



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 023 506 A1** 2005.12.01

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 023 506.6**

(22) Anmeldetag: **10.05.2004**

(43) Offenlegungstag: **01.12.2005**

(51) Int Cl.7: **C07C 233/00**  
**A61K 31/16, A61P 25/00**

(71) Anmelder:  
**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(72) Erfinder:  
**Sundermann, Bernd, Dr., 52066 Aachen, DE;**  
**Sundermann, Corinna, Dr., 52066 Aachen, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu  
ziehende Druckschriften:

**DE 102 52 650 A1**

**WO 02/0 90 317 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Kettenverlängerte substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen, und die Verwendung von substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

**[0002]** 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.

**[0003]** Klassische  $\mu$ -Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam und von größter Bedeutung für die Schmerztherapie. Es kann jedoch von Vorteil sein, wenn neben dem  $\mu$ -Opioid-Rezeptor auch andere Opioid-Rezeptoren, insbesondere der ORL-1-Rezeptor, beeinflusst werden, da die reinen  $\mu$ -Opiode auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Obstipation und Atemdepression aufweisen, aber auch zu Abhängigkeit führen können. Auch die Opioid-Rezeptoren  $\delta$ ,  $\kappa$  und ORL-1 sind am Schmerzgeschehen beteiligt (Opioids: Introduction, S. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 in: Analgesics – From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

**[0004]** Darüber hinaus ist bekannt, dass eine sich eine Beeinflussung der Serotonin- und/oder Noradrenalin-Wiederaufnahme günstig auf das Wirk- und Nebenwirkungsspektrum von Opioiden auswirken kann (Beispiel: Tramadol, s.

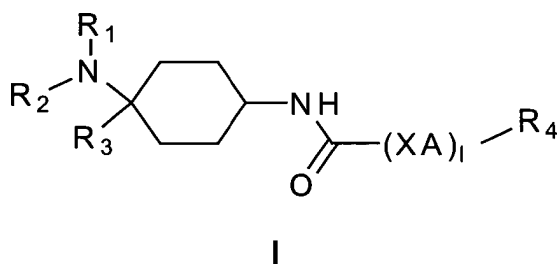
**[0005]** Opioids with Clinical Relevance: Tramadol, 228-230 in: Analgesics – From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH 2002).

**[0006]** Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf  $\mu$ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugerscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

**[0007]** Aus dem Stand der Technik (WO 02090317) sind strukturell verwandte Verbindungen bekannt, die eine Affinität zum ORL-1-Rezeptor besitzen. Für diese Strukturklasse wurde bislang kein Einfluss auf die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme beschrieben.

**[0008]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Opioid-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind. Daüber hinaus sollten die Verbindungen die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme beeinflussen.

**[0009]** Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

$R^1$  und  $R^2$ , unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  stehen, wobei  $R^{10}$  H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C(O)Phenyl$ ,  $C(O)Heteroaryl$ ,  $C(O)C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

$R^3$  für  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über  $C_{1-3}$ -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

X für  $(CR^5R^6)_n$ ; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, jeweils auch verbrückt über eine  $C_{1-3}$ -Alkylkette, die substituiert sein kann, steht; mit  $n = 0, 1, 2, 3, 4$

A für NH, ON, wobei in diesem Fall die Bindung zwischen N und  $R^4$  eine Doppelbindung ist, O oder S steht, I für 1 oder 2 steht;

$R^4$  für  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für H,  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert stehen,

mit der Maßgabe, dass X nicht Heteroaryl bedeutet, wenn I für 1 und gleichzeitig A für O oder S steht,

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 oder Kationen.

**[0010]** Kann ein Rest, beispielsweise X, innerhalb einer Verbindung zweimal vorkommen, so kann er auch unterschiedliche Bedeutungen annehmen.

**[0011]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den  $\mu$ -Rezeptor und den ORL-1-Rezeptor, aber auch an andere Opioidrezeptoren. Überraschenderweise zeigte es sich, dass die Verbindungen auch gute Inhibitoren der Noradrenalin- und der Serotonin-Wiederaufnahme sind. Damit eignen sie sich auch zur Behandlung von Depressionen, und/oder Bulimie und/oder Anorexie und/oder Katalepsie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Vigilanz- und/oder Libidosteigerung.

**[0012]** Die Ausdrücke " $C_{1-5}$ -Alkyl" und " $C_{1-3}$ -Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen bzw. 1, 2 oder 3 C-Atomen, d.h.  $C_{1-5}$ -Alkanyle,  $C_{2-5}$ -Alkenyle und  $C_{2-5}$ -Alkinyle bzw.  $C_{1-3}$ -Alkanyle,  $C_{2-3}$ -Alkenyle und  $C_{2-3}$ -Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine 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, Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl ( $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C(=CH_2)-CH_3$ ), Propinyl ( $-CH-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ), 1,1-Dimethylethyl, 1,1-Dimethylpropyl, Butenyl, Butinyl, Pentenyl und Pentinyl umfaßt.

**[0013]** Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder "C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, 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 C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält.

**[0014]** Unter dem Begriff (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen.

**[0015]** Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung carbocyclische Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring, aber ohne Heteroatome in nur einem der Ringe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Phenanthrenyle, Fluoranthenyle, Fluorenyle, Indanyle und Tetralinyle. 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. Besonders vorteilhaft sind Phenyl- oder Naphthyl-Reste.

**[0016]** 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, Pyrrolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyll, Chinolinyl, Isochinolinyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Chinazolinyll, 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.

**[0017]** Im Zusammenhang mit "Alkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, Br, I, -CN, =O, =S, NH<sub>2</sub>, NH-alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NH(C=O)Alkyl, NH(C=O)Aryl, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, SO-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO(O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, 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 CF<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Ggf. kann ein Substituent auch seinerseits substituiert sein; so umfaßt -OAlkyl u.a. auch -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

**[0018]** In Bezug auf "Aryl", "Heteroaryl" sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- vier- oder fünffache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Cyc-

loalkyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heteroaryl; 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.

**[0019]** Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

**[0020]** Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Phosphorsäure, Maleinsäure, Malonsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz, das Citrat und das Hemicitrat.

**[0021]** 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 und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

**[0022]** Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist einer (deprotonierten) Säure – als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

**[0023]** Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

**[0024]** Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gilt, dass R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen Ring bilden und CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> bedeuten, wobei R<sup>10</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet.

**[0025]** Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig

voneinander für CH<sub>3</sub> oder H stehen, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> nicht gleichzeitig H bedeuten, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> stehen.

**[0026]** Weiterhin bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate, worin R<sup>3</sup> für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C<sub>1-2</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenen C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; insbesondere R<sup>3</sup> Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C<sub>1-2</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

**[0027]** Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate, worin R<sup>3</sup> für Phenyl, Phenethyl, Thiophenyl, Pyridyl oder Benzyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, steht, besonders bevorzugt für Phenyl, Thiophenyl, 4-Chlorbenzyl, Benzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Fluorbenzyl, 2-Fluorbenzyl oder Phenethyl.

**[0028]** Darüber hinaus sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate bevorzugt, bei denen R<sup>4</sup> für C<sub>1-5</sub>-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furanyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Pyrazolyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Isochinolinyl, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolinyl, Carbazol, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte substituierte oder unsubstituierte C<sub>1-2</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht, insbesondere R<sup>4</sup> für C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Benzofuranyl, Isochinolinyl, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, C(O)Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

**[0029]** Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate, bei denen R<sup>4</sup> für Phenyl, C(O)Phenyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt Benzyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Indolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

**[0030]** Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate, bei denen X für (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furyl, Pyrimidinyl oder Indolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, jeweils auch verbrückt über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylkette, die substituiert sein kann, steht; mit n = 0, 1, 2, 3, 4 und R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert stehen.

**[0031]** Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivate, bei denen X für Vinylbenzyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, Phenethyl, Phenyl, Benzyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

**[0032]** Ganz besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate aus der Gruppe  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoyl)-phenyl-methyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester

Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 2-Benzylsulfanyl-N-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoil]-butyric acid methyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluorphenyl)-cyclohexyl]-amid  
 Benzoessäure 2-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-benzyl ester  
 4-{1-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-chlor-phenoxy)-2-methylpropionamid  
 2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylpropionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylpropionamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzylloxy-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoil]-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzylloxy-N-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(3-chlor-phenoxy)-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoil)-methyl ester  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 Essigsäure (4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoil)-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid

N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 2-Benzylloxy-N-(4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl)-acetamid  
 2-Benzylloxy-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 4-{1-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoil)-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 4-{1-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 Benzoessäure 2-[2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoil)-ethyl]-phenyl ester  
 Essigsäure (4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-phenyl-methyl ester  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-butyramid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butyramid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid  
 2-Benzylloxy-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 4-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-butyric acid methyl ester  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-methyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methylethoxy}-phe-

nyl)-ethyl]-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 Benzoessäure 2-{2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester  
 Benzoessäure 2-[2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-phenyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-nicotinamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid  
 N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 4-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Benzoessäure 2-[2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-phenyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester  
 Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester  
 Benzoessäure 2-{2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methylethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminooxypropionamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester  
 4-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butyramid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester  
 5-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-propionamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 5-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methylsulfanyl-acetamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure ethyl ester  
 5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure (4-azepan-1-yl-4-benzylcyclohexyl)-amid  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-butyramid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 Essigsäure-1-(4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-4-chlor-benzamid  
 Essigsäure 1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-acrylamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 4-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-3-(4-benzyl-3-methoxy-phenyl)-acrylamid

N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid  
 Essigsäure (4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-methyl ester  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 2-Phenylamino-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-benzamid  
 N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-4-chlor-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 4-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 5-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 4-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 Benzoessäure 2-{2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester  
 4-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acrylamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer  
 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer

oisomer

N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer  
 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 oder Kationen.

**[0033]** Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten  $\mu$ -Opioid-Rezeptor, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in einem Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes Cyclohexycarbonsäure-Derivat, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

**[0034]** Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, 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/Sprühpflaster 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 substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-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 substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

**[0035]** 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 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats appliziert.

**[0036]** Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff, insbesondere ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

**[0037]** In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes substituiertes Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

**[0038]** Der ORL-1-Rezeptor, aber auch die anderen Opioid-Rezeptoren, wurden insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

**[0039]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

**[0040]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, Katalepsie, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängig-

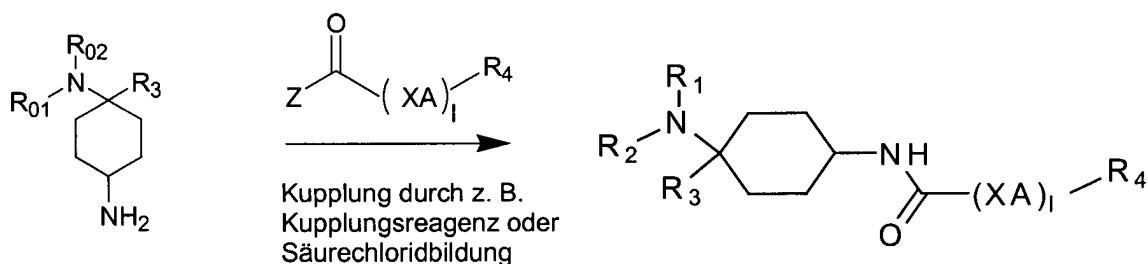
keit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

**[0041]** Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes substituiertes Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

**[0042]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

**[0043]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

**[0044]** Die Reste  $R^{01}$  und  $R^{02}$  haben die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für  $R^1$  und  $R^2$  angegebene Bedeutung und können zusätzlich unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen. Die übrigen Reste haben die in Formel I angegebene Bedeutung:



**[0045]** Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Substanzen sind grundsätzlich die vielfältigen, dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden geeignet.

**[0046]** Das erfindungsgemäße Verfahren beruht bevorzugt darauf, substituierte Cyclohexan-1,4-diamine (WO 02090317) mit geeigneten Carbonsäuren und/oder Carbonsäurederivaten, insbesondere Carbonsäurechloriden oder -bromiden, zu verknüpfen und so in erfindungsgemäße Verbindungen zu überführen.

**[0047]** Bei Umsetzungen mit Säurechloriden und -bromiden werden polare oder unpolare aprotischen Lösungsmitteln eingesetzt, denen eine organische oder anorganische Hilfsbase, vorzugsweise tertiäre Amine wie Triethylamin, Düsopropylethylamin oder DMAP, zugesetzt wurde. Neben solchen Aminen ist auch beispielsweise Pyridin als Base und als Lösungsmittel geeignet. Vorzugsweise werden Säurechloride mit Aminen bei -30 bis +40 °C in Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart von Triethylamin oder Pyridin und ggf. katalytischer Mengen DMAP umgesetzt.

**[0048]** Für die Umsetzung von Carbonsäuren mit einem substituierten Cyclohexan-1,4-diamin (WO 02090317) steht ebenfalls die gesamte Bandbreite der dem Fachmann bekannten Methoden zur Herstellung von Amiden zur Verfügung. Vorteilhaft ist dabei der Einsatz organischer oder anorganischer wasserentziehender Mittel wie z.B.

**[0049]** Molsieb, Magnesiumsulfat, Schwefelsäure oder Carbodiimiden wie DCC oder DIC, letztere ggf. in Gegenwart von HOBT. Auch diese Umsetzungen werden vorzugsweise in polaren oder unpolaren aprotischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen -30 und +110 °C, bevorzugt -10 und +40 °C durchgeführt. Gegebenenfalls werden anschließend die Schutzgruppen abgespalten.

## Beispiele

**[0050]** Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**[0051]** Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

**[0052]** Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

**[0053]** Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat und „DCM“ Dichlormethan. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „Zers.“ Zersetzung, „RT“ Raumtemperatur, „abs.“ absolut (wasserfrei), „rac.“ racemisch, „konz.“ konzentriert, „min“ Minuten, „h“ Stunden, „d“ Tage, „Vol.“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

**[0054]** Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040- 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

**[0055]** Die dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

**[0056]** Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

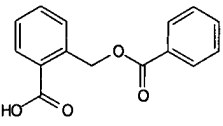
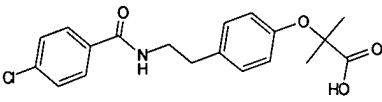
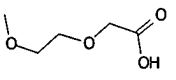
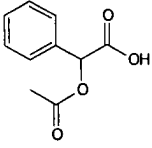
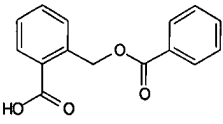
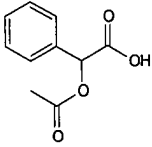
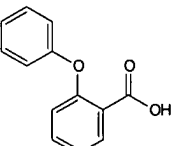
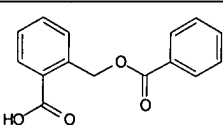
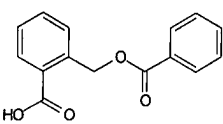
**[0057]** Die im folgenden eingesetzten Verbindungen waren entweder kommerziell erhältlich, oder ihre Herstellung ist aus dem Stand der Technik bekannt oder in für den Fachmann offensichtlicher Weise aus dem Stand der Technik abgeleitet worden.

## Allgemeine Vorschrift:

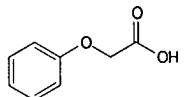
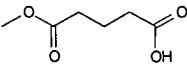
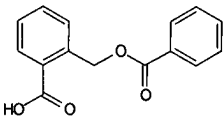
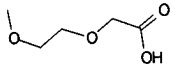
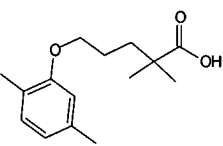
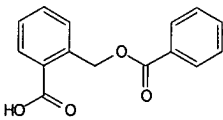
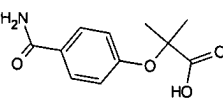
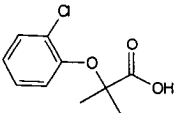
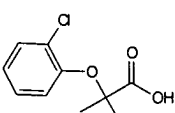
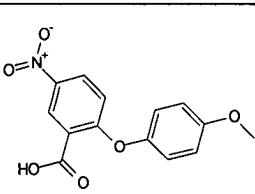
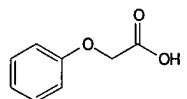
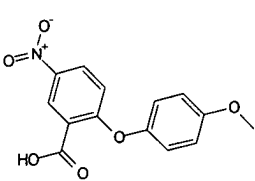
**[0058]** Zu 0,1 mmol des Cyclohexan-1,4-diamins wurden 0,1 mmol eines Säurechlorids, das aus den entsprechenden Carbonsäuren nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt wurde (s. Tabelle 1), in Gegenwart von 1,05 Äquivalenten Triethylamin zugegeben. Es wurde 12 h gerührt und anschließend mit einer 1 M Natriumcarbonatlösung versetzt. Durch Extraktion mit je  $3 \times 2$  ml Dichlormethan und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt erhalten.

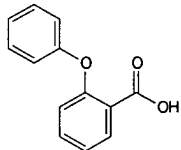
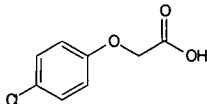
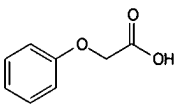
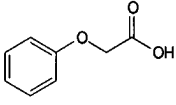
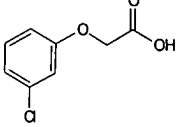
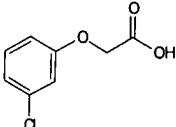
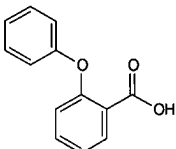
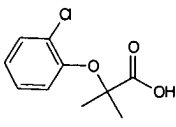
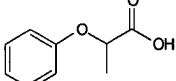
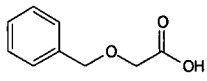
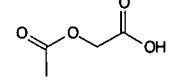
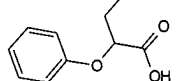
**[0059]** In Tabelle 1 sind die für den letzten Schritt eingesetzten Carbonsäuren für die Beispiele genannt.

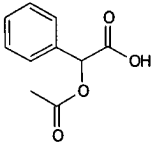
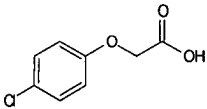
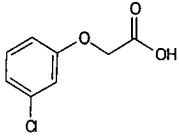
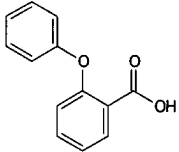
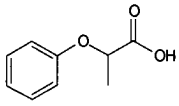
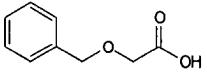
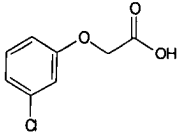
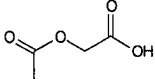
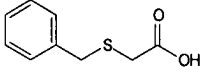
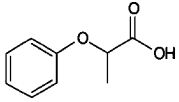
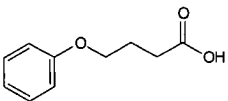
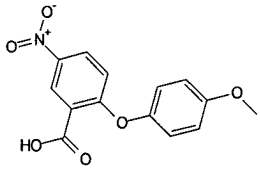
Tabelle 1: Namen der Beispiolverbindungen und Strukturen der im letzten Schritt eingesetzten Carbonsäuren

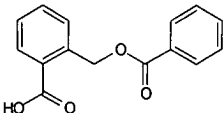
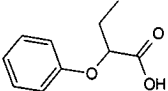
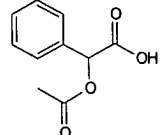
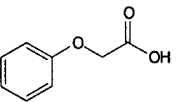
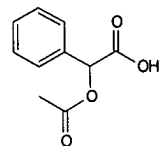
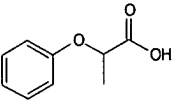
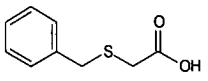
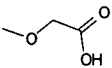
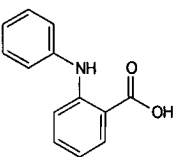
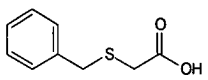
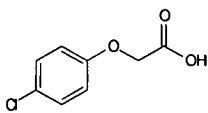
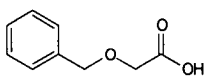
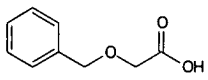
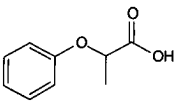
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 1		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 2		4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid
Beispiel 3		N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 4		Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoyl)-phenyl-methyl ester
Beispiel 5		Benzoessäure 2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 6		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 7		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid
Beispiel 8		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 9		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester

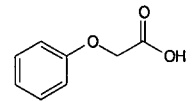
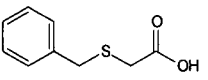
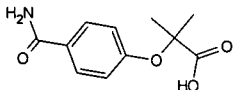
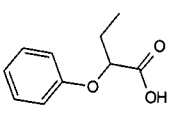
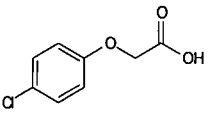
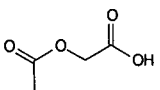
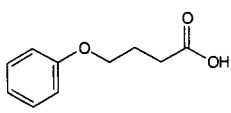
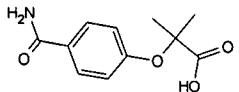
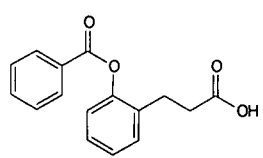
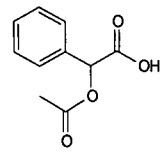
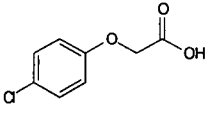
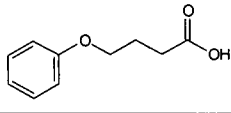
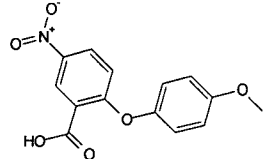
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 10		Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 11		Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 12		2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-acetamid
Beispiel 13		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid
Beispiel 14		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 15		Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 16		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 17		2-Benzylsulfanyl-N-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-acetamid
Beispiel 18		Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 19		N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid
Beispiel 20		N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 21		Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester

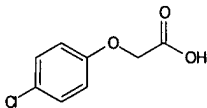
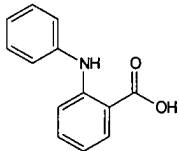
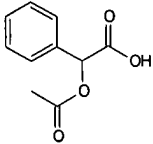
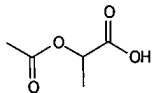
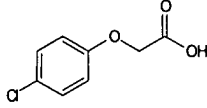
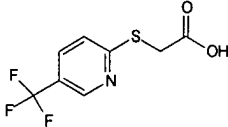
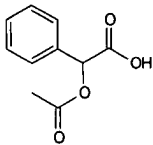
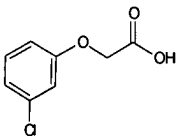
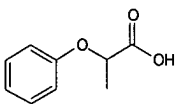
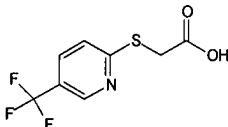
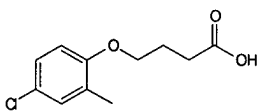
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 22		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 23		4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 24		Benzoessäure 2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 25		N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 26		5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-amid
Beispiel 27		Benzoessäure 2-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester
Beispiel 28		4-{1-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-benzamid
Beispiel 29		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionamid
Beispiel 30		2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methyl-propionamid
Beispiel 31		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitro-benzamid
Beispiel 32		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 33		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitro-benzamid

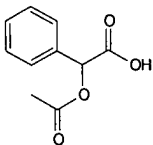
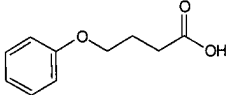
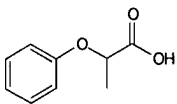
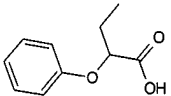
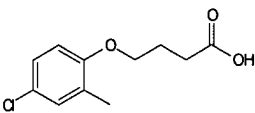
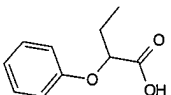
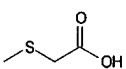
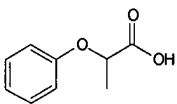
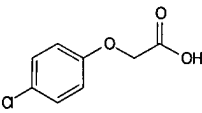
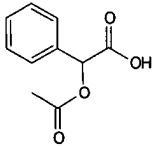
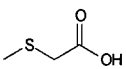
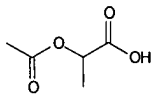
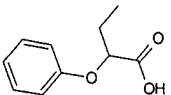
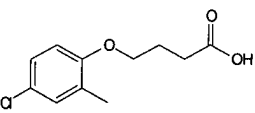
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 34		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid
Beispiel 35		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 36		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 37		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 38		2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid
Beispiel 39		2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 40		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid
Beispiel 41		2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methyl-propionamid
Beispiel 42		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 43		2-Benzyloxy-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 44		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 45		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid

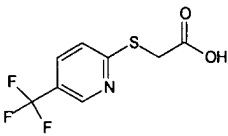
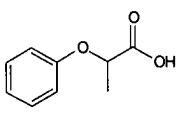
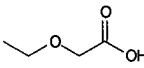
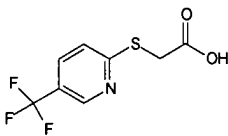
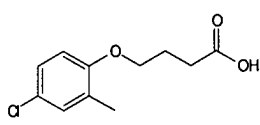
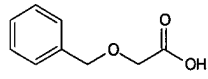
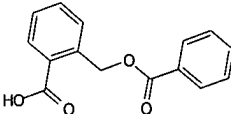
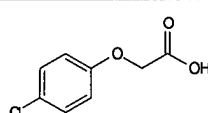
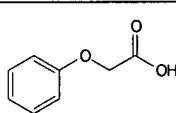
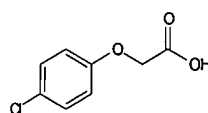
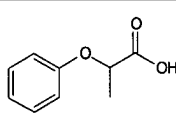
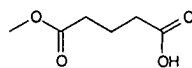
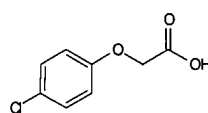
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 46		Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-phenylmethyl ester
Beispiel 47		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 48		2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 49		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid
Beispiel 50		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 51		2-Benzyloxy-N-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 52		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(3-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 53		Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoyl)-methyl ester
Beispiel 54		2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 55		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 56		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid
Beispiel 57		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitro-benzamid

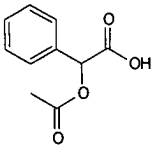
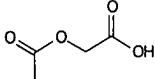
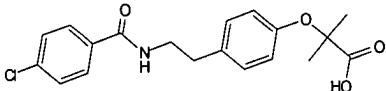
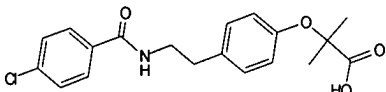
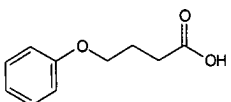
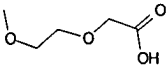
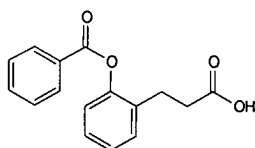
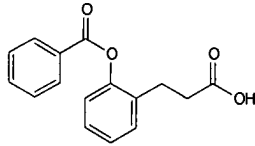
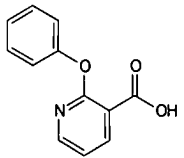
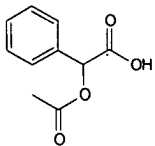
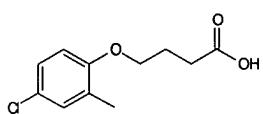
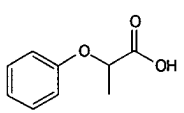
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 58		Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 59		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid
Beispiel 60		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 61		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 62		Essigsäure (4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-phenyl-methyl ester
Beispiel 63		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 64		2-Benzylsulfanyl-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 65		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid
Beispiel 66		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid
Beispiel 67		2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 68		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 69		2-Benzylsulfanyl-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 70		2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 71		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid

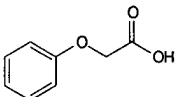
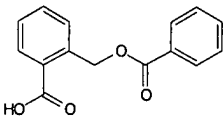
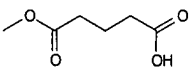
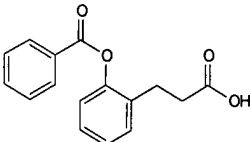
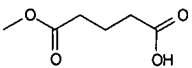
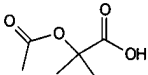
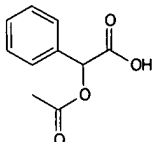
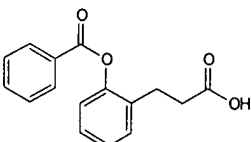
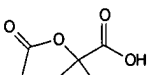
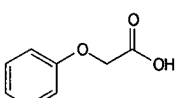
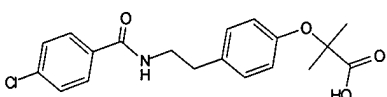
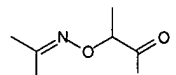
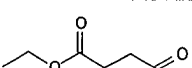
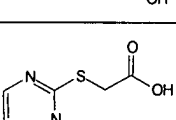
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 72		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 73		2-Benzylsulfanyl-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 74		4-{1-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]carbonyl}-1-methyl-ethoxy}-benzamid
Beispiel 75		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butynamid
Beispiel 76		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 77		Essigsäure (4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbonyl)-methyl ester
Beispiel 78		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butynamid
Beispiel 79		4-{1-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]carbonyl}-1-methyl-ethoxy}-benzamid
Beispiel 80		Benzoessäure 2-[2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbonyl)-ethyl]-phenyl ester
Beispiel 81		Essigsäure (4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbonyl)-phenyl-methyl ester
Beispiel 82		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 83		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-phenoxy-butynamid
Beispiel 84		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitro-benzamid

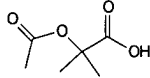
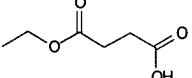
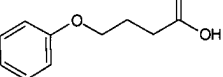
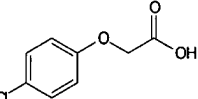
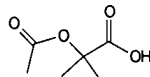
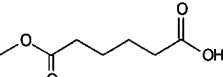
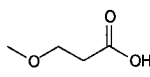
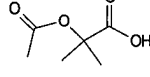
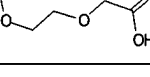
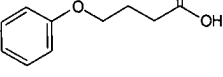
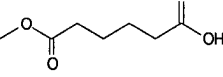
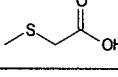
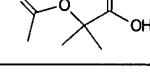
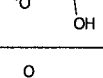
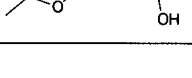
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 85		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 86		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid
Beispiel 87		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 88		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 89		N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 90		N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 91		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 92		2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 93		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 94		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 95		4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-butyramid

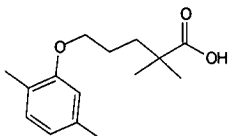
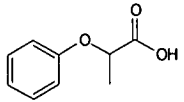
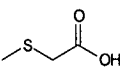
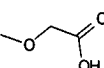
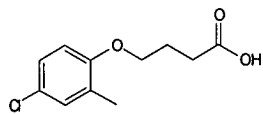
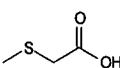
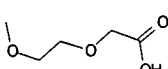
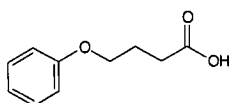
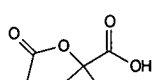
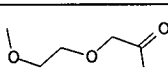
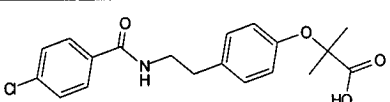
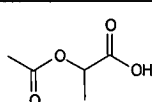
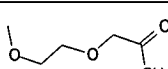
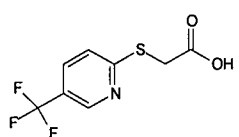
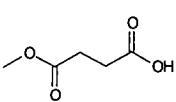
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 96		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 97		N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butynamid
Beispiel 98		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 99		2-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butynamid
Beispiel 100		4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butynamid
Beispiel 101		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butynamid
Beispiel 102		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid
Beispiel 103		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 104		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 105		Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 106		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid
Beispiel 107		Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester
Beispiel 108		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butynamid
Beispiel 109		4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butynamid

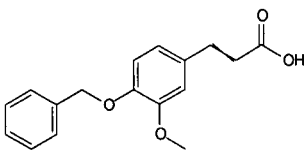
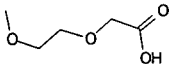
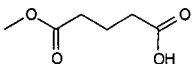
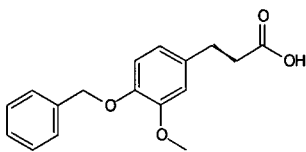
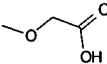
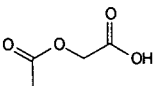
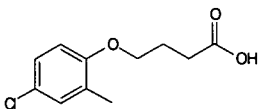
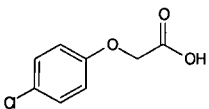
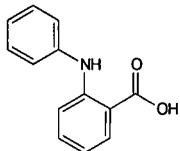
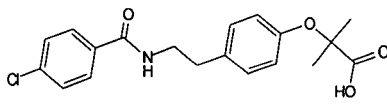
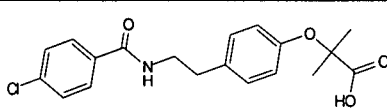
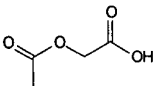
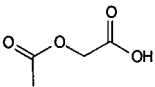
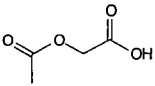
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 110		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 111		N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 112		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid
Beispiel 113		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 114		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid
Beispiel 115		2-Benzyloxy-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid
Beispiel 116		Benzoessäure 2-(4-azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 117		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 118		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 119		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 120		N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 121		4-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester
Beispiel 122		2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid

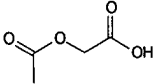
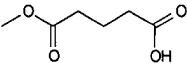
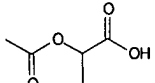
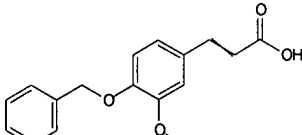
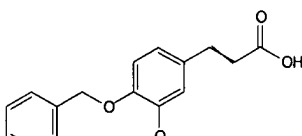
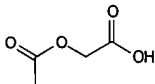
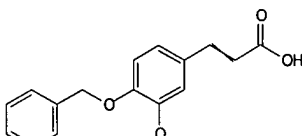
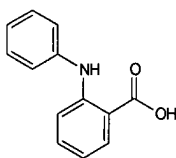
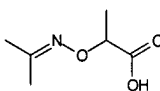
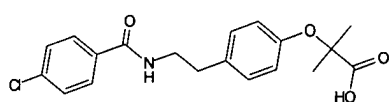
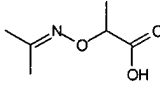
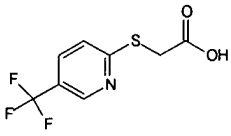
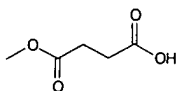
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 123		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methylbenzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 124		Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 125		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid
Beispiel 126		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid
Beispiel 127		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid
Beispiel 128		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 129		Benzoessäure 2-{2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester
Beispiel 130		Benzoessäure 2-[2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-phenyl ester
Beispiel 131		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-nicotinamid
Beispiel 132		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 133		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid
Beispiel 134		N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid

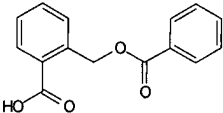
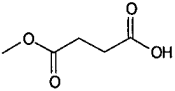
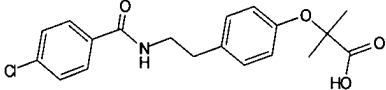
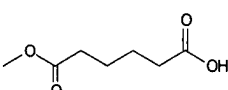
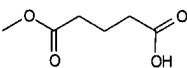
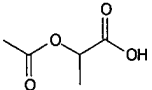
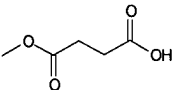
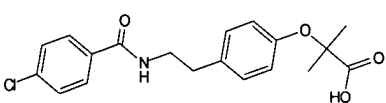
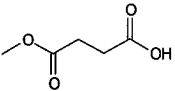
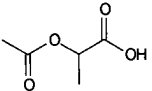
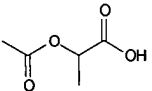
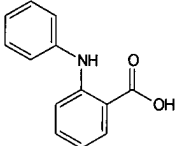
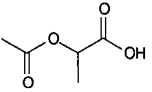
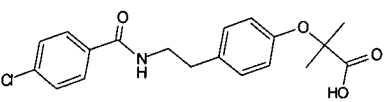
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 135		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 136		Benzoessäure 2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 137		4-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 138		Benzoessäure 2-[2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-phenyl ester
Beispiel 139		4-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 140		Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 141		Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester
Beispiel 142		Benzoessäure 2-{2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester
Beispiel 143		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 144		N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid
Beispiel 145		4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid
Beispiel 146		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminooxy-propionamid
Beispiel 147		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester
Beispiel 148		N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-acetamid

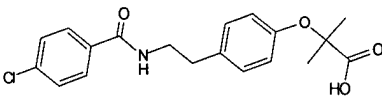
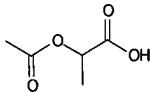
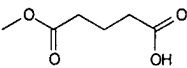
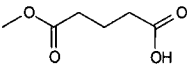
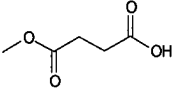
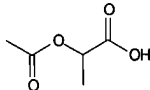
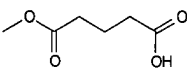
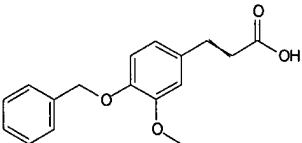
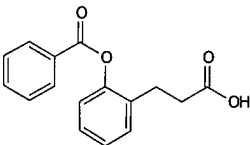
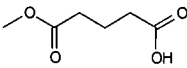
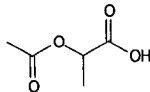
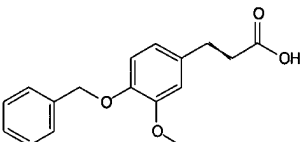
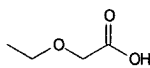
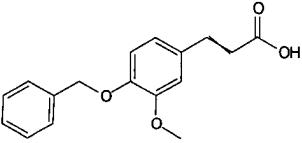
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 149		Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 150		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester
Beispiel 151		4-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butyramid
Beispiel 152		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 153		Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 154		5-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester
Beispiel 155		N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-propionamid
Beispiel 156		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 157		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 158		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid
Beispiel 159		5-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester
Beispiel 160		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methylsulfanyl-acetamid
Beispiel 161		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 162		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid
Beispiel 163		N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure ethyl ester

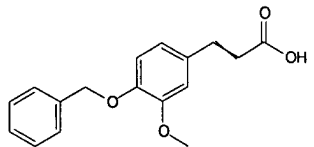
Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 164		5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure (4-azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-amid
Beispiel 165		N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid
Beispiel 166		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid
Beispiel 167		N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid
Beispiel 168		4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-butyramid
Beispiel 169		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid
Beispiel 170		N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 171		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid
Beispiel 172		Essigsäure-1-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester
Beispiel 173		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 174		N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-4-chlor-benzamid
Beispiel 175		Essigsäure 1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester
Beispiel 176		N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 177		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 178		N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester

Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 179		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-acrylamid
Beispiel 180		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid
Beispiel 181		4-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 182		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-3-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-acrylamid
Beispiel 183		N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid
Beispiel 184		Essigsäure (4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-methyl ester
Beispiel 185		4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid
Beispiel 186		N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid
Beispiel 187		2-Phenylamino-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-benzamid
Beispiel 188		N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-phenyl)-ethyl)-4-chlor-benzamid
Beispiel 189		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid
Beispiel 190		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 191		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 192		Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester

Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 193		Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 194		4-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 195		Essigsäure 1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester
Beispiel 196		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid
Beispiel 197		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid
Beispiel 198		Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester
Beispiel 199		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid
Beispiel 200		N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid
Beispiel 201		N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid
Beispiel 202		4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid
Beispiel 203		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid
Beispiel 204		N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid
Beispiel 205		N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester

Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 206		Benzoessäure 2-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester
Beispiel 207		N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester
Beispiel 208		4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid
Beispiel 209		5-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester
Beispiel 210		4-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester
Beispiel 211		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 212		N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester
Beispiel 213		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid
Beispiel 214		N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester
Beispiel 215		Essigsäure 1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 216		Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 217		N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid
Beispiel 218		Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester
Beispiel 219		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid

Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 220		4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid
Beispiel 221		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 222		4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 223		4-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 224		N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester
Beispiel 225		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 226		4-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester
Beispiel 227		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid
Beispiel 228		Benzoessäure 2-[2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl]-phenyl ester
Beispiel 229		4-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester
Beispiel 230		Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester
Beispiel 231		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acrylamid
Beispiel 232		N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid
Beispiel 233		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid

Verbindung	Eingesetzte Säure	Name
Beispiel 234		3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid

**[0060]** Einige Beispielverbindungen wurden in größerem Maßstab synthetisiert.

Beispiel 235: 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer

**[0061]** Ein cis/trans-Gemisch von N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexan-1,4-diamin (800 mg) wurde mit 540 µl Triethylamin (1,05 Moläquivalente) und katalytischen Mengen DMAP (ca. 15 mg) in 20 ml Dichlormethan vorgelegt, bei -20 °C 790 mg (3-Chlorphenoxy)acetylchlorid (1,05 Moläquivalente) zugetropft und das Gemisch über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch mit einmolarer Natronlauge alkalisch gestellt (pH > 10), mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (1,53 g) wurde an Kieselgel (3,0 × 17 cm) mit 100 ml Diethylether gefolgt von 500 ml Diethylether/Methanol (V:V = 2:1) chromatographiert. Es wurden 346 mg des polaren Diastereoisomeren von 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid erhalten, die in 5 ml 2-Butanon und 5 ml Ethylacetat gelöst durch Zugabe von 16 µl Wasser und 110 µl Chlortrimethylsilan in das korrespondierende Hydrochlorid überführt wurden (322 mg weißer Feststoff, Smp. 220 °C).

Beispiel 236: 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer

**[0062]** Wie für Beispiel 235 beschrieben wurden auch 356 mg des unpolaren Diastereoisomeren von 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid erhalten, die in 5 ml 2-Butanon und 10 ml Ethylacetat gelöst durch Zugabe von 17 µl Wasser und 117 µl Chlortrimethylsilan in das korrespondierende Hydrochlorid überführt wurden (338 mg weißer Feststoff, Smp. 223-224,5 °C).

Beispiel 237: N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer

**[0063]** Wie für Beispiel 235 beschrieben wurde ein cis/trans-Gemisch von N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexan-1,4-diamin (800 mg) mit 0,95 mg 4-Phenoxybutyrylchlorid umgesetzt und das Rohprodukt (1,48 g) analog isoliert. Durch Chromatographie an Kieselgel (3,0 × 19 cm) mit 100 ml Diethylether gefolgt von 400 ml Diethylether/-Methanol (V:V = 2:1) wurden 450 mg des polaren Diastereoisomers von N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid erhalten, die in 5 ml 2-Butanon und 5 ml Ethylacetat gelöst durch Zugabe von 21,3 µl Wasser und 150 µl Chlortrimethylsilan in das korrespondierende Hydrochlorid überführt wurden (420 mg weißer Feststoff, Smp. 191-192 °C).

Beispiel 238: N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer

**[0064]** Wie für Beispiel 237 beschrieben wurden auch 575 mg des unpolaren Diastereoisomeren von N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid erhalten, die in 5 ml 2-Butanon und 5 ml Ethylacetat gelöst durch Zugabe von 27,2 µl Wasser und 190 µl Chlortrimethylsilan in das korrespondierende Hydrochlorid überführt wurden (530 mg weißer Feststoff, Smp. 194-197 °C).

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Messung der ORL1-Bindung

**[0065]** Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit <sup>3</sup>H-Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von <sup>3</sup>H-Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM.

**[0066]** Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200 µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub> und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei RT und anschließende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als nanomolarer K<sub>i</sub>-Wert in oder % Inhibition bei c=1 µM angegeben.

#### Messung der µ-Bindung

**[0067]** Die Rezeptoraffinität zum humanen µ-Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 µg Protein pro 250 µl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen µ-Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [<sup>3</sup>H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 µl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde zusätzlich 25 µmol/l Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β-Counter (Microbeta-Trilux, Firma Perkin Elmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wurde die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen µ-Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 µmol/l bestimmt und als prozentuale Hemmung (%Hemmung) der spezifischen Bindung angegeben. Teilweise wurden ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I IC<sub>50</sub> Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden Ki-Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

#### Messung der Serotonin-Wiederaufnahme

**[0068]** Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P<sub>2</sub>“-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird. Für den 5HT-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus der Medulla + Pons-Region von männlichen Rattengehirnen isoliert.

**[0069]** Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilfert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

#### Messung der Noradrenalin-Wiederaufnahme

**[0070]** Um diese in vitro Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P<sub>2</sub>“-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird. Für den NA-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus dem Hypothalamus männlicher Rattengehirne isoliert.

**[0071]** Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilfert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

**[0072]** Beispielhaft wurden die folgenden Bindungsdaten bestimmt:

<b>Verbindung</b>	<b><math>\mu</math>-Opiat-Rezeptor [1<math>\mu</math>M], % Hemmung</b>
<b>Beispiel 1</b>	106
<b>Beispiel 2</b>	104
<b>Beispiel 3</b>	101
<b>Beispiel 4</b>	100
<b>Beispiel 5</b>	100
<b>Beispiel 6</b>	99
<b>Beispiel 7</b>	98
<b>Beispiel 8</b>	98
<b>Beispiel 9</b>	98
<b>Beispiel 10</b>	97
<b>Beispiel 11</b>	97

<b>Verbindung</b>	<b><math>\mu</math>-Opiat-Rezeptor [1<math>\mu</math>M], % Hemmung</b>
<b>Beispiel 12</b>	97
<b>Beispiel 13</b>	96
<b>Beispiel 14</b>	96
<b>Beispiel 15</b>	96
<b>Beispiel 16</b>	96
<b>Beispiel 17</b>	95
<b>Beispiel 18</b>	95
<b>Beispiel 19</b>	95
<b>Beispiel 20</b>	94
<b>Beispiel 21</b>	94
<b>Beispiel 22</b>	93

Verbindung	$\mu$ -Opiat-Rezeptor [1 $\mu$ M], % Hemmung
Beispiel 23	93
Beispiel 24	92
Beispiel 25	91
Beispiel 26	91
Beispiel 27	90
Beispiel 28	89
Beispiel 29	89
Beispiel 30	89
Beispiel 31	89
Beispiel 32	86
Beispiel 33	86
Beispiel 34	85
Beispiel 35	85
Beispiel 36	85
Beispiel 37	84
Beispiel 38	84
Beispiel 39	84
Beispiel 40	82
Beispiel 41	82
Beispiel 42	82
Beispiel 43	82
Beispiel 44	81
Beispiel 45	81
Beispiel 46	80
Beispiel 47	80
Beispiel 48	80
Beispiel 49	79
Beispiel 50	79
Beispiel 51	79
Beispiel 52	79
Beispiel 53	77
Beispiel 54	77
Beispiel 55	77
Beispiel 56	77
Beispiel 57	77
Beispiel 58	76
Beispiel 59	76
Beispiel 60	76
Beispiel 61	75
Beispiel 62	74
Beispiel 63	73
Beispiel 64	73
Beispiel 65	73
Beispiel 66	73
Beispiel 67	71
Beispiel 68	71
Beispiel 69	71
Beispiel 70	71
Beispiel 71	70

Verbindung	$\mu$ -Opiat-Rezeptor [1 $\mu$ M], % Hemmung
Beispiel 72	69
Beispiel 73	69
Beispiel 74	69
Beispiel 75	69
Beispiel 76	69
Beispiel 77	68
Beispiel 78	68
Beispiel 79	67
Beispiel 80	67
Beispiel 81	66
Beispiel 82	66
Beispiel 83	65
Beispiel 84	65
Beispiel 85	64
Beispiel 86	64
Beispiel 87	64
Beispiel 88	63
Beispiel 89	63
Beispiel 90	63
Beispiel 91	63
Beispiel 92	63
Beispiel 93	61
Beispiel 94	61
Beispiel 95	61
Beispiel 96	61
Beispiel 97	58
Beispiel 98	57
Beispiel 99	57
Beispiel 100	57
Beispiel 101	57
Beispiel 102	56
Beispiel 103	56
Beispiel 104	56
Beispiel 105	56
Beispiel 106	55
Beispiel 107	55
Beispiel 108	55
Beispiel 109	55
Beispiel 110	55
Beispiel 111	54
Beispiel 112	54
Beispiel 113	52
Beispiel 114	52
Beispiel 115	52
Beispiel 116	51
Beispiel 117	51
Beispiel 118	51
Beispiel 119	50
Beispiel 120	49

Verbindung	$\mu$ -Opiat-Rezeptor [1 $\mu$ M], % Hemmung
Beispiel 121	49
Beispiel 122	49
Beispiel 123	49
Beispiel 124	48
Beispiel 125	48
Beispiel 126	48
Beispiel 127	47
Beispiel 128	47
Beispiel 129	47
Beispiel 130	46
Beispiel 131	45
Beispiel 132	45
Beispiel 133	45
Beispiel 134	44
Beispiel 135	44
Beispiel 136	44
Beispiel 137	44
Beispiel 138	44
Beispiel 139	43
Beispiel 140	43
Beispiel 141	43
Beispiel 142	42
Beispiel 143	41
Beispiel 144	41
Beispiel 145	41
Beispiel 146	41
Beispiel 235	68
Beispiel 236	100
Beispiel 237	71
Beispiel 238	100

Verbindung	ORL1 [1 $\mu$ M], % Hemmung
Beispiel 1	44
Beispiel 3	64
Beispiel 4	78
Beispiel 6	93

Verbindung	ORL1 [1 $\mu$ M], % Hemmung
Beispiel 7	84
Beispiel 8	88
Beispiel 9	60
Beispiel 10	62
Beispiel 11	82
Beispiel 12	97
Beispiel 17	96
Beispiel 19	99
Beispiel 20	93
Beispiel 23	91
Beispiel 25	70
Beispiel 26	63
Beispiel 44	56
Beispiel 53	50
Beispiel 65	43
Beispiel 78	52
Beispiel 235	46
Beispiel 236	99
Beispiel 237	39
Beispiel 238	99

Beispiel	5HT-Uptake [10 $\mu$ M], %Hemmung
236	97
237	78
238	98

Beispiel	NA-Uptake [10 $\mu$ M], %Hemmung
235	40
236	87
237	56
238	77

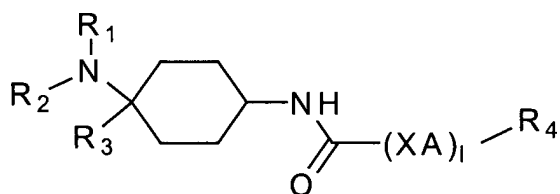
5

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats

[0073] 38 g eines der erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate, hier Beispiel 1, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

### Patentansprüche

1. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate-Derivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

$R^1$  und  $R^2$ , unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  stehen,

wobei  $R^{10}$  H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(O)Phenyl, C(O)Heteroaryl, C(O) $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

$R^3$  für  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über  $C_{1-3}$ -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

X für  $(CR^5R^6)_n$ ; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, jeweils auch verbrückt über eine  $C_{1-3}$ -Alkylkette, die substituiert sein kann, steht; mit  $n = 0, 1, 2, 3, 4$

A für NH, ON, wobei in diesem Fall die Bindung zwischen N und  $R^4$  eine Doppelbindung ist, O oder S steht,

I für 1 oder 2 steht;

$R^4$  für  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet,

$R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für H,  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert stehen,

mit der Maßgabe, dass X nicht Heteroaryl bedeutet, wenn I für 1 und gleichzeitig A für O oder S steht,

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 oder Kationen.

2. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  zusammen einen Ring bilden und  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  bedeuten,

3. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für  $CH_3$  oder H stehen, wobei  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig H bedeuten, oder  $R^1$  und  $R^2$  für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $(CH_2)_4$  oder  $(CH_2)_5$  stehen.

4. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^3$  für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte  $C_{1-2}$ -Alkyl-Gruppe gebundenen  $C_{5-6}$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, je-

weils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht; insbesondere

R<sup>3</sup> Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C<sub>1-2</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

5. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>3</sup> für Phenyl, Phenethyl, Thiophenyl, Pyridyl oder Benzyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, steht, besonders bevorzugt für Phenyl, Thiophenyl, 4-Chlorbenzyl, Benzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Fluorbenzyl, 2-Fluorbenzyl oder Phenethyl.

6. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> für C<sub>1-5</sub>-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furanyl, Isothiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Triazinyl, Pyrazoyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Isochinolinyl, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolinyl, Carbazol, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte substituierte oder unsubstituierte C<sub>1-2</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht, insbesondere

R<sup>4</sup> für C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furanyl, Pyrazolyl, Benzofuranyl, Isochinolinyl, Benzothiazol, Benzotriazol, Chinolinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, C(O)Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

7. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> für Phenyl, C(O)Phenyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt Benzyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Indolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

8. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass X für (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>n</sub>, Phenyl, Pyridyl, Naphthyl, Thiophenyl, Furyl, Pyrimidinyl oder Indolyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, jeweils auch verbrückt über eine C<sub>1-3</sub>-Alkylkette, die substituiert sein kann, steht; mit n = 0, 1, 2, 3, 4 und R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert stehen,

9. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass X für Vinylbenzyl, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, Phenethyl, Phenyl, Benzyl oder Pyridyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

10. Substituierte Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-9 aus der Gruppe  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoyl)-phenyl-methyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-benzyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester

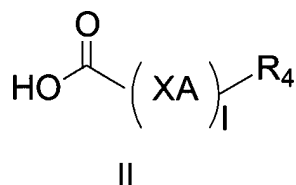
Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyle]-benzyl ester  
 2-Benzylsulfanyl-N-(4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-acetamid  
 Benzoessäure 2-[4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyle]-benzyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-Dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyle)-benzyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyle]-butyric acid methyl ester  
 Benzoessäure 2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyle]-benzyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluorphenyl)-cyclohexyl]-amid  
 Benzoessäure 2-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyle]-benzyl ester  
 4-{1-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyle]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-chlor-phenoxy)-2-methylpropionamid  
 2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylpropionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 2-(2-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylpropionamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzyloxy-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexylcarbamoyle]-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyle]-phenyl-methyl ester  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzyloxy-N-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(3-chlor-phenoxy)-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-thiophen-2-yl-cyclohexylcarbamoyle)-methyl ester  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-Fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 Benzoessäure 2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyle)-benzyl ester  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyle]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 Essigsäure (4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyle)-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 2-Benzyloxy-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 2-Benzyloxy-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 2-Benzylsulfanyl-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 4-{1-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyle]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid

2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure (4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoil)-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 4-{1-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methyl-ethoxy}-benzamid  
 Benzoessäure 2-[2-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoil)-ethyl]-phenyl ester  
 Essigsäure (4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-phenyl-methyl ester  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-methoxy-phenoxy)-5-nitrobenzamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenylamino-benzamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 2-(3-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-butyramid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butyramid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acetamid  
 Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-butyramid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-butyramid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid  
 2-Benzyloxy-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexylcarbamoil)-benzyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-propionamid  
 4-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil)-butyric acid methyl ester  
 2-(4-Chlor-phenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acetamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 Essigsäure [4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoil]-methyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-4-phenoxy-butyramid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 Benzoessäure 2-{2-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-ethyl}-phenyl ester  
 Benzoessäure 2-[2-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoil)-ethyl]-phenyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-phenoxy-nicotinamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoil]-phenyl-methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-(4-chlor-2-methyl-phenoxy)-butyramid

N-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 Benzoessäure 2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 4-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Benzoessäure 2-[2-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl]-phenyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester  
 Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester  
 Benzoessäure 2-{2-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-acetamid  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methylethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminooxypropionamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure ethyl ester  
 4-Phenoxy-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-butyramid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethyl ester  
 5-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-3-methoxy-propionamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-4-phenoxy-butylamid  
 5-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methylsulfanyl-acetamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure ethyl ester  
 5-(2,5-Dimethyl-phenoxy)-2,2-dimethyl-pimelinsäure (4-azepan-1-yl-4-benzylcyclohexyl)-amid  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-phenoxy-propionamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-methoxy-acetamid  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-butylamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-methylsulfanyl-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-4-phenoxy-butylamid  
 Essigsäure-1-[4-(2-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methyl-ethyl ester  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-4-chlor-benzamid  
 Essigsäure 1-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 3-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-acrylamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-acetamid  
 4-[4-Dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-3-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-acrylamid  
 N-(4-Benzyl-4-dimethylamino-cyclohexyl)-2-methoxy-acetamid  
 Essigsäure (4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-methyl ester  
 4-(4-Chlor-2-methyl-phenoxy)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-butylamid  
 N-(4-Azepan-1-yl-4-benzyl-cyclohexyl)-2-(4-chlor-phenoxy)-acetamid  
 2-Phenylamino-N-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-benzamid  
 N-(2-{4-[1-(4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-1-methyl-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-4-chlor-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester

Essigsäure [4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 Essigsäure [4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 4-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 Essigsäure [4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-methyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid  
 N-[4-(4-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-phenyl-4-piperidin-1-yl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethoxy}-phenyl)-ethyl)-benzamid  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-isopropylideneaminoxypropionamid  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-2-(5-trifluormethyl-pyridin-2-ylsulfanyl)-acetamid  
 N-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester  
 Benzoessäure 2-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-benzyl ester  
 N-[4-(3-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 4-Chlor-N-(2-{4-[1-methyl-1-(4-morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-ethoxy]-phenyl}-ethyl)-benzamid  
 5-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-pimelinsäure methyl ester  
 4-(4-Phenyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 N-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 N-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-bernsteinsäure methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 Essigsäure 1-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 N-(4-Benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexyl)-2-phenylamino-benzamid  
 Essigsäure 1-(4-benzyl-4-piperidin-1-yl-cyclohexylcarbamoyl)-ethyl ester  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-(3-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 4-Chlor-N-[2-(4-{1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-1-methylethoxy}-phenyl)-ethyl]-benzamid  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(4-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(3-methyl-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 N-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexyl)-bernsteinsäure methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 4-[4-Dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-butyric acid methyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 Benzoessäure 2-{2-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl}-phenyl ester  
 4-(4-Morpholin-4-yl-4-phenyl-cyclohexylcarbamoyl)-butyric acid methyl ester  
 Essigsäure 1-[4-dimethylamino-4-(3-fluor-benzyl)-cyclohexylcarbamoyl]-ethyl ester  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-(4-dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexyl)-acrylamid  
 N-[4-(2-Chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-2-ethoxy-acetamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-(4-chlor-benzyl)-4-dimethylamino-cyclohexyl]-acrylamid  
 3-(4-Benzyl-3-methoxy-phenyl)-N-[4-dimethylamino-4-(2-fluor-benzyl)-cyclohexyl]-acrylamid  
 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer  
 2-(3-Chlorphenoxy)-N-(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)acetamid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, polares Diastereoisomer  
 N-(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)-4-phenoxybutyramid Hydrochlorid, unpolares Diastereoisomer  
 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 oder Kationen.

11. Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivaten gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass substituierte Cyclohexan-1,4-diamine mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel II



unter Zugabe von Kupplungsreagenzien oder durch Aktivierung der Carbonsäurekomponente, insbesondere durch Herstellung des Säurechlorids, verknüpft werden.

12. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

13. Verwendung eines substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

14. Verwendung eines substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, Katalapsie, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Co-administration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen