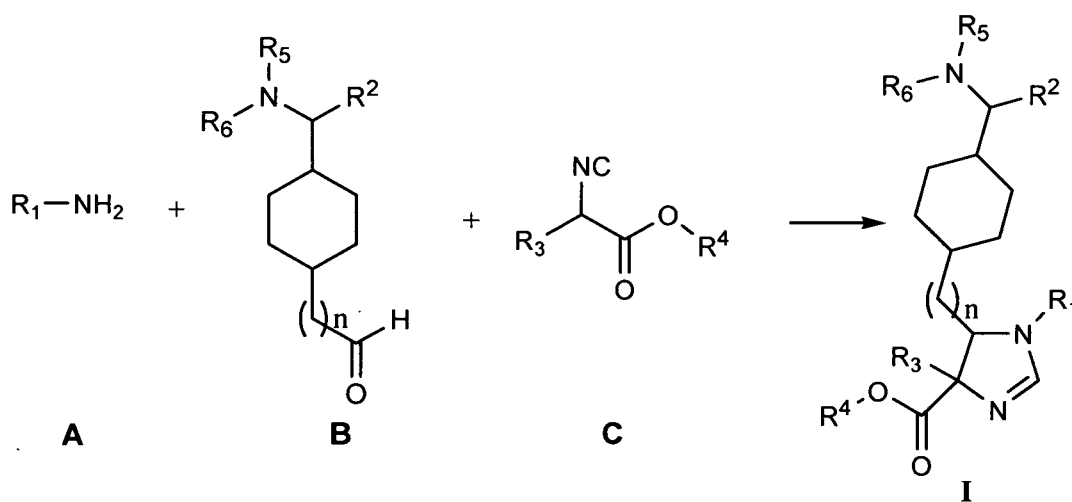
**8**Der Aldehyd **9****9**

wird durch Umsetzung des Ketons **8** mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid und einer starken Base, beispielsweise Kalium-tert-butylat, bei einer Temperatur von -20°C und +30°C, erhalten. Durch Umsetzung von Aldehyd **9** mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid und einer starken Base, beispielsweise Kalium-tert-butylat, bei einer Temperatur von -20°C und +30°C, wird ein Aldehyd der allgemeinen Formel **10** erhalten.

**10**

Über eine Wiederholung des letzten Reaktionsschrittes können Aldehyde erhalten werden, bei denen n für 2 steht.

- 5 Die Aldehyde der allgemeinen Formel **B** werden mit Aminen der allgemeinen Formel **A** und Isonitrilestern der allgemeinen Formel **C** in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur von 20-100°C nach dem folgenden Syntheschema zu substituierten Imidazolin-Derivaten der allgemeinen
- 10 Formel **I** umgesetzt.



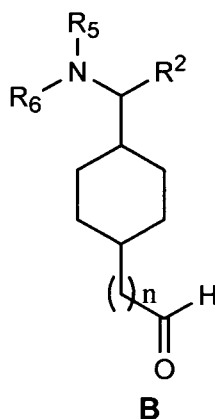
- Die Amine der allgemeinen Formel **A** sind kommerziell erhältlich oder werden nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt. Die Isonitrilester der allgemeinen
- 15 Formel **C** sind entweder kommerziell erhältlich oder werden nach der Methode von R. S. Bon et al, Org. Lett. 2003, 5, 20, 3759-3762 hergestellt.

- Die Trennung von Diastereomeren und/oder Enantiomeren erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation,
- 20 Chromatographie oder insbesondere HPLC-Chromatographie bzw. Kristallisation mit einer gegebenenfalls chiralen Säure oder Base und Trennung der Salze oder chirale HPLC-Chromatographie (Fogassy et al., Optical resolution methods, Org. Biomol. Chem 2006, 4, 3011-3030).

Bei Verbindungen, bei denen R^4 C_{1-4} -Alkyl oder einen über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenen Arylrest bedeutet kann R^4 nach der folgenden Methode abgespalten werden:

- 5 Der Ester wird in wenig Dioxan oder THF gelöst oder suspendiert und mit 1 N Natron- oder Kalilauge (10 ml / g) unter Rückfluss erhitzt, bis sich alles gelöst hat. Zur Aufarbeitung wird zunächst zur Trockne eingeeengt und anschließend soviel Wasser zugegeben, bis sich der Rückstand gerade löst. Man säuert mit konz. HCl vorsichtig an (pH 1) und extrahiert die Säure mehrfach mit Diethylether oder
10 Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wenig gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

- Die Aldehyde der allgemeinen Formel **B** sind neu und weisen überraschenderweise eine gute Bindung an den μ -Opioid-Rezeptor sowie eine Hemmung der Noradrenalin-
15 sowie der Serotonin-Wiederaufnahme auf. Daher ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung ein Aldehyd der allgemeinen Formel **B**



- 20 worin die Reste R^2 , R^5 , R^6 sowie n die oben angegebene Bedeutung haben.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Aldehyde der allgemeinen Formel B aus der Gruppe

- 25 4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd
4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehyd

4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

5 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

10 in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

15 Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes Imidazolin-Derivat der allgemeinen Formel I bzw. ein erfindungsgemäßer substituiertes Aldehyd der allgemeinen Formel B, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

20

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Imidazolin-Derivat oder einem erfindungsgemäßen substituierten Aldehyd gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Ver-
25 dünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral,

peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Imidazolin-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivate oder Aldehyde verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 20 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivats oder Aldehyds appliziert.

In dem Arzneimittel kann ein enthaltenes erfindungsgemäßes Imidazolin-Derivat oder enthaltener erfindungsgemäßer Aldehyd als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivats oder substituierten Aldehyds zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivats oder substituierten Aldehyds zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder zur Anxiolyse.

Die substituierten Imidazolin-Derivate oder substituierten Aldehyde der allgemeinen Formel I bzw. der allgemeinen Formel B eignen sich auch zur Behandlung von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung eines substituierten Imidazolin-Derivates der allgemeinen Formel I bzw eines substituierten Aldehyds der allgemeinen Formel B zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit.

Besonders bevorzugt werden die erfindungsgemäßen substituierten Imidazolin-Derivate oder substituierten Aldehyde, die zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, von Depressionen und/oder zur Anxiolyse, zur Behandlung von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit und Antriebslosigkeit verwendet werden, ausgewählt aus folgender Gruppe:

4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehyd

4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

[4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-sec-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-sec-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 1-Benzyl-4-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanylmethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 1-Cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 1-Cyclohexyl-5-[4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 5-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

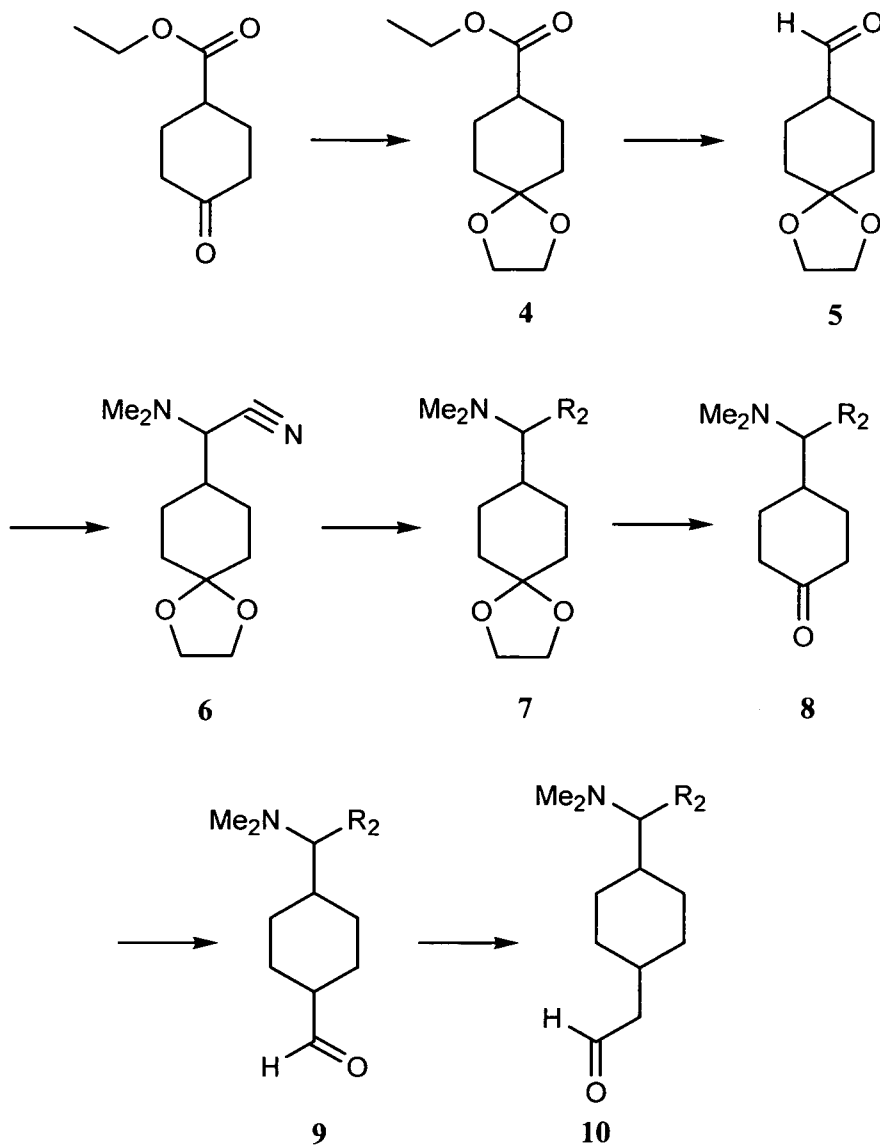
Methyl-4-sec-butyl-5-((4-((4-chlorphenyl)(dimethylamino)methyl)cyclohexyl)methyl)-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat

10 in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

Beispiele

15 **Allgemeine Vorschrift zur Synthese von 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexan-carbaldehyden bzw. 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexyl-acetaldehyden**

39



5 1. Stufe

Synthese des 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäureethylesters **4**

4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester (52,8 g, 0,31 mol, Merck, Bestell-Nr. 814249), Ethylenglykol (67,4 g, 1,08 mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,7 g) in Toluol (160 ml) wurden 20 h bei RT gerührt, die Reaktionslösung in Diethylether (300 ml) gegossen und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingengt und die verbliebene farblose Flüssigkeit ohne Reinigung weiter verarbeitet.

2. Stufe

Synthese des 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbaldehyds **5**

Eine Lösung aus 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäureethylester **4** (32,13 g, 150 mmol) in absol. Toluol (160 ml) wurde bei -70 bis -65 °C unter Argon tropfenweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M Lösung in Toluol, 102 ml, 153 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde der Ansatz bei -70 bis -60 °C durch Zugabe von Methanol (80 ml) gequencht. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) versetzt und die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt. Das Kieselgur wurde zweimal mit Essigester gewaschen, die wäßrige Lösung abgetrennt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

3. Stufe

Synthese des Dimethylamino-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetonitrils **6**

Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (37 ml) und Methanol (22 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wässrige Dimethylaminlösung (85 ml, 0,67 mol), 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbaldehyd **5** (240 g, 0,141 mol) und Kaliumcyanid (22,05 g, 0,338 mol) addiert. Die Mischung wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach Zugabe von Wasser (80 ml) mit Diethylether (4 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

4. Stufe

Synthese der [(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-methyl]-dimethylamine **7**

Eine 1M Lösung des entsprechenden Grignard-Reagenzes in THF oder Diethylether (220 ml, 220 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6i** (19,89 g, 88 mmol) in absol. THF (160 ml) bzw. absol. Diethylether (160 ml), je nach Lösungsmittel des Grignard-Reagenzes, versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄)

und eingeeengt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

5. Stufe

5 Synthese der 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanone

Das Rohprodukt des entsprechenden [(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-methyl]-dimethylamins **7i** (88 mmol) wurde in Wasser (40 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (59 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch
10 gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Die Produkte wurden als weiße Feststoffe oder Öle erhalten.

6. Stufe

Synthese der 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexan-carbaldehyde **9**

15 (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (25,7 g, 75 mmol) wurde in absol. THF (100 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,42 g, 75 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml) versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das entsprechende 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexanon **8**
20 (50 mmol), gelöst in absol. THF (75 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (38 ml) und 6N HCl (112 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt.
25 Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt. Man erhielt in der Regel zwei Diastereomere in unterschiedlichen Verhältnissen.

7. Stufe

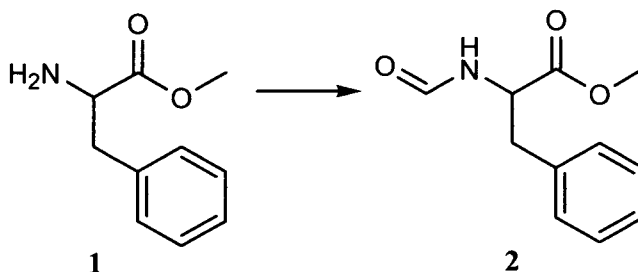
30 Synthese der {4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyde **10**

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (43,53 g, 127 mmol) wurde in absol. THF (200 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (14,25 g, 127 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der entsprechende 4-[Dimethylamino-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd **9i** (85 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (80 ml) und 6N HCl (200 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 100 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1 oder 1:2) gereinigt. Man erhielt in der Regel zwei Diastereomere in unterschiedlichen Verhältnissen.

Die Isonitrilester (Komponente **C**) waren entweder kommerziell erhältlich oder wurden analog der in R. S. Bon et al, Org. Lett. 2003, 5, 20, 3759-3762 beschriebenen Methode hergestellt. In der ersten Stufe wurde zunächst eine Formylierung durchgeführt. Durch Zugabe von POCl₃ wird hieraus das Isonitril generiert.

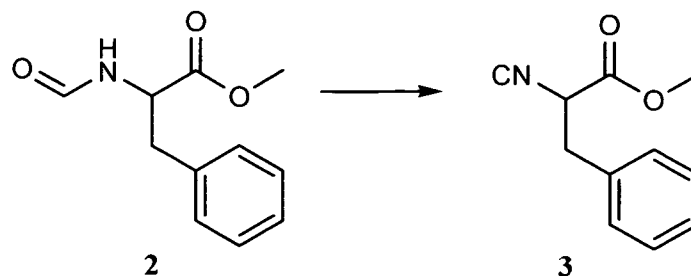
Methyl 2-(formylamino)-3-phenylpropanoat **2**



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,07 – 3,22 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 4,92 – 5,01 (m, 1 H); 6,20 (bs, 1 H); 7,07 – 7,15 (m, 2 H); 7,23 – 7,34 (m, 3 H); 8,15 (s, 1 H).

2-Isocyano-3-phenyl-propionsäuremethylester **3**

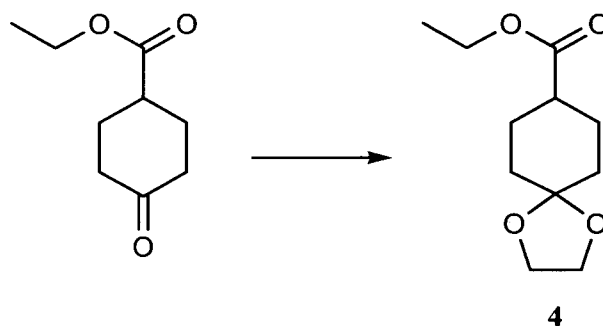
43



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,14 (dd, 1 H, $J_{\text{AA}'} = 8,66$ Hz, $J_{\text{AB}} = 8,29$ Hz); 3,23 (dd, 1 H, $J_{\text{AA}'} = 4,52$ Hz, $J_{\text{AB}} = 4,90$ Hz); 3,80 (s, 3 H), 4,46 (dd, 1 H, $J = 8,29$; $J = 4,90$ Hz); 7,22 – 7,39 (m, 5 H).

5

1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure-ethylester **4**



10 4-Oxo-cyclohexancarbonsäure-ethylester (52,8 g, 0,31 mol, Merck, Bestell-Nr. 814249), Ethylenglykol (67,4 g, 1,08 mol) und p-Toluolsulfonsäure (0,7 g) in Toluol (160 ml) wurden 20 h bei RT gerührt, die Reaktionslösung in Diethylether (300 ml) gegossen und mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), i. Vak. eingengt und

15 die verbliebene farblose Flüssigkeit ohne Reinigung weiter verarbeitet.

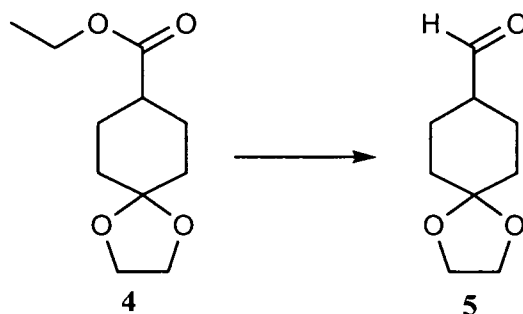
Ausbeute: 66,5 g (100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,24 (t, 3 H); 1,53 (m, 2 H); 1,76 (m, 4 H); 1,92 (m, 2 H); 2,31 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 4,11 (q, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,28 (q); 26,32 (t); 33,76 (t); 41,59 (d); 60,14 (t); 64,21 (t); 107,90 (d); 174,77 (s).

20

1,4-Dioxa-spiro[4.5]decane-8-carbaldehyd **5**



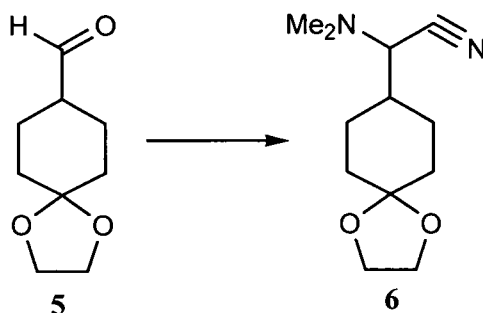
Eine Lösung aus 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonsäureethylester **4** (32,13 g, 150 mmol) in absol. Toluol (160 ml) wurde bei -70 bis -65 °C unter Argon tropfenweise mit Diisobutylaluminiumhydrid (1,5 M Lösung in Toluol, 102 ml, 153 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde der Ansatz bei -70 bis -60 °C durch Zugabe von Methanol (80 ml) gequencht. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (100 ml) versetzt und die Reaktionslösung über Kieselgur abgesaugt. Kieselgur wurde zweimal mit Essigester gewaschen, die wäßrige Lösung abgetrennt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 24,01 g (94 %), gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): 1,54 (m, 2 H); 1,74 (m, 4 H); 1,91 (m, 2 H); 2,21 (m, 1 H); 3,91 (s, 4 H); 9,60 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,35 (t); 33,37 (t); 48,18 (d); 64,30 (t); 107,89 (d); 203,51 (s).

Dimethylamino-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-acetonitril **6**



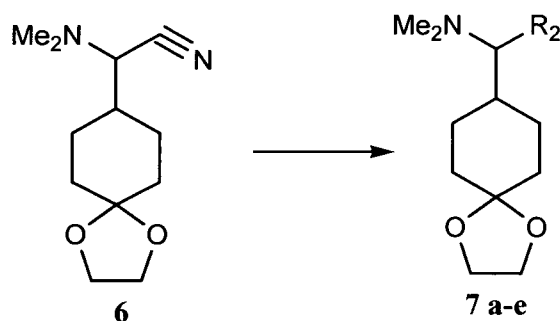
Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (37 ml) und Methanol (22 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wässrige Dimethylaminlösung (85 ml, 0,67 mol), 1,4-Dioxa-spiro-[4.5]decan-8-carbaldehyd **5** (240 g, 0,141 mol) und Kaliumcyanid (22,05 g, 0,338 mol) addiert. Die Mischung wurde 4 d bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach Zugabe von Wasser (80 ml) mit Diethylether (4 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und das Produkt als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 25,2 g (81 %)

Schmelzpunkt: 48–51 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,23 – 2,03 (m, 9 H); 2,28 (s, 6 H); 3,16 (d, 1 H); 3,93 (m, 4 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,67 (t); 27,93 (t); 33,87 (t); 36,94 (d); 41,90 (q); 64,30 (t); 64,36 (t); 108,33 (d); 115,94 (s).



[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-4-fluorphenyl-methyl]-dimethylamin **7a** (R² = 4-Fluorphenyl)

Eine 1M Lösung von 4-Fluorphenylmagnesiumbromid in THF (220 ml, 220 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6** (19,89 g, 88 mmol) in absol. THF (160 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt.

Ausbeute: 31 g (>100 %)

¹³C-NMR (CDCl₃): 26,68 (t); 28,11 (t); 34,43 (t); 34,55 (t); 37,37 (d); 41,68 (q); 64,12 (t); 73,65 (d); 108,88 (d); 114,23 (d); 114,44 (d); 130,27; 130,35; 132,43; 160,36 (s); 162,78 (s).

[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-fluorphenyl-methyl]-dimethyl-amin **7b** (R^2 = 3-Fluorphenyl)

Eine 1M Lösung von 3-Fluorphenylmagnesiumbromid in THF (208 ml, 208 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6** (23,45 g, 104 mmol) in absol. THF (100 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 30,33 g (99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,12 (m, 1 H); 1,26 (m, 1 H); 1,46 – 1,81 (m, 7 H); 2,10 (s, 6 H); 3,10 (d, 1 H); 3,90 (m, 4 H); 6,85 (m, 3 H); 7,27 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26,80 (t); 28,08 (t); 34,48 (t); 34,45 (t); 34,59 (t); 37,26 (d); 41,71 (q); 64,19 (t); 74,04 (t); 108,91 (d); 113,51 (d); 113,71 (d); 115,52 (d); 115,72 (d); 124,83 (d); 128,82 (d); 128,90 (d); 139,66 (s); 161,15 (s); 163,58 (s).

[(4-Chlorphenyl)-(1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-methyl]-dimethyl-amin **7c** (R^2 = 4-Chlorphenyl)

Eine 1M Lösung von 4-Chlorphenylmagnesiumbromid in Ether (200 ml, 200 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6** (22,43 g, 100 mmol) in absol. Ether (100 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Ausbeute: 30,9 g (100 %)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 26,65 (t); 28,11 (t); 34,46 (t); 34,60 (t); 37,28 (d); 41,76 (q); 64,17 (t); 73,80 (d); 108,88 (s); 127,72 (d); 129,53 (d); 132,39 (d); 135,33 (d).

[(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-thiophen-2-yl-methyl]-dimethylamin **7d** (R^2 = 2-Thienyl)

Eine 1M Lösung von Thiophen-2-yl-magnesiumbromid in THF (20 ml, 20 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6**

(2,24 g, 10 mmol) in absol. THF (10 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 ml) und Wasser (10 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 2,8 g (100 %)

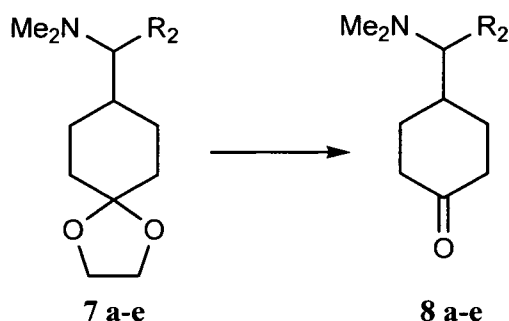
^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,72 (t); 27,88 (t); 34,27 (t); 39,28 (d); 41,10 (q); 64,11 (t); 68,89 (d); 108,88 (s); 123,55 (d); 125,88 (d); 127,53 (d); 139,50 (s).

[1-(1,4-Dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-3-phenyl-propyl]-dimethylamin **7e** ($\text{R}^2 = \text{Phenethyl}$)

Eine 1M Lösung von Phenylethylmagnesiumchlorid in THF (242 ml, 242 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des Aminonitrils **6** (21,93 g, 97 mmol) in absol. THF (180 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 34 g (>100 %).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 27,43 (t); 28,95 (t); 29,42 (t); 34,82 (t); 35,40 (t); 38,76 (d); 41,16 (q); 64,17 (t); 67,41 (d); 108,86 (s); 125,41 (d); 127,66 (d); 128,11 (d); 142,69 (s).



4-[Dimethylamino-(4-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon **8a** ($\text{R}^2 = 4\text{-Fluorphenyl}$)

Das Rohprodukt des Ketals **7a** (26 g, 88 mmol) wurde in Wasser (40 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (59 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) extrahiert, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 21,36 g (98 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,90 (t); 30,48 (t); 37,00 (t); 40,49 (t); 40,72 (t); 41,79 (q); 72,98 (d); 114,42 (d); 114,62 (d); 130,20 (d); 130,28 (d); 131,88 (s); 160,50 (s); 162,93 (s); 211,44 (s).

5

4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexanon **8b** ($\text{R}^2 = 3\text{-Fluorphenyl}$)

Das Ketal **7b** (30,3 g, 103 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz.

Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt. Das Keton wurde als farbloser Feststoff isoliert.

10

Ausbeute: 22,4 g (87 %)

Schmelzpunkt: 72–75 °C.

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,97 (t); 30,44 (t); 36,90 (t); 40,52 (t); 40,75 (t); 41,82 (q); 73,37 (d); 113,84; 114,06; 115,42; 115,62; 124,71; 129,03; 129,11; 139,00; 139,06; 161,16; 163,60; 211,40 (s).

15

4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanon **8c** ($\text{R}^2 = 4\text{-Chlorphenyl}$)

Das Ketal **7c** (30,98 g, 100 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz.

Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt. Das Keton wurde als Öl isoliert.

20

Ausbeute: 21,9 g (82 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 28,88 (t); 30,45 (t); 36,89 (t); 40,49 (t); 40,74 (t); 41,83 (q); 73,12 (d); 127,87 (d); 130,16 (d); 132,75 (d); 134,70 (s); 211,35 (s).

25

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanon **8d** ($\text{R}^2 = 2\text{-Thienyl}$)

Das Ketal **7d** (2,80 g, 10 mmol) wurde in Wasser (4,4 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (6,4 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 10 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt. Das Keton wurde als Öl isoliert.

30

Ausbeute: 1,79 g (75 %)

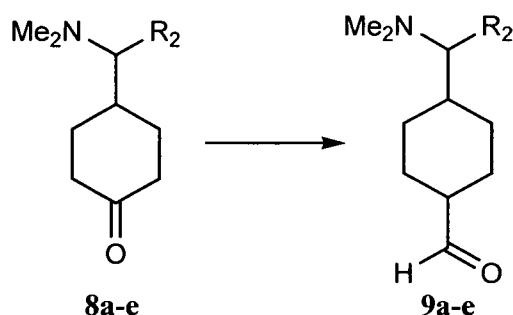
^{13}C -NMR (CDCl_3): 30,02 (t); 30,18 (t); 38,84 (t); 40,29 (t); 39,28 (d); 41,17 (q); 68,24 (d); 123,88 (d); 126,01 (d); 126,34 (d); 138,77 (d); 211,49 (s).

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon **8e** ($\text{R}^2 = \text{Phenethyl}$)

5 Das Rohprodukt des Ketals **7e** (29,6 g, 97 mmol) wurde in Wasser (44 ml) gelöst, mit konz. Salzsäure (64 ml) versetzt und 20 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (2 x 100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert, getrocknet und eingengt. Das Keton wurde als farbloses Öl isoliert.

10 Ausbeute: 16.9 g (58 %)

^{13}C -NMR (CDCl_3): 29,40 (t); 30,02 (t); 30,97 (t); 35,34 (t); 38,71 (t); 40,79 (t); 41,01 (t); 41,23 (q); 66,65 (d); 125,66 (d); 128,12 (d); 128,19 (d); 142,27 (s); 211,70 (s).



15

4-[Dimethylamino-(4-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd **9a** ($\text{R}^2 = 4\text{-Fluorophenyl}$)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (25,7 g, 75 mmol) wurde in absol. THF (100 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,42 g, 75 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml) versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **8a** (12,44 g, 50 mmol), gelöst in absol. THF (75 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiskühlung wurde tropfenweise mit Wasser (38 ml) und 6N HCl (112 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

25

Ausbeute: 9,13 g (70 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,08 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 23,97; 24,21; 25,85; 26,02; 26,17; 27,35; 28,00; 29,90; 37,26; 38,34 ; 41,50; 41,95; 47,36; 50,55; 72,75; 75,84; 114,25; 114,45; 130,33; 130,40; 132,61; 160,41; 162,83; 204,10; 204,93.

4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexan-carbaldehyd (R^2 = 3-Fluorphenyl) **9b**

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (15,42 g, 45 mmol) wurde in absol. THF (50 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (5,05 g, 45 mmol), gelöst in absol. THF (50 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **8b** (7,48 g, 0.30 mmol), gelöst in absol. THF (50 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (25 ml) und 6N HCl (75 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.55 g (83 %).

Schmelzpunkt: 40–43 °C.

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,99 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H); 3,10 (d, 1 H, J = 9,06 Hz); 3,18 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 23,93; 24,12; 25,79; 25,95; 26,19; 27,19; 27,99; 29,77; 37,05; 38,16; 41,45; 41,91; 47,30; 50,49; 71,50; 74,78; 113,50; 115,37; 124,78; 128,24; 130,59; 131,24; 131,67; 139,14; 139,76; 160,06; 163,50; 204,01; 204,85.

4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexancarbaldehyd **9c** (R^2 = 4-Chlorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (68,55 g, 200 mmol) wurde in absol. THF (200 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (22,44 g, 200 mmol), gelöst in absol. THF (300 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **8c** (38 g, 143 mmol), gelöst in absol. THF (200 ml), zur obigen Lösung getropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (150 ml) und 6N HCl (450 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 100 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde über zwei Kieselgelsäulen (400 g) mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 32.17 g (80 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 1,97 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H); 3,07 (d, 1 H, J = 9,07 Hz); 3,14 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 9,53 (s, 1 H); 9,55 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃ beide Diastereomere): δ = 23,92; 24,16; 25,80; 25,97; 26,13; 27,25; 27,90; 29,81; 37,08; 38,19; 41,47; 41,96; 47,29; 50,48; 72,81; 74,54 ; 127,65 ; 130,28; 132,40; 134,78; 135,43 ; 203.98; 204.82.

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexancarbaldehyd **9d** (R^2 = 2-Thienyl) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (20,56 g, 60 mmol) wurde in absol. THF (70 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (6,73 g, 60 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt. Bei RT wurde dann das Keton **8d** (9,4 g, 40 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml), zur obigen Lösung zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (60 ml) und 6 N HCl (180 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (5 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5 N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.66 g (77 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 2,03 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H); 3,44 (d, 1 H, J = 9,82 Hz); 3,52 (d, 1 H, J = 10,58 Hz); 9,54 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃ beide Diastereomere): δ = 23,74; 23,83; 25,80; 25,84; 26,98; 27,09; 29,15; 29,68; 39,13; 40,20; 40,98; 41,29 (N(CH₃)₂); 47,48; 50,49; 67,81; 69,79; 123,61; 123,70; 125,89; 126,20; 126,24; 139,14; 139,48; 204,07; 204,82.

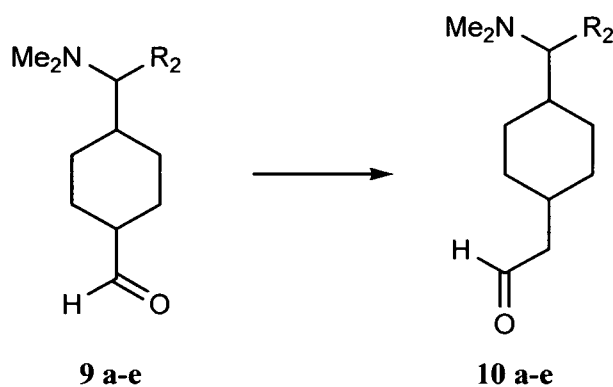
4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexan-carbaldehyd **9e** (R^2 = Phenethyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (20,56 g, 60 mmol) wurde in absol. THF (85 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (6,73 g, 60 mmol), gelöst in absol. THF (70 ml) versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann das Keton **8e** (10,2 g, 40 mmol), gelöst in absol. THF (60 ml), zur obigen Lösung getropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (35 ml) und 6N HCl (90 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde mit Ether (10 x 50 ml) extrahiert, die wässrige Phase mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, mit Essigester (3 x 50 ml) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester / Cyclohexan (1:1) gereinigt. Ausbeute: 6.73 g (63 %).

¹H-NMR (DMSO, 600 MHz, ausgesuchte Signale): δ = 2,18 (s, 3 H); 2,20 (s, 3 H Dichlormethan); 9,54 (s, 1 H); 9,61 (s, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 24,35; 24,49; 26,00; 26,09; 26,85; 27,79; 29,07; 29,13; 35,27; 39,02; 40,98; 41,19; 46,99; 50,33; 66,85; 67,85; 70,54; 71,42; 125,40; 125,44; 128,02; 128,13; 131,15; 131,17 ; 142,45; 204,10; 205,01.



{4-[Dimethylamino-(4-fluorophenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd **10a** (R² = 4-Fluorophenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (43,53 g, 127 mmol) wurde in absol. THF (200 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (14,25 g, 127 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **9a** (22,3 g, 85 mmol), gelöst in absol. THF (130 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde

tropfenweise mit Wasser (80 ml) und 6N HCl (200 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 100 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch
5 Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 15,8 g (67 %)

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 25,08; 25,87; 28,80; 29,10; 29,13; 29,62; 30,82; 32,90; 33,08; 36,19; 38,43; 41,36; 42,01; 47,94; 51,17; 71,11; 74,69; 114,11; 114,20; 114,32; 130,32; 130,40; 132,00; 132,92; 160,31; 162,74; 202,15;
10 202,23.

{4-[Dimethylamino-(3-fluorphenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd **10b** (R^2 = 3-Fluorphenyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (26,73 g, 78 mmol) wurde in absol. THF (90 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,75 g, 78 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **9b** (13,69 g, 52 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde
20 tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 12,61 g (87 %)

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 25,19; 25,83; 28,90; 29,06; 29,14; 29,68; 30,77; 32,92; 32,98; 33,10; 36,05; 38,36; 41,39; 42,04; 48,02; 51,20; 71,48; 75,07; 113,43; 113,49; 113,64; 113,69; 115,55; 115,76; 124,89; 128,70; 128,78; 128,88; 139,24; 140,08; 140,14; 161,09; 163,52; 202,19; 202,27.

30 {4-[(4-Chlorphenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd **10c** (R^2 = 4-Chlorphenyl)

Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (25,02 g, 73 mmol) wurde in absol. THF (90 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (8,19

g, 73 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

Bei RT wurde dann der Aldehyd **9c** (13,86 g, 49 mmol), gelöst in absol. THF (90 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde

5 tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

10 Ausbeute: 12.07 g (84 %).

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 25,06; 25,82; 28,74; 29,00; 29,13; 29,60; 30,77; 32,87; 32,94; 33,07; 36,06; 38,32; 41,38; 42,05; 47,95; 51,17; 71,23; 74,80; 127,58; 127,66; 130,31; 132,28; 132,34; 134,81; 135,77; 202,12; 202,20.

15 {4-[Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd **10d** (R² = 2-Thienyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (28,79 g, 84 mmol) wurde in absol. THF (100 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (9,42 g, 84 mmol), gelöst in absol. THF (100 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

20 Bei RT wurde dann der Aldehyd **9d** (14,08 g, 56 mmol), gelöst in absol. THF (100 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (50 ml) und 6N HCl (150 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde zehnmal mit Ether (je 50 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 100 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:2) gereinigt.

25 Ausbeute: 11.48 g (77 %).

¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 25,80; 25,88; 28,73; 29,95; 30,49, 30 32,23; 32,76; 37,89; 40,21; 40,88; 41,23; 48,36; 51,09; 66,02; 69,97; 123,19; 123,72; 125,95; 126,31; 139,42; 139,91; 202,61 .

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd **10e** (R² = Phenethyl)

(Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (50,3 g, 147 mmol) wurde in absol. THF (150 ml) unter Argon suspendiert, bei 0 °C tropfenweise mit Kalium-*tert*-butylat (16,5 g, 147 mmol), gelöst in absol. THF (140 ml), versetzt und anschließend 15 min bei 0 °C nachgerührt.

- 5 Bei RT wurde dann der Aldehyd **9e** (27,0 g, 98 mmol), gelöst in absol. THF (150 ml), zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Unter Eiswasserkühlung wurde tropfenweise mit Wasser (102 ml) und 6N HCl (240 ml) hydrolysiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde fünfmal mit Ether (je 200 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde
10 unter Eiskühlung mit 5 N NaOH auf pH 11 gebracht, dreimal mit Essigester (je 200 ml) ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-chromatographie mit Essigester/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 18,1 g (64 %)

- ¹³C-NMR (CDCl₃, beide Diastereomere): δ = 25,55; 26,19; 29,04; 29,15; 29,35; 29,85; 31,00; 32,87; 32,68; 33,04; 35,33; 38,49; 40,86; 41,13; 47,51; 51,15; 65,48;
15 68,09.

Beispiele:

- | | |
|-----|--|
| 9a | 4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexancarbaldehyd |
| 9b | 4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexancarbaldehyd |
| 9c | 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexancarbaldehyd |
| 9d | 4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexancarbaldehyd |
| 9e | 4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexancarbaldehyd |
| 10a | {4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd |
| 10b | {4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd |
| 10c | {4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd |
| 10d | [4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd |
| 10e | [4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd |

- 20 Die Synthese der erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivaten erfolgte mit Hilfe des Accelerators SLT106 der Firma Chemspeed Ltd.

Synthesevorschrift für die automatisierte Synthese

In einen trockenen 13 ml double jacket-Glasreaktor (Chemspeed) wurden bei Raumtemperatur 220 μ mol Amin-Derivat (Lösung II, 1,1 ml, 0,2 M in Methanol)

vorgelegt und mit 220 µmol Aldehyd-Derivat (Lösung I, 1,1 ml, 0,2 M im Methanol) und 110 µmol Isonitril-Derivat (Lösung III, 1 ml, 0,1 M in Methanol) versetzt.

Anschließend wurde 10 h unter Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels HPLC. Die Aufreinigung erfolgte über HPLC-MS. In allen aufgeführten Fällen wurde die exakte Masse als M+1 gefunden.

Beispiele:

Nr.	Name	Masse
11.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	499,36
12.	4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	567,30
13.	4-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	499,36
14.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylic acid methyl ester	515,33
15.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	583,27
16.	4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylic acid methyl ester	515,33
17.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	529,34
18.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	597,29
19.	4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	529,34
20.	4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	569,28
21.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	459,33
22.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	527,27

Nr.	Name	Masse
23.	4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	459,33
24.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	475,30
25.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	543,24
26.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,31
27.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	557,26
28.	4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,31
29.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	473,34
30.	1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	541,29
31.	1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,31
32.	1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	557,26
33.	1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,31
34.	1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,33
35.	1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylic acid methyl ester	571,27
36.	1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,33
37.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	521,34
38.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	589,29
39.	4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	521,34

Nr.	Name	Masse
40.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	537,31
41.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	605,26
42.	4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	537,31
43.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	551,33
44.	4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	619,27
45.	4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	551,33
46.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	507,33
47.	1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	575,27
48.	1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	523,30
49.	1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	591,24
50.	1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	537,31
51.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	545,30
52.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	595,30
53.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	559,32
54.	Methyl-4-sec-butyl-5-((4-((4-chlorphenyl)(dimethylamino)methyl)cyclohexyl)methyl)-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat	529,34
55.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-	533,28

Nr.	Name	Masse
	cyclohexyl-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	
56.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	609,32
57.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	463,27
58.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	539,30
59.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	505,27
60.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	555,27
61.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	519,29
62.	4-sec-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,31
63.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	493,25
64.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	569,28
65.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,32
66.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	477,28
67.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	553,31
68.	1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-	519,29

Nr.	Name	Masse
	carbonsäuremethylester	
69.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	569,28
70.	1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	533,30
71.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	513,36
72.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	517,33
73.	1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	487,36
74.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	491,30
75.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	567,33
76.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	517,33
77.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	491,30
78.	1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	527,37
79.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	577,37
80.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	565,33
81.	4-sec-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	535,36
82.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	615,33

Nr.	Name	Masse
83.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	565,33
84.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	575,37
85.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	551,32
86.	1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	601,31
87.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	551,32
88.	1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,33
89.	1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	507,27
90.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	583,30
91.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	551,32
92.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	601,31
93.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	617,28
94.	5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	581,30
95.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	537,30
96.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-	511,27

Nr.	Name	Masse
	methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	
97.	1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	587,30
98.	1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	603,27
99.	1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	567,29
100.	1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	541,25
101.	1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	617,28
102.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	499,36
103.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	531,33
104.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	471,33
105.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	499,36
106.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	531,33
107.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	471,33
108.	1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	509,40
109.	1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	541,37

Nr.	Name	Masse
110.	1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	481,37
111.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	459,33
112.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	491,30
113.	1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	605,26
114.	1-Benzyl-4-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	537,31
115.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	529,33
116.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	579,33
117.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	431,29
118.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	459,33
119.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	491,30
120.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazole-imidazol-4-carbonsäuremethylester	469,37
121.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	501,34
122.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	473,34
123.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	505,31
124.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	445,31
125.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	473,34

Nr.	Name	Masse
126.	1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	505,31
127.	1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	483,38
128.	1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	515,35
129.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	521,34
130.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	553,31
131.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	493,31
132.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	521,34
133.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	553,31
134.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	493,31
135.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	531,38
136.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	563,35
137.	5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,35
138.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	507,33
139.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	539,30
140.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	479,29
141.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	507,33

Nr.	Name	Masse
142.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	539,30
143.	1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	479,29
144.	1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	517,37
145.	1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	549,34
146.	1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	489,34
147.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-carbonsäuremethylester	543,35
148.	4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	513,37
149.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	517,31
150.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	593,35
151.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	543,35
152.	4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	513,37
153.	1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	517,31
154.	1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	553,39
155.	1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	527,35
156.	4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-	603,39

Nr.	Name	Masse
	propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	
157.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,32
158.	5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	477,28
159.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	503,32
160.	5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	477,28
161.	4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester	553,31

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen

5 Methode zur Bestimmung der Affinität zum humanen μ -Opiatrezeptor

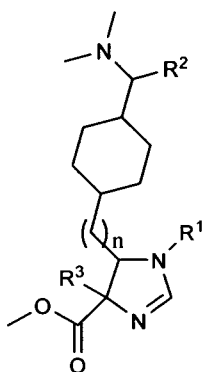
Die Rezeptoraffinität zum humanen μ -Opiatrezeptor wird in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu werden Verdünnungsreihen der zu prüfenden Substanzen mit einer Rezeptormembranpräparation (15 – 40 μ g Protein / 250 μ l Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen μ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation von Fa PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden $[^3\text{H}]$ -Naloxon (NET719, Fa. PerkinElmer Life Sciences, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der FA. Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 μ l für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wird 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,06 % bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wird zusätzlich 100 μ mol/l Naloxon

zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit werden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Fa. PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wird die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 μ mol/l bestimmt und als Prozent Hemmung der spezifischen Bindung angegeben.

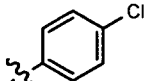
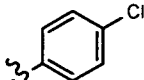
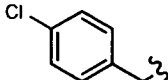
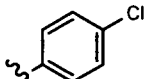
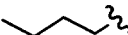
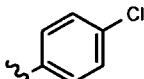
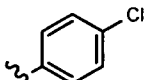
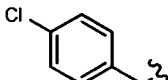
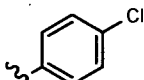
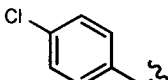
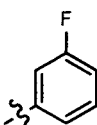
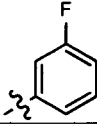
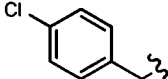
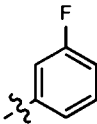
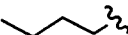
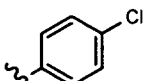
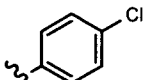
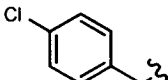
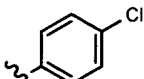
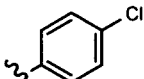
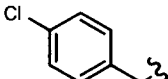
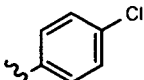
Tabelle 1: μ -Affinitäten ausgewählter Aldehyde

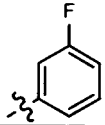
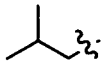
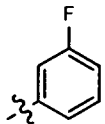
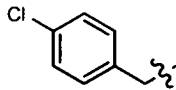
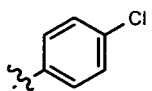
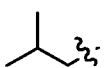
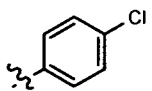
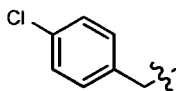
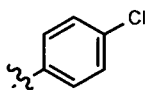
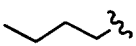
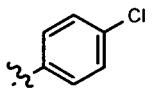
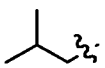
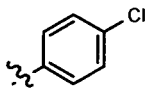
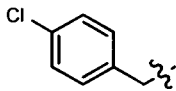
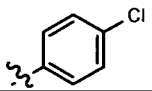
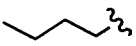
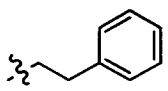
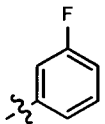
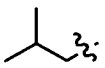
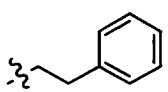
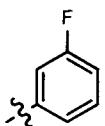
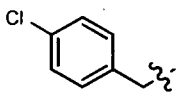
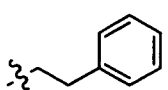
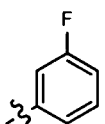
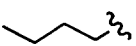
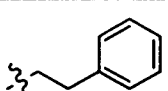
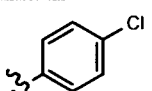
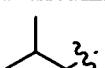
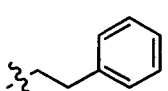
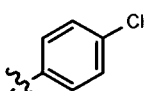
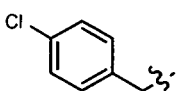
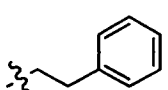
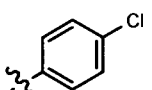
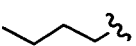
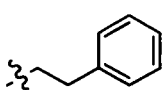
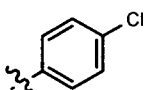
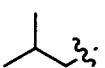
Nr.	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]
9c	45
10c	50
10b	67
9d	69
10d	79

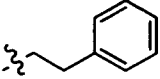
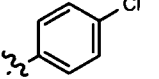
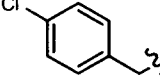
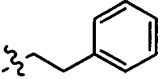
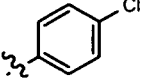
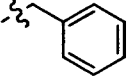
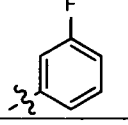
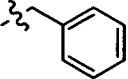
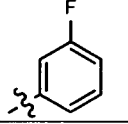
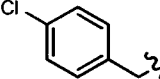
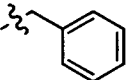
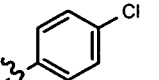
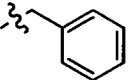
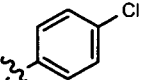
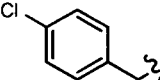
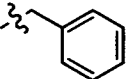
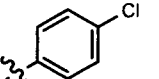
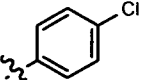
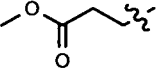
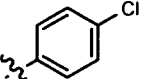
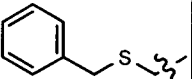
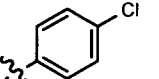
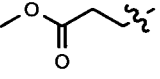
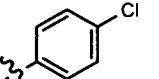
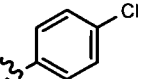
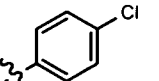
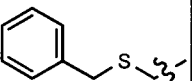
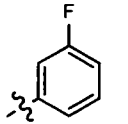
Tabelle 2: μ -Affinitäten der Beispiele 11-161:

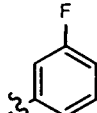
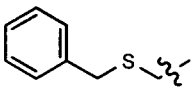
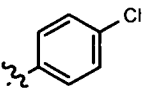
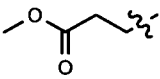
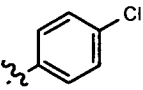
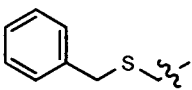
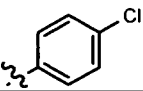
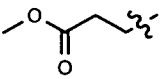
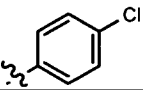
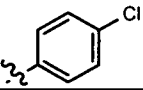
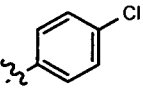
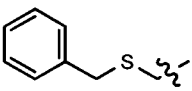
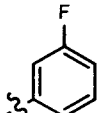
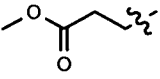
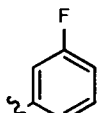
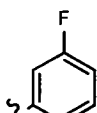
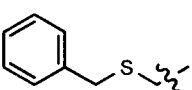
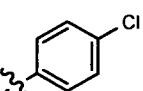
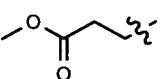
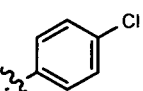
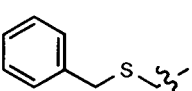
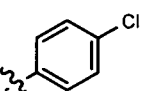
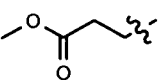
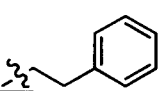
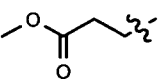


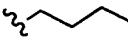
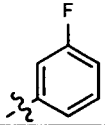
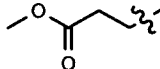
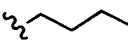
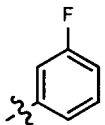
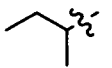
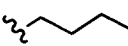
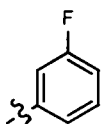
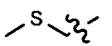
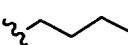
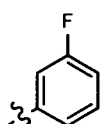
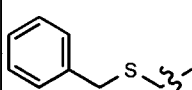
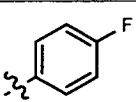
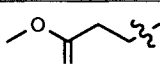
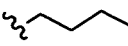
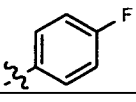
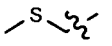
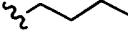
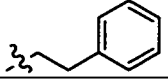
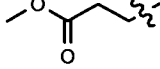
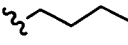
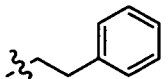
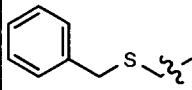
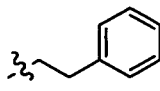
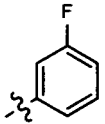
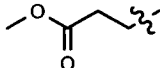
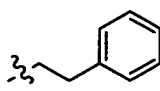
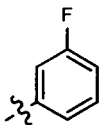
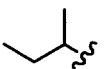
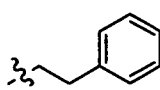
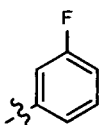
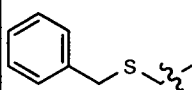
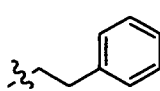
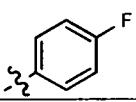
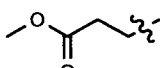
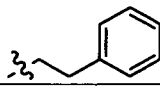
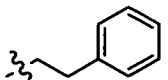
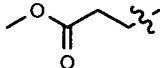
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ -Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μ M]
11	0				84
12	0				73
13	0				94

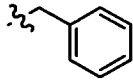
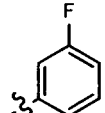
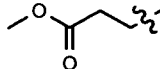
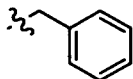
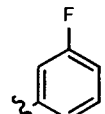
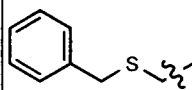
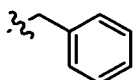
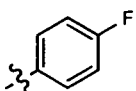
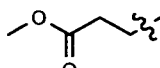
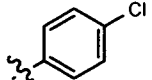
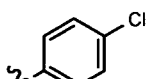
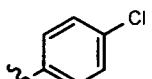
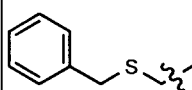
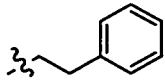
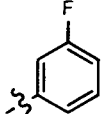
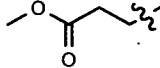
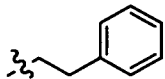
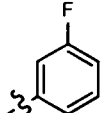
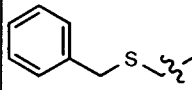
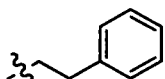
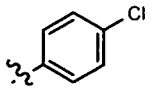
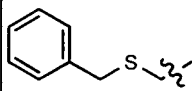
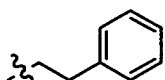
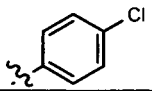
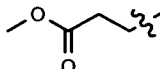
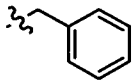
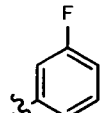
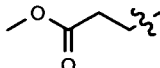
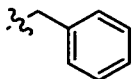
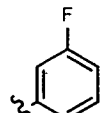
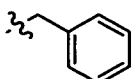
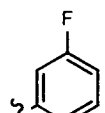
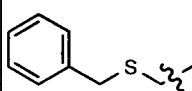
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
14	0				92
15	0				76
16	0				92
17	1				96
18	1				90
19	1				96
20	1				95
21	0				83
22	0				88
23	0				76
24	0				89
25	0				83
26	1				96
27	1				96
28	1				97

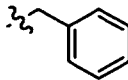
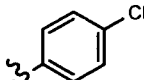
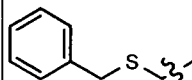
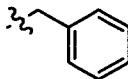
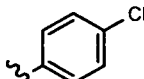
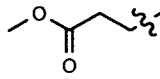
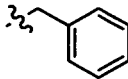
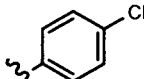
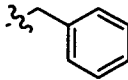
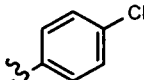
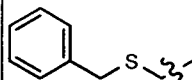
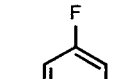
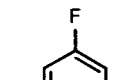
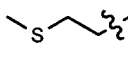
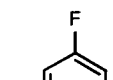
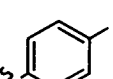
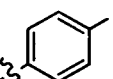
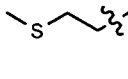
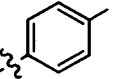
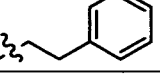
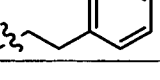
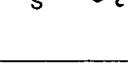
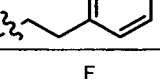
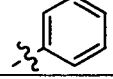
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
29	0				89
30	0				89
31	0				91
32	0				74
33	0				85
34	1				98
35	1				92
36	1				97
37	0				93
38	0				84
39	0				88
40	0				95
41	0				79
42	0				94
43	1				97

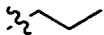
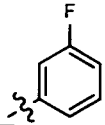
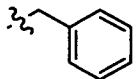
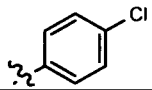
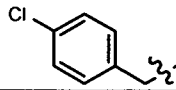
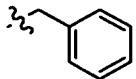
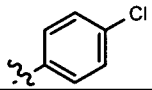
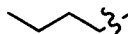
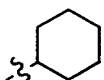
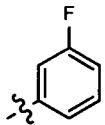
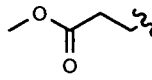
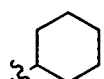
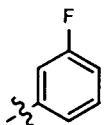
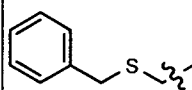
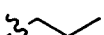
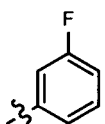
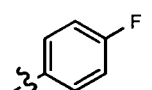
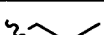
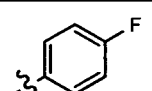
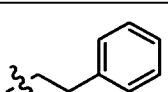
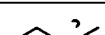
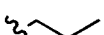
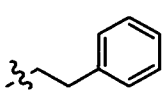
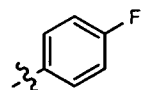
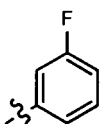
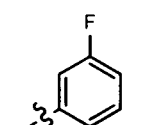
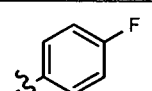
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
44	1				91
45	1				97
46	0				92
47	0				74
48	0				93
49	0				84
50	1				94
51	0				96
52	0				99
53	1				96
54	1				100
55	1				91
56	1				97
57	0				86

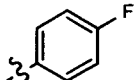
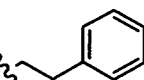
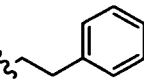
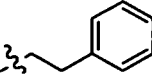
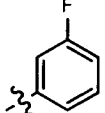
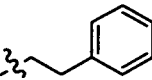
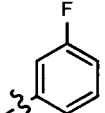
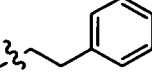
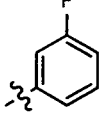
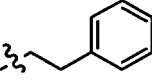
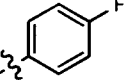
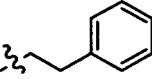
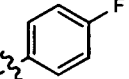
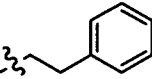
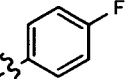
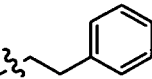
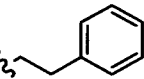
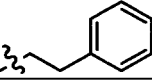
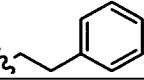
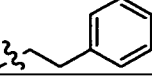
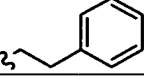
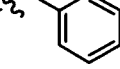
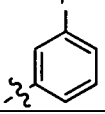
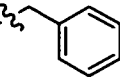
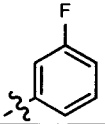
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
58	0				81
59	0				84
60	0				95
61	1				93
62	1				98
63	1				97
64	1				98
65	0				78
66	0				89
67	0				88
68	0				90
69	0				95
70	1				96
71	1				78

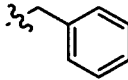
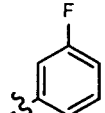
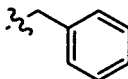
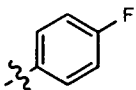
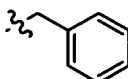
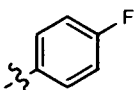
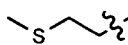
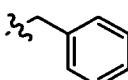
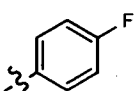
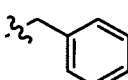
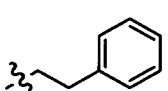
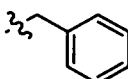
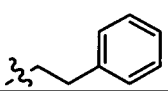
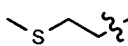
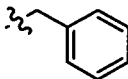
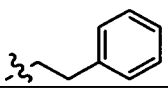
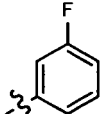
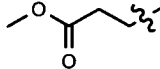
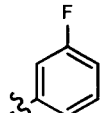
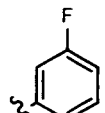
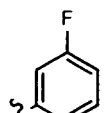
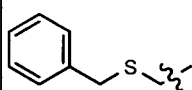
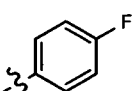
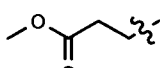
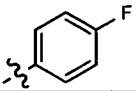
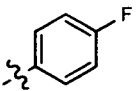
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
72	1				95
73	1				92
74	1				95
75	1				98
76	1				93
77	1				88
78	1				67
79	1				79
80	1				90
81	1				76
82	1				95
83	1				77
84	1				75

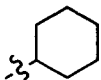
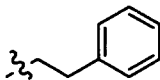
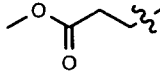
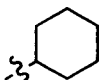
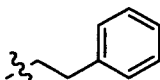
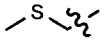
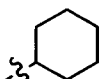
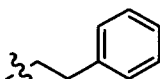
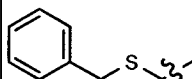
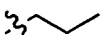
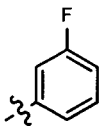
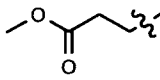
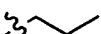
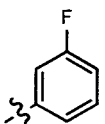
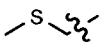
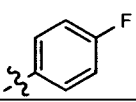
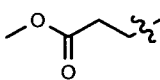
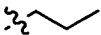
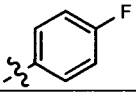
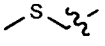
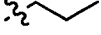
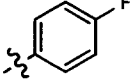
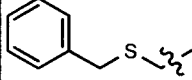
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
85	1				95
86	1				71
87	1				95
88	1				98
89	1				96
90	1				99
91	0				85
92	0				95
93	0				92
94	1				97
95	0				94
96	0				97
97	0				97

Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
98	0				95
99	1				100
100	1				97
101	1				96
102	1				91
103	1				99
104	1			Me	93
105	1				95
106	1				92
107	1			Me	87
108	1				86
109	1				87
110	1			Me	67
111	1				90

Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
112	1				95
113	1				92
114	1				86
115	0				98
116	0				101
117	1			Me	88
118	1				87
119	1				90
120	1				62
121	1				77
122	1				95
123	1				98
124	1			Me	95
125	1				91

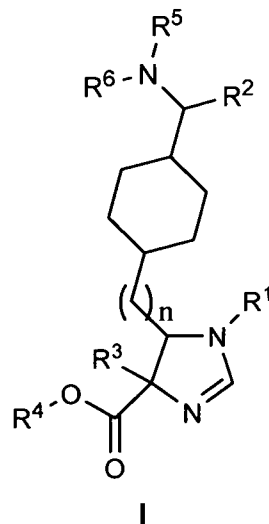
Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
126	1				98
127	1				74
128	1				83
129	1				93
130	1				97
131	1			Me	100
132	1				98
133	1				84
134	1			Me	92
135	1				85
136	1				76
137	1			Me	61
138	1				101
139	1				100

Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
140	1			Me	98
141	1				98
142	1				97
143	1			Me	100
144	1				90
145	1				79
146	1			Me	79
147	1				98
148	1				95
149	1				99
150	1				98
151	1				95
152	1				93
153	1				93

Nr.	n	R ¹	R ²	R ³	μ-Opioid-Rezeptor, %Hemmung [1 μM]
154	1				82
155	1				86
156	1				92
157	1				91
158	1				95
159	1				79
160	1				74
161	1				91

Ansprüche:

1. Substituierte Imidazolin-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

n 0, 1 oder 2 bedeutet

R^1 C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenen Aryl- oder Heteroarylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R^2 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R^3 C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; einen über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenen Arylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet

R^4 H, C_{1-4} -Alkyl oder einen über eine C_{1-3} -Alkylkette gebundenen Arylrest, bedeutet

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander H; C₁₋₆-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, bedeutet, wobei R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig H bedeuten,

oder die Reste R⁵ und R⁶ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

5

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

10 2. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R¹ C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-
15 Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; bedeutet.

20 3. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R¹ Cyclohexyl, n-Propyl, n-Butyl, Phenethyl oder Benzyl bedeutet.

4. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, worin R² Phenyl oder Thienyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃,
25 C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl, bedeutet;

5. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, worin R² Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit Cl oder F, Thienyl oder Phenethyl
30 bedeutet.

6. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, worin R³ C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach

substituiert mit F, Cl, -CN, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OH, O-Benzyl, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl; einen über eine C₁₋₃-Alkylkette gebundenen Phenylrest, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, CN, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, C₁₋₆-Alkyl; bedeutet,

5

7. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, worin R³ sec-Butyl, iso-Butyl, n-Butyl, n-Propyl, CH₃, CH₂CH₂COOCH₃, CH₂-S-Benzyl, CH₂CH₂-S-CH₃, CH₂-S-CH₃ oder 4-Cl-Benzyl bedeutet.

10

8. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-7, worin R⁴ CH₃ bedeutet.

9. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-8, worin R⁵ und R⁶ CH₃ bedeuten.

15

10. Substituierte Imidazolin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-9 aus der Gruppe

1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20

4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylic carbonsäuremethylester

30

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 4-(4-Chlor-benzyl)-1-cyclohexyl-5-[4-(dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Butyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1,4-Dibutyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-(4-Chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-isobutyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 4-sec-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-sec-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-4-sec-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-1-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 5-{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 1-Benzyl-4-benzylsulfanylmethyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Benzyl-4-(4-chlor-benzyl)-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Benzyl-4-butyl-5-{4-[(4-chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-{4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl}-1,4-dipropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 10 1-Butyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 15 1-Butyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 20 5-[4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 25 5-[4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-1-phenethyl-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester
- 30

5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-1-phenethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 1-Benzyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methylsulfanyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Benzyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

25 4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

30 4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-sec-Butyl-1-cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5 1-Cyclohexyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

10 1-Cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4-methylsulfanylmethyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

4-Benzylsulfanylmethyl-1-cyclohexyl-5-[4-(1-dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexylmethyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

15 5-{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

20 5-{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-4-methylsulfanylmethyl-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

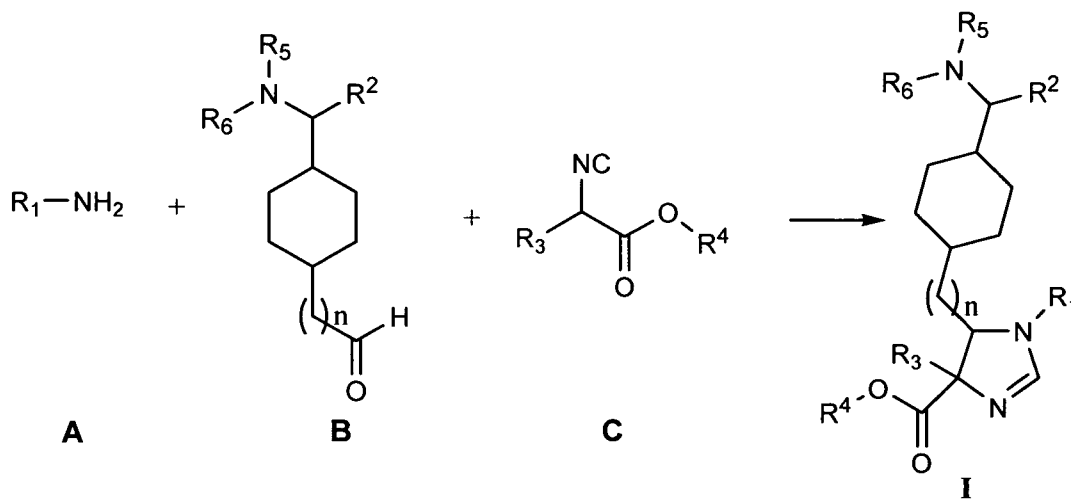
4-Benzylsulfanylmethyl-5-{4-[dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexylmethyl}-1-propyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester

Methyl-4-sec-butyl-5-((4-((4-chlorphenyl)(dimethylamino)methyl)cyclohexyl)methyl)-1-cyclohexyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-carboxylat

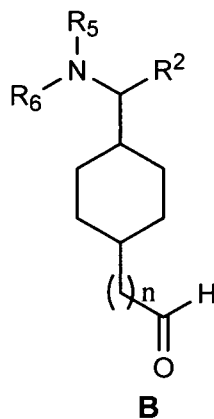
25

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

11. Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Imidazolin-Derivates, wobei man Amine der allgemeinen Formel A mit Aldehyden der allgemeinen Formel B und Isonitrilestern der allgemeinen Formel C in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol oder Methanol bei einer Temperatur von 20-100°C nach dem folgenden Syntheschema zu substituierten Imidazolin-Derivaten der allgemeinen Formel I umsetzt.



12. Substituierter Aldehyd der allgemeinen Formel B



worin die Reste R^2 , R^5 , R^6 sowie n die in den Ansprüchen 1, 4, 5 und 9 angegebene Bedeutung haben.

13. Substituierte Aldehyde gemäß Anspruch 12 aus der Gruppe

4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexanecarbaldehyd

4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

5 4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[(4-Chlor-phenyl)-dimethylamino-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

{4-[Dimethylamino-(3-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexanecarbaldehyd

{4-[Dimethylamino-(4-fluor-phenyl)-methyl]-cyclohexyl}-acetaldehyd

10 [4-(Dimethylamino-thiophen-2-yl-methyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

[4-(1-Dimethylamino-3-phenyl-propyl)-cyclohexyl]-acetaldehyd

in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

15

14. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Imidazolin-Derivat gemäß Anspruch 1 oder einen substituierten Aldehyd gemäß Anspruch 12, gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

20

15. Verwendung eines substituierten Imidazolin-Derivats gemäß Anspruch 1 oder eines substituierten Aldehyds gemäß Anspruch 12, gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

30

16. Verwendung eines substituierten Imidazolin-Derivats gemäß Anspruch 1 oder eines substituierten Aldehyds gemäß Anspruch 12, gegebenenfalls in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder
- 5 Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen, Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus, Alkohol- und Drogenmißbrauch, Medikamentenabhängigkeit, Antriebslosigkeit und/oder zur Anxiolyse.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/012221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/49654 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; PUETZ CLAUDIA [DE]; STRASSBURGER WOLFGANG [DE];) 12 July 2001 (2001-07-12) examples -----	1-15
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11 December 2003 (2003-12-11) examples -----	1-15
A	WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4 March 1999 (1999-03-04) examples -----	1-15
A	WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4 March 1999 (1999-03-04) examples -----	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 April 2007

Date of mailing of the international search report

08/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, Fotini

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/012221

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0149654	A	12-07-2001	AR 033506 A1	26-12-2003
			AT 282021 T	15-11-2004
			AU 780547 B2	24-03-2005
			AU 2843801 A	16-07-2001
			BR 0016942 A	10-06-2003
			CA 2396304 A1	12-07-2001
			CN 1437576 A	20-08-2003
			CZ 20022337 A3	13-11-2002
			DE 10000312 A1	12-07-2001
			EP 1246793 A2	09-10-2002
			ES 2231312 T3	16-05-2005
			HK 1050889 A1	24-06-2005
			HU 0204001 A2	28-11-2003
			JP 2003519210 T	17-06-2003
			MX PA02006700 A	30-09-2002
			NO 20022985 A	28-08-2002
			NZ 520467 A	27-02-2004
			PL 364873 A1	27-12-2004
			PT 1246793 T	31-03-2005
			SK 9812002 A3	04-02-2003
			US 2003069288 A1	10-04-2003
			ZA 200206151 A	03-11-2003
WO 03101969	A	11-12-2003	AU 2003234507 A1	19-12-2003
			AU 2003240533 A1	19-12-2003
			CA 2486836 A1	11-12-2003
			CA 2486872 A1	11-12-2003
			EP 1532117 A1	25-05-2005
			EP 1534686 A2	01-06-2005
			WO 03101954 A2	11-12-2003
			US 2005192330 A1	01-09-2005
			US 2003232870 A1	18-12-2003
			US 2003232998 A1	18-12-2003
WO 9909829	A	04-03-1999	AU 9034798 A	16-03-1999
			CA 2302294 A1	04-03-1999
			EP 0908180 A2	14-04-1999
			JP 2001513532 T	04-09-2001
WO 9909979	A	04-03-1999	AU 8920798 A	16-03-1999
			CA 2302442 A1	04-03-1999
			EP 0906755 A2	07-04-1999
			JP 2001513556 T	04-09-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012221

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D233/28 A61K31/4164 A61P25/04		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01/49654 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; PUETZ CLAUDIA [DE]; STRASSBURGER WOLFGANG [DE];) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Beispiele	1-15
A	WO 03/101969 A (UNIV MICHIGAN [US]) 11. Dezember 2003 (2003-12-11) Beispiele	1-15
A	WO 99/09829 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4. März 1999 (1999-03-04) Beispiele	1-15
A	WO 99/09979 A (LILLY CO ELI [US]; PANETTA JILL ANN [US]; SHANNON HARLAN EDGAR [US]) 4. März 1999 (1999-03-04) Beispiele	1-15
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. April 2007		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 08/05/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Menegaki, Fotini

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/012221

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0149654	A	12-07-2001	AR 033506 A1 26-12-2003
			AT 282021 T 15-11-2004
			AU 780547 B2 24-03-2005
			AU 2843801 A 16-07-2001
			BR 0016942 A 10-06-2003
			CA 2396304 A1 12-07-2001
			CN 1437576 A 20-08-2003
			CZ 20022337 A3 13-11-2002
			DE 10000312 A1 12-07-2001
			EP 1246793 A2 09-10-2002
			ES 2231312 T3 16-05-2005
			HK 1050889 A1 24-06-2005
			HU 0204001 A2 28-11-2003
			JP 2003519210 T 17-06-2003
			MX PA02006700 A 30-09-2002
			NO 20022985 A 28-08-2002
			NZ 520467 A 27-02-2004
			PL 364873 A1 27-12-2004
			PT 1246793 T 31-03-2005
			SK 9812002 A3 04-02-2003
			US 2003069288 A1 10-04-2003
			ZA 200206151 A 03-11-2003
WO 03101969	A	11-12-2003	AU 2003234507 A1 19-12-2003
			AU 2003240533 A1 19-12-2003
			CA 2486836 A1 11-12-2003
			CA 2486872 A1 11-12-2003
			EP 1532117 A1 25-05-2005
			EP 1534686 A2 01-06-2005
			WO 03101954 A2 11-12-2003
			US 2005192330 A1 01-09-2005
			US 2003232870 A1 18-12-2003
WO 9909829	A	04-03-1999	US 2003232998 A1 18-12-2003
			AU 9034798 A 16-03-1999
			CA 2302294 A1 04-03-1999
			EP 0908180 A2 14-04-1999
WO 9909979	A	04-03-1999	JP 2001513532 T 04-09-2001
			AU 8920798 A 16-03-1999
			CA 2302442 A1 04-03-1999
			EP 0906755 A2 07-04-1999
WO 9909979	A	04-03-1999	JP 2001513556 T 04-09-2001