



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 13 084 T2** 2007.01.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 389 212 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 13 084.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE02/00726**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 723 011.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/083689**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **24.10.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **12.07.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.01.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 498/08** (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0101329 12.04.2001 SE

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**HOVDAL, Christina, S-431 83 Mölndal, SE;
LUNDGREN, Anna, S-431 83 Mölndal, SE**

(54) Bezeichnung: **3,7-DIAZABICYCLOc3.3.1Ü-FORMULIERUNGEN ALS ANTIARRHYTHMIKA**

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

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

Beschreibung

[0001] Die folgende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Formulierungen, die die Zuführung bestimmter Arzneistoffe vorsehen, die bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen geeignet sind.

Stand der Technik

[0002] Es ist häufig wünschenswert, pharmazeutisch aktive Verbindungen zur sofortigen Freisetzung nach oraler und/oder parenteraler Verabreichung im Hinblick darauf, eine ausreichende Konzentration an Arzneistoff im Plasma im zeitlichen Rahmen, der zur Erzeugung einer gewünschten therapeutischen Reaktion erforderlich ist, bereitzustellen, zu formulieren.

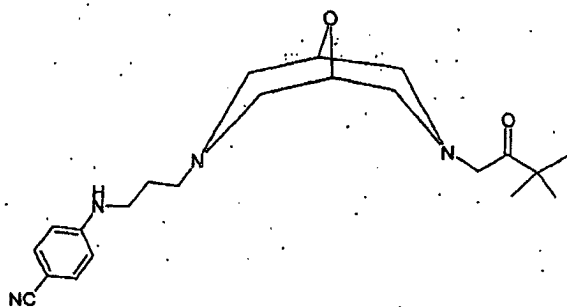
[0003] Dabei kann eine sofortige Freisetzung besonders in denjenigen Fällen wünschenswert sein, bei denen beispielsweise eine schnelle therapeutische Reaktion erforderlich ist (z.B. bei der Behandlung akuter Probleme), oder im Fall einer parenteralen Verabreichung, wenn durch die perorale Zuführung an den Magen-Darm-Trakt keine ausreichende systemische Aufnahme innerhalb des benötigten zeitlichen Rahmens bereitgestellt werden kann.

[0004] Im Fall der Behandlung oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen können Formulierungen mit sofortiger Freisetzung notwendig sein, um sicherzustellen, daß eine ausreichende Menge an Arzneistoff im Plasma in einem relativ kurzen Zeitraum bereitgestellt wird, um beispielsweise die schnelle Umwandlung eines Vorhofflimmerns (atrial fibrillation (AF)) in einen Sinusrhythmus oder die Verhinderung eines Rückfalls in AF bei anfälligen Patienten zu ermöglichen.

[0005] Formulierungen mit sofortiger Freisetzung sind auch typischerweise einfacher zu entwickeln als Formulierungen mit modifizierter Freisetzung und können auch für mehr Flexibilität in Verbindung mit der Variierung der Dosen, die an Patienten zu verabreichen sind, sorgen.

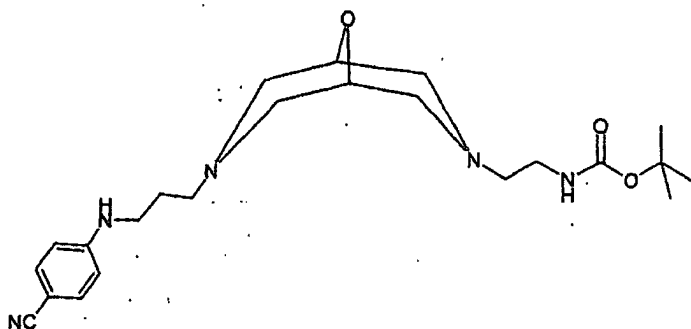
[0006] Aus der internationalen Patentanmeldung WO 01/28992 ist eine Reihe von Oxabispidinverbindungen bekannt, einschließlich:

(a) 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril:



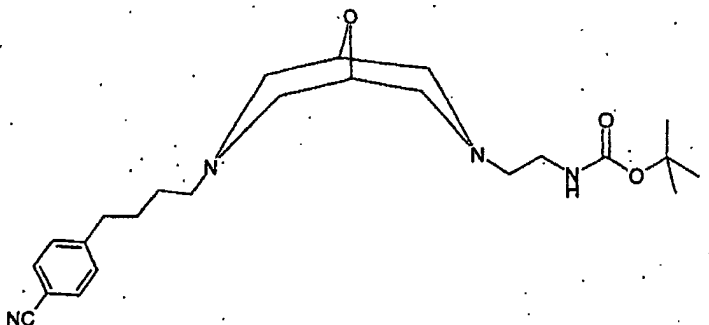
wobei diese Verbindung im folgenden als Compound A bezeichnet wird. Compound A ist spezifisch in der WO 01/28992 sowohl in Form der freien Base als auch in Form eines Benzolsulfonatsalzes offenbart;

(b) tert.-Butyl-2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamat:



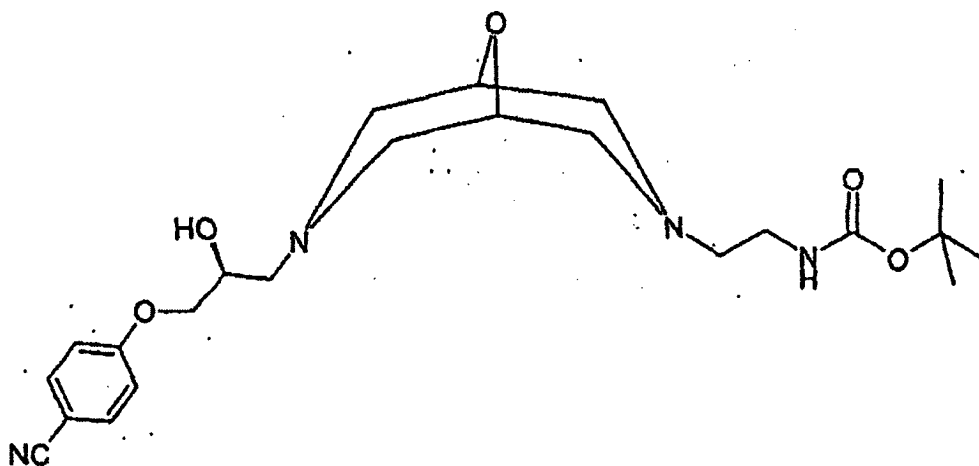
in Form der freien Base, wobei diese Verbindung im folgenden als Compound B bezeichnet wird;

(c) tert.-Butyl-2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat:



in Form der freien Base, wobei diese Verbindung im folgenden als Compound C bezeichnet wird; und

(d) tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethylcarbammat:



in Form der freien Base, wobei diese Verbindung im folgenden als Compound D bezeichnet wird.

[0007] Die Verbindungen der internationalen Patentanmeldung WO 01/28992 werden als geeignet bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen bezeichnet.

[0008] Zwar werden in der WO 01/28992 allgemeine Angaben im Zusammenhang damit gemacht, wie die darin offenbarten Verbindungen formuliert und anschließend an Patienten verabreicht werden können, doch werden weder pharmazeutische Formulierungen mit sofortiger Freisetzung, einschließlich insbesondere Compound A, B, C oder D, noch Salze einer dieser Verbindungen erwähnt.

[0009] Es hat sich nun herausgestellt, daß es vorteilhaft sein kann, Compound A, Compound B, Compound C und Compound D sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon in einer Dosierungsform mit sofortiger Freisetzung bereitzustellen.

[0010] Ferner hat sich herausgestellt, daß, wie nachfolgend beschrieben, Compounds A, B, C und D sowie Salze davon gleich als pharmazeutische Formulierungen formuliert werden können, die lagerstabil sowie leicht zu verabreichen sein können, beispielsweise zur oralen und parenteralen Verabreichung.

Offenbarung der Erfindung

[0011] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird eine pharmazeutische Formulierung mit sofortiger Freisetzung bereitgestellt, umfassend:

(a) als wirksamen Inhaltsstoff Compound A, Compound B, Compound C oder Compound D oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer dieser Verbindungen; sowie

(b) ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungs- oder Trägermittel,

wobei diese Formulierungen im folgenden als "die erfindungsgemäßen Formulierungen" bezeichnet werden.

[0012] Dem Fachmann ist klar ersichtlich, daß der Begriff pharmazeutische Formulierung "mit sofortiger Freisetzung" alle Formulierungen umfaßt, bei denen der Beginn und/oder die Geschwindigkeit der Freisetzung, und/oder Absorption, des Arzneistoffs weder spürbar noch bewußt durch galenische Manipulierungen verzögert wird. Im vorliegenden Fall kann für die sofortige Freisetzung in Form eines entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittels gesorgt werden, wobei dieses den Beginn und/oder die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung/-absorption nicht in einem wahrnehmbaren Ausmaß verlängert. Somit ist dem Fachmann ersichtlich, daß der Begriff Formulierungen ausschließt, die an eine vorgesehene "modifizierte" oder "kontrollierte" Freisetzung, einschließlich einer "kontinuierlichen", "verlängerten", "ausgedehnten" oder "verzögerten" Freisetzung, von Arzneistoff angepaßt sind.

[0013] In diesem Zusammenhang kann der Begriff "Freisetzung" so verstanden werden, daß er die Bereitstellung (oder Präsentation) von Arzneistoff aus der Formulierung an den Magen-Darm-Trakt, an Körpergewebe und/oder in den systemischen Kreislauf einschließt.

[0014] Somit können erfindungsgemäße Formulierungen wenigstens 70% (z.B. 80%) wirksamen Inhaltsstoff innerhalb von 4 Stunden, wie beispielsweise innerhalb von 3 Stunden, vorzugsweise 2 Stunden, besonders bevorzugt innerhalb von 1,5 Stunden und vor allem innerhalb 1 Stunde (wie z.B. innerhalb von 30 Minuten), der Verabreichung, gleichgültig ob diese oral oder parenteral erfolgt, freisetzen.

[0015] Die erfindungsgemäßen Formulierungen können nach verschiedenen, dem Fachmann bekannten Techniken, wie sie beispielsweise von M.E. Aulton in "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design" (1988) (Churchill Livingstone) beschrieben sind, formuliert werden.

[0016] Erfindungsgemäße Formulierungen können für die perorale Verabreichung, beispielsweise in Form von Tabletten oder Kapseln mit sofortiger Freisetzung, oder als flüssige Dosierungsformen, die den wirksamen Inhaltsstoff enthalten, geeignet sein oder nach Standardtechniken angepaßt werden, so daß sie für die genannte Verabreichung geeignet sind, wobei beide Formulierungsarten dem Fachmann allgemein bekannt und nach im Fachgebiet bekannten Techniken hergestellt werden können (siehe unten).

[0017] Geeignete Verdünnungs-/Trägermittel (die auch als "Füllmittel" bezeichnet werden können) zur Verwendung in peroralen erfindungsgemäßen Formulierungen, beispielsweise denen in Form von Tabletten mit sofortiger Freisetzung, umfassen monobasisches Calciumphosphat, dibasisches Calciumphosphat (einschließlich dibasischem Calciumphosphat-Dihydrat und dibasischem Calciumphosphat-Anhydrat), tribasischem Calciumphosphat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Mannit, Sorbit, Stärke (Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke), Glucose, Calciumlactat, Calciumcarbonat und dergleichen. Zu bevorzugten Verdünnungs-/Trägermitteln gehören dibasisches Calciumphosphat und mikrokristalline Cellulose.

[0018] Erfindungsgemäße Formulierungen, beispielsweise in Form von Tabletten mit sofortiger Freisetzung, können ferner einen oder mehrere zusätzliche Hilfsstoffe, die dem Fachmann für die Verwendung in solchen Formulierungen bekannt sind, umfassen, um die physikalischen und/oder chemischen Eigenschaften der Endzusammensetzung zu verbessern und/oder den Herstellungsprozeß zu erleichtern. Derartige Hilfsstoffe sind üblich bei der Formulierung von Formulierungen mit sofortiger Freisetzung zur peroralen Arzneistoffzuführung und umfassen einen oder mehrere der folgenden Stoffe: ein oder mehrere der folgenden Schmiermittel: Magnesiumstearat, Stearinsäure, Calciumstearat, Stearylalkohol oder vorzugsweise Natriumstearylfumarat und dergleichen; Gleitmittel, wie z.B. Talkum oder ein kolloidales Siliziumdioxid; ein oder mehrere der folgenden Bindemittel: Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose, ein Polyethylenglykol (PEG), ein Polyethylenoxid, eine Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mit niedrigem Molekulargewicht, eine Methylcellulose (MC) mit niedrigem Molekulargewicht, eine Hydroxypropylcellulose (HPC) mit niedrigem Molekulargewicht, eine Hydroxyethylcellulose (HEC) mit niedrigem Molekulargewicht, Stärke (Mais, Kartoffel, Reis), eine Natriumcarboxymethylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht und dergleichen (vorzugsweise Polyvinylpyrrolidon oder eine HPMC mit niedrigem Molekulargewicht); ein oder mehrere der folgenden Mittel zur pH-Kontrolle: organische Säuren (z.B. Zitronensäure und dergleichen) oder Alkalimetallsalze (z.B. Natriumsalze) davon, Oxide von Magnesium, ebenso wie Sulfate, Metabisulfate, Propionate und Sorbate von Alkali- und Erdalkalimetallen (z.B. Natrium, Calcium, Kalium und dergleichen); ein oder mehrere der folgenden Sprengmittel: Natriumstärkeglykolat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose, Stärke (Mais, Kartof-

fel, Reis), Alginat und dergleichen; ebenso wie weitere Hilfsstoffe, einschließlich Farbstoffen, Geschmacksstoffen, wie Tonizität modifizierenden Mitteln, Beschichtungsmitteln, Konservierungsstoffen usw.

[0019] Es können Kombinationen der oben angegebenen weiteren Hilfsstoffe eingesetzt werden. Ferner ist dem Fachmann ersichtlich, daß einige der oben erwähnten weiteren Hilfsstoffe, die in einer endgültigen oralen (z.B. Tablette) erfindungsgemäßen Formulierung mit sofortiger Freisetzung vorliegen können, mehr als eine der oben angegebenen Funktionen aufweisen können.

[0020] Alternativ können erfindungsgemäße Formulierungen für die parenterale Verabreichung geeignet sein oder vorzugsweise nach Standardtechniken so angepaßt werden, daß sie für diese Verabreichung geeignet sind. Dabei ist dem Fachmann ersichtlich, daß der Begriff "parenteral" alle Verabreichungsarten, die keine perorale Verabreichung an den Magen-Darm-Trakt beinhalten, umfaßt. Somit ist ersichtlich, daß der Begriff eine subkutane, intravenöse, intraarterielle, transdermale, intranasale, intrabukkale, intrakutane, intramuskuläre, "intralipomateous" (in das Fettgewebe), intraperitoneale, rektale, sublinguale, topikale Verabreichung, eine Verabreichung durch Inhalation oder über einen beliebigen anderen parenteralen Weg umfassen kann.

[0021] Zu geeigneten erfindungsgemäßen Formulierungen, die parenteral zu verabreichen sind, gehören diejenigen, in denen Compound A, Compound B, Compound C, Compound D oder pharmazeutisch annehmbare Salze von Compounds A, B, C und D zusammen mit einem wäßrigen Trägermittel, wie z.B. Wasser, präsentiert werden.

[0022] Ferner können wäßrige Trägermittel umfassende erfindungsgemäße Formulierungen einen oder mehrere, dem Fachmann zur Verwendung in wäßrigen parenteralen Formulierungen bekannte Hilfsstoffe umfassen, wie z.B. antimikrobielle Konservierungsstoffe; Mittel zum Einstellen der Tonizität (wie z.B. Natriumchlorid, Mannit, Glucose und dergleichen); Mittel zum Einstellen des pH-Werts (wie z.B. übliche anorganische Säuren und Basen, einschließlich Salzsäure, Natriumhydroxid und dergleichen); Mittel zur Kontrolle des pH-Werts (d.h. Puffer, wie z.B. Weinsäure, Essigsäure, Zitronensäure und dergleichen); Tenside (z.B. Solutol™); Cosolventien, die zur weiteren Solubilisierung des wirksamen Inhaltsstoffs dienen können (wie z.B. Ethanol, Polyethylenglykole, Hydroxypropyl-β-cyclodextrin und dergleichen); und/oder Antioxidationsmittel.

[0023] Die Menge an weiteren Hilfsstoffen, die in den peroralen und parenteralen erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzt werden können, hängt von vielen Faktoren ab, einschließlich der Beschaffenheit und Menge des enthaltenen wirksamen Inhaltsstoffs sowie der Menge an enthaltenem Verdünnungs-/Trägermittel (wäßrigem Lösungsmittel oder sonstigen), doch kann mit denjenigen Mengen übereinstimmen, die typischerweise in im Fachgebiet bekannten pharmazeutischen Formulierungen mit sofortiger Freisetzung eingesetzt werden, und/oder kann routinemäßig vom Fachmann bestimmt werden.

[0024] Erfindungsgemäße Formulierungen, die beispielsweise für die parenterale Verabreichung geeignet sein können, können in Form von Suspensionen des wirksamen Inhaltsstoffs in Assoziation mit einem wäßrigen Lösungsmittel oder, stärker bevorzugt und vor allem, wenn die Formulierung parenteral (insbesondere intravenös) verabreicht werden soll, wäßrigen Lösungen (d.h. Lösungen von Wirkstoff unter Einschluß von Wasser als Lösungsmittel) bereitgestellt werden. In diesem Zusammenhang ist ersichtlich, daß der Begriff "wäßrige Lösung" Formulierungen umfassen kann, in denen wenigstens 99% des wirksamen Inhaltsstoffs oberhalb von 5°C und bei Umgebungsdruck in Lösung vorliegt, wobei der Begriff "Suspension" entsprechend aufzufassen sein sollte (d.h. unter derartigen Bedingungen befindet sich mehr als 1% des wirksamen Inhaltsstoffs nicht in Lösung).

[0025] Zu den zu nennenden erfindungsgemäßen Formulierungen gehören diejenigen, bei denen, wenn die Formulierung Compound A, Compound A, para-Toluolsulfonsäuresalz, Compound A, Benzolsulfonsäuresalz, sowie ein wäßriges Trägermittel umfaßt, wobei die Formulierung entweder keine zusätzlichen Hilfsmittel, wie oben definiert, oder Ethanol als einziges zusätzliches Hilfsmittel umfaßt, die Formulierung in diesem Fall in Form einer Suspension des wirksamen Inhaltsstoffs im Trägermittel, wie oben definiert, vorliegt.

[0026] Zu den zu nennenden erfindungsgemäßen Formulierungen gehören diejenigen, bei denen, wenn die Formulierung Compound A oder Compound A, Benzolsulfonsäuresalz, ein wäßriges Trägermittel sowie Ethanol als einzigen zusätzlichen Hilfsstoff umfaßt, der Ethanolgehalt in diesem Fall nicht mehr als 10% (w/w) des Gehalts des Trägermittels beträgt.

[0027] Zu den zu nennenden erfindungsgemäßen Formulierungen gehören diejenigen, bei denen, wenn die Formulierung Compound A, Benzolsulfonsäuresalz, sowie ein wäßriges Trägermittel umfaßt, der Wasserge-

halt dieses Trägermittels in diesem Fall mindestens 90% (w/w) beträgt.

[0028] Wird der wirksame Inhaltsstoff in Form eines Salzes bereitgestellt, so sind Säureadditionssalze bevorzugt. Zu geeigneten anorganischen Salzen, die bei der Herstellung solcher Salze eingesetzt werden können, gehören Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Zu geeigneten organischen Säuren, die eingesetzt werden können, gehören niedere Alkylsulfonsäuren (wie z.B. Benzolsulfonsäure, eine Hydroxybenzolsulfonsäure, eine Toluolsulfonsäure, eine Naphthalinsulfonsäure, eine Naphthalindisulfonsäure, eine Mesitylensulfonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure sowie 2-Hydroxyethansulfonsäure), Carbonsäuren (wie z.B. Asparaginsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Malonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Terephthalsäure, Hippursäure, 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, Pamoasäure und Hydroxybenzoesäure), Hydroxysäuren (wie z.B. Salicylsäure, Glykolsäure, Äpfelsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Milchsäure und Weinsäure) sowie Aminosäuren (wie z.B. L-Lysin oder L-Lysin-hydrochlorid, wie z.B. -monohydrochlorid). Dabei können 1- ebenso wie mehrwertige Säuren verwendet werden.

[0029] Bevorzugte Säureadditionssalze von Compound A können aus 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, Benzoesäure, einer Hydroxybenzolsulfonsäure (z.B. para-Hydroxybenzolsulfonsäure), Benzolsulfonsäure, einer Toluolsulfonsäure (z.B. para-Toluolsulfonsäure), einer Naphthalinsulfonsäure (z.B. 1,5-Naphthalinsulfonsäure), einer Naphthalindisulfonsäure (z.B. einer 1,5-Naphthalindisulfonsäure) und einer Mesitylensulfonsäure (z.B. 2-Mesitylensulfonsäure) ebenso wie aus Methansulfonsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Hippursäure sowie Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, dargestellt werden.

[0030] Bevorzugte Säureadditionssalze von Compound C können aus Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Hippursäure sowie Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, dargestellt werden.

[0031] Bevorzugte Säureadditionssalze von Compound D können aus L-Lysin-monohydrochlorid, Pamoasäure und Terephthalsäure ebenso wie aus Methansulfonsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Hippursäure sowie Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Salzsäure und Bromwasserstoffsäure, dargestellt werden.

[0032] Damit ist dem Fachmann ersichtlich, daß einige der oben erwähnten Mittel zur pH-Kontrolle (Puffer) und zur pH-Einstellung auch zur Bereitstellung von Salzen von Compounds A, B, C und D eingesetzt werden können.

[0033] Zu bevorzugten erfindungsgemäßen Formulierungen gehören diejenigen, bei denen der aktive Inhaltsstoff wasserlöslich ist.

[0034] Der Begriff "wasserlöslich" schließt ein, daß die Löslichkeit des aktiven Inhaltsstoffs in wäßrigen Lösungen, beispielsweise in Wasser, mit und ohne Vorhandensein eines der oben erwähnten zusätzlichen Hilfsstoffe wenigstens 1 mg/ml, vorzugsweise wenigstens 2 mg/ml, besonders bevorzugt wenigstens 5 mg/ml und ganz besonders wenigstens 10 mg/ml, wie mit Standardtechniken gemessen, beträgt.

[0035] Somit gehören zu den insbesondere zu nennenden pharmazeutisch annehmbaren Salzen von Compounds A, B, C und D diejenigen von anorganischen und organischen Säuren, die bei Zusammengabe mit Compounds A, B, C oder D wasserlösliche Salze bilden können. Dabei ist dem Fachmann ersichtlich, daß die Wasserlöslichkeit von Salzen, die aus Säuren und Compound A, Compound B, Compound C bzw. Compound D dargestellt werden können, von den physikalischen oder chemischen Eigenschaften der Säure, einschließlich u.a. der Wasserlöslichkeit (der Säure selbst), Lipophilie des Gegenions und der Dissoziationskonstante der Säure, abhängen kann.

[0036] Compound A, Compound B, Compound C, Compound D sowie pharmazeutisch annehmbare Salze von Compounds A, B, C und D können über Routinetechniken der organischen Chemie, analog zu in der WO 01/28992 beschriebenen Techniken und/oder wie nachfolgend beschrieben hergestellt werden.

[0037] Erfindungsgemäße Formulierungen, wie beispielsweise Parenteralformulierungen, die Salze umfassen, können durch Zugabe eines Verdünnungs-/Trägermittels zum entsprechenden zuvor dargestellten Salz hergestellt werden. Dabei können Salze über einen Prozeß dargestellt werden, der die Zugabe einer entsprechenden Säure zu der entsprechenden Base (Compound A, Compound B, Compound C oder Compound D) beinhaltet. Die Säure und die Base können auf diese Weise zusammen umgesetzt werden, indem man bei-

spielsweise entweder die Säure oder die Base in Form einer Lösung in einem entsprechenden Lösungsmittel bereitstellt oder die Säure direkt zur Base (die sich gegebenenfalls in Lösung befindet) gibt und anschließend das Salz isoliert oder (gegebenenfalls) ein entsprechendes Lösungsmittel zugibt, um eine Lösung oder Suspension des Salzes (falls und wie erforderlich) bereitzustellen. Bei der Darstellung von Säureadditionssalzen können geeignete Lösungsmittelsysteme heterogen oder homogen sein und somit ein oder mehrere organische Lösungsmittel, wie etwa Essigsäurealkylester (z.B. lineare oder verzweigte Essigsäure-C₁₋₆-alkylester, wie z.B. Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester und Essigsäurebutylester), niedere (z.B. lineare oder verzweigte C₁₋₆-) Alkylalkohole (z. B. C₁₋₄-Alkylalkohole, wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol und Butanol), chlorinierte Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan), Ether (wie z.B. Diethylether), niedere aliphatische Alkane (z.B. Pentan, Heptan) und/oder vorzugsweise wäßrige Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, umfassen. Es können beliebige Gemische aus den oben erwähnten Lösungsmitteln verwendet werden.

[0038] Ferner wird ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung bereitgestellt, bei dem man Compound A, Compound B, Compound C, Compound D oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer dieser Verbindungen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittel in Assoziation bringt. Der Begriff "in Assoziation bringen mit" umfaßt beispielsweise die Zugabe eines Inhaltsstoffs zu dem zweiten Inhaltsstoff, gegebenenfalls mit manuellem und/oder mechanischem Mischen.

[0039] Erfindungsgemäße Formulierungen in Form von Tabletten zur sofortigen Freisetzung können hergestellt werden, indem man den aktiven Inhaltsstoff in Assoziation mit Verdünnungs-/Trägermittel unter Verwendung von Standardtechniken und Standardgeräten, die dem Fachmann bekannt sind, einschließlich Feucht- oder Trockengranulation, direktes Verpressen/Kompaktieren, Trocknen, Mahlen, Mischen, Tablettieren und Beschichten ebenso wie Kombinationen dieser Prozesse, wie sie beispielsweise nachfolgend beschrieben sind, bringt.

[0040] Bei parenteralen erfindungsgemäßen Formulierungen ist es bevorzugt, daß die erfindungsgemäßen Formulierungen, die den aktiven Inhaltsstoff in Form der freien Base umfassen, durch Zugabe von freier Base (Compound A, B, C oder D) zu einem entsprechenden Verdünnungs-/Trägermittel (z.B. wasserumfassendes Lösungsmittelsystem) hergestellt werden. Es ist bevorzugt, daß solche erfindungsgemäßen Formulierungen, die den aktiven Inhaltsstoff in Form eines Säureadditionssalzes umfassen, durch Zugabe von Säure (entweder direkt oder in Assoziation mit einem Verdünnungs-/Trägermittel, wie z.B. in Form einer Lösung (wie etwa einer wäßrigen Lösung) der entsprechenden Säure) zur Base (Compound A, Compound B, Compound C oder Compound D), die beispielsweise in Assoziation mit einem Verdünnungs-/Trägermittel, wie z.B. in Form einer Lösung (wie etwa einer wäßrigen Lösung) bereitgestellt werden kann, und gegebenenfalls und je nach Gegebenheit durch anschließende Zugabe von weiterem Verdünnungs-/Träger-/Lösungsmittel hergestellt werden.

[0041] Dem Fachmann ist ersichtlich, daß entsprechende zusätzliche Hilfsstoffe an einem geeigneten Punkt in der Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierung (d.h. bevor, während oder nachdem der aktive Inhaltsstoff mit Verdünnungs-/Trägermittel in Assoziation gebracht wird bzw. wurde) zugegeben werden können. So kann beispielsweise bei parenteralen erfindungsgemäßen Formulierungen in Form wäßriger Lösungen der pH-Wert des Gemischs aus Compound A, B, C oder D oder eines Salzes davon und Verdünnungs-/Trägermittel durch die Zugabe eines entsprechenden Puffers kontrolliert und/oder mit einem Mittel zum Einstellen des pH-Werts eingestellt werden; wie beispielsweise nachfolgend beschrieben.

[0042] Die erfindungsgemäßen Formulierungen umfassen vorzugsweise Compound D oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon oder Compound A oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon. Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Formulierungen umfassen Compound D in Form eines Methansulfonat-salzes, Tartratsalzes, Citratsalzes, Acetatsalzes oder in Form der freien Base.

[0043] Erfindungsgemäße Formulierungen (insbesondere solche, die für eine eventuelle parenterale Verabreichung geeignet sind) in Form einer Suspension oder insbesondere einer Lösung, wie z.B. einer wäßrigen Lösung, können in einer "Ready-To-Use"-Form (gebrauchsfertiger Form) bereitgestellt werden, was eine Form beinhaltet, die sich zur direkten Verabreichung an einen Patienten mit Hilfe eines geeigneten Dosierungsmittels eignet, ohne daß dabei eine weitere präparative oder formulative Arbeit notwendig ist.

[0044] Allerdings können derartige Formulierungen (d.h. solche in Form einer Suspension oder Lösung, insbesondere einer wäßrigen Lösung) auch in Form eines "Konzentrats" von aktivem Inhaltsstoff und Verdünnungs-/Trägermittel bereitgestellt werden. Formulierungen in dieser Form, die nachfolgend als "konzentrierte erfindungsgemäße Formulierungen" oder "Konzentrate" bezeichnet werden, können somit bei der Herstellung einer entsprechenden erfindungsgemäßen Formulierung, die sich z.B. zur parenteralen Verabreichung eignet,

durch Zugabe von weiterem Verdünnungs-/Trägermittel (und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe) vor der Verabreichung an einen Patienten eingesetzt werden. So können beispielsweise wäßrige Konzentrate, insbesondere zur Verwendung in parenteralen Formulierungen, vor der Verabreichung in einer für die Rekonstitution und/oder Verdünnung (z.B. durch Zugabe von Wasser, physiologischer Kochsalzlösung, Glucoselösung oder einer anderen geeigneten Lösung) fertigen Form hergestellt werden.

[0045] Konzentrierte erfindungsgemäße Formulierungen können direkt hergestellt werden, indem man Verdünnungs- oder Trägermittel (und gegebenenfalls zusätzliche Hilfsstoffe) mit dem aktiven Inhaltsstoff wie oben beschrieben in Assoziation bringt. Konzentrate können auch durch Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung in Form beispielsweise einer wäßrigen Lösung, wie oben beschrieben, die zusätzliche Hilfsstoffe enthalten kann, und anschließende Abtrennung des pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittels (z.B. Lösungsmittels, wie z.B. wäßrigen Lösungsmittels) hergestellt werden. Lösungsmittel können über verschiedene, dem Fachmann bekannte Techniken abgetrennt werden, beispielsweise Eindampfen (unter vermindertem Druck oder sonstwie). Somit können erfindungsgemäße Formulierungen (z.B. Parenteralformulierungen) in gebrauchsfertiger Form auch durch Zugabe von Verdünnungs- oder Trägermittel (und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen) zu einer konzentrierten erfindungsgemäßen Formulierung bereitgestellt werden.

[0046] Die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel in einer oralen erfindungsgemäßen Formulierung (z.B. Tablette zur sofortigen Freisetzung) hängt von vielen Faktoren ab, wie z.B. der Beschaffenheit und Menge des eingesetzten aktiven Inhaltsstoffs sowie der Beschaffenheit und Menge aller anderen Bestandteile (z.B. weiterer Hilfsstoffe), die in der Formulierung vorhanden sind, liegt jedoch typischerweise bei bis zu 40% (w/w), vorzugsweise bis zu 30%, stärker bevorzugt bis zu 20% und insbesondere bis zu 10% (w/w) der endgültigen Zusammensetzung. Die Menge an zusätzlichen Hilfsstoffen in einer derartigen oralen erfindungsgemäßen Formulierung hängt ebenso von Faktoren, wie z.B. der Beschaffenheit und Menge des eingesetzten aktiven Inhaltsstoffs, ebenso wie der Beschaffenheit und Menge aller anderen Bestandteile (z.B. Verdünnungs-/Trägermittel und/oder weiterer anderer Hilfsstoffe), die in der Formulierung vorhanden sind, ab, liegt jedoch für Schmier- und Gleitmittel typischerweise bei bis zu 5% (w/w) und bei Binde- und Sprengmitteln typischerweise bei bis zu 10% (w/w) der endgültigen Zusammensetzung.

[0047] Die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel in einer parenteralen erfindungsgemäßen "Ready-To-Use"-Formulierung, wie sie oben definiert ist, hängt von vielen Faktoren ab, wie beispielsweise der Beschaffenheit und Menge des eingesetzten aktiven Inhaltsstoffs sowie der Beschaffenheit und Menge aller weiteren Bestandteile (z.B. weiterer Hilfsstoffe), die in der Formulierung vorhanden sind, liegt jedoch typischerweise bei wenigstens 50% (w/w) der endgültigen Zusammensetzung. In konzentrierten erfindungsgemäßen Formulierungen beträgt die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel typischerweise wenigstens 10% (w/w) des Konzentrats. (Allerdings sollte hier angemerkt werden, daß diese niedrigeren Grenzwerte für Verdünnungs-/Trägermittelgehalt zwar typisch sind, diese jedoch nicht immer anwendbar sind, beispielsweise in Fällen, in denen die Löslichkeit von aktivem Inhaltsstoff in dem jeweiligen Verdünnungs-/Trägermittel besonders hoch ist.) Aktiven Inhaltsstoff enthaltende Zusammensetzungen können auch in fester Form, die sich zur Verwendung bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung (z.B. einer Lösung, wie z.B. einer wäßrigen Lösung, beispielsweise zur parenteralen Verabreichung) ex tempore eignet, bereitgestellt werden.

[0048] Derartige Zusammensetzungen können in Form eines Feststoffs vorliegen, der den aktiven Inhaltsstoff, gegebenenfalls in Gegenwart eines oder mehrerer weiterer Hilfsstoffe, wie oben definiert, und gegebenenfalls bis zu 10% (w/w) eines Verdünnungs- und/oder Trägermittels, wie oben definiert, umfaßt, wobei die Zusammensetzungen nachfolgend als "die festen erfindungsgemäßen Zusammensetzungen" genannt werden.

[0049] Feste erfindungsgemäße Zusammensetzungen können durch Abtrennen des Verdünnungs-/Trägermittels (z.B. Lösungsmittels) von einer erfindungsgemäßen Formulierung oder einer konzentrierten erfindungsgemäßen Formulierung, die beispielsweise in Form einer Lösung, wie z.B. einer wäßrigen Lösung, vorliegen kann, hergestellt werden.

[0050] Somit wird ein Verfahren zur Bildung einer festen Zusammensetzung, die sich zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Formulierung (z.B. einer Lösung, wie z.B. einer wäßrigen Lösung) ex tempore eignet, bereitgestellt, bei dem man Verdünnungs-/Trägermittel (z.B. Lösungsmittel) von einer erfindungsgemäßen Formulierung oder einer konzentrierten erfindungsgemäßen Formulierung abtrennt.

[0051] Lösungsmittel kann dabei über verschiedene, dem Fachmann bekannte Techniken abgetrennt wer-

den, beispielsweise Eindampfen (unter vermindertem Druck oder sonstwie), Gefriertrocknen oder ein beliebiges (Trocknungs-)verfahren zur Abtrennung von Lösungsmittel, bei dem Lösungsmittel (wie z.B. Wasser) abgetrennt wird, während die Integrität des aktiven Inhaltsstoffs erhalten bleibt. Das Gefriertrocknen ist bevorzugt.

[0052] Somit wird in einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt eine gefriergetrocknete (lyophilisierte) feste erfindungsgemäße Zusammensetzung bereitgestellt.

[0053] Bei der Herstellung fester erfindungsgemäßer Zusammensetzungen ist dem Fachmann ersichtlich, daß an einem geeigneten Punkt vor der Abtrennung des Verdünnungs-/Trägermittels entsprechende zusätzliche Hilfsstoffe zugegeben werden können. Beispielsweise kann im Fall von wäßrigen Lösungen der pH-Wert wie oben beschrieben kontrolliert und/oder eingestellt werden. Weiterhin kann ein entsprechender zusätzlicher Hilfsstoff im Hinblick darauf, die Bildung einer festen erfindungsgemäßen Zusammensetzung während des Abtrennens des Verdünnungs-/Trägermittels zu unterstützen, zugegeben werden (z.B. Mannit, Saccharose, Glukose, Mannose oder Trehalose).

[0054] Es ist bevorzugt, daß Compounds A, B, C oder D jeweils in Form der freien Base oder Compound A, Benzolsulfonsäuresalz, umfassende feste erfindungsgemäße Zusammensetzungen in einer Form bereitgestellt werden, bei der entweder ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe oder bis zu 10% (w/w) Verdünnungs-/Trägermittel ebenso in der Zusammensetzung enthalten sind.

[0055] Somit gehören zu festen Zusammensetzungen von Compounds A, B, C oder D oder Salzen davon solche, bei denen der Gehalt an Lösungsmittel (z.B. Wasser), außer Kristallisationslösungsmitteln, nicht mehr als 10%, wie z.B. weniger als 2%, nicht gebundenes Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, beträgt.

[0056] Erfindungsgemäße Formulierungen können sterilisiert werden, beispielsweise mittels Sterilfiltration oder Autoklavierung, und/oder in primäre Verpackungen, wie Ampullen, Kartuschen und vorgefüllte Spritzen, abgefüllt werden. Derartige Prozessierungsschritte können auch vor dem Trocknen zur Bildung einer festen erfindungsgemäßen Zusammensetzung stattfinden.

[0057] Vor der Verabreichung kann die getrocknete feste Zusammensetzung beispielsweise in Wasser, physiologischer Kochsalzlösung, Glucoselösung oder einer anderen geeigneten Lösung rekonstituiert und/oder verdünnt werden.

[0058] Die erfindungsgemäßen Formulierungen eignen sich zur Zuführung von Compound A, Compound B, Compound C und Compound D sowie pharmazeutisch annehmbarer Salze einer dieser Verbindungen an Patienten. Da Compounds A, B, C und D sowie pharmazeutisch annehmbare Salze davon sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhof- und ventrikulären Arrhythmien (wie z.B. Vorhofflimmern (z.B. Vorhofflattern)), geeignet sind, ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Formulierungen ebenso bei der Behandlung derartiger Erkrankungen geeignet sind.

[0059] Die erfindungsgemäßen Formulierungen (und insbesondere die konzentrierten Formulierungen und festen Zusammensetzungen) sind somit bei der Behandlung oder Prophylaxe von Herzkrankheiten oder bei Indikationen im Zusammenhang mit Herzkrankheiten, bei denen angenommen wird, daß Arrhythmien eine große Rolle spielen, einschließlich ischämischer Herzkrankheit, plötzlichem Herzanfall, Myokardinfarkt, Herzversagen, Herzchirurgie und thromboembolischer Ereignisse, angezeigt. Derartige Formulierungen/konzentrierte Formulierungen/feste Zusammensetzungen eignen sich auch bei einer Behandlung, bei der beispielsweise eine schnelle therapeutische Reaktion erforderlich ist (z.B. bei der Behandlung akuter Probleme) oder, im Fall einer parenteralen Verabreichung, wenn durch perorale Zuführung zum Magen-Darm-Trakt für keine ausreichende systemische Aufnahme im erforderlichen Zeitrahmen gesorgt werden kann.

[0060] Gemäß einem weiteren erfindungsgemäßen Aspekt wird ein Verfahren zur Behandlung einer Arrhythmie bereitgestellt, bei dem man einer Person, die an einem derartigen Leiden erkrankt ist oder dafür anfällig ist, eine erfindungsgemäße Formulierung verabreicht.

[0061] Um Zweifel auszuschließen, umfaßt der Begriff "Behandlung" hier die therapeutische Behandlung ebenso wie die Prophylaxe eines Leidens.

[0062] Erfindungsgemäße Formulierungen besitzen den Vorteil, daß mit ihnen eine sofortige Freisetzung von Compound A, Compound B, Compound C und Compound D oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz

einer dieser Verbindungen bereitgestellt werden kann, wobei die Verbindung/Salze gegen Herzrhythmusstörungen wirksam sind.

[0063] Erfindungsgemäße Formulierungen können ebenso den Vorteil aufweisen, daß sie unter Verwendung etablierter pharmazeutischer Prozessierungsverfahren hergestellt werden können und dabei Materialien zum Einsatz kommen, die zur Verwendung in Lebensmitteln oder Pharmazeutika zugelassen sind oder einen ähnlichen Regulationsstatus aufweisen.

[0064] Geeignete Mengen an wirksamem Inhaltsstoff in erfindungsgemäßen Formulierungen (oral oder parenteral), konzentrierten Formulierungen und festen Zusammensetzungen hängen von vielen Faktoren ab, wie beispielsweise der Beschaffenheit dieses Inhaltsstoffs (freie Base/Salz usw.), der erforderlichen Dosis in einer hergestellten oder herzustellenden oralen Formulierung oder einer endgültigen parenteralen "Ready-To-Use"-Formulierung sowie der Beschaffenheit und Menge anderer Bestandteile der Formulierung. Typische Tagesdosen von Compound A, Compound B, Compound C und Compound D oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon liegen jedoch im Bereich von 10 bis 2000 mg, z.B. 30 bis 1200 mg, freie Base (d.h. im Fall eines Salzes ausschließlich jeglichen Gewichts, das vom Vorhandensein eines Gegenions herrührt), unabhängig von der Anzahl der Einzeldosen, die im Verlauf dieses Tages verabreicht werden. (Dem Fachmann ist ersichtlich, daß im Fall parenteraler Formulierungen mit sofortiger Freisetzung, wie beispielsweise der erfindungsgemäßen Formulierungen, die Verabreichung kontinuierlich erfolgen kann (z.B. über eine Infusion).) Bevorzugte Tagesdosen liegen im Bereich von 50 bis 1000 mg.

Beispiele

[0065] Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele veranschaulicht.

Darstellung A

Darstellung von Compound A und des Benzolsulfonatsalzes davon

(i) 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonnitril

[0066] Alternative 1: Ein Gemisch aus 4-Fluorbenzonnitril (12,0 g, 99,1 mmol) und 3-Amino-1-propanol (59,6 g, 793 mmol) wurde 3 Stunden unter einer inerten Atmosphäre bei 80°C gerührt, bevor mit Wasser (150 ml) versetzt wurde. Man ließ das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und extrahierte danach mit Diethylether. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und im Vakuum eingeengt, so daß 17 g (97%) der Untertitelverbindung in Form eines Öls, das beim Stehen kristallisierte, erhalten wurden.

[0067] Alternative 2: 4-Fluorbenzonnitril (24,6 g, 0,203 mol, Aldrich, 99%) wurde zu 3-Amino-1-propanol (122,0 g, 1,625 mol, 8 Äquivalente, Aldrich, 99%) gegeben und das Gemisch 5 Stunden bei 80°C unter Stickstoff erhitzt. Man ließ die Lösung auf 22°C abkühlen und versetzte dann mit Wasser (300 ml). Die trübe Lösung wurde zweimal mit Methylenchlorid (300 ml bzw. 200 ml) extrahiert, und die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden mit Wasser gewaschen (300 ml; GC-Analyse der organischen Phase ergab ~ 1,0 Flächen-% an verbliebenem Aminopropanol).

[0068] Alternative 3: 4-Fluorbenzonnitril (30,29 g, 247,7 mmol, 1,0 Äq.) wurde mit 3-Amino-1-propanol (150 ml, 148,8 g, 1981,5 mmol, 8,0 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur (27°C) unter Stickstoff gerührt, bis der gesamte Feststoff gelöst war. Die Lösung wurde auf 77°C erhitzt (Ölbad) und 7 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, bevor bei Umgebungstemperatur über Nacht (14 Stunden) gerührt wurde. Nach dem Versetzen mit Wasser (365 ml) wurde die erhaltene trübe Lösung mit Dichlormethan (365 ml, dann 245 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (365 ml) gewaschen. Die DCM-Lösung des Produkts wurde über Destillation getrocknet: das Lösungsmittel (200 ml) wurde abgetrennt und durch frisches DCM (200 ml) ersetzt. Weiteres Lösungsmittel (250 ml) wurde abgetrennt, so daß das Gesamtvolumen an Lösungsmittel auf 365 ml gebracht wurde.

(ii) 3-(4-Cyanoanilino)propyl-4-methylbenzolsulfonat

[0069] Alternative I: Eine gekühlte (0°C) Lösung von 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonnitril (aus Schritt (i) (Alternative 1) oben; 17 g, 96,5 mmol) in trockenem MeCN (195 ml) wurde mit Triethylamin (9,8 g, 96,5 mmol) und anschließend p-Toluolsulfonylchlorid (20,2 g, 106 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 90 Minuten bei 0°C gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (200 ml) versetzt und die

wäßrige Lösung mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kristallisation aus Isopropanol gereinigt, so daß 24,6 g (77%) der Titelverbindung erhalten wurden.

[0070] Alternative II: Die Lösung des rohen 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonnitril (aus Schritt (i) (Alternative 2) oben) wurde auf ein Volumen von 300 ml mittels Destillation eingengt und mit weiteren 200 ml Methylenchlorid versetzt und nochmals auf 300 ml destilliert (Lösungswasser nach Karl-Fischer 0,07%). Es wurde mit Triethylamin (20,55 g, 0,203 mol) und danach mit 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin (248 mg, 2,0 mmol) versetzt und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von Tosylchlorid (38,70 g, 0,203 mol) in Methylenchlorid (150 ml) wurde über ca. 30 Minuten unter Kühlen und starkem Schütteln zugegeben, wobei man die Temperatur auf 5°C ansteigen ließ. Der Reaktionsansatz wurde 23 Stunden im Bereich von 3 bis 5°C unter Stickstoff gerührt. (Nach 5 Stunden fiel Triethylamin-hydrochlorid aus. Die DC zeigte bei 20-23 Stunden nur sehr geringe bzw. gar keine Umwandlung des noch vorhandenen Cyanoalkohols.) Es wurde mit Wasser (300 ml) versetzt, und die Phasen wurden 15 Min. heftig geschüttelt. Die organische Lösung wurde mittels Destillation bei 35 bis 40°C auf ein Volumen von ca. 60 bis 70 ml eingengt. Über einen Zeitraum von 5 Minuten wurde Isopropanol (100 ml) zugegeben. (An diesem Punkt bildete sich vor der Zugabe von Isopropanol etwas körniger Niederschlag. Die Kristallisierung erfolgte rasch nach Zugabe von Isopropanol.) Die Destillation wurde im Vakuum fortgesetzt, um den letzten Rest an Methylenchlorid abzutrennen. (Weitere ~ 30 ml wurden abgetrennt und das Destillat wurde mittels GC auf Abwesenheit von Methylenchlorid überprüft.) Die Kristallaufschlammung wurde ca. 1 Stunde unter langsamem Schütteln auf 0 bis 5°C abgekühlt und eine Stunde bei 0-5°C gehalten. Die Kristalle wurden auf einer mittleren Fritte abfiltriert, wonach der kompaktierte feuchte Filterkuchen vorsichtig mit kaltem (0°C) Isopropanol (80 ml) gewaschen wurde. Der Filterkuchen wurde unter Vakuum und einem Stickstoffstrom über Nacht getrocknet. Ausbeute: 52,6 g, 78,4 mol-%; HPLC: 99,64 areal-%. Mikroanalyse: gefunden (Theorie): %C: 61,60 (61, 67); %H: 5,41 (5,49); %N: 8,44 (8,47); %S: 9,71 (9,70).

(iii) N,N-Bis(2-oxiranylmethyl)benzolsulfonamid

[0071] Benzolsulfonamid (250 g, 1 Äq.) wurde mit Wasser (2,5 l, 10 Vol.) und danach mit Epichlorhydrin (500 ml, 4 Äq.) versetzt. Die Reaktanten wurden auf 40°C erwärmt. Dann wurde wäßriges Natriumhydroxid (130 g in 275 ml Wasser) so zugegeben, daß die Temperatur des Ansatzes zwischen 40°C und 43°C blieb. Dies dauerte ungefähr 2 Stunden. (Die Geschwindigkeit der Natriumhydroxidzugabe muß zu Beginn der Zugabe langsamer sein als am Ende, um im angegebenen Temperaturbereich zu bleiben.) Nach vollständiger Zugabe des Natriumhydroxids wurde der Ansatz 2 Stunden bei 40°C und dann über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Das überschüssige Epichlorhydrin wurde als Wasserazeotrop durch Vakuumdestillation (ca. 40 mbar, Innentemp. 30°C) abgezogen bis kein Epichlorhydrin mehr überdestillierte. Nach Zugabe von Dichlormethan (1 l) wurde das Gemisch 15 Minuten schnell gerührt. Nach der Phasentrennung (dies dauerte 10 Minuten, obwohl erst nach dem Stehenlassen über Nacht klare Phasen erhalten werden) wurden die Phasen voneinander getrennt und die Dichlormethanlösung im anschließenden, unten aufgeführten Schritt verwendet. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,55-2,65 (2H, m), 2,79 (2H, t, J 4,4), 3,10-3,22 (4H, m), 3,58-3,73 (2H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,58-7,63 (1H, m), 7,83-7,87 (2H, m).

(iv) 5-Benzyl-3,7-dihydroxy-1-phenylsulfonyl-1,5-diazacyclooctan

[0072] Die Dichlormethanlösung aus Schritt (iii) oben wurde mit technischem Alkohol (2,5 l, 10 Vol.) versetzt. Die Lösung wurde destilliert, bis die Innentemperatur 70°C erreichte. Es wurden ungefähr 1250 ml Lösungsmittel aufgefangen. Nach Zusatz von weiterem technischem Alkohol (2,5 l, 10 Vol.) wurde Benzylamin (120 ml, 0,7 Äq.) auf einmal zugegeben (wobei keine Exotherme beobachtet wurde), wonach der Ansatz 6 Stunden am Rückfluß erhitzt wurde (keine Veränderung ab dem Probennahmezeitpunkt nach 2 Stunden). Nach Zugabe von weiterem Benzylamin (15 ml) wurde die Lösung noch weitere 2 Stunden erhitzt. Der technische Alkohol wurde dann abdestilliert (ca. 3,25 l) und Toluol zugegeben (2,5 l). Nach Abdestillieren von weiterem Lösungsmittel (ca. 2,4 l) wurde weiteres Toluol zugegeben (1 l). Die Kopftemperatur betrug nun 110°C. Weitere 250 ml Lösungsmittel wurden bei 110°C aufgefangen. Theoretisch führte dies zum Produkt in ca. 2,4 l Toluol bei 110°C. Diese Lösung wurde im nächsten Schritt eingesetzt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,83-7,80 (4H, m, ArH), 7,63-7,51 (6H, m, ArH), 7,30-7,21 (10H, ArH), 3,89-3,80 (4H, m, CH(a) + CH(b)), 3,73 (2H, s, $\text{CH}_2\text{Ph(a)}$), 3,70 (2H, s, $\text{CH}_2\text{Ph(b)}$), 3,59 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar(a)}$), 3,54 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar(b)}$), 3,40 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar(b)}$), 3,23 (2H, dd, $\text{CHHNSO}_2\text{Ar(a)}$), 3,09-2,97 (4H, m, CHHNb(a) + CHHNb(b)), 2,83 (2H, dd, CHHNb(b)), 2,71 (2H, dd, CHHNb(a))

[0073] (Die Daten wurden von gereinigtem Material, umfassend ein 1:1-Gemisch von trans- (a) und cis-Diol (b), erhalten)

(v) 3-Benzyl-7-(phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

[0074] Die Toluollösung aus dem vorhergehenden Schritt (iv) oben wurde auf 50°C abgekühlt. Anschließend wurde mit wasserfreier Methansulfonsäure (0,2 l) versetzt. Dies führte zu einem Temperaturanstieg von 50°C bis 64°C. Nach 10 Minuten wurde Methansulfonsäure (1 l) zugegeben und der Reaktionsansatz 5 Stunden bei 110°C erhitzt. Danach wurde Toluol aus dem Reaktionsansatz abdestilliert, wobei 1,23 l aufgefangen wurden. (Man beachte, daß die Innentemperatur zu jedem Zeitpunkt nicht höher als 110°C sein sollte, da sonst die Ausbeute sinkt.) Der Reaktionsansatz wurde dann auf 50°C abgekühlt und Vakuum angelegt, um den Rest des Toluols abzuziehen. Durch Erhitzen auf 110°C und 650 mbar konnten weitere 0,53 l abgezogen werden. (Falls das Toluol bei einer niedrigeren Temperatur und einem geringeren Druck abgezogen werden kann, so ist dies vorteilhaft.) Anschließend ließ man den Reaktionsansatz auf 30°C abkühlen und versetzte ihn dann mit entionisiertem Wasser (250 ml). Dies führte zu einem Temperaturanstieg von 30°C auf 45°C. Über einen Gesamtzeitraum von 30 Minuten wurde mit weiterem Wasser (2,15 l) versetzt, so daß die Temperatur weniger als 54°C betrug. Die Lösung wurde auf 30°C abgekühlt und danach mit Dichlormethan (2 l) versetzt. Unter Außenkühlung und schnellem Rühren wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid (10 M, 2 l) mit einer Geschwindigkeit, bei der die Innentemperatur unter 38°C blieb, basisch gestellt. Dies dauerte 80 Minuten. Es wurde mit dem Rühren aufgehört, und die Phasen trennten sich in 3 Minuten. Die Schichten wurden verteilt. Die Dichlormethanolösung wurde mit technischem Alkohol (2 l) versetzt, wonach mit der Destillation begonnen wurde. Dabei wurde Lösungsmittel (2,44 l) aufgefangen, bis die Kopftemperatur 70°C erreichte. Theoretisch führte dies zum Produkt in 1,56 l technischem Alkohol. Anschließend ließ man die Lösung über Nacht unter langsamem Rühren auf Umgebungstemperatur abkühlen. Das ausgefallene feste Produkt wurde abfiltriert und mit technischem Alkohol (0,5 l) gewaschen, wobei ein beiges Produkt erhalten wurde, das nach Trocknen bei 50°C im Vakuum 50,8 g (8,9% über 3 Schritte) ergab. 20,0 g dieses Produkts wurden in Acetonitril (100 ml) am Rückfluß gelöst, wodurch eine blaßgelbe Lösung erhalten wurde. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und mit Acetonitril (100 ml) gewaschen. Das Produkt wurde 1 Stunde im Vakuum bei 40°C getrocknet, so daß 17,5 g (87%) der Untertitelverbindung erhalten wurden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18-7,23 (10H, m), 3,86-3,84 (2H, m), 3,67 (2H, d), 3,46 (2H, s), 2,91 (2H, d), 2,85 (2H, dd), 2,56 (2H, dd)

(vi) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan x 2 HCl

[0075] Festes 3-Benzyl-7-(phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (400 g, siehe Schritt (v) oben) wurde mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure (1,2 l, 3 rel. Vol.) versetzt und das Gemisch unter einer Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Der Feststoff ging in der Säure bei 95°C in Lösung. Nach 8stündigem Erhitzen des Reaktionsansatzes zeigte die HPLC-Analyse, daß die Reaktion abgeschlossen war. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Toluol (1,2 l, 3 rel. Vol.) versetzt und das Gemisch 15 Minuten lang heftig gerührt. Nach Beendigung des Rührens wurden die Phasen verteilt. Die Toluolphase wurde zusammen mit einer geringen Menge an Zwischenphasenmaterial verworfen. Die saure Phase wurde wieder in das ursprüngliche Reaktionsgefäß überführt und in einem Guß mit Natriumhydroxid (10 M, 1,4 l, 3,5 rel. Vol.) versetzt. Dabei stieg die Innentemperatur von 30°C auf 80°C an. Der pH-Wert wurde überprüft, um sicherzustellen, daß er oberhalb von 14 lag. Es wurde mit Toluol (1,6 l, 4 rel. Vol.) versetzt, wobei die Temperatur von 80°C auf 60°C sank. Nach 30minütigem heftigem Rühren wurden die Phasen verteilt. Die wäßrige Schicht wurde zusammen mit einer geringen Menge an Zwischenphasenmaterial verworfen. Die Toluolphase wurde wieder in das ursprüngliche Reaktionsgefäß überführt und mit 2-Propanol (4 l, 10 rel. Vol.) versetzt. Die Temperatur wurde auf einen Wert zwischen 40°C und 45°C eingestellt. Über einen Zeitraum von 45 Minuten wurde konzentrierte Salzsäure (200 ml) zugegeben, so daß die Temperatur zwischen 40°C und 45°C beibehalten wurde. Dabei entstand ein weißer Niederschlag. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt und anschließend auf 7°C abgekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit 2-Propanol (0,8 l, 2 rel. Vol.), gewaschen, durch Absaugen und danach weiter im Vakuumofen bei 40°C getrocknet. Ausbeute = 297 g (91%).

¹H-NMR (CD₃OD + 4 Tropfen D₂O): δ 2,70 (br d, 2H), 3,09 (d, 2H), 3,47 (br s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,12 (br s, 2H), 7,30-7,45 (m, 5H).

API MS: m/z = 219 [C₁₃H₁₈N₂O⁺H]⁺.

(vii) 3,3-Dimethyl-1-[9-oxa-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-butanon

[0076] Natriumhydrogencarbonat (114,2 g, 4 Äq.) wurde mit Wasser (500 ml, 5 Vol.) und danach mit 1-Chlorpinacolon (45,8 ml, 1 Äq.) versetzt. Eine Lösung von 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan x 2 HCl (100,0 g; siehe Schritt (vi) oben) in Wasser (300 ml, 3 Vol.) wurde langsam zugegeben, so daß eine kontrollierte Kohlendioxidentwicklung erfolgte (20 Min.). Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei 65 bis 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde Dichlormethan (400 ml, 4 Vol.) zugegeben und nach

15minütigem Rühren wurden die Phasen voneinander getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (400 ml, 4 Vol.) gewaschen, und die organischen Extrakte wurden vereinigt. Die Lösung wurde destilliert und das Lösungsmittel aufgefangen (550 ml). Nach Zugabe von Ethanol (1 l) wurde die Destillation fortgesetzt. Weiteres Lösungsmittel wurde aufgefangen (600 ml). Nach Zugabe von Ethanol (1 l) wurde die Destillation fortgesetzt. Weiteres Lösungsmittel wurde aufgefangen (500 ml) (die Kopftemperatur betrug nun 77°C). Diese Lösung (die theoretisch 1150 ml Ethanol enthielt) wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (9H, s), 2,01-2,59 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,30 (2H, s), 3,52 (2H, s), 3,87 (2H, br s), 7,26 (2H, d, J 7,6), 7,33 (1H, dd, J 7,6, 7,6), 7,47 (2H, d, J 7,6).

(viii) 3,3-Dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl)-2-butanon

[0077] Die Ethanollösung aus dem vorhergehenden Schritt (vii) oben wurde mit Palladium auf Aktivkohle (44 g, 0,4 Gew.-Äq. 61% Naßkatalysator, Johnson Matthey-Typ 440L) versetzt. Das Gemisch wurde bei 4 bar hydriert. Nach 5 Stunden wurde die Reaktion als abgeschlossen angesehen. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol (200 ml) gewaschen. Die vereinigten Ethanolfiltrate wurden in Schritt (ix) unten verwendet bzw. können darin verwendet werden. Der Lösungstest ergab 61,8 g des Titelprodukts in Ethanol (theoretisch 1,35 l; gemessen 1,65 l). Ein Teil des Produkts wurde isoliert und aufgereinigt. Die Analyse wurde am aufgereinigten Produkt durchgeführt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (9H, s), 2,69 (2H, dt, J 11,4, 2,4), 2,93 (2H, d, J 10,8), 3,02 (2H, d, J 13,8), 3,26 (2H, s), 3,32 (2H, dt, J 14,1), 3,61 (2H, br s).

[0078] Diese Umsetzung kann auch mit einem geringeren Gewichtsverhältnis von Katalysator zum benzylierten Ausgangsmaterial durchgeführt werden. Dies läßt sich auf mehreren unterschiedlichen Wegen erzielen, beispielsweise durch Verwendung unterschiedlicher Katalysatoren (wie z.B. Pd/C mit einer Metallbeladung, die sich von der im Katalysator Typ 440L oben eingesetzten unterscheidet, oder Rh/C) und/oder durch Verbesserung der Massenübertragungseigenschaften des Reaktionsgemischs (dem Fachmann ist ersichtlich, daß sich eine verbesserte Massenübertragung beispielsweise dadurch erhalten läßt, daß man die Hydrierung in einem größeren Maßstab als dem in der obigen Reaktion beschriebenen durchführt). Unter Verwendung solcher Techniken kann das Gewichtsverhältnis von Katalysator zum Ausgangsmaterial auf unter 4:10 (z.B. zwischen 4:10 und 1:20) reduziert werden.

(ix) Compound A, Benzolsulfonsäuresalz-Monohydrat

Methode 1

[0079] Eine Ethanollösung von 3,3-Dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanon (siehe Schritt (viii) oben; 61,8 g, von Test in 1,65 l) wurde mit Kaliumcarbonat (56,6 g, 1,5 Äquivalente); und 3-(4-Cyanoanilino)propyl-4-methylbenzolsulfonat (siehe Schritt (ii) oben, 90,3 g, 1 Äq.) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 4 Stunden bei 80°C erhitzt. Ein Test zeigte etwas verbliebenen Reaktanten (8,3 g), so daß weiteres 3-(4-Cyanoanilino)propyl-4-methylbenzolsulfonat (12,2 g) zugegeben und der erhaltene Ansatz 4 Stunden bei 80°C erhitzt wurde. Lösungsmittel (1,35 l) wurde abdestilliert und danach Essigsäureisopropylester (2,5 l) zugegeben. Lösungsmittel (2,5 l) wurde abgezogen, Essigsäureisopropylester (2,5 l) zugegeben und Lösungsmittel (0,725 l) abgezogen. Die Innentemperatur betrug nun 88°C. Lösungsmittel (0,825 l) wurde abgezogen, was zum Produkt in Form einer Essigsäureisopropylesterlösung (theoretisch in 2,04 l) führte. Nach Abkühlen auf 34°C wurde mit Wasser (0,5 l) versetzt. Es entstand eine schwarze Suspension, möglicherweise aus Pd, im Gemisch. Der pH-Wert der wäßrigen Phase betrug 11. Es wurde mit Natriumhydroxid (1 M, 0,31 l) versetzt, so daß die Temperatur weniger als 25°C betrug, und das Gemisch wurde heftig 5 Minuten lang gerührt. Der pH-Wert der wäßrigen Phase betrug 12. Die Phasen wurden voneinander getrennt und die wäßrige Phase verworfen. Nach Zugabe von weiterem Wasser (0,5 l) wurden die Phasen voneinander getrennt. Die wäßrige Phase wurde verworfen. Die verbliebene Esterlösung wurde zur Abtrennung suspendierter Partikel filtriert, und das Filtrat wurde dann auf genau 2 l gebracht. Die Lösung wurde anschließend in 2 Portionen von jeweils 1 l aufgeteilt.

[0080] (Um das Entstehen eines Untertitelprodukts mit hohem Palladiumgehalt zu vermeiden, kann die folgende Behandlung durchgeführt werden: die Lösung der freien Base (1 l) wurde mit Deloxan[®]-Harz (12,5 g, 25 Gew.-%) versetzt und das Gemisch am Rückfluß 5 Stunden unter heftigem Rühren erhitzt. Die Lösung wurde anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 Tage lang gerührt. Das Harz wurde dann abfiltriert.)

[0081] Zur Berechnung der für die Herstellung des Benzolsulfonatsalzes erforderlichen Menge an Benzolsulfonsäure wurde ein Test durchgeführt.

[0082] Eine Lösung von Benzolsulfonsäure (20,04 g, 1 Äq., wobei angenommen wurde, daß es sich bei der Säure um das reine Monohydrat handelte) in Essigsäureisopropylester (200 ml) wurde über einen Zeitraum von 5 Minuten (eine langsamere Zugabe, falls möglich, ist besser) unter heftigem Rühren zu der Lösung der freien Base (1 l) gegeben, wobei sich ein blaßgelber Niederschlag bildete. Dabei stieg die Temperatur von 18°C auf 22°C an. Nach 10 Minuten wurde das Gemisch auf 10°C abgekühlt und das Produkt abfiltriert. Das Produkt wurde mit Essigsäureisopropylester (250 ml) gewaschen, auf dem Filter durch Absaugen und anschließend 2 Tage im Vakuum bei 40°C getrocknet, so daß 59,0 g (61% von 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan × 2HCl) erhalten wurden.

[0083] (Das rohe Benzolsulfonatsalz wurde alternativ durch Zugabe einer 70 gew.-%igen wäßrigen Lösung von Benzolsulfonsäure zu einer ethanolischen Lösung der freien Base dargestellt.)

[0084] Das rohe Untertitelprodukt wird in Form eines Monohydrats isoliert.

[0085] Die rohe Untertitelverbindung (50,0 g) wurde mit Ethanol (500 ml) und Wasser (250 ml) versetzt. Die Lösung wurde auf 75°C erhitzt. Das Material war bei 55°C vollständig gelöst. Man hielt die Lösung 5 Minuten lang bei einer Temperatur von 75°C und kühlte anschließend über einen Zeitraum von 1 Stunde auf 5°C ab. Die Ausfällung begann bei 18°C. Die kalte Lösung wurde filtriert und das Filtrat mit Ethanol:Wasser (2:1; 150 ml) gewaschen, auf dem Filter durch Absaugen und anschließend im Vakuum bei 40°C getrocknet, so daß das reine Untertitelprodukt erhalten wurde (41,2 g, 82%).

[0086] (Diese Umkristallisierung kann nötigenfalls mit größeren Lösungsmittelvolumen zur Anpassung an die Reaktionsgefäße durchgeführt werden, z.B.

EtOH:Wasser 2:1, 45 Vol. (ergab eine Wiedergewinnung von 62%);

EtOH:Wasser 6:1, 35 Vol. (ergab eine Wiedergewinnung von 70%).)

[0087] Das Untertitelprodukt wurde in Form des Monohydrats nach der Umkristallisierung (bestimmt über Einkristall-Röntgenbeugung) isoliert.

Methode 2

(a) 3-(4-Cyanoanilino)propylbenzolsulfonat

[0088] Die Lösung von 4-[(3-Hydroxypropyl)amino]benzonitril (aus Schritt (i), Alternative 3 oben, angenommen: 43,65 g, 247,7 mmol, 1,0. Äq.) in Dichlormethan (Gesamtlösungsvolumen: 360 ml) wurde nacheinander mit Triethylamin (52 ml, 37,60 g, 371,55 mmol, 1,5 Äq.) und Trimethylamin-hydrochlorid (11,89 g, 123,85 mmol, 0,5 Äq.) in einer einzigen Zugabe versetzt. Die gelbe Lösung wurde auf -20°C abgekühlt (unter Verwendung eines Aceton/Trockeneis-Bads oder einer Kühlplatte) und mit einer Lösung von Benzolsulfonylchlorid (32 ml, 43,74 g, 247,7 mmol, 1,0 Äq.) in Dichlormethan (220 ml, 5 Vol. bezogen auf den Cyanoalkohol) über einen Tropftrichter mit Druckausgleich versetzt. Dabei wurde die Lösung portionsweise zugegeben, so daß die Innentemperatur -14°C nicht überstieg. Die Zugabe war nach 25 Minuten beendet. Anschließend wurde das Gemisch 35 Minuten bei einer Temperatur zwischen -15 und -10°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser (365 ml) stieg die Temperatur auf 10°C an. Das Gemisch wurde wieder auf 0°C gekühlt und 15 Minuten lang heftig gerührt. Die organische Schicht (Volumen: 570 ml) wurde gesammelt und zur Abtrennung von DCM (450 ml, Blasentemperatur: 40-42°C, Destillationskopftemperatur: 38-39°C) bei Normaldruck destilliert. Nach Zugabe von Ethanol (250 ml) ließ man die Lösung auf eine Temperatur unter 30°C abkühlen, bevor das Vakuum angeschaltet wurde. Weiteres Lösungsmittel wurde abgezogen (40 ml wurden aufgefangen, Druck: 5,2 kPa (52 mbar), Blasen- und Destillationskopftemperatur betragen 21-23°C), wobei das Produkt allmählich aus der Lösung kam. An diesem Punkt wurde die Destillation beendet und weiteres Ethanol (50 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde zur vollständigen Auflösung des Feststoffs auf 40°C erwärmt (Heißwasserbad bei 50°C) und über einen Tropftrichter langsam mit Wasser (90 ml) versetzt. Die Lösung wurde langsam über Nacht (15 Stunden) bei Raumtemperatur (20°C) gerührt, wonach etwas Produkt auskristallisiert war. Das Gemisch wurde auf -5°C abgekühlt (Eis/Methanol-Bad) und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor der blaßgelbe Feststoff abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit einem Ethanol/Wasser-Gemisch (42 ml EtOH, 8 ml H₂O) gewaschen und 30 Minuten durch Absaugen sowie anschließend im Vakuumofen (40°C, 72 Stunden) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Masse an erhaltenem Rohprodukt betrug 47,42 g (149,9 mmol, 60%). Das Rohprodukt (20,00 g, 63,22 mmol, 1,0 Äq.) wurde mit Ethanol (160 ml, 8 Vol.) versetzt. Das Gemisch wurde unter Stickstoff gerührt und unter Verwendung eines Heißwasserbads auf 40°C erwärmt. Beim Erreichen dieser Temperatur war der Feststoff vollständig gelöst, so daß eine klare, gelbe Lösung erhalten wurde. Über einen Zeitraum von 10 Minuten wurde Wasser (60 ml, 3 Vol.) zugetropft, während die Innentemperatur im Bereich von 38-41°C

gehalten wurde. Nach Entfernen des Wasserbads ließ man die Lösung 40 Minuten auf 25°C abkühlen, wobei die Kristallisation einsetzte. Das Gemisch wurde über einen Zeitraum von 10 Minuten auf -5°C abgekühlt und danach weitere 10 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Der blaßgelbe Feststoff wurde abfiltriert, 10 Minuten durch Absaugen und anschließend im Vakuumofen (40 °C, 15 Stunden) bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Masse an erhaltener Untertitelverbindung betrug 18,51 g (58,51 mmol, 93% (aus dem Rohprodukt)).

(b) Compound A, Benzolsulfonsäuresalz-Monohydrat

[0089] Eine Ethanollösung (Gesamtvolumen 770 ml, ungefähr 20 Vol. bezogen auf das Amin) von 3,3-Dimethyl-1-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-2-butanon (angenommen: 34,97 g (durch Test bestätigt), 154,5 mmol, 1,0 Äq.; siehe Schritt (viii) oben) wurde auf einmal mit 3-(4-Cyanoanilino)propylbenzolsulfonat (49,05 g, 154,52 mmol, 1,0 Äq.; siehe Schritt (a) oben) versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 6 Stunden bei 74°C erhitzt und dann bei Raumtemperatur (20°C) 65 Stunden lang gerührt (übers Wochenende; dem Fachmann ist ersichtlich, daß die Umsetzung auch ohne dieses lange Rühren bei Raumtemperatur erfolgreich ist). Ethanol (370 ml) wurde abgezogen und Wasser (200 ml) zugegeben (dies ergab ein 2:1 EtOH:H₂O-Gemisch mit einem Gesamtvolumen von 600 ml). Bei Zugabe des Wassers fiel die Blasetemperatur von 80°C auf 61°C. Die Lösung wurde wieder auf 70°C erwärmt, wonach man sie auf natürliche Weise über Nacht (19 Stunden) unter langsamem Rühren auf Umgebungstemperatur abkühlen ließ. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein Feststoff beobachtet. Das Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt und anschließend 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, wonach der schmutzigweiße Feststoff abfiltriert wurde. Der Feststoff wurde mit einem kalten Gemisch aus Ethanol und Wasser (2:1, 150 ml) gewaschen, 1,25 Stunden durch Absaugen und danach im Ofen (40°C, 20 Stunden) getrocknet. Die Masse an erhaltenem Rohprodukt betrug 57,91 g (103, 3 mmol, 60%).

[0090] Es stellte sich heraus, daß das Rohprodukt eine Reinheit von 98,47% (bestimmt über HPLC-Analyse) aufwies, und das Rohprodukt wurde umkristallisiert (nach der unten ausführlich angegebenen Verfahrensweise), so daß die Untertitelverbindung in einer Reinheit von 99,75% (Wiedergewinnung: 84%) erhalten wurde.

Umkristallisierungsverfahren:

[0091] Das oben erhaltene Rohprodukt (56,2 g) wurde mit Ethanol (562 ml) und Wasser (281 ml) versetzt. Die Lösung wurde auf 75°C erhitzt, wobei das Material vollständig bei 55°C gelöst war. Die Lösung wurde 5 Minuten bei 75°C gehalten und anschließend über einen Zeitraum von 1,5 Stunden auf 5°C abgekühlt. Die Ausfällung begann bei 35°C. Die kalte Lösung wurde filtriert und der gesammelte Niederschlag mit Ethanol:Wasser (2:1, 168 ml) gewaschen. Das feste Material wurde auf dem Filter durch Absaugen und danach im Vakuum bei 40°C getrocknet, wobei das Produkt (47,1 g, 84%) erhalten wurde.

(x) Compound A (freie Base)

Methode I

[0092] Rohes Benzolsulfonatsalz (50,0 g, 1,0 Äq. aus Schritt (ix) oben; Methode 1) wurde zu wäßrigem Natriumhydroxid (1 M, 500 ml) gegeben, wobei mit Dichlormethan (1,0 l, 20 Vol.) eingewaschen wurde. Das zusammengegebene Gemisch wurde 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden die Schichten voneinander getrennt, wobei eine geringe Menge an Zwischenphasenmaterial bei der oberen wäßrigen Schicht verblieb. Die Dichlormethanlösung wurde mit Ethanol (500 ml, 10 Vol.) versetzt, wonach Lösungsmittel abdestilliert wurde (1,25 l). Die Destillationskopftemperatur betrug nun 78°C. Man ließ die Lösung auf eine Temperatur unterhalb der Rückflusstemperatur abkühlen, wonach Ethanol (250 ml, 5 Vol.) zugegeben wurde. Nach Abziehen vom Lösungsmittel (250 ml) wurde diese warme Lösung mit Ethanol auf 890 ml, 17,8 Vol. (25 Vol. bei Annahme einer 100%igen Umsetzung zur freien Base) verdünnt. Nach Erhitzen zum Rückfluß wurde die Lösung langsam abgekühlt. Bei 5°C wurde ein Kristallisationskeim der Titelverbindung zugegeben, wonach die Kristallisation einsetzte und das Gemisch 30 Minuten bei 5°C gerührt wurde. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Ethanol (2 × 50 ml, 2 × 1 Vol.) gewaschen. Anschließend wurde das Produkt in einem Vakuumofen 60 Stunden bei 40°C getrocknet, wobei ein schmutzigweißes Pulver (26,3 g; 74%) erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86-7,82 (2H, m), 7,39-7,32 (3H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 6,47 (2H, m), 4,11-4,07 (4H, m), 3,70 (2H, s), 3,36-3,33 (4H, m), 3,26 (2H, t), 3,12 (2H, d), 2,90 (2H, d), 2,28-2,21 (2H, m), 1,06 (9H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 24,07, 26,38, 41,52, 43,52, 56,17, 56,47, 63,17, 68,46, 96,61, 111,64, 121,03, 133,43. MS (ES): m/z = 385,1 (M+H)⁺

Methode II

[0093] Ein Gemisch von 4-[[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino}benzonnitril (siehe Darstellung B(I) (vi) unten; 5,73 g, 0,02 mol), K_2CO_3 (11,05 g, 0,08 mol) in MeCN (300 ml) wurde mit 1-Chlorpinacolon (4,44 g, 0,032 mol) versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei 50°C gerührt, wonach mit DCM versetzt und das Gemisch filtriert wurde. Der Filterkuchen wurde anschließend mit einem Gemisch aus DCM und MeCN gewaschen, wonach das Lösungsmittel aus dem Filtrat abgedampft wurde. Der erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit einem Gradienten von Essigester:Methanol:ammoniakalischem Methanol (95:5:0 bis 95:0:5) unter Erhalt der Titelverbindung (5,8 g, 73,9%) aufgereinigt.

Darstellung B(I)

Darstellung von Compound B (Methode I)

(i) 2-Bromethylcarbaminsäure-tert.-butylester

[0094] Natriumhydrogencarbonat (6,15 g, 0,073 mol) und Dicarbonsäure-di-tert.-butylester (11,18 g, 0,051 mol) wurden in einem Gemisch aus H_2O (50 ml) und Dichlormethan (150 ml) gelöst und anschließend auf 0°C abgekühlt. 2-Bromethylamin-hydrobromid (10,0 g, 0,049 mol) wurde in Form eines Feststoffs langsam zugegeben und der Reaktionsansatz über Nacht bei 25°C gerührt. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, mit H_2O (200 ml) gewaschen und mit einer Lösung von Kaliumhydrogensulfat (150 ml, pH = 3,5) gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohöl wurde an Kieselgel unter Elution mit Dichlormethan chromatographiert, wodurch 7,87 g (72%) der Untertitelverbindung in Form eines klaren, farblosen Öls erhalten wurden.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,98 (br s, 1H), 3,45-3,57 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

API-MS: (M+1- $C_5H_8O_2$) 126 m/z

(ii) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan \times 2 HCl

[0095] Hierbei handelt es sich um eine alternative Darstellung zu der in Darstellung A (vi) oben beschriebenen. Ein 3-1-Dreihalskolben wurde mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einem Rückflußkühler versehen. Wäßrige Bromwasserstoffsäure (48 %, 0,76 l, 4,51 mol) wurde zu festem 3-Benzyl-7-(phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (190 g, 0,53 mol, siehe Darstellung A (v) oben), gegeben und das Gemisch unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Der Feststoff war bei 90°C gelöst. Nach 12stündigem Erhitzen des Gemischs zeigte eine GC-Analyse, daß die Umsetzung vollständig war. Der Inhalt wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von Toluol (0,6 l) wurde das Gemisch einige Minuten lang gerührt. Die Phasen wurden voneinander getrennt. Die wäßrige Phase wurde wieder in das ursprüngliche Reaktionsgefäß überführt und in einer Zugabe mit wäßrigem Natriumhydroxid (10 M, 0,85 l, 8,5 mol) versetzt. Dabei stieg die Innentemperatur auf 80°C an, wobei das Gemisch stark basisch war. Nach Absinken der Innentemperatur auf 55°C wurde Toluol (0,8 l) zugegeben. Nach 30minütigem heftigem Rühren wurde die Toluolphase abgetrennt und wieder in das ursprüngliche Reaktionsgefäß überführt. Nach Zugabe von 2-Propanol (1,9 l) wurde die Innentemperatur auf einen Wert zwischen 40°C und 50°C eingestellt. Konzentrierte Salzsäure wurde mit einer Geschwindigkeit, so daß die Temperatur zwischen 40°C und 50°C gehalten wurde, zugegeben (bis der Ansatz sauer war). Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang gerührt und danach auf 7°C abgekühlt. Das weiße Pulver wurde abfiltriert, mit 2-Propanol (0,4 l) gewaschen, durch 10minütiges Ziehen von Luft durch die Probe und anschließend weiter im Vakuumofen bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 130 g (84%).

(iii) 7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester-hydrochlorid

[0096] Ein 5-1-Dreihalskolben wurde mit einem KPG-Rührer, einem Thermometer und einem Stickstoffeinlaß versehen. Wasser (1,4 l), Dichlormethan (1,4 l), Natriumhydrogencarbonat (150 g, 1,79 mol) und 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan \times 2 HCl (130 g, 0,447 mol, aus Schritt (ii) oben) wurden in dieser Reihenfolge zugegeben. Die Mischung wurde 10 Minuten lang schnell gerührt und dann langsam mit Dikohlensäuredi-tert.-butylester (0,113 l, 0,491 mol) versetzt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden lang schnell gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, wodurch man 160 g eines schmutzigweißen Feststoffs erhielt. Der schmutzigweiße Feststoff wurde in einen 3-1-Dreihalskolben, der mit einem KPG-Rührer, einem Thermometer und einem Zugabetrichter ausgestattet war, gegeben. Essigsäureethylester (0,6 l) wurde zugesetzt, und die klare Mischung wurde auf -10°C abgekühlt. Eine Lösung von HCl in Dioxan (4M) wurde zugetropft, bis der pH-Wert unter 4 lag. Das Hydrochloridsalz fiel aus, und die Mischung wurde eine weitere Stunde lang gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert, mit

Essigsäureethylester (0,1 l) gewaschen und über Nacht in einem Vakuumofen getrocknet. Das weiße kristalline Produkt wog 146 g (Ausbeute 92%).

(iv) 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäuretert.-butylester-hydrochlorid

[0097] Das Hydrochloridsalz aus Schritt (iii) oben (146 g, 0,411 mol) und 20% Pd(OH)₂-C (7,5 g) wurden in eine Parr-Hydrierflasche gegeben. Methanol (0,5 l) wurde zugesetzt, und die Flasche wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 3,5 bar kräftig geschüttelt. Die Umsetzung wurde durch GC-Analyse kontrolliert, wobei gefunden wurde, daß die Reaktion nach einer Stunde beendet war. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat wurde zu einem schmutzigweißen kristallinen Produkt eingeeengt. Das rohe Produkt wurde in heißem Acetonitril (1,2 l) gelöst und dann heiß filtriert. Das Filtrat wurde mit Essigsäureethylester (1,2 l) verdünnt. Die klare Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die erste Portion an Kristallen wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet, wodurch man 52 g der im Untertitel genannten Verbindung als einen weißen Feststoff erhielt. Das Filtrat wurde fast zur Trockne eingeeengt und dann in heißem Acetonitril (0,4 l) gelöst und mit Essigsäureethylester (0,4 l) verdünnt. Nach Abkühlen der Lösung auf 10°C erhielt man eine zweite Portion an Kristallen (38 g). Durch GC-Analyse und ¹H-NMR-Analysen wurde festgestellt, daß beide Portionen vergleichbar waren. Gesamtausbeute: 90 g (83%).

(v) 7-[3-(4-Cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester

[0098] Das Hydrochloridsalz von 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (iv) oben; 1,1 g, 4,15 mmol) wurde mit MeCN (46 ml), Wasser (2,5 ml) und K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) gemischt. Die Mischung wurde 4 h gerührt und dann mit CHCl₃ versetzt, und die Mischung wurde über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, wodurch man 0,933 g der freien Base erhielt. Diese wurde dann mit 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester (siehe Darstellung A(ii) oben; 2,1 g, 6,2 mmol) und K₂CO₃ (0,86 g, 6,2 mmol) in MeCN (18 ml) gemischt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde über Nacht bei 60°C gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit DCM (250 ml) und IM NaOH (50 ml) behandelt. Die Phasen wurden getrennt und die DCM-Phase wurde zweimal mit wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen und anschließend getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wurde durch Flash-Chromatographie unter Verwendung eines Gradienten von Toluol:Essigsäureethylester:Triethylamin (2:1:0 bis 1000:1000:1) als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 1,47 g (91%) der im Untertitel genannten Verbindung erhielt.

(vi) 4-[[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-propyl]amino]benzonitril

[0099] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde unter Anwendung einer Vorschrift analog der in Darstellungen C(v) und D(iii) unten beschriebenen unter Einsatz von 7-[3-(4-Cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester (aus Schritt (v) oben) in einer Ausbeute von 96% erhalten.

(vii) Compound B

[0100] Eine Lösung von 2-Bromethylcarbaminsäure-tert.-butylester (4,21 g, 0,019 mol; siehe Schritt (i) oben) in DMF (65 ml) wurde mit 4-[[3-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino]benzonitril (siehe Schritt (vi) oben, 4,48 g, 0,016 mol) und Triethylamin (3,27 ml, 0,024 mol) versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei 35°C gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (80 ml) gelöst und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (1 × 150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingeeengt. Das rohe rotbraune Öl wurde an Kieselgel chromatographiert (x2), wobei als Laufmittel Chloroform:Methanol:konz. NH₄OH (9:1:0,02) verwendet wurde, was 3,75 g (56%) der Titelverbindung lieferte.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37-7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64-6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,94 (bs, 2H), 3,21-3,31 (m, 4H), 3,01 (bs, 4H), 2,47-2,59 (m, 8H), 1,90 (bs, 2H), 1,39 (s, 9H).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 158,5, 134,7, 121,9, 113,2, 97,7, 80,3, 69,2, 58,8, 58,1, 57,5, 57,3, 41,9, 38,3, 28,9, 26,2.

API-MS: (M+1) = 430 m/z

Darstellung B(II)

Darstellung von Compound B (Verfahren II)

(i) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester

Alternative 1

(a) Toluolsulfonsäure-2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethylester

[0101] Eine Lösung von p-Toluolsulfonsäurechlorid (28,40 g, 148 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde bei 0°C im Verlauf von 30 Minuten zu einer Mischung von N-(2-Hydroxyethyl)carbaminsäure-tert.-butylester (20 g, 120 mmol), Triethylamin (18,80 g, 186 mmol) und Trimethylammoniumchlorid (1,18 g, 12,4 mmol) in Dichlormethan (120 ml) getropft. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0°C gerührt und dann filtriert und mit Dichlormethan (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit 10%iger Zitronensäure (3 × 100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wurde in Essigsäureethylester (40 ml) gelöst und dann langsam mit Isohexan (160 ml) versetzt. Die auf diese Weise erhaltene Aufschlammung wurde 17 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann filtriert. Der gesammelte Feststoff wurde mit Isohexan (240 ml) gewaschen, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein farbloses Pulver erhielt (25 g, 64 %). Schmp. 64-66°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,38 (2H, q), 4,07 (2H, t), 4,83 (1H, bs), 7,34 (2H, d), 7,87 (2H, d).

MS: m/z = 216 (MH⁺(316)-Boc).

(b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester

[0102] Eine Lösung von 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid (siehe Darstellung A(vi) oben; 10 g, 34 mmol) in Wasser (25 ml) wurde langsam zu einer Lösung von Natriumhydrogencarbonat (10 g, 119 mmol) in Wasser (10 ml) gegeben. Weiteres Wasser (5 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 10 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Toluolsulfonsäure-2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethylester (siehe Schritt (a) oben; 11,92 g, 37 mmol) in Toluol (40 ml) wurde zugesetzt. Diese Mischung wurde dann 7 Stunden lang auf 65-70°C erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde wieder auf 50°C erhitzt, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde bei 50°C mit Toluol (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (25 ml) gewaschen. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, wodurch man eine Mischung von Öl und Feststoff (13 g, > 100%) erhielt. Ein Teil des öligen Feststoffs (5 g, 138 mmol) wurde mit Essigsäureethylester (50 ml) und Zitronensäure (10 %, 25 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, und die organische Phase wurde nochmals mit Zitronensäure (10 %, 20 ml) gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden vereinigt und mit festem Natriumhydrogencarbonat versetzt, bis sie neutral waren. Die wäßrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 × 50 ml) extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen farblosen halbfesten Stoff erhielt, der beim Aufbewahren im Kühlschrank fest wurde (4,68 g, 93%). Schmp. 58-60°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 2,38-2,57 (4H, m), 2,6-2,68 (2H, m), 2,75-2,85 (4H, m), 3,22 (2H, q), 3,26 (2H, s), 3,83 (2H, bs), 6,17 (1H, bs), 7,2-7,4 (5H, m).

MS: m/z = 362 (MH⁺).

Alternative 2

(a) 3-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]propionamid

[0103] Triethylamin (3,60 g, 35,7 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid (siehe Darstellung A(vi) oben; 5 g, 17 mmol) in Ethanol (50 ml) gegeben. Die Mischung wurde mit Acrylamid (1,34 g, 18 mmol) versetzt und dann 7 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser (50 ml) und Natriumhydroxid (1M, 150 ml) versetzt, und die Mischung wurde mit Essigsäureethylester (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem farblosen Feststoff eingeeengt. Dieser wurde aus Essigsäureethylester (50 ml) umkristallisiert, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung erhielt (3,80 g, 76%).

Schmp. 157-159°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,39 (2H, t), 2,42-2,61 (6H, m), 2,82-2,95 (4H, m), 3,39 (2H, s), 3,91 (2H, bs), 5,07 (1H, bs), 7,18-7,21 (2H, m), 7,25-7,39 (3H, m), 9,5 (1H, bs).

MS: m/z = 290 (MH⁺).

(b) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester

[0104] N-Bromsuccinimid (6,0 g, 33 mmol) wurde im Verlauf von 1 Minute portionsweise zu einer Lösung von 3-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]propionamid (siehe Schritt (a) oben; 5 g, 12 mmol) in Kalium-tert.-butanolat in tert.-Butanol (1M, 81 ml) und tert.-Butanol (20 ml) gegeben. Die Mischung wurde dann 30 Minuten lang auf 60-65°C erhitzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann mit Wasser (100 ml) versetzt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Kochsalzlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert (der Filterkuchen wurde mit Essigsäureethylester (50 ml) gewaschen), und das Filtrat wurde dann im Vakuum eingengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als ein braunes Öl erhielt (6,5 g, > 100%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 2,4-2,58 (4H, m), 2,58-2,7 (2H, m), 2,75-2,91 (4H, m), 3,22 (2H, q), 3,28 (2H, s), 3,83 (2H, bs), 6,19 (1H, bs), 7,2-7,42 (5H, m).

MS: m/z = 316 (MH⁺).

Alternative 3

(a) 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan

[0105] Alle Volumina und Äquivalente wurden in bezug auf die verwendete Menge an 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid (siehe Darstellung A(vi) oben) gemessen. Toluol (420 ml, 7 Vol.) und wäßrige Natriumhydroxidlösung (2M, 420 ml, 7 Vol., 4,0 Äq.) wurden zu 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-dihydrochlorid (60,07 g, 206,03 mmol, 1,0 Äq., siehe Darstellung A(vi) oben) gegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff gerührt, auf 60°C erhitzt und 30 Minuten lang bei dieser Temperatur gehalten, wonach sich zwei klare Phasen gebildet hatten. Die untere wäßrige Phase wurde abgenommen, und die Toluollösung der im Untertitel genannten Verbindung (freie Base) wurde bei Normaldruck azeotrop getrocknet (Gesamtvolumen an entferntem Lösungsmittel = 430 ml; Gesamtvolumen an zugesetztem Toluol = 430 ml) und dann auf ein Volumen von 240 ml (4 Vol.) eingengt. Auf dieser Stufe zeigte eine Karl-Fischer-Analyse 0,06% Wasser in der Lösung. Die getrocknete Lösung der im Untertitel genannten Verbindung (theoretisch 44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 Äq.) wurde als solche in einen folgenden Schritt eingesetzt.

(b) 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure-2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethylester

[0106] Triethylamin (65 ml, 465,3 mmol, 1,5 Äq.) wurde in einer Portion zu einer Lösung von N-(2-Hydroxyethyl)carbaminsäure-tert.-butylester (50,11 g, 310,2 mmol, 1,0 Äq.) in Dichlormethan (250 ml, 5 Vol.) gegeben. Die Lösung wurde auf -10°C abgekühlt und in einer Portion mit Trimethylamin-hydrochlorid (14,84 g, 155,1 mmol, 0,5 Äq.) versetzt. Die auf diese Weise erhaltene Mischung wurde weiter auf -15°C abgekühlt, 5 Minuten lang gerührt und dann im Verlauf von 28 Minuten mit einer Lösung von Mesitylensulfonsäurechlorid (74,74 g, 341,2 mmol, 1,1 Äq.) in Dichlormethan (250 ml, 5 Vol.) behandelt, so daß die Innentemperatur unter -10°C blieb. Nach Ende der Zugabe hatte sich ein Niederschlag gebildet, und die Mischung wurde weitere 30 Minuten lang bei -10°C gerührt. Wasser (400 ml, 8 Vol.) wurde zugesetzt, und der gesamte Niederschlag ging in Lösung. Die Mischung wurde 5 Minuten lang schnell gerührt, und die beiden Phasen wurden dann getrennt. Durch Vakuumdestillation erfolgte ein Lösungsmittelaustausch von Dichlormethan gegen Isopropanol. Das Lösungsmittel wurde entfernt (450 ml) und durch Isopropanol (450 ml) ersetzt (Ausgangsdruck 450 mbar, Sdp. 24°C; Enddruck 110 mbar, Sdp. 36°C). Zum Ende der Destillation wurde Lösungsmittel (150 ml) entfernt, so daß das Volumen auf 350 ml reduziert wurde (7 Vol. bezogen auf die Menge an verwendetem N-(2-Hydroxyethyl)carbaminsäure-tert.-butylester). Die Lösung wurde auf 25°C abgekühlt und dann langsam unter Rühren mit Wasser (175 ml) versetzt, wodurch sich die Lösung schrittweise eintrübte. Zu diesem Zeitpunkt war kein Feststoff ausgefallen. Weiteres Wasser (125 ml) wurde zugegeben, und nach der Zugabe von etwa 75 ml begann ein fester Niederschlag auszufallen. Die Innentemperatur stieg von 25°C auf 31°C. Die Mischung wurde langsam gerührt und auf 7°C abgekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Isopropanol:Wasser (1:1, 150 ml) gewaschen und 21 Stunden lang im Vakuum bei 40°C getrocknet, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen weißen kristallinen Feststoff erhielt (92,54 g, 87%). Schmp. 73,5°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,62 (6H, s), 3,40 (2H, q), 4,01 (2H, t), 4,83 (1H, bs), 6,98 (2H, s).

(c) [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester, 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäuresalz

[0107] Eine warme (28°C) Lösung von 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure-2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethylester (70,93 g, 206,03 mmol, 1,0 Äq., siehe Schritt (b) oben) in Toluol (240 ml, 4 Vol.) wurde zu einer Lösung von 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (44,98 g, 206,03 mmol, 1,0 Äq.) in Toluol (240 ml, 4 Vol.) (siehe Schritt (a) oben) gegeben. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde schnell unter Stickstoff gerührt, wobei 8 Stunden lang auf 68°C erhitzt wurde. Der Ansatz wurde 84 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren gelassen. Es bildete sich ein dicker weißer fester Niederschlag in einer hellgelben Lösung. Die Mischung wurde auf +9°C abgekühlt, und die im Untertitel genannte Verbindung wurde abfiltriert. Das Reaktionsgefäß wurde mit Toluol (100 ml) gewaschen, und die Waschlösung wurde auf den Filter gegeben. Der Filterkuchen wurde mit Toluol (150 ml) gewaschen. Das weiße feste Produkt wurde 15 Minuten lang trockengesaugt und dann bis zur Gewichtskonstanz 23 Stunden lang bei 40°C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an erhaltener, im Untertitel genannter Verbindung betrug 79,61 g, 141,7 mmol, 69%. Die vereinigten Filtrate und Waschlösungen (670 ml) wurden mit wässriger Natriumhydroxidlösung (2M, 200 ml, 3,3 Vol.) gewaschen.

[0108] Die Mischung wurde auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten lang schnell gerührt. Die beiden Phasen wurden dann getrennt. Die Toluollösung wurde durch Vakuumdestillation (Sdp. 50-54°C bei 650-700 mbar; Sdp. 46°C bei 120 mbar zum Ende hin) auf 200 ml eingengt. Mit fortschreitender Destillation wurde die Lösung aufgrund der Bildung der im Untertitel genannten Verbindung trübe. Es wurde davon ausgegangen, daß 20% der ursprünglichen Menge an 3-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan im Filtrat verblieben war, und so wurde zusätzlicher 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure-2-(tert.-butyloxycarbonylamino)ethylester (14,20 g, 41,21 mmol, 0,2 Äq.) in einer Portion zugesetzt (wobei der Eintrag als Feststoff und nicht als Lösung in Toluol erfolgte). Die trübe Lösung wurde unter schnellem Rühren 8 Stunden lang auf 67°C erhitzt und dann 11 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die Mischung wurde auf +8°C abgekühlt, und die im Untertitel genannte Verbindung wurde abfiltriert. Das Reaktionsgefäß wurde mit weiterem Toluol (2 x 30 ml) ausgewaschen, und die Waschlösung wurde auf den Filter gegeben. Das weiße feste Produkt wurde 15 Minuten lang trockengesaugt und dann bis zur Gewichtskonstanz 7 Stunden lang bei 40°C im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute an der im Untertitel genannten Verbindung betrug 23,25 g, 41,39 mmol, 20%. Die Gesamtausbeute an der im Untertitel genannten Verbindung (einem weißen Feststoff) betrug 102,86 g, 183,11 mmol, 89%. Schmp. 190-190,5°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 2,17 (3H, s), 2,51 (6H, s), 2,73-2,80 (2H, m), 2,90-2,94 (4H, m), 3,14-3,22 (4H, m), 3,37 (2H, bm), 3,89 (2H, bs), 4,13 (2H, bs), 6,74 (2H, s), 7,12 (1H, bt), 7,42-7,46 (5H, m).

(ii) [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester

[0109] Methode 1: Natriumhydrogencarbonat (0,058 g, 0,069 mmol) und 5% Pd/C (0,250 g, Johnson Matthey Typ 440-Paste) wurden zu einer Lösung von [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (i), Alternative 1 oben; 1 g, 2,77 mmol) in Ethanol (10 ml) gegeben. Die Mischung wurde dann 18 Stunden lang bei 500 kPa (5 bar) hydriert. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und dann mit Ethanol (20 ml) gewaschen. Die Lösung wurde im Vakuum zu einem Öl eingengt. Dieses wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und mit Natriumhydroxid (1M, 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, wodurch man die im Untertitel genannte Verbindung als einen gelben Feststoff (0,67 g, 87%) erhielt. Schmp. 91-93°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 2,25 (2H, t), 2,58-2,65 (2H, m), 2,95-3,06 (4H, m), 3,2-3,38 (4H, m), 3,64 (2H, bs), 4,65 (1H, bs).

MS: m/z = 272 (NM⁺).

[0110] Methode 2: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester, 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäuresalz (320 g, 1,0 Mol-Äq, 1,0 rel. Vol./Gew., siehe Schritt (i), Alternative 3 oben), Toluol (640 ml, 2,0 Vol.) und wässriges Natriumhydroxid (1M, 1,6 l, 5,0 Vol.) wurden 15 Minuten lang zusammen gerührt, und die Phasen wurden dann getrennt. Die organische Phase, die [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester enthielt, wurde mit Ethanol (690 ml, 2,16 Vol.) und Wasser (130 ml, 0,4 Vol.) verdünnt. Zitronensäure (32,83 g, 0,3 Mol-Äq.) und 5% Pd/C (20,8 g, 0,065 Gew.-Äq. eines feuchten Katalysators mit 61% Wasser, Johnson Matthey Typ 440L) wurden zugesetzt. Die vereinigte Mischung wurde dann 24 Stunden lang unter einem Wasserstoffdruck von 4 bar hydriert. Die Reaktion wurde durch DC unter Verwendung einer Kieselgelplatte mit der mobilen Phase X:DCM (1:1 v/v; X ist Chloroform:Methanol:konzentriertes Ammoniak 80:18:2 v/v) kontrolliert. Die Sichtbarmachung erfolgte durch UV-Licht (254 nm) und durch Anfärbung mit wässrigem Kaliumpermanganat. Dies zeigte das vollständige Ver-

schwinden des Ausgangsmaterials und das Auftreten der im Untertitel genannten Verbindung. Die Reaktionsmischung wurde über Kieselgur filtriert, und mit Ethanol (590 ml, 1,84 Vol.) gewaschen. Die auf diese Weise erhaltene Lösung der im Untertitel genannten Verbindung (angenommen als 154,85 g, 100%) wurde direkt in einer folgenden Reaktion eingesetzt.

[0111] Methode 3: [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester, 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäuresalz (50 g, 1,0 Mol-Äq., 1,0 rel. Vol./Gew., siehe Schritt (i), Alternative 3 oben), Toluol (100 ml, 2,0 Vol.) und wässriges Natriumhydroxid (1M, 100 l, 2,0 Vol.) wurden zusammen 20 Minuten lang und dann 10 Minuten lang bei 30°C gerührt, und die Phasen wurden anschließend getrennt. Die organische Phase, die [2-(7-Benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester enthielt, wurde mit Ethanol (100 ml, 2,0 vol.) verdünnt. Diese Mischung wurde mit einer Lösung von Zitronensäure (5,14 g, 0,3 Mol-Äq.) in Wasser (5 ml, 0,1 Vol.) und dann mit 5% Pd/C (1,50 g, 0,03 Gew.-Äq. eines feuchten Katalysators mit einem Wassergehalt von 61%, Johnson Matthey Typ 440L) versetzt. Die vereinigte Mischung wurde dann 24 Stunden lang unter einem Wasserstoffdruck von 4 bar hydriert. Die Reaktion wurde durch DC unter Verwendung einer Kieselgelplatte mit der mobilen Phase X:DCM (1:1 v/v; X ist Chloroform:Methanol:konzentriertes Ammoniak 80:18:2 v/v) kontrolliert. Die Sichtbarmachung erfolgte durch UV-Licht (254 nm) und durch Anfärbung mit wässrigem Kaliumpermanganat. Dies zeigte das vollständige Verschwinden des Ausgangsmaterials und das Auftreten der im Untertitel genannten Verbindung. Die Reaktionsmischung wurde mit wässrigem Natriumhydroxid (10M, 8 ml, 0,9 Mol-Äq.) basisch gestellt und dann über Kieselgur filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Ethanol (100 ml, 2,0 Vol.) gewaschen. Die auf diese Weise erhaltene Lösung der im Untertitel genannten Verbindung (angenommen als 24,15 g, 100%) wurde direkt in einer folgenden Umsetzung eingesetzt.

(iii) Compound B

Methode I

[0112] 4-Methylbenzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester (siehe Darstellung A(ii) oben; 0,30 g, 0,92 mmol) und Kaliumcarbonat (0,2 g, 1,38 mmol) wurden zu einer Lösung von [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester (siehe Schritt (ii), Methode 1 oben; 0,250 g, 0,92 mmol) in Ethanol (5 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Stunden lang auf 70°C erhitzt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Essigsäureethylester (20 ml) und Natriumhydroxid (1M, 10 ml) verteilt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit Essigsäureethylester (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum zu einem gelben Feststoff (0,290 g) eingengt. Der Feststoff wurde in Essigsäureethylester (10 ml) gelöst, und diese Lösung wurde mit einer Lösung von Zitronensäure (0,250 g) in Wasser (10 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Natriumhydroxid (1M, 10 ml) basisch gestellt und mit Essigsäureethylester (2 × 10 ml) extrahiert. Alle organischen Phasen wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann filtriert (die abfiltrierten Feststoffe wurden mit Essigsäureethylester (10 ml) gewaschen). Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem gelben Feststoff (0,160 g) eingengt. Dieser wurde in Essigsäureethylester (0,2 ml) aufgeschlämmt und dann filtriert, wodurch man die Titelverbindung (0,050 g, 12%) erhielt.

Schmp. 113-115°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1,32 (9H, s), 1,7 (2H, qt), 2,20 (2H, t), 2,22-2,3 (4H, m), 2,38-3,1 (2H, m), 2,8-2,85 (4H, m), 3,05 (2H, q), 3,19 (2H, q), 3,79 (2H, bs), 6,47 (1H, t), 6,66 (2H, d), 6,69 (1H, t), 7,41 (2H, d). MS: m/z = 430 (MH⁺).

Methode II

[0113] Die in Schritt (ii) (Methode 3) oben hergestellte Lösung von [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester (angenommen als 24,15 g, 1,0 Mol-Äq., 1,0 Gew./Vol.) in einer Mischung von Toluol (etwa 100 ml), Ethanol (etwa 200 ml) und Wasser (etwa 14 ml) wurde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (18,58 g, 1,5 Mol-Äq.) versetzt. Fester Benzolsulfonsäure-3-(4-cyanoanilino)propylester (28,17 g, 1,0 Mol-Äq., siehe Darstellung A(ix), Methode 2, Schritt (a) oben), wurde zugesetzt, und die vereinigte Mischung wurde 6 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Diese Reaktion wurde durch DC unter Verwendung einer Kieselgelplatte mit der mobilen Phase X:DCM 1:1 v/v (wobei X für Chloroform:Methanol:konzentriertes Ammoniak 8,0:18:2 v/v steht) kontrolliert. Die Sichtbarmachung erfolgte durch UV-Licht (254 nm) und durch Anfärben mit wässrigem Kaliumpermanganat. Dies zeigte das vollständige Verschwinden des Ausgangsmaterials und das Auftreten der Titelverbindung. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen Toluol (200 ml) und Wasser (200 ml) verteilt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde im Vakuum zu einem gelben Feststoff einge-

engt (38,6 g). Dieses Rohmaterial wurde bei 60°C in Isopropanol (190 ml, 5,0 rel. Vol.) gelöst und die heiße Lösung anschließend filtriert. Das Filtrat wurde gerührt und zur Abkühlung bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei kristallisierte ein weißer Feststoff aus. Das Gemisch wurde von Raumtemperatur auf ungefähr 8°C abgekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Isopropanol (50 ml, 2,0 Vol.) gewaschen. Das feuchte Produkt wurde im Vakuum bei 40°C zur Gewichtskonstanz getrocknet, so daß die Titelverbindung in Form eines weißen kristallinen Feststoffs (30,96 g, 81%) erhalten wurde.

Schmp. 113,5°C

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (9H, s), 1,81-1,90 (2H, m), 2,35-2,54 (8H, m), 2,93 (4H, t), 3,18-3,27 (4H, m), 3,87 (2H, bs), 6,66 (2H, d), 7,39 (2H, d)

MS: m/z = (MH⁺, 430)

Darstellung C

Darstellung von Compound C

(i) 4-(4-Cyanophenyl)but-3-in-1-ol

[0114] Kaliumcarbonat (376,7 g, 2,5 Mol-Äq.) wurde in einer Mischung von 1,2-Dimethoxyethan (DME, 1,2 l, 6 Vol.) und Wasser (1,2 l, 6 vol.) gelöst. Palladium-auf-Aktivkohle (20 g, 0,01 Mol-Äq., 10% Johnson Matthey Typ 87L, 60% Wasser), Triphenylphosphin (11,5 g, 0,04 Mol-Äq.) und Kupfer(I)-iodid (4,2 g, 0,02 Mol-Äq.) wurden zugesetzt. Dann wurde 4-Brombenzonitril (200 g, 1 Mol-Äq.) zugegeben, wobei mit einer Mischung von DME (200 ml, 1 Vol.) und Wasser (200 ml, 1 Vol.) gewaschen wurde. Diese Mischung wurde mindestens 30 Minuten lang schnell unter Stickstoff gerührt. Eine Lösung von But-3-in-1-ol (92,1 ml, 1,1 Mol-Äq.) in DME (200 ml, 1 Vol.) und Wasser (200 ml, 1 Vol.) wurde im Verlauf von 5 Minuten zugetropft. Die vereinigte Mischung wurde dann 3 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Die Umsetzung wurde durch HPLC auf das Verschwinden von Arylbromid und die Bildung der im Untertitel genannten Verbindung kontrolliert. Nachdem das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht worden war, wurde der Ansatz auf 25°C abgekühlt und über Kieselgur filtriert. Der Filterkuchen wurde separat mit Toluol (1,6 l, 8 Vol.) gewaschen. Die DME:Wasser-Mischung wurde im Vakuum teilweise eingengt, wodurch das meiste DME entfernt wurde. Die Mischung wurde dann mit der Toluolwaschlösung verteilt. Die Toluolphase wurde im Vakuum eingengt, wodurch man das im Untertitel genannte Alkin als einen gelben Feststoff erhielt, der über Nacht bei 40°C in einem Vakuumofen getrocknet wurde. Ausbeute 182,88 g, 97%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,599-7,575 (d, J = 7,2 Hz, 2H, CH), 7,501-7,476 (d, J = 7,5 Hz, 2H, CH), 3,880-3,813 (q, 2H, CH₂), 2,751-2,705 (t, 2H, CH₂), 1,791-1,746 (t, 1H, OH).

Schmp. 79,6-80,5°C.

(ii) 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitril

[0115] 4-(4-Cyanophenyl)but-3-in-1-ol (40 g, 1 Gew.-Äq., siehe Schritt (i) oben) in Ethanol (200 ml, 5 Vol.) und Palladium-auf-Aktivkohle (20 g, 0,5 Gew.-Äq., 10% Johnson Matthey Typ 487, 60% Wasser) wurden unter einem Wasserstoffdruck von 5 bar 5 Stunden lang schnell gerührt. Die Umsetzung wurde durch HPLC auf das Verschwinden des Ausgangsmaterials und die Bildung der im Untertitel genannten Verbindung kontrolliert. Der Ansatz wurde über Kieselgur filtriert und mit Ethanol (80 ml, 2 vol.) gewaschen. Die Ethanollösung wurde im Vakuum eingengt, wodurch man den im Untertitel genannten Alkohol als ein gelbbraunes Öl erhielt. Ausbeute 36,2 g, 88,5%.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,550-7,578 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,271-7,298 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,646-3,688 (t, 2H), 2,683-2,733 (t, 2H), 1,553-1,752 (m, 4H).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 148,04 (C), 132,16 (C), 119,1 (C), 109,64 (C), 62,46 (C), 35,77 (C), 32,08 (C), 27,12 (C).

(iii) Toluolsulfonsäure-4-(4-cyanophenyl)butylester

[0116] Die im Untertitel genannte Verbindung wurde durch Zugabe von Toluolsulfonsäurechlorid zu 4-(4-Hydroxybutyl)benzonitril (siehe Schritt (ii) oben) dargestellt.

(iv) 7-[4-(4-Cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester

[0117] Ein 2-1-Dreihalskolben wurde mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einem Rückflußkühler versehen. In den Kolben wurde eine Lösung von Toluolsulfonsäure-4-(4-cyanophenyl)butylester (72 g, 0,218 mol, siehe Schritt (iii) oben) in Dimethylformamid (0,55 l) gegeben. 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]no-

nan-3-carbonsäure-tert.-butylester-hydrochlorid (48,2, 0,182 mol, siehe Darstellung B(I)(iv) oben) wurde zugesetzt, gefolgt von Kaliumcarbonat (62,9 g, 0,455 mol). Die heterogene Mischung wurde 22 Stunden lang bei 85°C gerührt. Eine DC-Analyse zeigte, daß das Ausgangsmaterial vollständig verbraucht war.

[0118] Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (0,5 l) verdünnt. Die Mischung wurde mit Essigsäureethylester (3 × 0,4 l) extrahiert, und die organischen Fraktionen wurden vereinigt. Nach Waschen mit Wasser (2 × 200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Das rohe braune Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 3:2 Hexan/Essigsäureethylester als Laufmittel aufgereinigt, wodurch man 34 g (Ausbeute 48%) der im Untertitel genannten Verbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt.

(v) 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonnitril

[0119] Ein 2-1-Dreihalskolben wurde mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einem Zugabetrichter ausgestattet. In den Kolben wurden 7-[4-(4-Cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester (34 g, 88 mmol, aus Schritt (iv) oben) und Dichlormethan (440 ml) gegeben. Bei Raumtemperatur wurde langsam Trifluoressigsäure (132 ml) zugesetzt. Die Lösung wurde 3 Stunden lang gerührt, worauf eine DC-Analyse zeigte, daß das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Der Inhalt wurde in einen Einhalskolben überführt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (500 ml) gelöst und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wodurch man 25,8 g (Ausbeute 100%) der im Untertitel genannten Verbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt. Das rohe Material wurde ohne weitere Aufreinigung in den nächsten Schritt eingesetzt.

(vi) Compound C

[0120] Ein 3-1-Dreihalskolben wurde mit Magnetrührer, Thermometer und Rückflußkühler ausgestattet. In den Kolben wurden unaufgereinigtes 4-[4-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)butyl]benzonnitril (25, 8 g, 88 mmol, aus Schritt (v) oben), Dichlormethan (0,88 l) und 2-Bromethylcarbaminsäure-tert.-butylester (siehe Darstellung B(I)(i) oben, 27,7 g, 123 mmol) gegeben. Dann wurde Triethylamin (0,0197 l, 0,141 mol) zugesetzt. Die klare Lösung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 12 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Fortschreiten der Umsetzung wurde durch DC-Analyse verfolgt, und es wurde festgestellt, daß die Umsetzung zu diesem Zeitpunkt beendet war. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit Wasser (200 ml), 15%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (200 ml), Wasser (200 ml) und Kochsalzlösung (200 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das auf diese Weise erhaltene gelbe zähflüssige Öl wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei zunächst mit 9:1 Dichlormethan/Methanol und dann mit 9:1:0,02 Dichlormethan/Methanol/28%iger wäßriger Ammoniumhydroxidlösung eluiert wurde, wodurch man die Titelverbindung (25,1 g; Ausbeute 66%) als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt. Es wurde gefunden (durch DC-Analyse unter Verwendung von 9:1:0,05 Dichlormethan/Methanol/28%iger wäßriger Ammoniumhydroxidlösung als Laufmittel), daß die ersten Fraktionen (5,1 g) aus der Chromatographie eine geringe Menge einer weniger klaren Verunreinigung enthielten, während die späteren Fraktionen (20 g) bei der DC-Analyse nur einen Fleck zeigten. Die ersten Fraktionen (5,1 g) wurden mit einer anderen Charge der Titelverbindung (7,1 g, leicht verunreinigt) vereinigt und an Kieselgel chromatographiert, wobei zunächst mit 19:1 Dichlormethan/Methanol und dann mit 9:1 Dichlormethan/Methanol eluiert wurde, was ein hellgelbes Pulver (5,5 g) lieferte. Das Pulver wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde nacheinander mit 25%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (50 ml), Wasser (50 ml) und Kochsalzlösung (40 ml) gewaschen. Das Material wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, wodurch man die Titelverbindung als ein schmutzigweißes Pulver (5 g) erhielt. Die 20-g-Fraktion wurde in Dichlormethan (500 ml) gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit 25%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (100 ml), Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Das Material wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, was die Titelverbindung als ein schmutzigweißes Pulver (19 g) lieferte. Die Chargen wurden miteinander vermischt.

Darstellung D

Darstellung von Compound D

(i) 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonnitril

[0121] Kaliumcarbonat (414 g) und (R)-(-)-Epichlorhydrin (800 ml) wurden zu einer gerührten Lösung von p-Cyanophenol (238 g) in 2,0 l MeCN gegeben, und die Reaktionsmischung wurde 2 h unter einer inerten Atmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt, was ein klares Öl lieferte, das aus Diisopropylether kristallisiert wurde, wodurch man das Produkt in einer Ausbeute von 90% erhielt.

(ii) 7-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert-butylester

[0122] In einen 3-l-Dreihalskolben, der mit einem Magnetrührer und einem Thermometer ausgestattet war, wurde 9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert-butylester als seine freie Base (53,7 g, 0,235 mol, erhältlich aus dem Hydrochloridsalz, siehe Darstellung B(I)(iv) oben), 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonnitril (41,2 g, 0,235 mol, siehe Schritt (i) oben) und eine 10:1 (v/v) Lösung von 2-Propanol/Wasser (0,94 l) gegeben. Die Mischung wurde 20 Stunden lang bei 60°C gerührt, wobei während dieser Zeit die Ausgangsmaterialien langsam verbraucht wurden (Assay durch DC-Analyse). Die Mischung wurde abgekühlt und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 100 g (> 100% Ausbeute) von der im Untertitel genannten Verbindung als einen weißen Feststoff erhielt. Das unaufgereinigte Material wurde in den nächsten Schritt eingesetzt.

(iii) 4-[[[(2S)-2-Hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]oxy]benzonnitril

[0123] In einen 3-l-Dreihalskolben, der mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einem Zugabetrichter versehen war, wurde unaufgereinigtes 7-[(2S)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-tert.-butylester (100 g, aus Schritt (ii) oben) und Dichlormethan (1,15 l) gegeben. Trifluoressigsäure (0,352 l) wurde langsam bei Raumtemperatur zugesetzt, und die auf diese Weise erhaltene Lösung wurde 3 Stunden gerührt, wonach eine DC-Analyse zeigte, daß die Umsetzung beendet war. Die Mischung wurde in einen Einhalskolben überführt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (1,2 l) gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (2 × 0,2 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung (0,25 l) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man 73 g (> 100% Ausbeute) der im Untertitel genannten Verbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt. Das unaufgereinigte Material wurde in den nächsten Schritt eingesetzt.

(iv) Compound D

[0124] Methode I: Ein 2-l-Dreihalskolben wurde mit einem Magnetrührer, einem Thermometer und einem Rückflußkühler versehen. In den Kolben wurde unaufgereinigtes 4-[[[(2S)-2-Hydroxy-3-(9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]oxy]benzonnitril (73 g, aus Schritt (iii) oben), Dichlormethan (0,7 l) und 2-Bromethylcarbaminsäure-tert.-butylester (siehe Darstellung B(I)(i) oben, 74 g, 0,330 mol) eingetragen. Dann wurde Triethylamin (52 ml, 0,359 mol) zugesetzt. Die klare Lösung wurde 16 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde in einen Scheidetrichter überführt und nacheinander mit Wasser (100 ml) und Kochsalzlösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Das auf diese Weise erhaltene gelbe, zähflüssige Öl wurde durch Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt, wobei zunächst mit 9:1 Dichlormethan/Methanol und dann mit 9:1:0,02 Dichlormethan/Methanol/28%iger wäßriger Ammoniumhydroxidlösung eluiert wurde, was einen schmutzigweißen, schaumartigen Feststoff (40 g) lieferte. Der Feststoff wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und nacheinander mit 20%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wodurch man die Titelverbindung als einen schmutzigweißen Feststoff (35,4 g, 67% Ausbeute über 3 Schritte) erhielt.

[0125] Methode II: Isopropanol (5 ml) und Wasser (0,5 ml) wurden zu [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester (siehe Darstellung B(II)(ii), Methode I oben; 0,43 g, 1,6 mmol) gegeben, und 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonnitril (0,280 g, 1,6 mmol, siehe Schritt (i) oben) wurde zugesetzt. Die Mischung wurde 19 Stunden lang auf 66°C erhitzt (die Umsetzung war nach 2 Stunden beendet).

Das Lösungsmittel wurde im Vakuum zur Trockne abgedampft, wodurch man die Titelverbindung als einen schmutzigweißen Feststoff erhielt (0,71 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6) δ 1,35 (9H, s), 2,12-2,59 (7H, m), 2,63-2,78 (1H, m), 2,78-2,9 (4H, m), 3,2 (2H, q), 3,78 (2H, m), 4-4,1 (2H, m), 4,12-4,19 (1H, m), 5,3 (1H, bs), 6,61 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,76 (2H, d).

MS: $m/z = 447$ (MH^+).

[0126] Methode III: Die oben in Darstellung B(II)(ii), Methode 2 hergestellte Lösung von [2-(9-Oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)ethyl]carbaminsäure-tert.-butylester (angenommen als 154,85 g, 1,0 Mol-Äq., 1,0 Gew./Vol.) in einer Mischung von Toluol (ungefähr 640 ml), Ethanol (ungefähr 1280 ml) und Wasser (ungefähr 130 ml) wurde mit wäßriger Natriumhydroxidlösung (10M, 51 ml, 0,9 Mol-Äq.) basisch gestellt. Festes 4-[(2S)-Oxiranylmethoxy]benzonnitril (99,80 g, 1,0 Mol-Äq.; siehe Schritt (i) oben) wurde zugesetzt, und die vereinigte Mischung wurde 4 Stunden lang auf 70°C erhitzt. Die Umsetzung wurde durch DC unter Verwendung einer Kieselgelplatte mit der mobilen Phase X:DCM 1:1 v/v (wobei X für Chloroform:Methanol:konzentriertes Ammoniak 80:18:2 v/v steht) kontrolliert. Die Sichtbarmachung erfolgte durch UV-Licht (254 nm) und durch Anfärben mit wäßrigem Kaliumpermanganat. Dies zeigte das vollständige Verschwinden von Ausgangsmaterial und das Auftreten der Titelverbindung. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, über Kieselgur filtriert und mit Ethanol (620 ml, 4,0 Vol.) durchgewaschen. Hierdurch erhielt man eine Lösung der Titelverbindung (angenommen als 254,38 g, theoretisch 100%, 2,4 l, 1,0 Gew./Vol. für die Aufarbeitung des Ansatzes). Diese Lösung wurde in einen Kolben gegeben, der für eine Vakuumdestillation vorbereitet wurde. An der Seite dieses Kolbens wurde eine Graduierungslinie markiert. Das Lösungsmittel (1250 ml) wurde zwischen 50°C und 35°C, 320 mbar und 100 mbar entfernt. Dann wurde 4-Methylpentan-2-ol (1500 ml) bis zur Graduierungslinie zugegeben. Das Lösungsmittel (1250 ml) wurde zwischen 35°C und 80°C, 220 mbar und 40 mbar entfernt. Weiteres 4-Methylpentan-2-ol (1500 ml) wurde bis zur Graduierungslinie zugegeben. Das Lösungsmittel (1250 ml) wurde zwischen 62°C und 76°C, 100 mbar und 90 mbar entfernt. Die vereinigte Mischung wurde auf unter 25°C abgekühlt und mit wäßriger Natriumhydroxidlösung (2M, 1,27 l, 5,0 Vol.) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde über Kieselgur filtriert, wodurch man eine klare Lösung (1,2 l) erhielt. Diese Lösung wurde in einen sauberen Kolben gegeben, der für eine Vakuumdestillation vorbereitet wurde. Das Lösungsmittel (450 ml) wurde zwischen 52°C und 55°C, 90 mbar und 35 mbar entfernt. Theoretisch befand sich das Produkt jetzt in 2 Volumina 4-Methylpentan-2-ol. Di-n-butylether (1,27 l, 5 Vol.) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, worauf sich ein Niederschlag zu bilden begann. Die Mischung wurde von Raumtemperatur auf ungefähr 10°C abgekühlt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit einer vorgemischten Lösung von Di-n-butylether (320 ml, 1,25 Vol.) und 4-Methylpentan-2-ol (130 ml, 0,50 Vol.) gewaschen. Das feuchte Produkt wurde im Vakuum bei 55°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wodurch man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (193,6 g, 76%) erhielt.

Schmp. 99-101°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d).

Kristallisation von Compound D

[0127] Ein Gemisch von Compound D (dargestellt analog der oben beschriebenen Vorschriften (siehe insbesondere Darstellung D (iv), Methode III oben)); 14,29 g), Isopropanol (28 ml) und Diisopropylether (140 ml) wurde auf 80°C erhitzt. Die Lösung wurde zum Klären heiß filtriert und dann wieder auf 80°C erhitzt. Anschließend ließ man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen, worauf sich ein Niederschlag zu bilden begann. Nach 2 Stunden Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Isopropanol:Diisopropylether (1:6, 70 ml) gewaschen und dann auf dem Filter trockengesaugt. Das feuchte Produkt wurde über Nacht bei 70°C im Vakuum getrocknet, so daß kristallines Compound D in Form eines weißen Feststoffs erhalten wurde (10,1 g, 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9H, s), 2,3-2,75 (6H, m), 2,75-3,0 (5H, m), 3,1-3,38 (3H, m), 3,88 (2H, s), 3,95-4,19 (3H, m), 5,85 (1H, bs), 6,99 (2H, d), 7,6 (2H, d)

Darstellung des Methansulfonsäuresalzes von Compound D

[0128] Das im Titel genannte Salz wurde dargestellt, indem man:

- Compound D (dargestellt unter Verwendung von zu den oben beschriebenen analogen Techniken) in Methanol löste und mit Methansulfonsäure versetzte; und
- Compound D in Essigester löste und mit Methansulfonsäure in Form einer Lösung in Essigester und anschließend mit Impfkristallen versetzte,

wonach in beiden Fällen eine Standard-Aufarbeitung und -Isolierung erfolgte.

Beispiele 1 bis 10

Wäßrige Formulierungen

Beispiel 1

Compound A	60 µmol
Weinsäure	60 µmol
Natriumhydroxid auf pH 4	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0129] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound A in einer äquivalenten Molmenge Weinsäure hergestellt. Danach wurde mit Wasser bis zu etwa 90% des Endvolumens versetzt. Der pH-Wert wurde überprüft und durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid auf 4 eingestellt. Anschließend wurde mit Wasser bis zum Endvolumen aufgefüllt.

[0130] Diese Zusammensetzung wurde oral an Ratten in einer 14tägigen Toxizitätsstudie verabreicht. Dabei ergab die Dosis von 420 µmol/kg Plasmakonzentrationen im Bereich von 5,4-8,4 µM (= µmol/l) nach 1 Stunde.

Beispiel 2

Compound A	10,4 µmol
Weinsäure	15,4 µmol
Natriumchlorid	9 mg
Natriumhydroxid auf pH 4	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0131] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound A in einer äquivalenten Molmenge Weinsäure hergestellt. Ein Weinsäurepuffer wurde hergestellt, indem das Wasser mit der verbliebenen Weinsäure zusammen mit dem Natriumchlorid versetzt wurde. Der pH-Wert des Puffers wurde überprüft und durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid auf 4 eingestellt. (Diese Vorschrift zur Herstellung von Puffern wurde ebenso in bestimmten Beispielen unten verwendet; spezifische Einzelheiten sind dabei nicht wiedergegeben.) Es wurde mit Puffer (5 mM) bis zu etwa 90% des Endvolumens versetzt. Der pH-Wert wurde überprüft und durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid auf 4 eingestellt. Mit weiterem Weinsäurepuffer (5 mM, pH 4) wurde auf das Endvolumen aufgefüllt.

[0132] Diese Zusammensetzung wurde an Hunde 5 Tage lang in einer VTI (Vaso Tissue Irritation)-Studie subkutan verabreicht.

Beispiel 3

Compound A	5 µmol
Essigsäure	10 µmol
Natriumchlorid	9 mg
Natriumhydroxid auf pH 5	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0133] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound A in einer äquivalenten Molmenge Essigsäure hergestellt. Nach Zugabe von Acetatpuffer (5 mM, pH 5, mit Natriumchlorid) auf etwa 90% des Endvolumens wurde der pH-Wert überprüft und durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid auf 5 eingestellt. Mit Acetatpuffer (5 mM, pH 5) wurde dann auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 4

Compound A,	45 µmol
Benzolsulfonsäuresalz Hydroxypropylmethyl- cellulose (HPMC)	5 mg
Wasser	auf 1,0 ml

[0134] Es wurde eine Suspension des Wirkstoffs hergestellt, indem dieser in einer HPMC-Lösung in Wasser (5 mg/ml) dispergiert und der Ansatz anschließend gemischt wurde.

[0135] Diese Zusammensetzung wurde oral an Ratten in einer 14tägigen Toxizitätsstudie verabreicht. Dabei ergab eine Dosis von 450 µmol/kg Plasmakonzentrationen im Bereich von 8-12 µM (=µmol/l) nach 1 Stunde.

Beispiel 5

Compound A,	70 µmol
Benzolsulfonsäuresalz Hydroxypropyl-β-cyclodextrin/Wasser (40:60 Gew.-%)	auf 1,0 ml

[0136] Das Salz wurde in dem Hydroxypropyl-β-cyclodextrin/Wasser (40:60 (Gew.-%))-Vehikel gelöst.

[0137] Die Löslichkeit des Salzes war in diesem Vehikel im Vergleich mit Wasser allein fast 40 mal höher.

Beispiel 6

Compound A,	8 µmol
Benzolsulfonsäuresalz Polyethylen-glykol 400/Ethanol/Solutol™/Wasser (40/10/5/45 Gew.-%)	auf 1,0 ml

[0138] Das Salz wurde in PEG 400, Ethanol und dem Tensid Solutol™ (BASF; enthält Polyethylenglykolester der 12-OH-Stearinsäure) gelöst. Danach wurde mit Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt. Die Löslichkeit des Benzolsulfonsäuresalzes war in diesem Vehikel ungefähr 4 mal höher als in Wasser allein.

Beispiel 7

Compound D	20 µmol
Weinsäure	25 µmol
Natriumhydroxid auf pH 4	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0139] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound D in einer äquivalenten Molmenge Weinsäure hergestellt. Nach Versetzen mit Weinsäurepuffer, 5 mM, pH 4, auf etwa 90% des Endvolumens wurde der pH-Wert überprüft und durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid auf 4 eingestellt. Mit Weinsäurepuffer (5 mM, pH 4) wurde auf das Endvolumen aufgefüllt.

[0140] Diese Zusammensetzung wurde oral an Hunde in einer 5tägigen Dosisfindungsstudie verabreicht. Die Dosis von 40 µmol/kg ergab Plasmakonzentrationen im Bereich von 4,8-8,7 µM (=µmol/l) nach 30 Minuten.

Beispiel 8

Compound D	10,4 µmol
Zitronensäure	15,4 µmol
Natriumchlorid	9,0 mg
Natriumhydroxid auf pH 6	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0141] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound D in einer äquivalenten Molmenge Zitronensäure hergestellt. Nach Versetzen mit Zitronensäurepuffer (5 mM, pH 6) auf etwa 90% des Endvolumens wurde der pH-Wert überprüft und durch Zugabe von wässrigem Natriumhydroxid auf 6 eingestellt. Mit Zitronensäurepuffer (5 mM, pH 6) wurde auf das Endvolumen aufgefüllt.

[0142] Diese Zusammensetzung wird subkutan an Hunde 5 Tage lang in einer VTI-Studie verabreicht.

Beispiel 9

Compound D	10 µmol
Zitronensäure	15 µmol
Natriumchlorid	9,0 mg
Natriumhydroxid auf pH 5	q.s.
Wasser	auf 1,0 ml

[0143] Es wurde eine Formulierung durch Lösen von Compound D in einer äquivalenten Molmenge Zitronensäure hergestellt. Nach Versetzen mit Zitronensäurepuffer (5 mM, pH 5) auf etwa 90% des Endvolumens wurde der pH-Wert überprüft und durch Zugabe von wäßrigem Natriumhydroxid auf 5 eingestellt. Mit Zitronensäurepuffer (5 mM, pH 5) wurde dann auf das Endvolumen aufgefüllt.

Beispiel 10

Compound D,	10 mg
Methansulfonsäuresalz Natriumchlorid 9 mg	9 mg
Wasser auf 1 ml	auf 1 ml

[0144] Die Formulierung wird hergestellt, indem man zunächst das Natriumchlorid in Wasser löst und anschließend Compound D, Methansulfonsäuresalz, in der erhaltenen Salzlösung löst.

Beispiel 11

Gefriergetrocknete Zusammensetzungen

[0145] Die folgenden Formulierungen werden gemäß in einem oder mehreren der Beispiele 1 bis 10 oben beschriebener Techniken hergestellt:

(a)	
Compound A	10 mg
Weinsäure	3,9 mg
Mannit	10 mg
Natriumhydroxid auf pH 4	q.s.
Wasser	auf 1 ml
(b)	
Compound A	10 mg
Salzsäure	0,95 mg
Mannit	10 mg
Natriumhydroxid auf pH 4	q.s.
Wasser	auf 1 ml
(c)	
Compound D	10 mg
Essigsäure	1,34 mg
Mannit	10 mg
Natriumhydroxid auf pH 5	q.s.
Wasser	auf 1 ml
(d)	
Compound D	10 mg
Zitronensäure	4,3 mg
Mannit	10 mg
Natriumhydroxid auf pH 6	q.s.
Wasser	auf 1 ml
(e)	
Compound D,	10 mg
Methansulfonsäuresalz Mannit	10 mg
Wasser	auf 1 ml

[0146] Mannit wird entweder vor oder nach der Salzbildung zugegeben. Die Lösungen werden gegebenenfalls steril filtriert, beispielsweise durch ein 0,22 µm-Membranfilter. (Sterile oder sonstige) Lösungen werden in

entsprechende Gefäße (z.B. Ampullen) abgefüllt, und die Formulierungen werden unter Verwendung von Standardapparatur gefriergetrocknet. Ampullen können in der Gefrier Trocknungsapparatur unter einer Stickstoffatmosphäre verschlossen werden.

[0147] Compound B und Compound C sowie Salze davon enthaltende wäßrige Formulierungen und gefriergetrocknete Zusammensetzungen werden gemäß in den Beispielen oben beschriebener Techniken hergestellt.

Beispiele 12 bis 16

Tabletten mit sofortiger Freisetzung

Tablettenherstellung

[0148] Tabletten werden unter Verwendung einer Standard-Tablettiermaschine (Kilian SP300) gemäß Standardvorschriften hergestellt. Dabei werden Gemische von Arzneistoff und weiteren Hilfsstoffen gegebenenfalls trocken vermischt (beispielsweise in einem Mörser) oder unter Verwendung von Standardtechniken naß oder trocken granuliert.

Testverfahren

[0149] Die Auflösungszeiten für die Tabletten wurden unter Verwendung eines Auflösungsstestverfahrens aus United States Pharmacopoeia XXIV (wie auf Seite 1941 beschrieben) bestimmt. Dabei handelt es sich bei der Auflösungszeit um die gemessene Zeit, in der sich die Tablette vollständig in Wasser auflöst.

Beispiel 12

[0150] 96,3 mg dibasisches Calciumphosphat, 7,7 mg Natriumstärkeglykolat, 7,7 mg HPMC 6 cps und 3,8 mg Natriumstearylformurat wurden zusammen mit 250 mg Compound D (freie Base) trocken vermischt. Tabletten (Stempeldurchmesser 10 mm) wurden mit einer Einstempelpresse (Kilian SP300) verpreßt. Das endgültige Tablettengewicht betrug etwa 365 mg. Die Auflösungszeit in Wasser (37°C) betrug 90 Sekunden.

Beispiel 13

[0151] 100 mg mikrokristalline Cellulose pH 102 SCG ("Special Course Grade" [=spezielle Tablettenkurqualität]; FMC International), 100 mg mikrokristalline Cellulose pH 101 (FMC International), 30 mg Natriumstärkeglykolat, 10 mg Polyvinylpyrrolidon K90 (ungefähres Molekulargewicht 1 000 000; BASF) sowie 10 mg Natriumstearylformurat wurden zusammen mit 250 mg Compound D (freie Base) trocken vermischt. Tabletten (Stempeldurchmesser 10 mm) wurden mit einer Einstempelpresse (Kilian SP300) verpreßt. Das endgültige Tablettengewicht betrug etwa 500 mg. Die Auflösungszeit in Wasser (37°C) betrug 6 Minuten, 15 Sekunden.

Beispiel 14

[0152] 43,75 mg mikrokristalline Cellulose pH 102 (FMC International), 15,63 mg Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt) sowie 3,13 mg Natriumstearylformurat wurden zusammen mit 250 mg Compound D (freie Base) trocken vermischt. Tabletten (Stempeldurchmesser 10 mm) wurden mit einer Einstempelpresse (Kilian SP300) verpreßt. Das endgültige Tablettengewicht betrug etwa 312 mg. Die Auflösungszeit in Wasser (37°C) betrug weniger als 20 Sekunden.

Beispiel 15

[0153] 28,13 mg dibasisches Calciumphosphat, 15,63 mg mikrokristalline Cellulose pH 102, 15,63 mg Polyvinylpyrrolidon (quervernetzt) sowie 3,13 mg Natriumstearylformurat wurden mit 250 mg Compound D (freie Base) trocken vermischt. Tabletten (Stempeldurchmesser 10 mm) wurden mit einer Einstempelpresse (Kilian SP300) verpreßt. Das endgültige Tablettengewicht betrug etwa 312 mg. Die Auflösungszeit in Wasser (37°C) betrug weniger als 20 Sekunden.

Beispiel 16

[0154] 54,9 mg mikrokristalline Cellulose, pH 102 SCG, 30,5 mg Croscarmellose-Natrium (quervernetzte Na-

triumcarboxymethylcellulose; FMC International), 30,5 mg Polyvinylpyrrolidon K30 (ungefähres Molekulargewicht 50 000; BASF) sowie 6,1 mg Natriumstearylformurat wurden mit 500 mg Compound D (freie Base) trocken vermischt. Tabletten (Stempeldurchmesser 12 mm) wurden mit einer Einstempelpresse (Kilian SP300) verpreßt. Das endgültige Tablettengewicht betrug etwa 610 mg. Die Auflösungszeit in Wasser (37°C) betrug 60 Sekunden.

Abkürzungen

API	= Atmospheric Pressure Ionisation (Ionisierung bei Normaldruck, in Verbindung mit MS)
br	= breit (in Verbindung mit NMR)
d	= Dublett (in Verbindung mit NMR)
DCM	= Dichlormethan
DMF	= N,N-Dimethylformamid
DMSO	= Dimethylsulfoxid
dd	= Dublett von Dubletts (in Verbindung mit NMR)
Et	= Ethyl
Äq.	= Äquivalente
GC	= Gaschromatographie
h	= Stunde(n)
HCl	= Salzsäure
HPLC	= Hochleistungsflüssigchromatographie
IMS	= Industrial Methylated Spirit (technischer Alkohol)
IPA	= Isopropylalkohol
KF	= Karl-Fischer
m	= Multiplett (in Verbindung mit NMR)
Me	= Methyl
MeCN	= Acetonitril
min	= Minute(n)
Schmp.	= Schmelzpunkt
MS	= Massenspektroskopie
Pd/C	= Palladium auf Aktivkohle
q	= Quartett (in Verbindung mit NMR)
rt	= Raumtemperatur
s	= Singulett (in Verbindung mit NMR)
t	= Triplett (in Verbindung mit NMR)
DC	= Dünnschichtchromatographie
W	= ultraviolett

[0155] Die Präfixe n-, s-, i-, t- und tert.- haben ihre normalen Bedeutungen: normal, sekundär, iso und tertiär.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung mit sofortiger Freisetzung, umfassend als wirksamen Inhaltsstoff 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril, tert.-Butyl-2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate, tert.-Butyl-2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate oder tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer dieser Verbindungen; sowie ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungs- oder Trägermittel.

2. Formulierung nach Anspruch 1, die mindestens 70% des wirksamen Inhaltsstoffs innerhalb von vier Stunden nach Verabreichung freisetzt.

3. Formulierung nach Anspruch 2, wobei mindestens 80% des wirksamen Inhaltsstoffs freigesetzt wird.

4. Formulierung nach Anspruch 2 oder Anspruch 3, wobei die Freisetzung innerhalb von einer Stunde stattfindet.

5. Formulierung nach Anspruch 4, wobei die Freisetzung innerhalb von 30 Minuten stattfindet.

6. Perorale pharmazeutische Formulierung mit sofortiger Freisetzung, umfassend als wirksamen Inhaltsstoff 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzotrifluorid, tert.-Butyl-2-[7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamat, tert.-Butyl-2-[7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamat oder tert.-Butyl-2-[7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer dieser Verbindungen; sowie ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungs- oder Trägermittel, wobei die Formulierung in Form einer Tablette oder einer Kapsel oder einer flüssigen Dosierungsform vorliegt.

7. Formulierung nach Anspruch 6, die in Form einer Tablette mit sofortiger Freisetzung, umfassend einen wirksamen Inhaltsstoff, ein Verdünnungs- oder Trägermittel und gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Hilfsstoffe, vorliegt.

8. Formulierung nach Anspruch 7, wobei es sich bei dem Verdünnungs- oder Trägermittel um monobasisches Calciumphosphat, dibasisches Calciumphosphat (Dihydrat oder Anhydrat), tribasisches Calciumphosphat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, verkieselte mikrokristalline Cellulose, Mannit, Sorbit, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke, Glucose, Calciumlactat oder Calciumcarbonat handelt.

9. Formulierung nach Anspruch 8, wobei es sich bei dem Verdünnungs- oder Trägermittel um dibasisches Calciumphosphat (Dihydrat oder Anhydrat) oder mikrokristalline Cellulose handelt.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 9, wobei der optionale zusätzliche Hilfsstoff bzw. die optionalen zusätzlichen Hilfsstoffe ein Schmiermittel, ein Gleitmittel, ein Bindemittel und/oder ein Sprengmittel umfaßt bzw. umfassen.

11. Formulierung nach Anspruch 10, wobei sich bei dem Schmiermittel um Magnesiumstearat, Stearinsäure, Calciumstearat, Stearylalkohol oder Natriumstearylformurat handelt.

12. Formulierung nach Anspruch 11, wobei sich bei dem Schmiermittel um Magnesiumstearat oder Natriumstearylformurat handelt.

13. Formulierung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei es sich bei dem Schmiermittel um Talkum oder ein kolloidales Siliciumdioxid handelt.

14. Formulierung nach einem der Ansprüche 10 bis 13, wobei es sich bei dem Bindemittel um Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose, ein Polyethylenglykol, ein Polyethylenoxid, eine Hydroxypropylmethylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht, eine Methylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht, eine Hydroxypropylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht, eine Hydroxyethylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke oder eine Natriumcarboxymethylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht handelt.

15. Formulierung nach Anspruch 14, wobei es sich bei dem Bindemittel um Polyvinylpyrrolidon oder eine Hydroxypropylmethylcellulose mit niedrigem Molekulargewicht handelt.

16. Formulierung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei es sich bei dem Sprengmittel um Natriumstärkeglykolat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, quervernetztes Natriumcarboxymethylcellulose, Maisstärke, Kartoffelstärke, Reisstärke oder ein Alginat handelt.

17. Formulierung nach Anspruch 16, wobei es sich bei dem Sprengmittel um Natriumstärkeglykolat, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder quervernetztes Natriumcarboxymethylcellulose handelt.

18. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 17, wobei die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel in der Formulierung bis zu 40 Gew.-% der endgültigen Formulierung beträgt.

19. Formulierung nach Anspruch 18, wobei die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel bis zu 30 Gew.-% beträgt.

20. Formulierung nach Anspruch 19, wobei die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel bis zu 20 Gew.-% beträgt.

21. Formulierung nach Anspruch 20, wobei die Menge an Verdünnungs-/Trägermittel bis zu 10 Gew.-% beträgt.
22. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 21, wobei die Menge an zusätzlichem Hilfsmittel bzw. zusätzlichen Hilfsmitteln bis zu 5 Gew.-% der endgültigen Formulierung beträgt, wenn es sich bei dem Hilfsmittel bzw. den Hilfsmitteln um ein Schmiermittel und/oder ein Gleitmittel handelt.
23. Formulierung nach einem der Ansprüche 7 bis 21, wobei die Menge an zusätzlichem Hilfsmittel bzw. zusätzlichen Hilfsmitteln bis zu 10 Gew.-% der endgültigen Formulierung beträgt, wenn es sich bei dem Hilfsmittel bzw. den Hilfsmitteln um ein Bindemittel und/oder ein Sprengmittel handelt.
24. Parenterale pharmazeutische Formulierung mit sofortiger Freisetzung, umfassend als wirksamen Inhaltsstoff 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzotrifluorid, tert.-Butyl-2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat, tert.-Butyl-2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer dieser Verbindungen; sowie ein pharmazeutisch annehmbares wässriges Trägermittel, ein oder mehrere zusätzliche Hilfsmittel, ausgewählt aus der Gruppe antimikrobielle Konservierungsstoffe, Mittel zum Einstellen der Tonizität, Mittel zum Einstellen des pH-Werts, Mittel zur Kontrolle des pH-Werts, Tenside, Cosolventien und/oder Antioxidationsmittel.
25. Formulierung nach Anspruch 24, wobei die Verabreichung subkutan, intravenös, intraarteriell, transdermal, intranasal, intrabukkal, intrakutan, intramuskulär, "intralipomateous" (in das Fettgewebe), intraperitoneal, rektal, sublingual, topikal oder durch Inhalation erfolgt.
26. Formulierung nach Anspruch 24, wobei das Mittel zum Einstellen der Tonizität ausgewählt ist aus Natriumchlorid, Mannit oder Glucose.
27. Formulierung nach Anspruch 24 oder Anspruch 26, wobei es sich bei dem Mittel zum Einstellen des pH-Werts um Salzsäure oder Natriumhydroxid handelt.
28. Formulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 27, wobei es sich bei dem Mittel zur Kontrolle des pH-Werts um Weinsäure, Essigsäure oder Zitronensäure handelt.
29. Formulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 28, wobei es sich bei dem Cosolvent um Ethanol, ein Polyethylenglykol oder um Hydroxypropyl- β -cyclodextrin handelt.
30. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der wirksame Inhaltsstoff in Form eines Salzes der Methansulfonsäure, der Weinsäure, der Bernsteinsäure, der Zitronensäure, der Essigsäure, der Hippursäure, der Salzsäure oder der Bromwasserstoffsäure handelt.
31. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff um 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-propyl}amino)benzotrifluorid oder tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder jeweils ein pharmazeutisch annehmbares Salz der beiden Verbindungen handelt.
32. Formulierung nach Anspruch 31, wobei es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff um 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzotrifluorid oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon handelt.
33. Formulierung nach Anspruch 32, bei der es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff, wenn es sich dabei um ein Salz von 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzotrifluorid handelt, um ein Salz der 1-Hydroxy-2-naphthoesäure, der Benzoesäure, der Hydroxybenzolsulfonsäure, der Benzolsulfonsäure, der Toluolsulfonsäure, der Naphthalinsulfonsäure, der Naphthalindisulfonsäure, der Mesitylsulfonsäure, der Methansulfonsäure, der Weinsäure, der Bernsteinsäure, der Zitronensäure, der Essigsäure, der Hippursäure, der Benzoesäure, der Salzsäure oder der Bromwasserstoffsäure handelt.
34. Formulierung nach Anspruch 31, wobei es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff um tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon handelt.

35. Formulierung nach Anspruch 34, wobei es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff um tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat handelt.

36. Formulierung nach Anspruch 34, bei der es sich bei dem wirksamen Inhaltsstoff, wenn dieser ein Salz von tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat ist, um ein L-Lysin-monohydrochlorid oder ein Salz der Pamoasäure der Terephthalsäure, der Methansulfonsäure, der Weinsäure, der Bernsteinsäure, der Zitronensäure, der Essigsäure, der Hippursäure, der Benzoesäure, der Salzsäure oder der Bromwasserstoffsäure handelt.

37. Formulierung nach Anspruch 36, bei der es sich bei dem Salz um ein Salz der Methansulfonsäure, der Weinsäure, der Zitronensäure oder der Essigsäure handelt.

38. Formulierung nach Anspruch 37, bei der es sich bei dem Salz um ein Salz der Methansulfonsäure handelt.

39. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 24 bis 33, wobei, wenn die erfindungsgemäße Formulierung unter dem chemischen Namen 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril entweder als freie Base, als das para-Toluolsulfonsäuresalz oder als das Benzolsulfonsäuresalz sowie ein wäßriges Trägermittel zusammen mit Ethanol als einzigem zusätzlichem Hilfsmittel umfaßt, der Ethanolgehalt nicht mehr als 10 Gew.-% des Trägermittelgehalts beträgt.

40. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 24 bis 39, bei der es sich um eine wäßrige Lösung handelt.

41. Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der wirksame Inhaltsstoff wasserlöslich ist.

42. Formulierung nach Anspruch 41, wobei die Löslichkeit des wirksamen Inhaltsstoffs in wäßrigen Lösungen mindestens 1 mg/ml beträgt

43. Formulierung nach Anspruch 42, wobei die Löslichkeit mindestens 2 mg/ml beträgt.

44. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung mit der in einem der vorhergehenden Ansprüche angegebenen Bedeutung, bei dem man den wirksamen Inhaltsstoff mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittel in Assoziation bringt.

45. Verfahren nach Anspruch 44 zur Bildung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 6 bis 24, das ferner Feucht- oder Trockengranulation und/oder direktes Verpressen/Kompaktieren des wirksamen Inhaltsstoffes und Verdünnungs/Trägermittels umfaßt.

46. Verfahren nach Anspruch 44 zur Bildung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 43, wobei das Verfahren, wenn der wirksame Inhaltsstoff in Form eines Säureadditionssalzes vorliegt, ferner die Addition von Säure an 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril, tert.-Butyl-2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat, tert.-Butyl-2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat umfaßt.

47. Verfahren nach Anspruch 46, wobei die Säure und/oder die Base in Assoziation mit einem Verdünnungs- oder Trägermittel bereitgestellt wird.

48. Verfahren nach Anspruch 46, wobei das Verdünnungs- oder Trägermittel zu einem Gemisch aus Säure und Base gegeben wird.

49. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 24 bis 43, die sich zur direkten Verabreichung an einen Patienten eignet.

50. Formulierung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 24 bis 43 angegebenen Bedeutung, die in Form eines Konzentrats von wirksamem Inhaltsstoff und Verdünnungs- oder Trägermittel bereitgestellt wird,

wobei sich das Konzentrat zur Herstellung einer Formulierung nach Anspruch 49 über die Zugabe von weiterem Verdünnungs- oder Trägermittel vor der Verabreichung eignet.

51. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung mit der in Anspruch 50 angegebenen Bedeutung, das ein Verfahren mit der in einem der Ansprüche 44 oder 46 bis 48 angegebenen Bedeutung und gegebenenfalls anschließend die Konzentration der erhaltenen Formulierung durch Abtrennen des Verdünnungs- oder Trägermittels umfaßt.

52. Verfahren nach Anspruch 51, wobei das Abtrennen des Verdünnungs- oder Trägermittels ein Eindampfen (unter vermindertem Druck oder sonstwie) umfaßt.

53. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung mit der Anspruch 49 angegebenen Bedeutung, das die Zugabe von Verdünnungs- oder Trägermittel zu einer Formulierung mit der in Anspruch 50 angegebenen Bedeutung umfaßt.

54. Feste pharmazeutische Zusammensetzung mit Eignung zur Verwendung bei der Herstellung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, 24 bis 43, 49 oder 50 ex tempore, wobei die Zusammensetzung einen wirksamen Inhaltsstoff mit der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung umfaßt.

55. Zusammensetzung nach Anspruch 54, die einen wirksamen Inhaltsstoff, ein oder mehrere optionale weitere Hilfsmittel mit der in einem der Ansprüche 24 bis 29 angegebenen Bedeutung und/oder gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% eines pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittels umfaßt.

56. Zusammensetzung nach Anspruch 54 oder Anspruch 55, wobei die Zusammensetzung, wenn der wirksame Inhaltsstoff in Form von 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril, 4-({3-[7-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonnitril, Benzolsulfonsäuresalz, tert.-Butyl-2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat, tert.-Butyl-2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat oder tert.-Butyl-2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbammat vorliegt, dann entweder ein oder mehrere weitere Hilfsmittel oder bis zu 10 Gew.-% Verdünnungs- oder Trägermittel umfaßt.

57. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 54 bis 56, die sich zur Herstellung einer pharmazeutisch annehmbaren Lösung ex tempore eignet.

58. Zusammensetzung nach Anspruch 57, wobei es sich bei der Lösung um eine wäßrige Lösung handelt.

59. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 54 bis 58, wobei ein weiteres Hilfsmittel vorhanden ist, das die Bildung der festen Zusammensetzung während eines Abtrennens von Verdünnungs- oder Trägermitteln unterstützt.

60. Zusammensetzung nach Anspruch 59, wobei es sich bei den weiteren Hilfsmitteln um Mannit handelt.

61. Verfahren zur Bildung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 54 bis 60, bei dem man Verdünnungs- oder Trägermittel aus einer Formulierung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 5, 24 bis 43, 49 oder 50 angegebenen Bedeutungen entfernt.

62. Verfahren nach Anspruch 61, wobei das Verdünnungs- oder Trägermittel durch Eindampfen (unter vermindertem Druck oder sonstwie), Sprühtrocknen oder Gefriertrocknen abgetrennt wird.

63. Verfahren nach Anspruch 62, wobei das Verdünnungs- oder Trägermittel durch Gefriertrocknen abgetrennt wird.

64. Zusammensetzung, erhältlich mit einem Verfahren nach einem der Ansprüche 61 bis 63.

65. Gefriergetrocknete Zusammensetzung mit der in einem der Ansprüche 54 bis 60 angegebenen Bedeutung.

66. Formulierung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 43, 49 oder 50 angegebenen Bedeutung oder Zusammensetzung mit der in einem der Ansprüche 54 bis 60, 64 oder 65 angegebenen Bedeutung zur Verwendung in der Medizin.

67. Formulierung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 43, 49 oder 50 angegebenen Bedeutung oder Zusammensetzung mit der in einem der Ansprüche 54 bis 60, 64 oder 65 angegebenen Bedeutung zur Verwendung bei der Prophylaxe oder Behandlung einer Arrhythmie.

68. Verwendung einer Formulierung mit der in einem der Ansprüche 1 bis 43, 49 oder 50 angegebenen Bedeutung oder einer Zusammensetzung mit der in einem der Ansprüche 54 bis 60, 64 oder 65 angegebenen Bedeutung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Prophylaxe oder Behandlung einer Arrhythmie.

69. Verwendung nach Anspruch 68, wobei es sich bei der Arrhythmie um eine Vorhof-Arrhythmie oder eine ventrikuläre Arrhythmie handelt.

70. Verwendung nach Anspruch 68, wobei es sich bei der Arrhythmie um Vorhofflimmern handelt.

71. Verwendung nach Anspruch 68, wobei es sich bei der Arrhythmie um Vorhofflattern handelt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen