



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 28 051 T2** 2004.02.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 940 387 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 28 051.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP96/03097**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 935 424.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/015549**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.10.1996**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **01.05.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.09.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.05.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.02.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 217/74**

**C07C 213/02, C07C 49/753, C07C 49/255,
A61K 31/135, C07C 235/36, C07C 211/40,
C07C 213/04, C07C 213/08**

(30) Unionspriorität:

| | | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| 27855495 | 26.10.1995 | JP |
| 24962296 | 20.09.1996 | JP |

(73) Patentinhaber:

Mitsubishi Pharma Corp., Osaka, JP

(74) Vertreter:

**Sternagel, Fleischer, Godemeyer & Partner,
Patentanwälte, 51491 Overath**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**TSUCHIYA, Susumu, Akabane-kita 2-chome,
Tokyo 115, JP; YASUDA, Nobuyuki, kita 2-chome,
Tokyo 115, JP; MATSUMOTO, Toshifumi,
Akabane-kita 2-chome, Tokyo 115, JP;
HIRATSUKA, Kozo, Akabane-kita 2-chome, Tokyo
115, JP; IIZUKA, Hiroyuki, Akabane-kita 2-chome,
Tokyo 115, JP; HUKUZAKI, Atsusi, Akabane-kita
2-chome, Tokyo 115, JP; MATSUNAGA, Kouichi,
kita 2-chome, Tokyo 115, JP**

(54) Bezeichnung: **PHENYLETHANOLAMIN-VERBINDUNGEN UND IHRE ANWENDUNG ALS BETA3 AGONISTEN,
VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND ZWISCHENPRODUKTE IHRER HERSTELLUNG**

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 vorliegende Erfindung betrifft neue Phenylethanolamin-Verbindungen mit stimulierender Wirkung auf β -3-adrenerge Rezeptoren, die als Arzneimittel brauchbar sind, sowie ihre pharmakologisch annehmbaren Salze.

[0002] Zu den β -Rezeptoren der sympathischen Nerven gehören die Subtypen β -1, β -2 und β -3, wobei man annimmt, dass die β -1-Rezeptoren hauptsächlich im Herz vorliegen, und die β -2-Rezeptoren in Luftröhre, Uterus, Blase und in der vaskulären glatten Muskulatur vorhanden sind. Man nimmt auch an, dass β -3-Rezeptoren auf der Zelloberfläche von braunen Adipozyten und weißen Adipozyten sowie im Darmtrakt vorhanden sind (Land, A. M. et al., Nature, 214, 597-598 (1967); Emorine, L. J. et al., Science 245, 1118-1121 (1989)).

[0003] Zu den gegenwärtigen klinischen Anwendungen für Agonisten von β -1-adrenergen Rezeptoren zählt deren Verwendung als herzfunktionenfördernde Mittel oder vasopressorische Mittel, und zu denjenigen für Agonisten von β -2-adrenergen Rezeptoren deren Verwendung als Bronchodilatoren, Prophylaktika gegen bevorstehende Frühgeburt oder bei Therapien für Harninkontinenz. Zudem wird berichtet, dass Agonisten von β -3-adrenergen Rezeptoren brauchbar sind als appetitzügelnde und antidiabetische Mittel, da sie den Fettabbau und den Energieverbrauch fördern, sowie als Therapie bei erhöhter Motilität des Magen-Darm-Trakts, da sie diese unterdrücken (J. Med. Chem. 35, 3081-3084 (1992); Br. J. Pharmacol. 100, 831-839 (1990)).

[0004] Zu den Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie selektiv auf β -3-adrenerge Rezeptoren wirken, gehören 2-Amino-1-phenylethanol-Verbindungen wie etwa BRL35135 [(R^{*}R^{*})-(±)-[4-[2-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]propyl]phenoxy]essigsäuremethylester-hydrobromid-Salz: japanische Patentveröffentlichung Nr. 26744 von 1988 und europäische Patentveröffentlichung Nr. 233 85] und SR58611A [(RS)-N-(7-Ethoxycarbonylmethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethanamin-hydrochlorid: japanische Patentoffenlegungsschrift Nr. 66152 von 1989 und europäische Patentoffenlegungsschrift Nr. 255 415].

[0005] Es wurde berichtet, dass BRL35135 lipolytische und hypoglykämische Wirkung hat, während SR58611A starke supprimierende Wirkung auf die spontane Bewegung des Dickdarms bei der Ratte aufweist (Drugs of the Future, 18, 529-549 (1993)).

[0006] Der Agonist für β -2-adrenerge Rezeptoren Clenbuterol-hydrochlorid wirkt direkt auf die β -2-Rezeptoren des Blasenentleerungsmuskels und hat relaxierende Wirkung auf diesen Blasenentleerungsmuskel (The autonomic nervous system, 26, 380-387 (1989)), weswegen er als Therapie bei Harninkontinenz klinische Anwendung findet. Es bestehen jedoch Probleme bei dieser Behandlung der Harninkontinenz aufgrund von Nebenwirkungen, darunter Fingertremor und -palpitation.

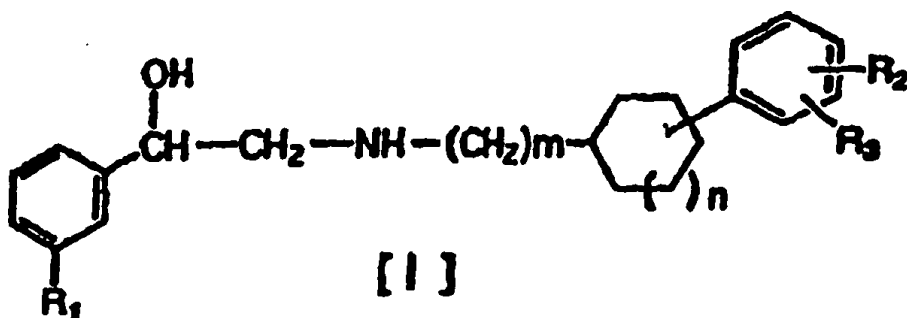
[0007] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Phenylethanolamin-Verbindungen und pharmakologisch annehmbarer Salze derselben, die starke β -3-adrenerge stimulierende Wirkung und hohe β -3-Rezeptorselektivität aufweisen und als prophylaktische Mittel und/oder zur Behandlung erhöhter bzw. spasmodischer Motilität des Magen-Darm-Trakts sowie bei Fettleibigkeit und Diabetes, Pollakisurie, Harninkontinenz und anderen Formen der Dysurie verwendet werden können.

[0008] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser Phenylethanolamin-Verbindungen und ihrer pharmakologisch annehmbaren Salze.

[0009] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen, die diese Phenylethanolamin-Verbindungen und deren pharmakologisch annehmbare Salze als wirksame Komponenten derselben enthalten.

[0010] Die jetzigen Erfinder führten eingehende Forschungen mit dem Ziel durch, Verbindungen aufzufinden, die sich in ihrer chemischen Struktur von den allseits bekannten β -3-adrenergen Agonisten unterscheiden und starke β -3-selektive stimulierende Wirkung auf β -3-adrenerge Rezeptoren aufweisen. Im Ergebnis wurde gefunden, dass die neusynthetisierten, neuen Phenylethanolamin-Verbindungen diese Bedingungen erfüllen. Es wurde weiterhin gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen starke relaxierende Wirkung auf den Blasenentleerungsmuskel der Ratte aufweisen, womit die vorliegende Erfindung vollendet wurde.

[0011] Die erfindungsgemäßen Phenylethanolamin-Verbindungen werden dargestellt durch die allgemeine Formel [I]:



worin R_1 Wasserstoff oder Halogen darstellt; R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy bedeutet, C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen substituiert ist, C_{1-4} -Alkoxy, das mit C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl substituiert ist, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, das substituiert ist mit cyclischem Aminocarbonyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxy; R_3 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy bedeutet oder C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen substituiert ist; R_2 und R_3 aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, das substituiert ist mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl; und m und n 0 oder 1 sind.

[0012] In der obigen allgemeinen Formel [I] ist R , vorzugsweise ein Halogen, etwa wie Fluor, Brom, Chlor oder Iod, und ist besonders bevorzugt Chlor. R_2 ist vorzugsweise C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen substituiert ist, C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, die substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, oder C_{1-4} -Alkoxy, das substituiert ist mit einer cyclischen Aminocarbonylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, ist aber besonders bevorzugt Methoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonylgruppen substituiert ist. Erwähnt als C_{1-4} -Alkoxygruppen für das C_{1-4} -Alkoxycarbonyl seien Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy und tert-Butoxy, von denen Methoxy und Ethoxy bevorzugt sind, insbesondere Ethoxy. R_3 ist vorzugsweise Wasserstoff, und besonders bevorzugt sind 1-Phenyl-2-(3-phenylcyclohexylamino)ethanol-Verbindungen, worin m 0 ist und n 1 ist.

[0013] Besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen, bei denen das asymmetrische Kohlenstoffatom, an das die Hydroxylgruppe in der durch die allgemeine Formel [I] dargestellten Phenylethanolamin-Verbindung gebunden ist, die absolute Konfiguration (R) aufweist, gegenüber den Verbindungen, bei denen es die absolute Konfiguration (S) hat. Wie bereits erwähnt, gehören zu den durch die allgemeine Formel [I] dargestellten erfindungsgemäßen Verbindungen auch deren pharmakologisch annehmbare Salze. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen [I] 3 asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen, liegen sie als 8 optische Isomere vor. Zum Umfang der vorliegenden Erfindung gehören auch sämtliche Mischungen aus jeweils zwei bis allen acht Isomeren in jedem Verhältnis, wie auch die optisch reinen Isomere. Besonders bevorzugt sind weiterhin Verbindungen, bei denen das asymmetrische Kohlenstoffatom mit dem gebundenen Hydroxyl die absolute Konfiguration (R) hat, und bei den 3-Arylcyclohexylaminen ist die sterische Konfiguration des asymmetrischen Kohlenstoffatoms vorzugsweise frans-(R*R*).

[0014] Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen [I] unterliegen keinen speziellen Einschränkungen, solange es pharmakologisch annehmbare Salze sind, und zu den Beispielen dafür zählen Salze mit anorganischen Säuren wie etwa Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure und Phosphorsäure; Salze mit organischen Säuren wie etwa Essigsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Camphersulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure; sowie Salze mit Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen wie z. B. Natrium, Kalium und Calcium. Die vorliegende Erfindung umfaßt die erfindungsgemäßen Verbindungen [I] sowie deren pharmakologisch annehmbare Salze und Hydrate.

[0015] Als besonders geeignete Verbindungen und pharmakologisch annehmbare Salze seien die folgenden erwähnt:

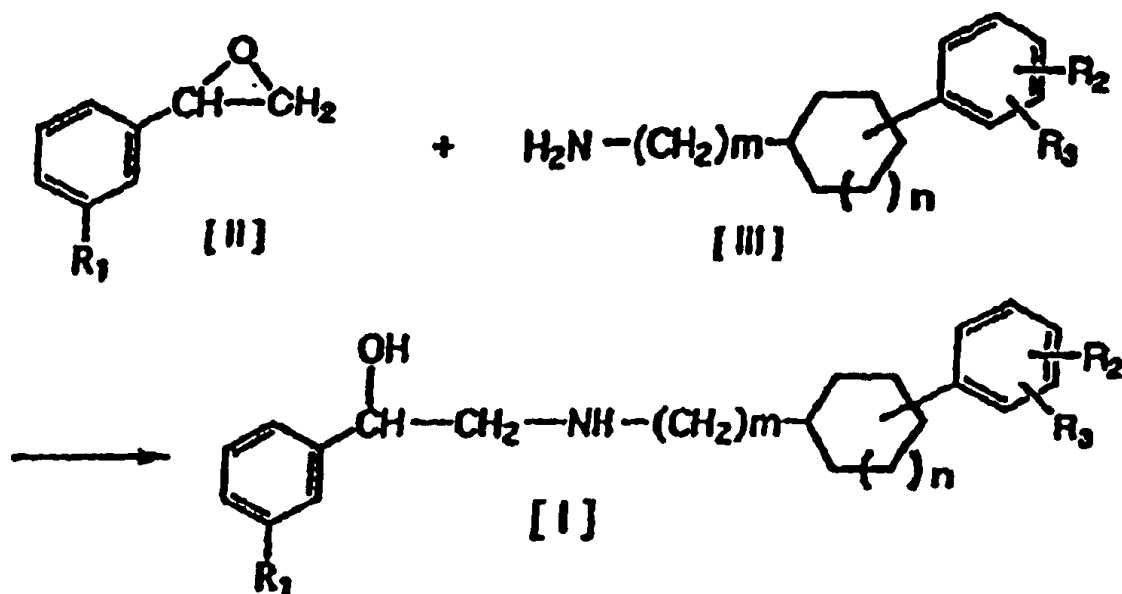
(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1R),(3R)-3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol,
 (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1S),(3S)-3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol,
 (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1R), (3R)-3-(3-carboxymethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1S),(3S)-3-(3-carboxymethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0016] **Fig. 1** ist eine Darstellung der blasenrelaxierenden Wirkung der Testverbindungen bei anästhesierten Ratten, und **Fig. 2** ist eine Darstellung der kontraktionssupprimierenden Wirkung der Testverbindungen gegen Blasenkontraktion, hervorgerufen durch periphere elektrische Reizung des Plexus pelvinus bei anästhesierten Ratten.

[0017] Die erfindungsgemäßen Verbindungen [I] lassen sich beispielsweise mit Hilfe der folgenden Verfahren herstellen.

Herstellungsverfahren (a)



[0018] Es wird eine Additionsreaktion durchgeführt mit einer Verbindung der Formel [II], worin R_1 Wasserstoff oder ein Halogen bedeutet, und einer Verbindung der Formel [III] (worin R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy bedeutet, C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen substituiert ist, C_{1-4} -Alkoxy, das mit C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl substituiert ist, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, das substituiert ist mit cyclischem Aminocarbonyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxy; R_3 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy bedeutet oder C_{1-4} -Alkoxy, das mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen substituiert ist; R_2 und R_3 aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, das substituiert ist mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl; und m und n 0 oder 1 sind) in einem geeigneten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel.

[0019] Das verwendete Lösungsmittel kann ein Alkohol sein wie z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropylalkohol; ein Keton wie z. B. Aceton oder Methylethylketon; ein Ether wie etwa Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; ein halogenierter Kohlenwasserstoff wie z. B. Methylenchlorid oder Chloroform; ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie etwa Benzol oder Toluol; oder Ethylacetat, Dimethylsulfoxid (abgekürzt als DMSO), N,N-Dimethylformamid (abgekürzt als DMF) etc., ohne spezielle Einschränkungen und gegebenenfalls in Mischungen aus 2 oder mehreren.

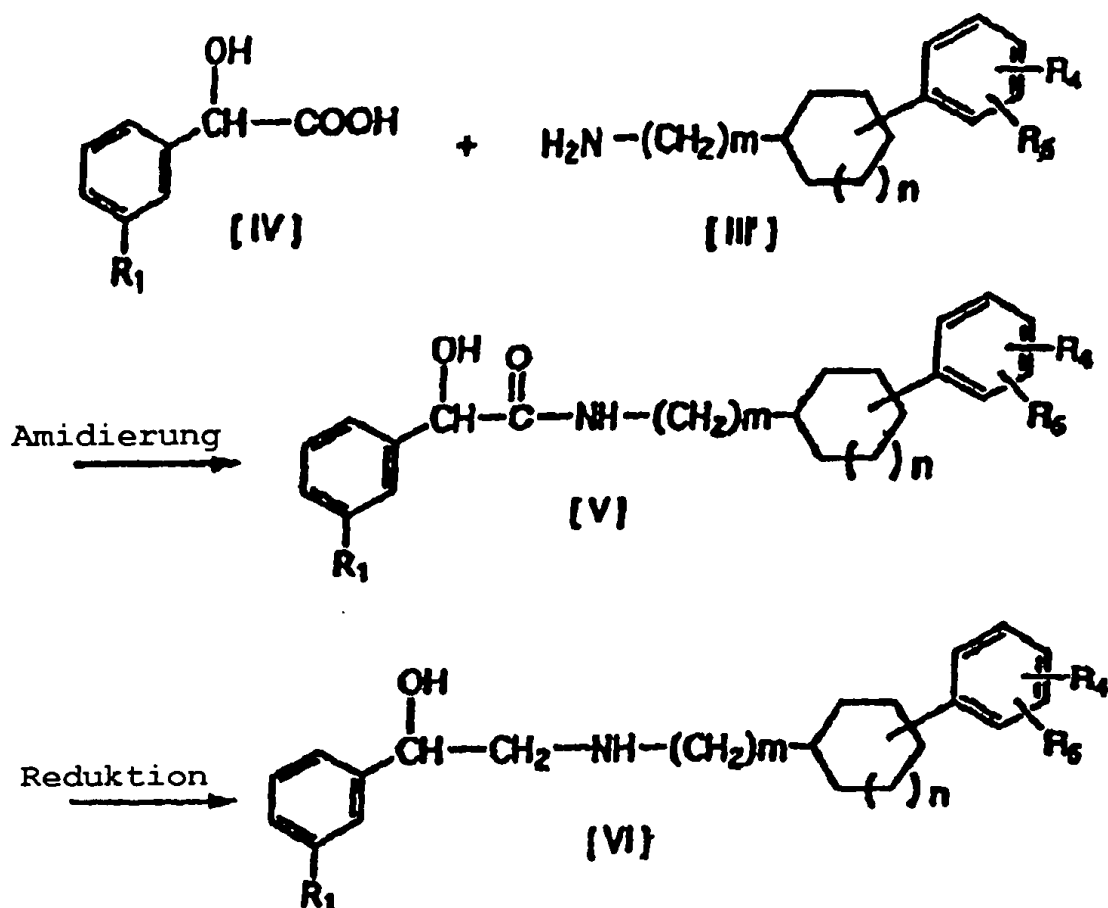
[0020] Die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 10 bis 150°C, vorzugsweise jedoch 50 bis 100°C. Die Verbindungen der Formel [III] können auch in Form von Säureadditionssalzen verwendet werden, bei denen es sich um Salze anorganischer Säuren wie etwa Hydrochloride, Hydrobromide etc. oder um Salze organischer Säuren wie etwa Maleate, Fumarate etc. handeln kann. Wird ein Säureadditionssalz eingesetzt, so wird die Reaktion in Gegenwart eines Alkalicarbonats wie z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, eines Alkalibicarbonats wie etwa Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat oder einer organischen Base wie etwa Triethylamin oder N-Methylmorpholin durchgeführt.

[0021] Hat die Ausgangsverbindung bei diesem Herstellungsverfahren ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, so bleibt die sterische Konfiguration bezüglich dieses asymmetrischen Kohlenstoffatoms in der Verbindung der Formel [I] erhalten. Eine Verbindung [II] mit der absoluten Konfiguration (R) und eine Verbindung [III] mit (RR) ergeben beispielsweise eine erfindungsgemäße Verbindung [I] (RRR) mit der gleichen sterischen Konfiguration.

[0022] Die RR-Form, die eine optisch aktive Form der Verbindung [III] ist, lässt sich erhalten durch optische Trennung der trans-Verbindung, die eine Mischung aus 2 verschiedenen Diastereomeren ist (Mischung aus RR und SS), unter Verwendung von Verbindungen wie etwa optisch aktiver Mandelsäure.

Herstellungsverfahren (b)

[0023] Eine Verbindung der Formel [V], worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind, und R_4 und R_5 Wasserstoff, Hydroxy oder Niederalkoxy bedeuten, lässt sich herstellen durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [IV] mit einer Verbindung der Formel [III] in Gegenwart eines Kondensationsmittels, einer organischen Base und eines Lösungsmittels.



[0024] Diese Reaktion wird mit irgendeinem der verschiedenen Kondensationsmittel in Gegenwart einer organischen Base wie etwa Triethylamin, Tributylamin oder N-Methylmorpholin und eines Lösungsmittels durchgeführt. Das verwendete Kondensationsmittel kann ein solches sein wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (im folgenden abgekürzt als DCC) oder Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (im folgenden abgekürzt als BOP), und bei dem verwendeten Reaktionslösungsmittel kann es sich um Verbindungen wie Methylenchlorid, Ethylacetat handeln, wobei keine speziellen Einschränkungen bestehen.

[0025] Die Reaktionstemperatur beträgt -10 bis 70°C , vorzugsweise 20 bis 50°C . Wird bei diesem Herstellungsverfahren die Mandelsäure-Verbindung der Formel [IV], eine (R)-Verbindung, mit der Amino-Verbindung der Formel [III'] umgesetzt, die eine trans-Verbindung (R^*R^*) ist, so ist die resultierende Amid-Verbindung der Formel [V] eine (RR^*R^*)-Verbindung, und die sterische Konfiguration bezüglich des asymmetrischen Kohlenstoffatoms bleibt erhalten. Die (RR^*R^*)-Verbindung stellt eine Mischung aus der (RRR)-Verbindung und der (RSS)-Verbindung dar, und das jeweilige Stereoisomer kann mit Hilfe üblicher Methoden wie z. B. Kieselgel-Säulenchromatographie und Umkristallisieren isoliert und gereinigt werden.

[0026] Die Reaktion zur Reduktion der Amid-Verbindung der Formel [V] wird unter reduzierenden Bedingungen für die Amidgruppe durchgeführt, so dass eine Verbindung der Formel [VI] gebildet werden kann, worin R_1 , R_4 , R_5 , m und n wie vorstehend definiert sind. Das verwendete Reduktionsmittel kann Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) oder Diboran (B_2H_6) sein und ist vorzugsweise ein Boran-Dimethylsulfid-Komplex. Das verwendete Reaktionslösungsmittel kann ein cyclischer Ether oder ein linearer Ether sein, wobei die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels wie etwa wasserfreiem Tetrahydrofuran oder Dioxan durchgeführt wird, wobei keine speziellen Einschränkungen bestehen.

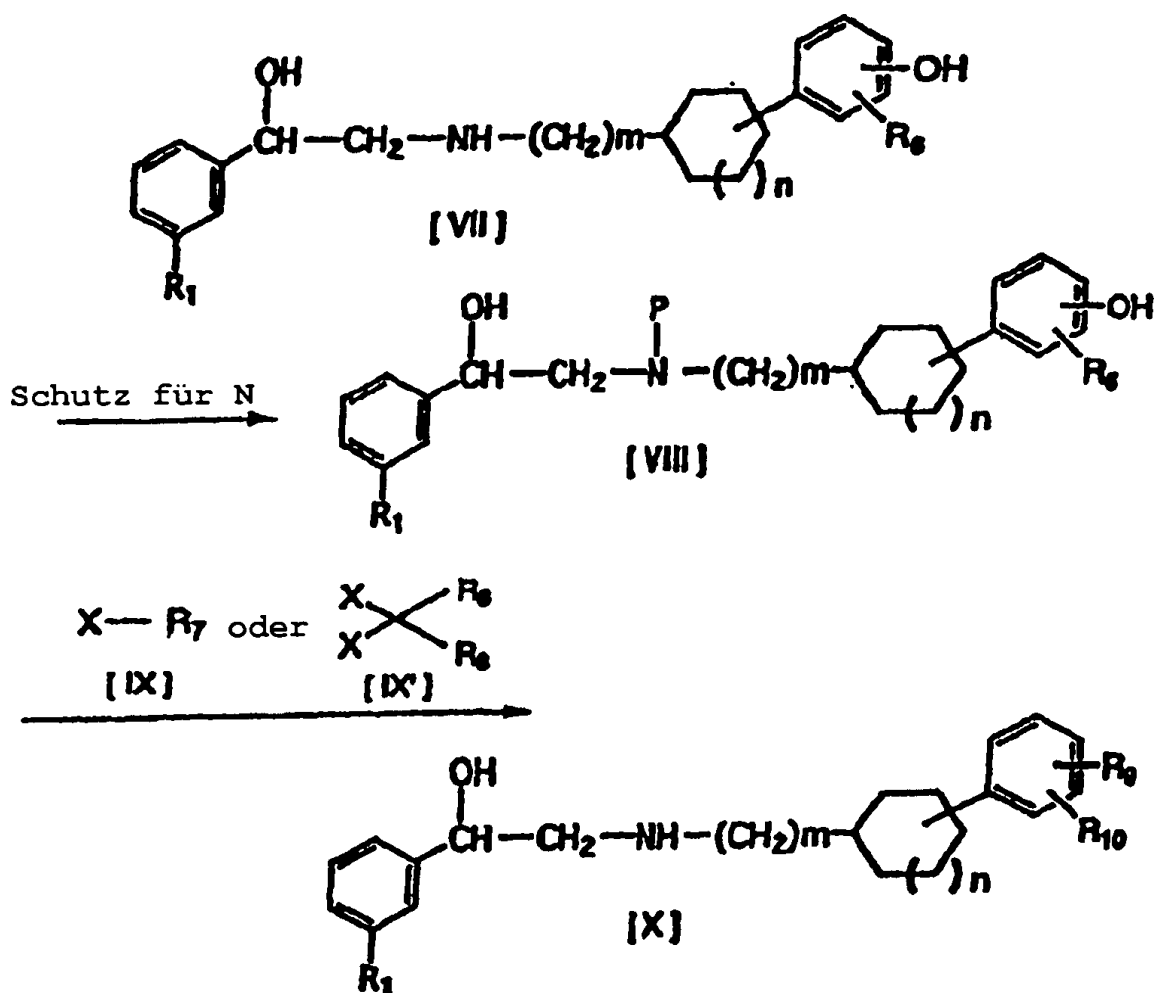
[0027] Die Reaktion wird bei Raumtemperatur (10 bis 35°C) oder am Rückfluß durchgeführt.

Herstellungsverfahren (c)

[0028] Eine Verbindung der Formel [VI], worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind und R_4 und R_5 Wasserstoff oder Methoxy bedeuten, wird mit einem Demethylierungsmittel wie etwa Bortribromid (BBr_3) behandelt, um eine Verbindung der Formel [VII] zu ergeben, worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind und R_6 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet. Das verwendete Reaktionslösungsmittel kann ein Halogen-basiertes Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Chloroform sein. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur von -70 bis 30°C und insbesondere bei -30 bis 20°C durchgeführt.

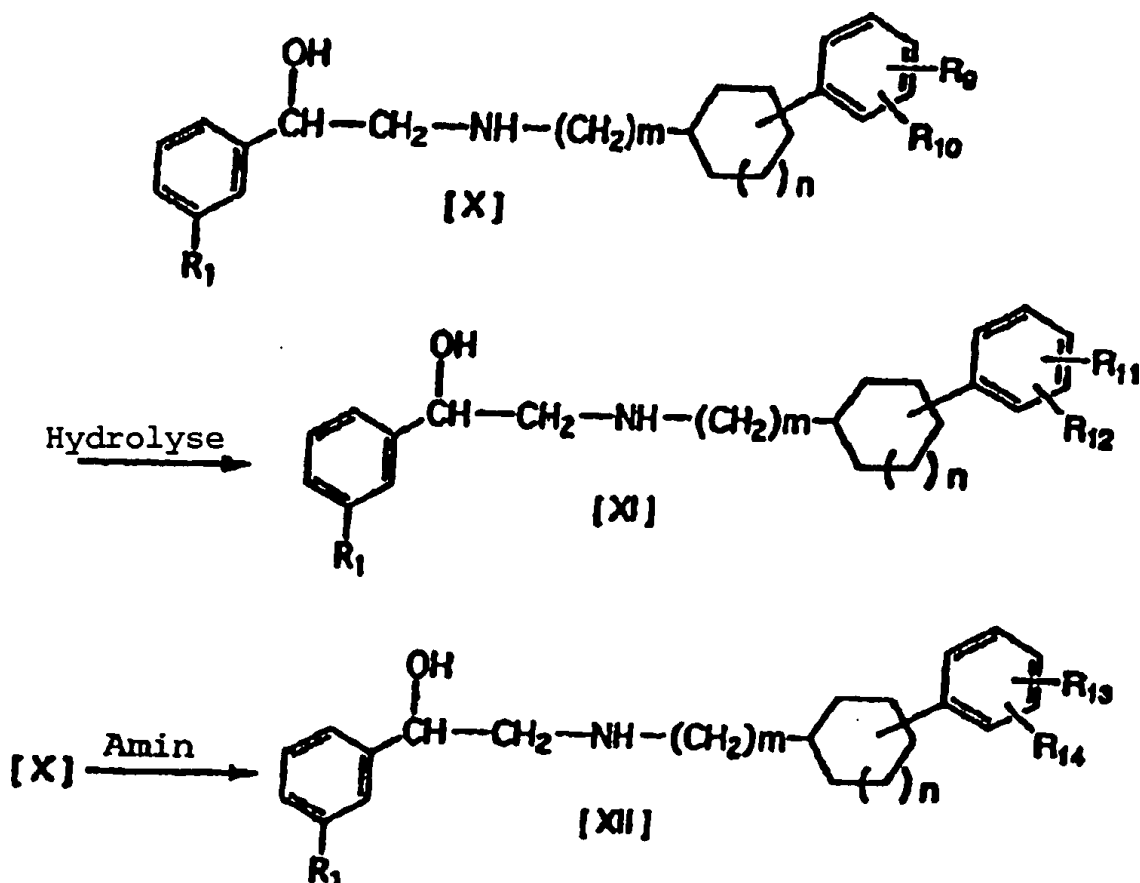
[0029] Nach Herstellung einer Verbindung der Formel [VIII], worin R_1 , R_6 , m und n wie vorstehend definiert

sind und P eine geeignete N-Schutzgruppe darstellt, durch Schützen der Aminogruppe der Formel [VII] mit einer geeigneten Schutzgruppe wird diese mit einer Verbindung der Formel [IX] oder [IX'], worin R_7 Niederalkyl bedeutet, das mit einer oder zwei Niederalkoxycarbonyl-Gruppen substituiert ist, R_8 Niederalkoxycarbonyl bedeutet und X einen Säurerest bedeutet, zur O-Alkylierung der phenolischen Hydroxylgruppe der Formel [VIII] umgesetzt, wonach Schutzgruppenabspaltung eine Verbindung der Formel [X] ergibt, worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind, R_9 Niederalkoxy bedeutet, das substituiert ist mit einer oder zwei Niederalkoxycarbonyl-Gruppen, R_{10} Wasserstoff oder Niederalkoxy bedeutet, das substituiert ist mit einer oder zwei Niederalkoxycarbonyl-Gruppen, und R_9 und R_{10} aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, das mit Niederalkoxycarbonyl substituiert sein kann.



[0030] Als geeignete N-Schutzgruppen seien tert-Butoxycarbonyl-(Boc), Benzyloxycarbonyl-(Z) und Benzyl oder Tritylgruppen erwähnt, die mit p-Methoxygruppen substituiert sein können, wobei jedoch keine speziellen Einschränkungen bestehen. Die Alkylierung wird in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats wie z. B. wasserfreiem Kaliumcarbonat als Base zum Beispiel bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 120°C durchgeführt. Das verwendete Reaktionslösungsmittel kann Aceton, Methyl ethylketon, DMF oder dergleichen sein, wobei keine speziellen Einschränkungen bestehen. Als geeignete Säurereste seien Halogene, Mesyl und Arensulfonyloxy erwähnt (zum Beispiel Benzolsulfonyloxy, Tosyloxy etc.), doch sind Halogen (Chlor, Brom, Iod) besonders bevorzugt. Die N-Schutzgruppe wird durch schonende saure Hydrolyse mit Hilfe irgendeiner in der öffentlich bekannten Literatur beschriebenen Methode abgespalten. Insbesondere können Boc-Gruppen unter sauren Bedingungen durch Einwirkung von Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel leicht abgespalten werden, um die Verbindungen der Formel [X] zu ergeben.

Herstellungsverfahren (d)



[0031] Eine Verbindung der Formel [X], worin R_1 , R_9 , R_{10} , m und n wie vorstehend definiert sind, lässt sich in wasserhaltigem Alkohol mit Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid hydrolysieren unter Bildung einer Verbindung der Formel [XI], worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind, R_{11} Niederalkoxy bedeutet, das mit einer oder zwei Carboxygruppen substituiert ist, R_{12} Wasserstoff oder Niederalkoxy bedeutet, das mit einer oder zwei Carboxygruppen substituiert ist, und R_{11} und R_{12} aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, das mit Carboxy substituiert ist.

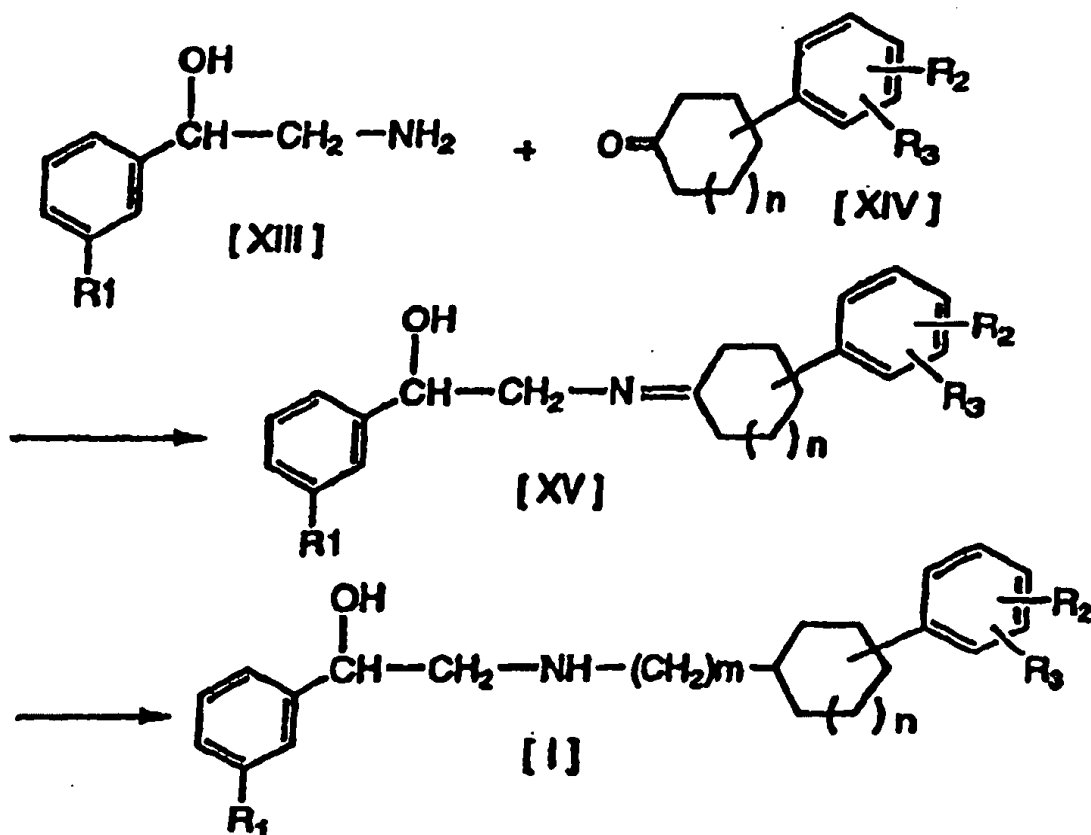
[0032] Wird weiterhin ein Niederalkylamin oder cyclisches Amin mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, das mit Niederalkoxy substituiert ist, einer Verbindung der Formel [X] zur Reaktion zugesetzt, worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind, R_9 Niederalkoxy bedeutet, das mit einer oder zwei Niederalkoxycarbonyl-Gruppen substituiert ist, und R_{10} Wasserstoff bedeutet, so kann eine Verbindung der Formel [XII] gebildet werden, worin R_1 , m und n wie vorstehend definiert sind, R_{13} Niederalkoxy bedeutet, das mit einer Niederalkylaminocarbonyl-Gruppe substituiert ist, die mit einer oder zwei Niederalkoxygruppen substituiert sein kann, oder Niederalkoxy, das mit einer cyclischen Aminocarbonyl-Gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und R_{14} Wasserstoff bedeutet, in der der Ester in ein Amid überführt wurde. Die Reaktion kann unter Verwendung von Verbindungen wie Chloroform, Ethylacetat, Methylenchlorid, DMF durchgeführt werden, oder sie kann in Abwesenheit von Lösungsmitteln durchgeführt werden, wobei ein Überschuss an Amin zugegeben wird. Die Reaktionstemperatur unterliegt keinen speziellen Einschränkungen, wobei Raumtemperatur oder Erhitzen auf 40 bis 80°C möglich ist.

[0033] Eine Verbindung der Formel [XII] kann auch hergestellt werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel [XI] mit einem Amin in Gegenwart irgendeines der verschiedenen Kondensationsmittel. Als Kondensationsmittel kann DCC oder BOP verwendet werden, und Methylenchlorid oder Ethylacetat kann als Reaktionslösungsmittel verwendet werden, wobei jedoch keine speziellen Einschränkungen bestehen. Die Reaktionstemperatur beträgt -10 bis 70°C, vorzugsweise jedoch 20 bis 50°C.

Herstellungsverfahren (e)

[0034] Eine Verbindung der Formel [I], worin R_1 , R_2 , R_3 und n wie vorstehend definiert sind und m 0 ist, lässt sich herstellen, indem zunächst eine Verbindung der Formel [XV] aus einer Verbindung der Formel [XIII] und einer Verbindung der Formel [XIV] hergestellt und dann das Produkt unter reduzierenden Bedingungen umgesetzt wird.

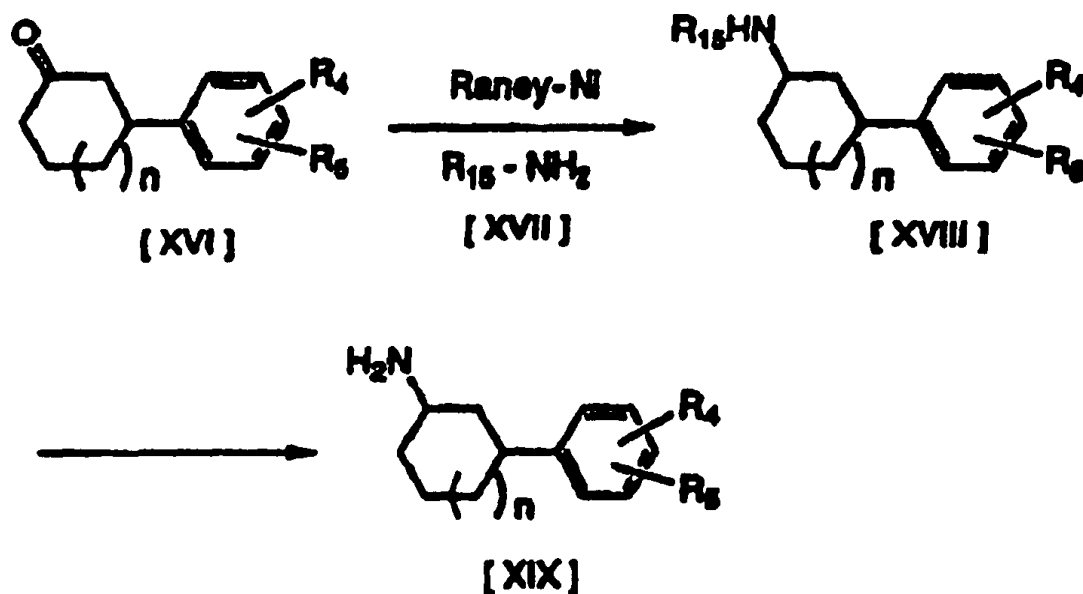
[0035] Zur Herstellung einer Verbindung der Formel [XV] wird eine katalytische Menge p-Toluolsulfonsäure in ein aromatisches Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wie etwa Benzol oder Toluol gegeben, und die Reaktion wird mit einer Apparatur wie der von Dean-Stark unter Abziehen des gebildeten Wassers durchgeführt. Die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 80 bis 130°C.



[0036] Die Reaktion zur Reduktion der Verbindung der Formel [XV] wird unter reduzierenden Bedingungen durchgeführt, die eine Reduktion des Imin-Teils ermöglichen. Reduzierende Bedingungen gemäß vorliegender Erfindung heißt in Gegenwart eines Reduktionsmittels, das den Imin-Teil reduzieren kann, ohne die Carbonylgruppe anzugreifen, oder reduzierende Bedingungen einer katalytischen Hydrierung. Zu den Beispielen für Reduktionsmittel, die den Imin-Teil reduzieren können, zählen Natriumcyanoborhydrid und Natriumborhydrid. Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt, und das verwendete Lösungsmittel kann ein Alkohol sein wie etwa Methanol, Ethanol oder Isopropylalkohol. Die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 0 bis 100°C, vorzugsweise 10 bis 30°C.

[0037] Wird dieses Herstellungsverfahren unter den reduzierenden Bedingungen einer katalytischen Hydrierung durchgeführt, so kann Palladium-Kohlenstoff, Raney-Nickel, Platinoxid oder dergleichen als Katalysator verwendet werden. Das verwendete Lösungsmittel kann ein Alkohol sein wie etwa Methanol, Ethanol oder Isopropylalkohol, oder Essigsäure oder ein Mischlösungsmittel aus Alkohol und Essigsäure, und die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 0 bis 100°C, vorzugsweise 30 bis 60°C. Eine Verbindung der Formel [I] kann auch direkt aus einer Verbindung der Formel [XIII] und einer Verbindung der Formel [XIV] durch eine katalytische Reduktionsreaktion mit Wasserstoff hergestellt werden. Die für dieses Herstellungsverfahren angewandten reduzierenden Bedingungen können die gleichen sein wie die vorstehend beschriebenen Reduktionsbedingungen.

Herstellungsverfahren für die 3-Phenylcyclohexylamino-Zwischenverbindung



[0038] Eine Verbindung der Formel [XVI] kann in Gegenwart einer Verbindung der Formel [XVII] und in Gegenwart von Raney-Nickel katalytisch mit Wasserstoff reduziert werden, um eine Verbindung der Formel [XVIII], worin R_4 und R_5 in der obigen Formel jeweils wie vorstehend definiert sind, R_{15} Niederalkyl bedeutet, das mit einer Arylgruppe substituiert ist, und n 1 ist, oder ein Salz derselben zu ergeben.

[0039] Diese reduzierende Alkylierungsreaktion wird in einem Alkohol wie etwa Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol oder 1-Butanol durchgeführt, wobei die Wasserstoff-Addition unter Normaldruck oder erhöhtem Druck erfolgt und die Reaktionstemperatur normalerweise 0 bis 100°C und vorzugsweise 30 bis 60°C beträgt.

[0040] Wird die reduzierende Alkylierungsreaktion unter Normaldruck oder erhöhtem Druck durchgeführt, so kann die Verbindung der Formel [XVIII] oder deren Salz in Form einer cis/trans-Mischung anfallen, doch liefert die Addition von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel vorwiegend die trans-Form.

[0041] Als Niederalkylamine, die mit Arylgruppen substituiert sind, seien Diphenylmethylamin, Phenylethylamin und Naphthylethylamin erwähnt, von denen optisch aktives Phenylethylamin bevorzugt ist.

[0042] Eine Verbindung der Formel [XVIII] kann wiederum einer Wasserstoff-Addition in Gegenwart eines Reduktionsmittels unterworfen werden, um eine Verbindung der Formel [XIX] oder ein pharmakologisch annehmbares Salz derselben zu ergeben. Der verwendete Reduktionskatalysator kann Palladium-Kohlenstoff, Platin-oxid oder dergleichen sein, wobei keine speziellen Einschränkungen bestehen.

[0043] Das verwendete Lösungsmittel kann ein Alkohol sein wie etwa Methanol, Ethanol oder Isopropylalkohol, oder Essigsäure oder ein Mischlösungsmittel aus Alkohol und Essigsäure, und die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 0 bis 100°C, vorzugsweise 10 bis 60°C.

[0044] Das in racemischer Form erhaltene Amin der Formel [III] läßt sich problemlos in seine optisch aktiven Formen trennen, indem man diastereomere Salze nach üblichen Methoden und Techniken unter Verwendung geeignet ausgewählter optisch aktiver Säuren bildet.

[0045] Für deren Trennung kann auch eine Trennsäule für optische Isomere verwendet werden. Selbst bei den Verbindungen der Formel [I] ist es möglich, alle 8 optischen Isomere mit Hilfe einer Trennsäule für optische Isomere aufzutrennen.

[0046] Anhand von Ergebnissen pharmakologischer Tests mit den erfindungsgemäßen Verbindungen und bekannten Agonisten für β -adrenerge Rezeptoren sollen nun die charakteristischen Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert werden.

Pharmakologische Wirkungen

Test 1 Stimulierende Wirkung auf β -adrenerge Rezeptoren

[0047] Zur Untersuchung der supprimierenden Wirkung auf die spontane Bewegung wurden isolierte Ratten-Dickdarmstreifen verwendet. Zur Präparation der Streifen wurden Dickdärme von Ratten entnommen (etwa 3 cm abwärts vom Ileozökum). Die Streifen wurden in einem Organbad befestigt, das gefüllt war mit einem bei 37°C gehaltenen, mit 95% O_2 und 5% CO_2 begasten Nährmedium (Krebs-Puffer, enthaltend 0,03 mM Ascorbinsäure, 0,03 mM EDTA, 10 μ M Phentolamin), bei einer Anfangsspannung von 0,5 g gehalten, und die resultierende spontane Bewegung wurde aufgezeichnet. Eine jede Testverbindung wurde dem Organbad kumu-

lativ in Abständen von 10 Minuten zugesetzt, und der EC_{50} -Wert wurde berechnet auf der Grundlage der Fläche unter der Kurve (AUC) über 10 Minuten spontaner Bewegung (Tabelle 1).

Tabelle 1 Supprimierende Wirkung auf die spontane Bewegung von isoliertem Ratten-Kolon

| Verbindung (Beispiel Nr.) | EC_{50} (nM) |
|----------------------------|----------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | 1,4 |
| Verbindung 2 (Beispiel 11) | 3,7 |
| Verbindung 3 (Beispiel 45) | 3,3 |
| Verbindung 4 (Beispiel 43) | 3,8 |
| Verbindung 5 (Beispiel 32) | 12 |
| Verbindung 6 (Beispiel 28) | 15 |
| Verbindung 7 (Beispiel 60) | 42 |
| Verbindung 8 (Beispiel 69) | 90 |
| SR 58611A | 7,7 |

Test 2 Stimulierende Wirkung auf β -3-adrenerge Rezeptoren

[0048] Zur Untersuchung der Wirkung auf den Fettabbau wurde isoliertes Rattenfett verwendet. Das Fett wurde um die Testikel von Ratten (männliche SD-Ratten) herum entnommen und 30 Minuten lang in einem bei 37°C gehaltenen, mit 95% O_2 und 5% CO_2 begasten Nährmedium (Krebs-Henseleit-Bicarbonat-Puffer, enthaltend RSA, rohe Bakterien-Kollagenase) geschüttelt. Die geschüttelte Suspension wurde mit Mull filtriert, und das Filtrat wurde mit 700 U/min eine Minute lang zentrifugiert, wonach alles außer der oberen Adipozyten-Schicht abgesaugt und verworfen wurde. Es wurde mehr Nährmedium zugesetzt, und das Waschen wurde 3mal wiederholt. Schließlich wurde eine geeignete Menge Nährmedium zugesetzt, um eine Suspension zu ergeben (Herstellungsverfahren für die Adipozyten-Suspension).

[0049] Die obige Suspension wurde mit einer Trägersubstanz oder einer Testverbindung versetzt. Die Reaktion wurde durchgeführt durch 30minütiges Schütteln bei 30°C und Begasen mit 95% O_2 und 5% CO_2 . Die Reaktion wurde durch Zugabe von Trichloressigsäure beendet, und nach 15minütiger Zentrifugation bei 3000 U/min wurde der Überstand abgenommen. Der pH wurde mit einer Pufferlösung eingestellt, dann wurde ein Oxidationsmittel und ein Farbreagens zugesetzt, und der OD-Wert für 3,5-Diacetyl-1,4-dihydrolutidin, das ein Absorptionsmaximum bei 410 nm hat, wurde gemessen, um den gebildeten Glyceringehalt zu analysieren. Im Ergebnis belief sich die lipolytische Aktivität (EC_{50} -Wert) der Testverbindung 1 (Ausführungsbeispiel 15) auf 21 nM, im Vergleich zur Aktivität (EC_{50} -Wert) für Isoproterenol von 10 nM.

Test 3 Stimulierende Wirkung auf β -2-adrenerge Rezeptoren

[0050] Zur Untersuchung der relaxierenden Wirkung wurden isolierte Meerschweinchen-Luftröhrenmuskelseifen verwendet. Die Streifen wurden isoliert durch Entnehmen des Meerschweinchen-Luftröhrenmuskels mit Hilfe einer üblichen Methode. Die Streifen wurden jeweils in einem Organbad befestigt, das gefüllt war mit einem bei 37°C gehaltenen, mit 95% O_2 und 5% CO_2 begasten Nährmedium (Tyrode-Puffer), und dann unter einer Anfangsspannung von 1,0 g befestigt. Eine jede Testverbindung wurde dem Organbad kumulativ in Abständen von 10 Minuten zugesetzt, und die Änderung der Relaxation des Luftröhrenmuskels aufgrund der Zugabe der Testverbindung wurde mit einem Recorder aufgezeichnet. Die Luftröhrenmuskel-relaxierende Wirkung wurde dargestellt als molare Konzentration an Testverbindung, bei der 50% Relaxation bezüglich der Maximalrelaxation mit Isoproterenol (EC_{50} -Wert) auftrat (Tabelle 2).

Tabelle 2 Relaxierende Wirkung auf isolierten Meerschweinchen-Luftröhrenmuskel

| Verbindung (Beispiel Nr.) | EC ₅₀ (nM) |
|----------------------------|-----------------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | 4200 |
| Verbindung 2 (Beispiel 11) | 790 |
| Verbindung 3 (Beispiel 45) | 890 |
| Verbindung 4 (Beispiel 43) | 820 |
| Verbindung 5 (Beispiel 32) | 15 000 |
| Verbindung 6 (Beispiel 28) | 1100 |
| Verbindung 7 (Beispiel 69) | 820 |
| SR 58611A | 14 000 |

Test 4 Stimulierende Wirkung auf β -adrenerge Rezeptoren

[0051] Zur Untersuchung der herzschlagerhöhenden Wirkung wurden isolierte Streifen des rechten Atriums von Meerschweinchen verwendet. Die rechten Atrien der Meerschweinchen wurden mit Hilfe einer üblichen Methode isoliert, in einem Organbad befestigt, das gefüllt war mit einem bei 37°C gehaltenen, mit 95% O₂ und 5% CO₂ begasten Nährmedium (Krebs-Puffer, enthaltend 0,03 mM Ascorbinsäure, 0,03 mM EDTA, 10 μ M Phenanthramin), und bei einer Anfangsspannung von 0,5 g gehalten, wonach die Herzkontraktionskraft und die Herzschläge mit einem Recorder aufgezeichnet wurden. Eine jede Testverbindung wurde dem Organbad kumulativ in Abständen von 2,5 Minuten zugesetzt, und es wurde der 10% Erhöhungswert der Herzschläge vor und nach der Verabreichung (EC₁₀-Wert) bestimmt (Tabelle 3).

Tabelle 3 Herzschlagerhöhende Wirkung auf isoliertes rechtes Atrium von Meerschweinchen

| Verbindung (Beispiel Nr.) | EC ₁₀ (nM) |
|----------------------------|-----------------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | >30 000 |
| Verbindung 2 (Beispiel 11) | >30 000 |
| Verbindung 3 (Beispiel 45) | >30 000 |
| Verbindung 4 (Beispiel 43) | >30 000 |
| Verbindung 5 (Beispiel 32) | >30 000 |
| Verbindung 7 (Beispiel 69) | >30 000 |
| SR 58611A | >30 000 |

Test 5 Untersuchung der relaxierenden Wirkung auf isolierten Blasenentleerungsmuskel der Ratte (glatter Muskel)

[0052] Blasen von Ratten wurden mit Hilfe einer üblichen Methode isoliert, um Streifen zu präparieren. Die isolierten Blasenstreifen wurden in einem Organbad befestigt, das gefüllt war mit einer bei 37°C gehaltenen

Krebs-Lösung unter Mischgasbegasung (95% O₂ + 5% CO₂), und einer Anfangsspannung von 1,0 g ausgesetzt. Eine jede Testverbindung wurde dem Organbad kumulativ in Abständen von 10 Minuten zugesetzt. Die Aktivität der jeweiligen Testverbindung wurde als relative Relaxationsrate dargestellt, wobei 100% definiert sind als Relaxation bei Zufuhr von 1 µM Isoproterenol, und der EC₅₀-Wert wurde berechnet (Tabelle 4).

Tabelle 4 Relaxierende Wirkung auf isolierten Blasenentleerungsmuskel der Ratte

| Verbindung (Beispiel Nr.) | EC ₅₀ (nM) |
|----------------------------|-----------------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | 16 |
| Clenbuterol | 31 |
| Isoproterenol | 10 |

Test 6 Untersuchung der supprimierenden Wirkung auf die spontane Kolon-Bewegung bei der Ratte (in vi-vo-Test)

[0053] Die Abdomen von Urethan-anästhesierten Ratten (männliche Wistar-Ratten) wurden aufgeschnitten und an einen Kraftaufnehmer (F-081 S, Star Medical) angenäht (Wundnähen mit sterilisierter Nadel, 5-0, Nitchiyo Kogyo), um so die Aufzeichnung der kreisförmigen Muskelkontraktion des proximalen Kolons (etwa 3 cm vom Ileozökum) an der Seite des Sternums zu ermöglichen. Der Leitungsdraht des Kraftaufnehmers wurde über einen Brückenkasten (FB-01, Star Medical) an einen Mehrzweckvorverstärker angeschlossen, und die spontane Bewegung des Kolons wurde mit einem Thermal Array Recorder (Nihon Koden) aufgezeichnet, wonach das Gesamtausmaß der Kontraktionen über 10 Minuten vor und nach Bolusverabreichung verglichen wurde.

[0054] Die Testverbindungen wurden jeweils durch einen in die Femoralvene eingesetzten Polyethylen-Schlauch (0,05 ml/100 g Körpergewicht) verabreicht, und die kumulative Verabreichung wurde durchgeführt, wobei man sich vergewisserte, dass die spontane Bewegung sich wieder einstellte. Die spontane Bewegung wurde mit einem Magmate (Medical Research Equipment) aufgezeichnet, und der ED₅₀-Wert wurde berechnet auf der Grundlage der Fläche unter der Kurve über 10 Minuten (Tabelle 5).

Tabelle 5 Supprimierende Wirkung auf die spontane Bewegung des Kolons anästhesierter Ratten (Verabreichung i.v.)

| Verbindung (Beispiel Nr.) | ED ₅₀ (µg/kg, i.v.) |
|----------------------------|--------------------------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | 0,27 |
| Verbindung 2 (Beispiel 11) | 0,23 |
| SR 58611A | 12 |

Test 7 Untersuchung der supprimierenden Wirkung auf Diarrhoe anhand Beengungsstreß-induzierter Diarrhoe-Modelle bei der Ratte

[0055] Die Testverbindungen wurden jeweils oral an Ratten verabreicht (männliche Wistar-Ratten), die am Vortag von 5 Uhr bis 19 Uhr ohne Nahrung geblieben waren, und nach einer Stunde wurden die Ratten in einen in Wasser eingetauchten Streßkäfig gesetzt, der senkrecht auf einem Versuchstisch aufgestellt war, und zur Zwangsbeengung wurden die Öffnungen verschlossen. Die Beschaffenheit der über insgesamt 3 Stunden ausgeschiedenen Exkremente wurde alle 30 Minuten beobachtet, und die Ergebnisse wurden als Diarrhoe-Koeffizient aufgezeichnet (0: keine Kotausscheidung, 1: fester Kot, 2: weicher Kot, 3: leichte Diarrhoe, 4: schlammiger Kot). Hierbei wurden Fälle mit einem Diarrhoe-Koeffizientenwert von 3 oder höher, d. h., von Exkrementen, die einen Fleck auf Filterpapier hinterließen, bis zu schlammigem Kot als Diarrhoe beurteilt, und die Rate

der Diarrhoesuppression wurde berechnet (Tabelle 6).

Tabelle 6 Diarrhoesuppressionswirkung bei Beengungsstress-induzierten Diarrhoe-Modellen bei der Ratte (Diarrhoesuppressionsrate %), Verabreichung p.o.

| Verbindung (Beispiel Nr.) | Dosis 1,0 mg/kg |
|------------------------------|--------------------|
| Verbindung 1 (Beispiel 15) | 60 |
| Verbindung 2 (Beispiel 11) | 50 |
| Verbindung 3 (Beispiel 45) | 30 |
| Verbindung 4 (Beispiel 43) | 50 |
| SR 58611A | 20 |

Test 8 Untersuchung der relaxierenden Wirkung auf die Blase anästhesierter Ratten

[0056] Die Abdomen von Urethan-anästhesierten Ratten (männliche Wistar-Ratten) wurden aufgeschnitten, und es wurden kleine Einschnitte oben an der Blase vorgenommen, wobei die Gefäße zum Einsetzen eines Druckaufnehmers, eines Ballons, der mit einer Injektionsspritze mit physiologischer Salzlösung verbunden war, und eines Urinkatheters über einen 3-Wegehahn vermieden wurden, wonach der Schnitt zugenäht und der intravesikuläre Druck bei etwa 100 mm H₂O gehalten wurde. Die jeweilige Testverbindung wurde durch einen in die Femoralvene eingesetzten Polyethylen-Schlauch verabreicht. Die Abnahme des intravesikulären Drucks nach Verabreichung der jeweiligen Testverbindung wurde als Indikator für die Wirkung der jeweiligen Testverbindung gemessen (**Fig. 1**).

Test 9 Wirkung auf die Blasenkontraktion anästhesierter Raten, induziert durch elektrische Reizung des peripheren Endes des Beckennervs

[0057] Nach Mittelschnitt in das Abdomen von Ratten, die mit Urethan und α -Chloralose anästhesiert waren, wurden die Harnleiter an beiden Seiten abgebunden und an der Nierenseite geschnitten, und zur Aufnahme des Urins wurden Tupfer auf die Schnittbereiche aufgelegt. Als nächstes wurden die Unterbauchnerven an beiden Seiten durchtrennt, und die Basis des Penis wurde harnröhrennah abgebunden. Ein kleines Loch wurde oben an der Blase geöffnet und nach Einführen eines Polyethylen-Schlauchendes abgebunden. Das andere Ende des Polyethylen-Schlauchs wurde zur Messung des intravesikulären Drucks an einen Druckaufnehmer angeschlossen (TP 400, Nihon Kodan).

[0058] Eine physiologische Salzlösung wurde in die Blase injiziert, um einen intravesikulären Druck von 100 mm H₂O zu ergeben. Die Änderung des intravesikulären Drucks wurde mit einem Wärmerecorder aufgezeichnet (WT 685G, Nihon Kodan). Nach Ablösen des linken Beckennervs vom Fettgewebe um die Blase und Schneiden des Mittelteils wurde eine Platin-Elektrode am peripheren Ende des Beckennervs implantiert. Es wurde ein elektrisches Stimulationsgerät (SEN-3301, Nihon Kodan) verwendet, um alle 5 Minuten einen 5 Sekunden langen elektrischen Reiz mit rechteckiger Wellenform (20 Hz, 0,3 ms, 5 V) zu erzeugen. Während dieses Experiments war das Abdomen mit flüssigem, bei 37°C gehaltenem Paraffin gefüllt, um ein Austrocknen der Nerven und Organe zu verhindern.

[0059] Nach Feststellung einer nahezu konsistenten Reaktion durch die elektrische Reizung wurde eine physiologische Salzlösung (0,05 ml/100 g Rattengewicht) über einen Zeitraum von etwa einer Minute durch den in die Femoralvene eingesetzten Polyethylen-Schlauch gegeben, und nach 20 Minuten wurden dann die Testverbindungen verabreicht.

[0060] Im Ergebnis suppressierte Verbindung 1 die Blasenkontraktion mit einer niedrigeren Dosis als Clenbuterol-hydrochlorid (**Fig. 2**).

[0061] Wie diese experimentellen Ergebnisse klar zeigen, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen starke stimulierende Wirkung auf β -3-adrenerge Rezeptoren, und die Selektivität für β -3-adrenerge Rezeptoren war hoch.

[0062] Auch bei oraler Verabreichung von 1000 mg/kg der erfindungsgemäßen Verbindungen an männliche

Ratten (300–350 g Körpergewicht) wurde keine sonderlich schwerwiegende Toxizität gefunden, woraus ersichtlich ist, dass die Verbindungen in hohem Maße unbedenklich sind.

[0063] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden normalerweise in Form von pharmazeutischen Präparaten im Gemisch mit pharmazeutischen Trägern verabreicht. Pharmazeutische Träger werden üblicherweise auf dem Gebiet der medizinischen Präparate verwendet, und es sollten Substanzen verwendet werden, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen nicht reagieren.

[0064] Als Beispiele erwähnt seien Lactose, Glucose, Mannit, Dextrin, Stärke, Weißzucker, Magnesiumaluminat-metasilicat, synthetisches Aluminiumsilicat, kristalline Cellulose, Carboxymethylcellulose-calcium, mikrokristalline Cellulose, Trockenmaisstärke, Methylcellulose, Gummi arabicum, Gelatine, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Magnesiumstearat, Talk, Carboxyvinyl-Polymer, Titanoxid, Natriumlaurylsulfat, Glycerin, Fettsäureglycerinester, gereinigtes Lanolin, Polysorbat, Makrogol, pflanzliches Öl, Wachs, nichtionische Tenside, Propylenglycol, Wasser etc..

[0065] Das Präparat kann in Form von Tabletten, Kapseln, Granalien, Pulvern, Sirupen, Suspensionen, Suppositorien, Gelen oder Injektionen vorliegen. Diese pharmazeutischen Präparate können mit Hilfe der üblichen Methoden hergestellt werden.

[0066] Die Präparate können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Anteilen von 0,01% oder mehr enthalten, vorzugsweise 0,1 bis 50%. Sie können auch andere therapeutisch wirksame Bestandteile enthalten.

[0067] Wird eine erfindungsgemäße Verbindung oder deren pharmakologisch annehmbares Salz als Agonist für β -3-adrenerge Rezeptoren eingesetzt, so kann sie entweder oral oder parenteral gegeben werden, doch ist die orale Verabreichung bevorzugt. Die Dosierung wird je nach der Art der Verabreichung, den Symptomen und dem Alter des Patienten sowie der Art der Maßnahme (Therapie oder Prävention) verschieden sein, doch beträgt die verabreichte Menge normalerweise 0,01 bis 1000 mg/Individuum, vorzugsweise 0,1 bis 100 mg/Individuum und besonders bevorzugt 0,1 bis 50 mg/Individuum, und wird 1- bis 4mal pro Tag gegeben.

[0068] Es sollen nun Bezugsbeispiele und Beispiele für die Herstellungsverfahren der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert werden, wobei jedoch klar sei, dass die Erfindung in keiner Weise auf diese Beispiele beschränkt ist. Die Strukturen der Verbindungen wurden mittels $^1\text{H-NMR}$ - oder Massenspektrometrie bestimmt.

Bezugsbeispiel 1

[0069] 3-Iodanisol (75 g), 2-Cyclohexen-1-ol (15 g), Kaliumbicarbonat (45 g), Tetrabutylammoniumchlorid (45 g) und Palladiumacetat (1,8 g) wurden bei einer Außentemperatur von 60°C und unter einem Argon/Luft-Strom mit Acetonitril (300 ml) als Lösungsmittel 80 Stunden lang erhitzt und gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurde eine wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt, und es wurde eine Extraktion mit Diethylether durchgeführt. Nach Waschen der organischen Schicht mit gesättigter Salzlösung wurde diese mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rohprodukt wurde abgetrennt und durch Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 20 : 1) gereinigt, um 6,1 g 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanon zu ergeben (19,6% Ausbeute).

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,65–2,18 (4H, m), 2,25–2,61 (4H, m), 2,90–3,00 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,76–6,82 (3H, m), 7,20–7,26 (1H, m).

Bezugsbeispiel 2

[0071] 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanon (13,1 g), Benzylamin (6,88 g) und p-Toluolsulfonsäure (1,22 g) wurden 1,5 Stunden lang in Benzol (200 ml) unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur unter Abziehen des gebildeten Wassers am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurde Methanol (200 ml) zugesetzt, und nach langsamer Zugabe von Natriumborhydrid (2,43 g) unter Eiskühlung wurde die Mischung eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurde Wasser zugesetzt, und es wurde eine Extraktion mit Chloroform durchgeführt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumbicarbonat und gesättigter Salzlösung gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rohprodukt wurde abgetrennt und durch Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 5 : 1 bis 1 : 1) gereinigt, um 15,8 g N-Benzyl-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamin als Diastereomerenmischung zu ergeben (83,4% Ausbeute). Durch wiederholte Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 5 : 1) konnten die beiden Diastereomere getrennt werden, wobei die trans-Form aus den früher eluierten Fraktionen und die cis-Form aus den später eluierten Fraktionen erhalten wurde. trans-Form (R^*R^*): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–2,00 (9H, m), 2,90–3,09 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,81 (2H, s), 6,68–6,83 (3H, m), 7,20–7,40 (6H, m).

[0072] cis-Form: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,06–1,58 (5H, m), 1,76–2,20 (4H, m), 2,45–2,72 (2H, m), 3,78

(3H, s), 3,80 (2H, s), 6,68–6,85 (3H, m), 7,15–7,35 (5H, m).

Bezugsbeispiel 3

[0073] trans-N-Benzyl-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]amin (6,59 g) wurde in Ethylacetat gelöst (20 ml), dann wurde eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (20 ml) unter Kühlung auf Eis zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurden 10% Palladium/Kohle (1,3 g) und Essigsäure (60 ml) für die 8stündige Wasserstoff-Addition bei einer Außentemperatur von 80°C zugesetzt. Nach Abfiltrieren des Lösungsmittels der Reaktionslösung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt (wiederholte Azeotropdestillation mit Ethanol und Toluol), um 5,40 g trans-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylaminhydrochlorid zu ergeben (quantitative Ausbeute).

[0074] ¹N-NMR (CDCl₃), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,40–1,93 (10H, m), 2,84–3,00 (1H, m), 3,30–3,35 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,68–6,85 (3H, m), 7,16–7,26 (1H, m).

[0075] Die Debenzylierung der cis-Form mit Hilfe der gleichen Methode ergab cis-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid.

[0076] ¹H-NMR (CD₃OD), δ (ppm): 1,34–1,65 (4H, m), 1,82–2,22 (4H, m), 2,60–2,72 (1H, m), 3,17–3,30 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,71–6,85 (3H, m), 7,19–7,25 (1H, m).

[0077] Die folgenden Verbindungen wurden nach der Methode der Bezugsbeispiele 1 bis 3 synthetisiert.

Bezugsbeispiel 4

3-(4-Methoxyphenyl)cyclohexanon

[0078] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,76–1,84 (2H, m), 2,03–2,15 (2H, m), 2,35–2,57 (4H, m), 2,90–3,03 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,87 (2H, d, J = 6,71 Hz), 7,14 (2H, d, J = 6,71 Hz).

Bezugsbeispiel 5

trans-N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]amin-hydrochlorid

[0079] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,25–2,30 (8H, m), 3,19 (1H, br s), 3,35 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,12 (2H, br s), 6,75 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,33–7,38 (3H, m), 7,66–7,69 (2H, m), 9,92 (2H, br s).

cis-N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]amin-hydrochlorid

[0080] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,19–1,27 (2H, m), 1,58–1,94 (4H, m), 2,19–2,42 (3H, m), 2,88 (1H, br s), 3,75 (3H, s), 3,98 (2H, br s), 6,78 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,35–7,38 (3H, m), 7,61–7,64 (2H, m), 9,88 (2H, br s).

Bezugsbeispiel 6

trans-3-(4-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid

[0081] ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD), δ (ppm): 1,53–2,16 (8H, m), 2,88–3,00 (1H, m), 3,53–3,62 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,86 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,55 Hz).

cis-3-(4-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid

[0082] ¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD), δ (ppm): 1,34–1,61 (4H, m), 1,84–2,04 (2H, m), 2,09–2,26 (2H, m), 2,53–2,65 (1H, m), 3,12–3,25 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,55 Hz).

Bezugsbeispiel 7

3-(2-Methoxyphenyl)cyclohexanon

[0083] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,70–2,00 (2H, m), 2,00–2,22 (2H, m), 2,25–2,63 (4H, m), 3,30–3,49 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,80–7,00 (2H, m), 7,15–7,24 (2H, m).

Bezugsbeispiel 8

trans-3-(2-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid

[0084] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,50–2,32 (8H, m), 3,40–3,55 (1H, m), 3,71–3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 6,71–6,90 (2H, m), 7,10–7,20 (2H, m).

cis-3-(2-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,35–2,00 (6H, m), 2,20–2,30 (2H, m), 2,91–3,10 (1H, m), 3,22–3,35 (1H, m), 3,79 (3H, s), 6,80–6,92 (2H, m), 7,13–7,20 (2H, m).

Bezugsbeispiel 9

[0086] 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (30,1 g) wurde in Aceton (900 ml) gelöst, dann wurden Piperidin (23,2 ml) und Essigsäure (13,4 ml) zugesetzt, und es wurde 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Reaktionslösungsmittels unter vermindertem Druck wurde in 600 ml Ethylacetat gelöst und mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wobei sich gelbe Kristalle bildeten, die dann mit Isopropylether gewaschen wurden, um 21,0 g 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-buten-2-on zu ergeben (56,4%).

[0087] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 2,38 (3H, s), 3,92 (6H, s), 6,61 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,08 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 15,9$ Hz).

Bezugsbeispiel 10

[0088] Diethylmalonat (73,7 g) wurde in Ethanol (700 ml) gelöst, und dann wurde Kalium-tert-butoxid (51,6 g) nach und nach zugesetzt. Eine Lösung von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-buten-2-on (79,1 g) in Ethanol (500 ml) wurde tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Reaktionslösungsmittels unter vermindertem Druck wurde Eiswasser darüber gegossen, und der pH wurde mit konzentrierter Salzsäure auf 4 eingestellt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und dann luftgetrocknet, um 122 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,6-dioxocyclohexancarbonsäureethylester zu ergeben (99,6%).

[0089] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,05–1,25 (3H, m), 2,40–2,98 (3H, m), 3,44–3,65 (2H, m), 3,86 (6H, s), 4,04–4,31 (2H, m), 6,71–6,84 (2H, m), 7,26 (1H, s).

Bezugsbeispiel 11

[0090] Eine 10% wäßrige Lösung von Kaliumhydroxid (760 ml) wurde zu 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,6-dioxocyclohexancarbonsäureethylester (122 g) gegeben, und die Mischung wurde 3,5 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Kühlen der Reaktionslösung auf Eis wurde diese mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 eingestellt und bei 50°C eine Stunde lang gerührt. Nach Abkühlenslassen der Reaktionslösung wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit gereinigtem Wasser und Isopropylether gewaschen, um 85,8 g 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexan-1,3-dion zu ergeben (90,5%).

[0091] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 2,40–2,77 (4H, m), 3,59–3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,36 (1H, s), 6,84 (2H, s), 6,97 (1H, s).

Bezugsbeispiel 12

[0092] 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexan-1,3-dion (31,8 g) wurde in Ethanol (500 ml) suspendiert, und es wurde konzentrierte Salzsäure (20 ml) zugegeben und dann 3 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Einengen des Reaktionslösungsmittels unter vermindertem Druck wurde in Chloroform gelöst und mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt, um rohe Kristalle zu bilden, die dann mit Diethylether gewaschen wurden, um 10,3 g 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-ethoxy-2-cyclohexen-1-on zu ergeben (29,1%).

[0093] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,38 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 2,48–2,70 (4H, m), 3,26–3,38 (1H, m), 3,87–3,99 (8H, m), 5,43 (1H, s), 6,76–6,86 (3H, m).

Bezugsbeispiel 13

[0094] 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-ethoxy-2-cyclohexen-1-on (16,7 g) wurde in Ethanol gelöst (260 ml), dann wurde Natriumborhydrid (6,88 g) nach und nach zugesetzt, und die Mischung wurde 1,5 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach Abdestillieren des Reaktionslösungsmittels unter vermindertem Druck und nachfolgendem Eingießen in Eiswasser, Extrahieren mit Ethylacetat und Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt, um eine gelbe ölige Substanz zu ergeben. Die ölige Substanz wurde in Ethylacetat (20 ml) gelöst, eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (50 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 13 Stunden lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wurde, um eine gelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann durch Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 2 : 1) gereinigt wurde. Die resultierenden Kristalle wurden mit Diethylether gewaschen, um 6,76 g 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-on zu ergeben (48,1%).

[0095] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2,46–2,76 (4H, m), 3,24–3,37 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,76–6,87 (3H, m), 7,02–7,09 (1H, m).

Bezugsbeispiel 14

[0096] 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-cyclohexen-1-on (6,76 g) wurde in Ethanol gelöst (100 ml), und es wurde 10% Palladium/Kohle (684 mg) zugesetzt. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die Wasserstoff-Addition über 30 Minuten bei Normaldruck und Raumtemperatur durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine ölige Substanz zu ergeben, die in Ethylacetat (50 ml) gelöst wurde, und dann wurde 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (2 ml) zugesetzt, und die Mischung wurde 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um rohe Kristalle zu ergeben, die dann mit n-Hexan gewaschen wurden, um 6,72 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexanon zu ergeben (98,5%).

[0097] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 1,74–1,91 (2H, m), 2,07–2,16 (2H, m), 2,37–2,62 (4H, m), 2,91–3,03 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,74–6,85 (3H, m).

Bezugsbeispiel 15

[0098] 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexanon (6,90 g) und Benzylamin (3,16 g) wurden 1,5 Stunden lang in Benzol (150 ml) in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (630 mg) unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur unter Abziehen des gebildeten Wassers am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols unter vermindertem Druck wurde unter Kühlung auf Eis in Methanol gelöst (120 ml), Natriumborhydrid (1,12 g) wurde nach und nach zugesetzt, und die Mischung wurde eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde Wasser zugesetzt, es wurde eine Extraktion mit Chloroform durchgeführt, und die Lösung wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 5 : 1 → 1 : 1 → 1 : 2) getrennt und gereinigt wurde, um 3,16 g trans-N-Benzyl-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]amin (33,2% Ausbeute) und 3,09 g cis-N-Benzyl-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]amin (32,4% Ausbeute) zu ergeben.

[0099] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) trans: 1,43–1,95 (9H, m), 2,89–2,98 (1H, m), 3,07 (1H, br s), 3,80 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,73–6,81 (3H, m), 7,24–7,37 (5H, m).

[0100] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) cis: 1,14–1,53 (5H, m), 1,80–2,18 (4H, m), 2,47–2,55 (1H, m), 2,55–2,70 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,74–6,83 (3H, m), 7,24–7,33 (5H, m).

Bezugsbeispiel 16

[0101] N-Benzyl-N-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]amin (3,16 g) wurde in Ethylacetat gelöst, es wurde eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde in Essigsäure gelöst (100 ml), und es wurde 10% Palladium/Kohle (640 mg) zugegeben. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die Wasserstoff-Addition über 3 Stunden bei Normaldruck und 80°C durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um rohe Kristalle zu ergeben, die dann mit Diethylether gewaschen wurden, um 2,80 g 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohexylaminhydrochlorid zu ergeben (quantitative Ausbeute).

[0102] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) trans: 1,48–2,28 (8H, m), 3,13–3,20 (1H, m), 3,71–3,93 (7H, m), 6,69–6,79

(3H, m).

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) cis: 1,39–1,59 (4H, m) 1,87–2,17 (4H, m), 2,59–2,68 (1H, m) 3,18–3,32 (1H, m), 3,82 (3H, m), 3,84 (3H, s), 6,77–6,90 (3H, m).

Bezugsbeispiel 17

[0104] Ein Grignard-Reagens wurde aus Magnesium (2,8 g) und 3-Bromanisol (22,0 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) in Gegenwart von Iod hergestellt, und es wurde eine katalytische Menge Kupfer(I)-bromid (CuBr , 0,83 g) zugegeben. Unter Rühren auf Eis wurde auch eine 2-Cyclohexen-1-on (9,6 g) enthaltende Tetrahydrofuran-Lösung (10 ml) tropfenweise zugesetzt. Nach 3stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde Salzsäure zugesetzt, und es wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 5 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 9,7 g 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanon zu ergeben (47,6% Ausbeute).

Bezugsbeispiel 18

[0105] Eine Lösung von 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexanon (2,05 g) und (S)-1-Phenylethylamin (1,22 g) in Ethanol (20 ml) wurde mit Raney-Nickel (0,5 g) versetzt, gefolgt von Rühren bei Raumtemperatur und Wasserstoff-Addition. Nachdem die Ausgangsmaterialien verbraucht waren, wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Chloroform/Methanol 50 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 1,62 g N-[3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexyl]-N-(1-phenylethyl)amin (Mischung aus trans-H-Form und trans-L-Form) zu ergeben (52,5% Ausbeute). Das Verhältnis von trans-Form zu cis-Form belief sich bei dieser Reaktion auf etwa 12 zu 1 (festgestellt mittels HPLC). Durch wiederholte Säulenchromatographie konnten trans-H und trans-L getrennt werden.

(trans-H)-Synthesematerial für die Verbindung von Beispiel 11 (optisch aktive Verbindung):

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,34–1,87 (11H, m), 2,82–2,90 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,82–3,90 (1H, m), 6,73–6,83 (3H, m), 7,13–7,37 (6H, m).

(trans-L)-Synthesematerial für die Verbindung von Beispiel 12 (optisch aktive Verbindung):

[0107] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,36–1,97 (11H, m), 2,87–2,92 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,84–3,91 (1H, m), 6,71–6,83 (3H, m), 7,18–7,32 (6H, m).

Bezugsbeispiel 19

[0108] Die Verbindung von Bezugsbeispiel 18 (Mischung aus trans-H und trans-L) wurde einer Wasserstoff-Addition in Ethanol in Gegenwart von 10% Palladium/Kohle unter Erwärmen auf 50°C unterworfen, um 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin (Mischung aus trans-H und trans-L) zu ergeben. Die Reduktionsreaktion von trans-H und trans-L in der gleichen Weise lieferte optisch aktives 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin.

Optische Trennung

[0109] 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin (Mischung aus trans-H und trans-L) (35,7 g) wurde in Ethanol (20 ml) gelöst, eine Lösung von (S)-Mandelsäure (26,5 g) in Ethanol (50 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang auf Eis gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und luftgetrocknet, um 24,0 g 3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-(S)-mandelat zu ergeben (Ausbeute: 38,6%, 78,5% ee) (Kristall 1). Kristall 1 wurde in Ethanol suspendiert (48 ml), es wurde 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abkühlen lassen und dann unter Kühlung auf Eis gerührt. Die Kristalle wurden abgesaugt und luftgetrocknet, um 19,1 g Salz zu ergeben (Ausbeute: 79,6%, 98,0% ee) (Kristall 2). Das gleiche Verfahren wurde noch einmal durchgeführt, um 18,4 g Salz zu ergeben (Ausbeute: 96,0%, 99,6% ee) (Kristall 3). Die optische Reinheit von Kristall 1 und 2 wurde nach Darstellung der freien Verbindungen mittels HPLC gemessen. Bei Kristall 3 wurde sie nach Acetylierung der primären Amino-Gruppe mit Hilfe der im nächsten Bezugsbeispiel beschriebenen Methode mittels HPLC gemessen. Nach Zugabe von Wasser (150 ml) zu Kristall 3 und Alkalisieren mit konzentriertem Ammoniakwasser wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt. Nach Waschen mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung und Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um 14,0 g optisch akti-

ves trans-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin zu ergeben (quantitative Ausbeute).

[0110] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,42–2,04 (10H, m), 2,90–3,01 (1H, m), 3,38 (1H, br s), 3,79 (3H, s), 6,71–6,84 (3H, m), 7,16–7,23 (1H, m).

[0111] Hydrochlorid: Schmp.: 123,5–125,0°C, $[\alpha]_D = -13,9^\circ$ ($c = 1,00$, CHCl_3), MS (m/z): 206 ($M + 1$).

[0112] (S)-Mandelat: Schmp.: 181,0–182,5°C, $[\alpha]_D = +32,6^\circ$ ($c = 1,00$, CH_3OH).

Bezugsbeispiel 20

[0113] Acetanhydrid (1 ml) und Pyridin (0,5 ml) wurden zu trans-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin (10 mg) gegeben, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei 50°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde in eiskaltes Natriumbicarbonat-Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit 1 N Salzsäure, gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um 8 mg N-Acetyl-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]amin zu ergeben (53,3%).

[0114] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,25–1,99 (8H, m), 2,03 (3H, s), 2,55–2,70 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,28–4,32 (1H, m), 5,76 (1H, br s), 6,72–6,82 (3H, m), 7,19–7,25 (1H, m).

Bezugsbeispiel 21

[0115] 47% Bromwasserstoffsäure (140 ml) wurde nach und nach zu trans-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin (14,0 g) gegeben, und die Mischung wurde eine Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Nach Einstellen der Reaktionslösung mit Natriumbicarbonat (Pulver) auf pH 7 wurde diese mit konzentriertem Ammoniakwasser auf pH 9 eingestellt. Nach Absaugen der abgeschiedenen Kristalle und Waschen mit Wasser wurden diese durch 5stündiges Belüften bei 45°C getrocknet, um 8,58 g trans-3-(3-Aminocyclohexyl)phenol zu ergeben (65,8% Ausbeute).

[0116] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,49–1,84 (8H, m), 2,79–2,87 (1H, m), 3,23 (1H, br s), 6,58 (1H, dd, $J = 1,22/7,93$ Hz), 6,67–6,68 (2H, m), 7,07 (1H, t, $J = 7,93$ Hz).

Bezugsbeispiel 22

[0117] trans-3-(3-Aminocyclohexyl)phenol (7,39 g) wurde in DMF (50 ml) gelöst, und nach Zugabe einer Lösung von Di-tert-butylcarbonat (8,43 g) in DMF (20 ml) und Triethylamin (11,7 g) wurde die Mischung 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat versetzt, und nach dreimaligem Waschen mit Wasser und einmal mit gesättigter Salzlösung wurde sie mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 3 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 10,1 g trans-3-[3-(N-tert-Butoxycarbonylaminocyclohexyl)]phenol zu ergeben (89,5% Ausbeute).

[0118] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,47–1,96 (17H, m), 2,63–2,71 (1H, m), 3,99 (1H, br s), 4,81 (1H, br s), 6,65–6,78 (3H, m), 7,15 (1H, t, $J = 7,32$ Hz).

Bezugsbeispiel 23

[0119] trans-3-[3-(N-tert-Butoxycarbonylaminocyclohexyl)]phenol (10,1 g) wurde in Aceton (50 ml) gelöst, und nach Zugabe von Kaliumcarbonat (9,55 g) und Ethylbromacetat (5,76 g) wurde die Mischung 3,5 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach der Reaktion wurde das ausgefallene Salz abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das resultierende Rohprodukt wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 3 : 1) getrennt und gereinigt, um 12,8 g 3-[3-(N-tert-Butoxycarbonylaminocyclohexyl)phenoxy]essigsäureethylester zu ergeben (98,4% Ausbeute).

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,46–1,99 (17H, m), 2,55–2,70 (1H, m), 4,00 (1H, br s), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,61 (2H, s), 4,80 (1H, br s), 6,71 (1H, dd, $J = 2,44/7,94$ Hz), 6,73–6,86 (2H, m), 7,21 (1H, t, $J = 7,94$ Hz).

Bezugsbeispiel 24

[0121] 3-[3-(N-tert-Butoxycarbonylaminocyclohexyl)phenoxy]essigsäureethylester (12,8 g) wurde in Ethylacetat (15 ml) gelöst, und nach Zugabe von 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (25 ml) wurde die Mischung 25 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionslösung wurde diese mit konzentriertem Ammoniakwasser schwach alkalisch gemacht, und es wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt. Nach Waschen der organischen Schicht mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung wurde diese mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermin-

derem Druck abdestilliert, um 8,47 g 3-(3-Aminocyclohexyl)phenoxyessigsäureethylester als ölige Substanz zu ergeben (89,7% Ausbeute).

[0122] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,44–1,87 (8H, m), 2,15 (2H, br s), 2,94–2,98 (1H, m), 3,36–3,39 (1H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,60 (2H, s), 6,70 (1H, dd, $J = 2,44/7,94$ Hz), 6,82–6,88 (2H, m), 7,20 (1H, t, $J = 7,94$ Hz).

[0123] $[\alpha]_D = -13,1^\circ$ ($c = 1,09$, MeOH).

[0124] Fumarsäure-Salz: Schmp.: 148,0–149,5°C, $[\alpha]_D = -10,3^\circ$ ($c = 1,00$, MeOH). Elementaranalyse (als $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_7$):

Berechnet: C 61,06; H 6,92; N 3,56

Gefunden: C 60,93; H 6,93; N 3,40

Bezugsbeispiel 25

[0125] Nach Zugabe von Kalium-tert-butoxid zu einer Lösung von Ethylacetoacetat (25,7 g) in Benzol (420 ml) unter Kühlung auf Eis wurde 4-Methoxyphenacylbromid (24,8 g) nach und nach zugesetzt, und die Mischung wurde eine Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlenlassen der Reaktionslösung wurde diese mit 5% Natriumhydroxid und gereinigtem Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 26,2 g 2-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-oxopentansäureethylester zu ergeben (87,0% Ausbeute).

[0126] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,29 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 2,44 (3H, s), 3,47 (1H, dd, $J = 5,49/18,3$ Hz), 3,67 (1H, dd, $J = 8,54/18,3$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,22 (3H, m), 6,93 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,96 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

Bezugsbeispiel 26

[0127] 2-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-4-oxopentansäureethylester (26,2 g) wurde mit 1000 ml 1% wäßriger Kaliumhydroxid-Lösung versetzt, und die Mischung wurde eine Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Als nächstes wurde Kaliumhydroxid zugesetzt, so dass die wäßrige Kaliumhydroxid-Lösung eine Konzentration von 10% erreichte (Zugabe einer Lösung von 146 g Kaliumhydroxid in 200 ml Wasser), und die Mischung wurde weitere 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlenlassen der Reaktionslösung wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt, und es wurde mit Wasser gewaschen und anschließend mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um rohe Kristalle zu ergeben, die dann mit Diethylether gewaschen wurden, um 11,4 g 3-(4-Methoxyphenyl)-2-cyclopenten-1-on zu ergeben (64,4% Ausbeute).

[0128] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 2,56–2,59 (2H, m), 3,01–3,04 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,48 (1H, s), 6,96 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

Bezugsbeispiel 27

[0129] 3-(4-Methoxyphenyl)-2-cyclopenten-1-on (11,2 g) wurde in Ethanol gelöst, und es wurde 10% Palladium/Kohle (1,1 g) zugesetzt. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die Wasserstoff-Addition über 4 Stunden bei Normaldruck und 40°C durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 5 : 1) gereinigt wurde, um 5,90 g 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentanon zu ergeben (52,2% Ausbeute).

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,91–2,03 (1H, m), 2,24–2,51 (4H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 7,32/17,7$ Hz), 3,34–3,40 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

Bezugsbeispiel 28

[0131] 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentanon (7,37 g) und Benzylamin (4,15 g) wurden in Benzol (150 ml) in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (820 mg) 1,25 Stunden lang unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur unter Abziehen des gebildeten Wassers am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols unter vermindertem Druck wurde in Methanol (150 ml) unter Kühlen auf Eis gelöst, Natriumborhydrid (1,63 g) wurde nach und nach zugesetzt, und die Mischung wurde 12,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde Wasser zugesetzt, es wurde mit Chloroform extrahiert und anschließend mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 2 : 1) gereinigt wurde, um 10,0 g N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl]amin zu ergeben (91,7% Ausbeute).

[0132] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,51–2,43 (6H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,37–3,47 (1H, m), 3,84–3,89 (5H,

m), 6,94 (2H, d, J = 7,94 Hz), 7,24–7,44 (7H, m).

Bezugsbeispiel 29

[0133] N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl]amin (10,0 g) wurde in Ethanol (120 ml) gelöst, es wurden 55 ml 1 N Salzsäure zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei 40°C gerührt. Die durch Einengen der Reaktionslösung erhaltenen Kristalle (Hydrochlorid) wurden in Essigsäure (130 ml) gelöst, und es wurde 10% Palladium/Kohle (1,3 g) zugesetzt. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die Wasserstoff-Addition über 5 Stunden bei Normaldruck und 80°C durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um hellgelbe Kristalle zu ergeben, die dann mit Diethylether gewaschen wurden, um 4,55 g 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentylamin-hydrochlorid zu ergeben (99,8%).

[0134] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,59–1,62 (1H, m), 1,81–2,26 (10H, m), 2,50–2,55 (1H, m), 2,85–3,05 (1H, m), 3,30–3,50 (1H, m), 3,70–3,80 (8H, m), 6,75 (4H, d, J = 7,94 Hz), 7,05 (2H, d, J = 7,94 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,94 Hz).

Bezugsbeispiel 30

[0135] 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentanon (8,51 g) und Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (16,9 g) wurden in Tetrahydrofuran (200 ml) gelöst. Nach langsamer Zugabe von Kalium-tert-butoxid (6,70 g) unter Aufrechterhaltung einer Innentemperatur von 10°C oder darunter wurde die Mischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Wasser gegossen, dann wurde mit Ethylacetat extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine braune ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 20 : 1) gereinigt wurde, um 4,73 g 1-Methoxy-4-(3-methoxymethylencyclopentyl)benzol zu ergeben (48,4% Ausbeute).

[0136] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) (Mischung aus E- und Z-Form): 1,55–1,76 (1H, m), 2,04–2,83 (5H, m), 2,94–3,10 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,93–5,95 (1H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,55 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,55 Hz).

Bezugsbeispiel 31

[0137] 1-Methoxy-4-(3-methoxymethylencyclopentyl)benzol (4,73 g) wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (10 ml) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 3 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Waschen der Reaktionslösung mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gereinigtem Wasser wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 4,30 g 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentancarbaldehyd zu ergeben (97,3%).

[0138] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,56–2,43 (12H, m), 2,94–3,12 (4H, m), 3,79 (6H, s), 6,85 (4H, d, J = 8,55 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,55 Hz), 9,69 (1 H, s), 9,70 (1 H, s).

Bezugsbeispiel 32

[0139] 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentancarbaldehyd (4,30 g) und Benzylamin (2,49 g) wurden 3 Stunden lang in Benzol (100 ml) in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (452 mg) unter Verwendung einer Dean-Stark-Apparatur unter Abziehen des gebildeten Wassers am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Benzols unter vermindertem Druck wurde in Methanol (100 ml) unter Kühlung auf Eis gelöst, Natriumborhydrid (890 mg) wurde nach und nach zugesetzt, und die Mischung wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung wurde Wasser zugesetzt, und es wurde mit Chloroform extrahiert und mit gesättigtem Natriumbicarbonat-Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine hellgelbe ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/-Ethylacetat 2 : 1 → 1 : 1 → 1 : 2) gereinigt wurde, um 5,60 g N-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)cyclopentylmethylamin zu ergeben (96,1% Ausbeute).

[0140] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,21–2,34 (7H, m), 2,58–2,64 (2H, m), 2,98–3,01 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 7,94 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,94 Hz), 7,24–7,32 (5H, m).

[0141] N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentylmethyl]amin (freie Verbindung; 5,60 g) wurde in Ethylacetat (100 ml) gelöst, eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (10 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden filtriert und luftgetrocknet, um

6,30 g N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentylmethyl]aminhydrochlorid zu ergeben (quantitative Ausbeute).

Bezugsbeispiel 33

[0142] N-Benzyl-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentylmethyl]amin-hydrochlorid (6,30 g) wurde in Essigsäure (130 ml) gelöst, und es wurde 10% Palladium/Kohle (1,1 g) zugesetzt. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die Wasserstoff-Addition über 2 Stunden bei Normaldruck und 80°C durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um hellgelbe Kristalle zu ergeben, die dann mit Diethylether gewaschen wurden, um 4,31 g 3-(4-Methoxyphenyl)cyclopentylmethylamin-hydrochlorid zu ergeben (94,0%).

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,19–2,49 (7H, m), 2,94–3,10 (3H, m), 3,76 (3H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

Bezugsbeispiel 34

[0144] 2-Cyclopenten-1-on (25,9 g) und Cerchlorid-heptahydrat (118 g) wurden in Methanol (400 ml) gelöst. Natriumborhydrid (12,6 g) wurde nach und nach unter Kühlung auf Eis zugegeben, wonach die Mischung 5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegossen, und nach Extraktion mit Ether und Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um 7,10 g 2-Cyclopenten-1-ol zu ergeben (26,7%).

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,56–1,73 (2H, m), 2,18–2,35 (2H, m), 2,45–2,56 (1H, m), 5,82–5,85 (1H, m), 5,98–6,00 (1H, m).

Bezugsbeispiel 35

[0146] Palladiumacetat (1,21 g), Kaliumacetat (31,7 g) und Tetra-n-butylammoniumchlorid (31,2 g) wurden in Acetonitril (100 ml) unter einem Argon/Luft-Strom gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 2-Cyclopenten-1-ol (9,03 g) in Acetonitril (80 ml) und einer Lösung von 4-Iodbenzoesäureethylester (59,3 g) in Acetonitril (70 ml) in dieser Reihenfolge wurde die Mischung 28 Stunden lang bei 60°C gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wäßrigen Lösung von Ammoniumchlorid wurde die Mischung mit Cerit filtriert, mit Diethylether extrahiert und mit gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 20 : 1) gereinigt wurde, um 7,29 g 4-(3-Oxocyclopentyl)benzoesäureethylester zu ergeben (29,3% Ausbeute).

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,39 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,91–2,06 (1H, m), 2,23–2,51 (4H, m), 2,67 (1H, dd, $J = 7,33/17,7$ Hz), 3,41–3,50 (1H, m), 4,36 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

Bezugsbeispiel 36

[0148] 3-(3-Methoxyphenyl)cyclopentanon wurde nach den Methoden der Bezugsbeispiele 25 bis 27 aus Ethylacetoacetat und 3-Methoxyphenacylbromid erhalten.

[0149] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,90–2,06 (1H, m), 2,22–2,51 (4H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 7,32/18,3$ Hz), 3,33–3,46 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,78–6,86 (3H, m), 7,26 (1H, m).

[0150] Die folgenden Verbindungen wurden mit Hilfe der Methoden der Bezugsbeispiele 28 bis 29 erhalten.

Bezugsbeispiel 37

N-Benzyl-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclopentyl]amin

[0151] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,42–2,16 (13H, m), 2,30–2,40 (1H, m), 2,92–3,05 (1H, m), 3,19–3,36 (3H, m), 3,74 (6H, s), 3,77 (4H, s), 6,69–6,85 (6H, m), 7,15–7,31 (12H, m).

Bezugsbeispiel 38

3-(3-Methoxyphenyl)cyclopentylamin-hydrochlorid

[0152] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) (Mischung aus cis und trans): 1,70–2,37, (11H, m), 2,48–2,58 (1H, m), 3,00–3,20 (1H, m), 3,31–3,38 (1H, m), 3,71–3,85 (4H, m), 6,74–6,88 (6H, m), 7,20 (2H, t, $J = 7,94$ Hz).

Beispiel 1

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid: Diastereomer A (trans-H) und Diastereomer B (trans-L)

[0153] Eine Lösung von trans-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid (5,40 g) in Methylenchlorid wurde mit (R)-(-)-m-Chlormandelsäure (4,17 g), BOP-Reagens (9,88 g) und Triethylamin (6,78 g) versetzt, und die Mischung wurde über Nacht gerührt.

[0154] Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Salzlösung zur Reaktionslösung wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt, und nach einer Folge von Wäschen mit 1% Salzsäure, gesättigtem Natriumbicarbonat und gesättigter Salzlösung wurde die Lösung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 4 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 5,71 g (2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid als Diastereomerenmischung zu ergeben (68,4% Ausbeute). Durch wiederholte Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 4 : 1) konnten die beiden Diastereomere getrennt werden. Diastereomer A (trans-H) wurde aus den früher eluierten Fraktionen und Diastereomer B (trans-L) aus den später eluierten Fraktionen erhalten.

Diastereomer A (trans-H):

[0155] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,45–2,00 (8H, m), 2,40–2,49 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,20–4,26 (1H, m), 5,01 (1H, s), 6,60–6,75 (4H, m), 7,17–7,31 (4H, m), 7,44 (1H, s).

Diastereomer B (trans-L):

[0156] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,34–1,96 (8H, m), 2,49–2,64 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,18–4,29 (1H, m), 5,02 (1H, s), 6,64–6,77 (4H, m), 7,18–7,31 (4H, m), 7,45 (1H, s).

Beispiel 2

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid: Diastereomer C (cis-H) und Diastereomer D (cis-L)

[0157] Das Diastereomer C (cis-H) und das Diastereomer D (cis-L) wurden aus cis-3-(3-Methoxyphenyl)cyclohexylamin-hydrochlorid und (R)-(-)-m-Chlormandelsäure nach der Methode von Beispiel 1 erhalten.

Diastereomer C (cis-H):

[0158] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,00–1,62 (4H, m), 1,70–2,18 (4H, m), 2,53–2,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,00–4,25 (1H, m), 4,94 (1H, s), 6,23 (1H, br s), 6,70–6,78 (3H, m), 7,20–7,38 (4H, m), 7,40 (1H, s).

Diastereomer D (cis-L):

[0159] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,05–2,11 (8H, m), 2,55–2,65 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,70–4,02 (1H, m), 4,93 (1H, s), 6,31 (1H, d, Amid-NH), 6,70–6,78 (3H, m), 7,16–7,27 (4H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 3

[0160] Einer Lösung des in Beispiel 1 erhaltenen Diastereomers A ((2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-(3-(3-methoxyphenyl)cyclohexyl)acetamid) (2,79 g) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (85 ml) wurde eine 2 M Boran-Dimethylsulfid-Komplex enthaltende Tetrahydrofuran-Lösung (11,5 ml) bei Raumtemperatur zuge tropft, und die Mischung wurde 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Methanol (10 ml) zur Reaktionslösung, um die Reaktion zu unterbrechen, und 30minütigem Rühren wurde eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (5 ml) zugesetzt, und das Rühren wurde 30 Minuten lang fortgesetzt.

[0161] Nach Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde in Ethylacetat gelöst und nacheinander mit einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Salzlösung gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 2 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 2,15 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H) zu ergeben (79,9% Ausbeute).

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,41–1,95 (8H, m), 2,50–3,08 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,66 (1H, dd, $J = 3,05/9,16$ Hz), 6,70–6,85 (3H, m), 7,18–7,28 (4H, m), 7,39 (1H, s).

[0163] Elementaranalyse: als $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClNO}_2$

Berechnet: C 70,08; H 7,28; N 3,89

Gefunden: C 69,87; H 7,33; N 3,81

[0164] Schmp.: 60–62°C, $[\alpha]_D = -29,5^\circ$ ($c = 1,01$, CH_3OH).

[0165] Nach Lösen von 320 mg der freien Base in Diethylether (10 ml) und Zugabe von 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (5 ml) wurde die Mischung 1,5 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um 175 mg (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanolhydrochlorid in Form farbloser Kristalle zu ergeben (49,7% Ausbeute).

[0166] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,48–2,20 (7H, m), 2,25–2,46 (1H, m), 2,85–3,10 (1H, m), 3,20–3,60 (3H, m), 3,73 (3H, s), 5,40 (1H, d, $J = 9,77$ Hz), 5,70 (1H, br s), 6,62 (1H, dd, $J = 2,44/7,93$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 2,44/7,93$ Hz), 7,02–7,24 (4H, m), 7,35 (1H, s), 8,17 (1H, br s), 10,2 (1H, br s).

[0167] Elementaranalyse: als $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{NO}_2$

Berechnet: C 63,64; H 6,87; N 3,53

Gefunden: C 63,73; H 7,04; N 3,48

[0168] Schmp.: 158–159°C, $[\alpha]_D = -45,2^\circ$ ($c = 1,00$, CH_3OH).

[0169] Die Verbindungen der Beispiele 4 bis 6 wurden nach der Methode von Beispiel 3 synthetisiert.

Beispiel 4

[0170] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (trans-L) wurde aus dem in Beispiel 1 erhaltenen Diastereomer B erhalten.

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,37–2,12 (8H, m), 2,60–3,08 (4H, m), 3,80 (3H, s), 4,65 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,70–6,83 (3H, m), 7,18–7,25 (4H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 5

[0172] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H) wurde aus dem in Beispiel 2 erhaltenen Diastereomer C erhalten.

[0173] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 0,92–1,52 (4H, m), 1,76–2,14 (4H, m), 2,46–2,69 (3H, m), 3,01 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,60 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,68–6,84 (3H, m), 7,14–7,30 (4H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 6

[0174] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L) wurde aus dem in Beispiel 2 erhaltenen Diastereomer D erhalten.

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 0,99–1,53 (4H, m), 1,77–2,16 (4H, m), 2,45–2,70 (3H, m), 3,00 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,61 (1H, dd, $J = 3,66/8,55$ Hz), 6,69–6,81 (3H, m), 7,16–7,28 (4H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 7

[0176] Eine Lösung des in Beispiel 3 erhaltenen (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (2,21 g) in Methylenchlorid (100 ml) wurde auf -10°C abgekühlt. Nach langsamem Zutropfen einer Lösung von 1 M Bortribromid in Methylenchlorid wurde die Mischung unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung unter Kühlung auf Eis portionsweise in eine wässrige Natriumbicarbonat-Lösung gegossen, und die Extraktion wurde mit einem Mischlösungsmittel aus Chloroform/Ethanol 5 : 1 durchgeführt. Nach Waschen der organischen Schicht mit gesättigter Salzlösung wurde diese mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Chloroform – Chloroform/Methanol 20 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 1,72 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-N) zu ergeben (81,1% Ausbeute).

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,35–1,96 (8H, m), 2,60–3,03 (4H, m), 4,73 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,59–6,79 (3H, m), 7,07–7,28 (4H, m), 7,35 (1H, s).

[0178] Die Verbindungen der Ausführungsbeispiele 8 bis 10 wurden nach der Methode von Ausführungsbeispiel 7 synthetisiert.

Beispiel 8

[0179] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L) wurde aus dem in Beispiel 4 erhaltenen trans-L erhalten.

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–1,90 (8H, m), 2,61–3,00 (4H, m), 4,74 (1H, dd, $J = 3,05/9,15$ Hz), 6,64–6,74 (3H, m), 7,10–7,25 (4H, m), 7,32 (1H, s).

Beispiel 9

[0181] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H) wurde aus dem in Beispiel 5 erhaltenen cis-H erhalten.

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,01–1,49 (4H, m), 1,75–2,13 (4H, m), 2,44–2,74 (3H, m), 2,96 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 4,68 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,61–6,76 (3H, m), 7,10–7,28 (4H, m), 7,34 (1H, s).

Beispiel 10

[0183] (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanolhydrochlorid (cis-L) wurde aus dem in Beispiel 6 erhaltenen cis-L erhalten.

[0184] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ (ppm): 1,30–2,60 (9H, m), 2,85–3,30 (3H, m), 5,14–5,22 (1H, m), 6,65–6,71 (3H, m), 7,08–7,16 (1H, m), 7,28 (3H, t), 7,36 (1H, s), 7,44 (1H, s).

Beispiel 11

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (trans-H)

Boc-Addition

[0185] Eine Lösung des in Beispiel 7 erhaltenen (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (1,50 g) in Dimethylformamid (30 ml) wurde mit einer Lösung von 1 M Di-tert-butylcarbonat in Dimethylformamid (4,35 ml) und Triethylamin (1,32 g) versetzt, und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser versetzt, und es wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Salzlösung gewaschen und anschließend mit wassertreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um ein Rohprodukt zu ergeben, das dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 4 : 1) getrennt und gereinigt wurde, um 1,28 g (2R)-3-[3-[[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-tert-butoxycarbonyl]ethylamino]cyclohexyl]phenol (trans-H) zu ergeben (66,4% Ausbeute).

Alkylierung

[0186] Eine Lösung von (2R)-3-[3-[[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-tert-butoxycarbonyl]ethylamino]cyclohexyl]phenol (1,28 g) in Aceton (50 ml) wurde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,99 g) und Ethylbromacetat (965 mg) versetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach der Reaktion wurde das abgeschiedene Salz abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Das resultierende Rohprodukt wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 3 : 1 bis 1 : 1) getrennt und gereinigt, um 1,49 g (2R)-3-[3-[[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-tert-butoxycarbonyl]ethylamino]cyclohexyl]phenoxyessigsäureethylester (trans-H) zu ergeben (97,4% Ausbeute).

Boc-Abspaltung

[0187] (2R)-3-[3-[[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-tert-butoxycarbonyl]ethylamino]cyclohexyl]phenoxyessigsäureethylester (1,49 g) wurde in Ethylacetat (5 ml) gelöst, anschließend wurde 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (20 ml) zugegeben, und die Mischung wurde 2,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit einer gesättigten wäßrigen Natriumbicarbonat-Lösung alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Salzlösung gewaschen und dann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde in Diethylether (5 ml) und Ethylacetat (5 ml) gelöst, eine 4 N HCl/Ethylacetat-Lösung (10 ml) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingengt, um rohe Kristalle zu ergeben, die dann mit Isopropylether gewaschen wurden, um 1,05 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid

(trans-H) zu ergeben (79,9% Ausbeute).

[0188] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,37–1,98 (8H, m), 2,61–3,11 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,60 (2H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,67–6,72 (1H, m), 6,81–6,87 (2H, m), 7,20–7,26 (4H, m), 7,40 (1H, s).

[0189] Elementaranalyse: als $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_4$

Berechnet: C 61,54; H 6,67; N 2,99

Gefunden: C 61,34; H 6,68; N 2,72

[0190] Schmp.: 137–138°C, $[\alpha]_D = -29,1^\circ$ ($c = 1,01$, CHCl_3).

[0191] Die Verbindungen der Beispiele 12 bis 14 wurden nach der Methode von Beispiel 11 synthetisiert.

Beispiel 12

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,29 (3H t, $J = 6,70$ Hz) 1,36–1,97 (8H, m), 2,59–3,02 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 6,70$ Hz), 4,60 (2H, s), 4,67 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,65–6,72 (1H, m), 6,80–6,86 (2H, m), 7,10–7,27 (4H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 13

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 0,98–1,47 (4H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7,30$ Hz), 1,80–2,13 (4H, m), 2,45–3,00 (6H, m), 4,26 (2H, q, $J = 7,30$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,58–4,68 (1H, m), 6,69–6,83 (3H, m), 7,15–7,28 (4H, m), 7,36 (1H, s).

Beispiel 14

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0194] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 0,98–1,51 (4H, m), 1,30 (3H, t, $J = 7,30$ Hz), 1,78–2,18 (4H, m), 2,43–3,01 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,30$ Hz), 4,60 (2H, s), 4,58–4,68 (1H, m), 6,68–6,80 (2H, m), 6,83 (1H, d, $J = 7,30$ Hz), 7,17–7,26 (4H, m), 7,36 (1H, s).

Beispiel 15

Natrium-(2R)-[3-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]acetat (trans-H)

[0195] Eine Lösung des nach der Methode von Beispiel 11 erhaltenen trans-H, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (freie Base; 527 mg) in Methanol (15 ml) wurde mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung (1,16 ml) versetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck (wiederholte Azeotropdestillation mit Toluol) wurde mit Diethylether gewaschen, um 351 mg Natrium-(2R)-[3-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]acetat (trans-H) in Form eines blaßgelben Pulvers zu ergeben (67,5% Ausbeute).

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,47–1,98 (8H, m), 2,68–2,89 (3H, m), 3,00 (1H, br s), 4,37 (2H, s), 4,75–4,77 (1H, m), 6,68–6,84 (3H, m), 7,10–7,38 (4H, m), 7,42 (1H, s).

[0197] Die folgenden Verbindungen wurden nach den Verfahren der Beispiele 1 bis 15 synthetisiert.

Beispiel 16

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid (trans-H)

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,34–1,96 (8H, m), 2,31–2,43 (1H, m), 3,75 (1H, d, $J = 4,27$ Hz), 3,78 (3H, s), 4,23–4,26 (1H, m), 5,03 (1H, d, $J = 4,27$ Hz), 6,47 (1H, br d, $J = 7,32$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,32–7,33 (3H, m), 7,45 (1H, s).

Beispiel 17

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid (trans-L)

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,31–1,96 (8H, m), 2,50–2,61 (1H, m), 3,70–3,71 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,22–4,27 (1H, m), 5,03 (1H, d, $J = 3,66$ Hz), 6,60 (1H, br d, $J = 7,32$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,31–7,32 (3H, m), 7,46 (1H, s).

Beispiel 18

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid (cis-H)

[0200] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,09–1,57 (4H, m), 1,77–2,10 (4H, m), 2,54–2,63 (1H, m), 3,62 (1H, d, $J = 4,27$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,81–3,97 (1H, m), 4,96 (1H, d, $J = 3,66$ Hz), 6,01 (1H, br d, $J = 7,94$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,08 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,27–7,28 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 19

(2R)-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxy-N-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid (cis-L)

[0201] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,06–1,60 (4H, m), 1,79–2,14 (4H, m), 2,54–2,66 (1H, m), 3,54–3,56 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,81–3,98 (1H, m), 4,97 (1H, d, $J = 3,66$ Hz), 6,07 (1H, br d, $J = 3,05$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,27–7,28 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 20

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H)

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,37–1,91 (8H, m), 2,62 (1H, dd, $J = 8,55/12,2$ Hz), 2,77–2,90 (1H, m), 2,96 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,02–3,05 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,64 (1H, dd, $J = 3,66/8,55$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,25–7,26 (3H, m), 7,40 (1H, s).

Beispiel 21

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,36–1,93 (8H, m), 2,62 (1H, dd, $J = 8,55/12,2$ Hz), 2,73–2,87 (1H, m), 2,97 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,02–3,05 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,65 (1H, dd, $J = 3,66/9,55$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,25–7,26 (3H, m), 7,40 (1H, s).

Beispiel 22

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0204] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 0,98–1,51 (4H, m), 1,79–2,16 (4H, m), 2,46–2,70 (3H, m), 3,02 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,61 (1H, dd, $J = 3,66/8,55$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23–7,25 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 23

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0205] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,00–1,51 (4H, m), 1,78–2,17 (4H, m), 2,44–2,71 (3H, m), 3,00 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,61 (1H, dd, $J = 3,66/8,54$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,21–7,25 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 24

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H)

[0206] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,37–1,91 (8H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 9,16/12,2$ Hz), 2,74–2,88 (1H, m), 2,94 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,00–3,07 (1H, m), 3,30 (3H, br s), 4,68 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23–7,25 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 25

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0207] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,36–1,93 (8H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 8,55/12,2$ Hz), 2,71–2,84 (1H, m), 2,96 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,00–3,06 (1H, m), 3,30 (3H, br s), 4,67 (1H, dd, $J = 3,66/8,55$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23–7,25 (3H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 26

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0208] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,04–1,51 (4H, m), 1,69–2,10 (4H, m), 2,33–3,02 (4H, m), 3,90 (3H, br s), 4,79 (1H, dd, $J = 2,44/9,16$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,13–7,23 (3H, m), 7,34 (1H, s).

Beispiel 27

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0209] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ (ppm): 1,00–1,54 (4H, m), 1,76–2,14 (4H, m), 2,40–2,96 (4H, m), 4,66–4,75 (1H, m), 6,74–6,77 (2H, m), 7,00–7,05 (2H, m), 7,25 (3H, br s), 7,37 (1H, s).

Beispiel 28

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (trans-H)

[0210] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,27 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,68–1,96 (6H, m), 2,00–2,24 (2H, m), 2,96–3,06 (1H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 10,4/12,8$ Hz), 3,25–3,26 (1H, m), 3,50–3,59 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,66 (2H, s), 5,00 (1H, dd, $J = 3,05/10,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,33–7,39 (3H, m), 7,50 (1H, s).

Beispiel 29

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (trans-L)

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,27 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,68–1,95 (6H, m), 2,03–2,23 (2H, m), 2,95–3,05 (1H, m), 3,10 (1H, dd, $J = 10,4/12,2$ Hz), 3,22–3,30 (1H, m), 3,49–3,58 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,66 (2H, s), 4,98 (1H, dd, $J = 3,05/10,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,33–7,39 (3H, m), 7,50 (1H, s).

Beispiel 30

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0212] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,10–1,50 (4H, m), 1,32 (3H, t, $J = 6,72$ Hz), 1,76–2,22 (4H, m), 2,41–2,58 (1H, m), 2,67–2,83 (2H, m), 2,83–3,20 (3H, m), 4,27 (2H, q, $J = 6,72$ Hz), 4,58 (2H, s), 4,81 (1H, dd, $J = 3,06/9,16$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,20–7,30 (3H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 31

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,05–1,53 (4H, m), 1,30 (3H, t, $J = 7,33$ Hz), 1,77–2,75 (9H, m), 2,99–3,08 (1H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,33$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,70 (1H, dd, $J = 3,05/9,15$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 6,72$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 6,72$ Hz), 7,18–7,30 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 32

Natrium-(2R)-(4-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]acetat (trans-H)

Beispiel 33

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H)

[0214] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,39–2,06 (8H, m), 2,55–2,75 (1H, m), 2,98–3,15 (2H, m), 3,25–3,45 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,61–4,78 (1H, m), 6,80–7,01 (2H, m), 7,13–7,38 (5H, m), 7,42 (1H, s).

Beispiel 34

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–2,08 (8H, m), 2,60–2,80 (1H, m), 2,94–3,16 (2H, m), 3,24–3,43 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,61–4,78 (1H, m), 6,80–7,03 (2H, m), 7,11–7,36 (5H, m), 7,42 (1H, s).

Beispiel 35

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,33–1,50 (2H, m), 1,57–1,98 (6H, m), 2,22–2,41 (2H, m), 2,88–3,34 (4H, m), 3,78 (3H, s), 5,36 (1, d-artig), 6,74–6,84 (2H, m), 7,05–7,29 (5H, m), 7,42 (1H, s), 8,56 (1H, br s), 10,02 (1H, br s).

Beispiel 36

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-methoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–1,71 (4H, m), 1,80–1,91 (1H, m), 1,96–2,08 (1H, m), 2,20–2,35 (1H, m), 2,90–3,31 (4H, m), 3,82 (3H, s), 5,20 (1H, dd, $J = 10,38/2,44$ Hz), 6,83–6,96 (2H, m), 7,13–7,33 (5H, m), 7,44 (1H, s).

Beispiel 37

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H)

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–2,10 (9H, m), 2,78 (1H, dd, $J = 12,21/9,16$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 12,21/3,05$ Hz), 3,03–3,11 (1H, m), 3,20–3,35 (1H, m), 4,80 (1H, dd, $J = 9,16/3,66$ Hz), 6,68–6,75 (1H, m), 6,80–6,91 (1H, m), 7,00–7,28 (5H, m), 7,35 (1H, s).

Beispiel 38

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–2,10 (8H, m), 2,69–3,10 (4H, m), 2,75 (1H, dd, $J = 12,21/9,77$ Hz), 2,88 (1H, dd, $J = 15,29/3,66$ Hz), 3,15–3,33 (1H, m), 4,72 (1H, dd, $J = 9,46/3,66$ Hz), 6,79 (1H, dd, $J = 7,93/1,22$ Hz), 6,83–6,90 (1H, m), 7,04 (1H, dd, $J = 7,93/1,83$ Hz), 7,10–7,18 (1H, m), 7,20–7,33 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 39

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H)

[0220] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,09–1,54 (4H, m), 1,75–2,20 (4H, m), 2,64–3,05 (4H, m), 4,74 (1H, dd, $J = 9,63/3,66$ Hz), 6,73–6,88 (2H, m), 6,98–7,05 (1H, m), 7,09–7,16 (1H, m), 7,20–7,30 (3H, m), 7,37 (1H s).

Beispiel 40

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-hydroxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-L)

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,20–1,53 (4H, m), 1,64–1,93 (2H, m), 2,00–2,14 (1H, m), 2,23–2,36 (1H, m), 2,70–3,14 (4H, m), 5,14 (1H, d-artig), 6,73–6,88 (2H, m), 6,93–7,03 (2H, m), 7,13–7,26 (3H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 41

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H)

[0222] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,25 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,57–1,83 (4H, m), 1,93–2,25 (3H, m), 2,40–2,55 (1H, m), 2,87–3,00 (1H, m), 3,43–3,73 (3H, m), 4,07–4,23 (2H, m), 4,53 (1H, d, $J = 16,48$ Hz), 4,84 (1H, d, $J = 16,48$ Hz), 5,59 (1H, d-artig), 5,94 (1H, br s), 6,63 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,91 (1H, t, $J = 7,32$ Hz), 7,03–7,33 (5H, m), 7,45 (1H, s), 8,42 (1H, br s), 9,84 (1H, br s).

[0223] $[\alpha]_D = -13,5^\circ$ ($c = 0,30$; CHCl_3).

Beispiel 42

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-L)

[0224] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,27 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,57–2,55 (8H, m), 3,18–3,63 (4H, m), 4,18 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 16,48$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 16,48$ Hz), 5,56 (1H, br s), 6,00 (1H, br s), 6,66 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,93 (1H, t, $J = 7,93$ Hz), 7,07–7,35 (5H, m), 7,46 (1H, s), 8,02 (1H, br s), 10,28 (1H, br s).

[0225] $[\alpha]_D = -6,8^\circ$ ($c = 0,31$; CHCl_3).

Beispiel 43

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (cis-H)

[0226] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,00–1,60 (4H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,80–2,25 (4H, m), 2,40–2,80 (2H, m), 2,96–3,18, (2H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,56–4,73 (3H, m), 6,65–6,76 (1H, m), 6,90–7,00 (1H, m), 7,08–7,33 (5H, m), 7,37 (1H, s).

[0227] $[\alpha]_D = -24,5^\circ$ ($c = 0,25$; CHCl_3).

Beispiel 44

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol-hydrochlorid (cis-L)

[0228] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,24 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,38–2,00 (6H, m), 2,27–2,50 (2H, m), 2,97–3,37 (4H, m), 4,05–4,23 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,38 (1H, m), 5,57 (1H, br s), 6,67 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 7,93$ Hz), 7,05–7,30 (5H, m), 7,43 (1H, s), 8,52 (1H, br s), 10,02 (1H, br s).

[0229] $[\alpha]_D = +9,4^\circ$ ($c = 0,11$; CHCl_3).

Beispiel 45

Natrium-(2R)-(2-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]acetat (trans-H)

[0230] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,10–1,64 (4H, m), 1,75–2,20 (4H, m), 2,72–3,00 (3H, m), 3,24 (1H, m), 4,39 (2H, s), 4,43 (1H, dd, $J = 9,76/3,66$ Hz), 6,74–6,90 (2H, m), 7,00–7,36 (5H, m), 7,41 (1H, s).

Beispiel 46

[0231] Eine Lösung der in Beispiel 11 erhaltenen trans-H-Verbindung (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (Hydrochlorid) (220 mg) in Ethanol (10 ml) wurde mit 1 N Natriumhydroxid-Lösung (2,5 ml) versetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck wurde Wasser (2 ml) zugesetzt, und nach Zugabe einer 1 N wässrigen Salzsäurelösung (2,03 ml) unter Rühren und Kühlen auf Eis wurden die abgeschiedenen Kristalle abfiltriert und getrocknet, um 153 mg (2R)-(3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy)essigsäure (trans-H) in Form eines weißen kristallinen Pulvers zu ergeben (81% Ausbeute).

Beispiel 47

[0232] 2-Methoxyethylamin (320 mg) wurde zu dem in Beispiel 28 erhaltenen (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanolhydrochlorid (trans-N) (100 mg) gegeben, und die Mischung wurde 71 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Chloroform/Methanol 10 : 1) aufgetrennt und gereinigt, um 97 mg (2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]-N-(2-methoxyethyl)acetamid zu ergeben (90% Ausbeute).

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,36–1,90 (8H, m), 2,58 (2H, br s), 2,64 (1H, dd, $J = 9,16/12,2$ Hz), 2,78–2,90 (1H, m), 2,93 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$), 2,99–3,13 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,42–3,58 (4H, m), 4,46 (2H, s), 4,66 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,97 (1H, br s), 7,15 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23–7,27 (3H, m), 7,40 (1H, s).

Beispiel 48

[0234] (2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]-N-ethylacetamid wurde nach der Methode von Beispiel 47 aus der Verbindung von Beispiel 28 und Ethylamin erhalten.

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,19 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,39–2,16 (8H, m), 2,78 (1H, dd, $J = 9,77/12,2$ Hz), 2,96–3,15 (1H, m), 3,24 (1H, br s), 3,40 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,40 (2H, s), 4,47 (1H, br s), 4,58 (1H, br s), 4,97 (1H, dd, $J = 3,05/9,77$ Hz), 6,61 (1H, br s), 6,78 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23–7,27 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 49

[0236] (2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]-1-piperidin-1-ylethanol wurde nach der Methode von Beispiel 47 aus der Verbindung von Beispiel 28 und Piperidin erhalten.

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,36–1,90 (14H, m), 2,62 (1H, dd, $J = 9,16/12,2$ Hz), 2,66 (2H, br s), 2,75–2,88 (1H, m), 2,93 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 2,98–3,08 (1H, m), 3,48–3,56 (4H, m), 4,63 (2H, s), 4,67 (1H, d, $J = 3,66$ Hz), 6,77 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,25–7,27 (3H, m), 7,40 (1H, s).

Beispiel 50

[0238] (2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]-N-(2-methoxyethyl)acetamid wurde aus der Verbindung von Beispiel 30, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (cis-H), und 2-Methoxyethylamin nach der Methode von Beispiel 47 erhalten.

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,00–1,52 (4H, m), 1,76–2,40 (6H, m), 2,40–2,73 (3H, m), 3,01 (1H, dd, $J = 3,66/12,2$ Hz), 3,34 (3H, s), 3,41–3,60 (4H, m), 4,47 (2H, s), 4,63 (1H, dd, $J = 3,66/9,15$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,94 (1H, br s), 7,13 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,19–7,28 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 51

[0240] (2R)-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy]malonsäureethylester wurde aus der Verbindung von Beispiel 26 nach der Methode von Beispiel 11 unter Verwendung von Ethylbrommalonat als Alkylierungsmittel erhalten.

[0241] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,23–1,94 (13H, m), 2,15–2,34 (2H, m), 2,42–2,58 (1H, m), 2,90–3,22 (2H, m), 4,27–4,36 (4H, m), 5,68 (2H, br s), 5,13 (1H, s), 5,22 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,04–7,08 (3H, m), 7,23–7,27 (3H, m), 7,41 (1H, s).

Beispiel 52

[0242] Essigsäure (1 ml) und PtO_2 (160 mg) wurden einer Lösung von (R)-2-Amino-1-(3-chlorphenyl)ethanol (600 mg) und 4-Phenylcyclohexanon (610 mg) in Methanol (30 ml) zugesetzt, und es wurde eine Wasserstoff-Addition bei Raumtemperatur durchgeführt. Nachdem die Ausgangsmaterialien verbraucht waren, wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Trennung und Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Chloroform/Methanol 30 : 1) ergaben 43 mg (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-(4-phenylcyclohexylamino)ethanol (4,0% Ausbeute).

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,04–1,56 (4H, m), 1,80–2,05 (4H, m), 2,37–3,95 (4H, m), 4,69 (1H, dd), 7,11–7,30 (8H, m), 7,39 (1H, s).

[0244] Erhalten wurden auch 65 mg der dechlorierten Form, (1R)-1-Phenyl-2-(4-phenylcyclohexylamino)ethanol (6,3% Ausbeute).

[0245] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,57–1,90 (8H, m), 2,50–2,73 (3H, m), 2,90–3,00 (2H, m), 4,70 (1H, dd), 7,12–7,22 (10H, m).

Beispiel 53

[0246] Eine Lösung von (R)-2-Amino-1-(3-chlorphenyl)ethanol (686 mg) und 3-(3-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexanon (1,1 g) in Methanol (35 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Natriumcyanoborhydrid (377 mg) und Essigsäure (1,2 ml) versetzt, und die Mischung wurde über Nacht gerührt. Diese Lösung wurde dann unter Rühren auf Eis mit konzentrierter Salzsäure (2 ml) versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wurden Wasser und Ammoniakwasser zugegeben, und nach Erreichen der Alkalinität wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt. Nach dem Trocknen der organischen Schicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Ethylacetat/Hexan 5 : 1) getrennt und gereinigt, um 1,23 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol als farblose ölige Substanz zu ergeben (71% Ausbeute).

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,37–1,98 (8H, m), 2,61–3,11 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,60 (2H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,67–6,72 (1H, m), 6,81–6,87 (2H, m), 7,20–7,26 (4H, m), 7,40 (1H, s).

Beispiel 54

[0248] Eine Lösung der in Beispiel 46 erhaltenen (2R)-(3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]phenoxy)essigsäure (trans-H) (1,0 g) in Methanol (10 ml) wurde mit einem Überschuß Diazomethan in Ether-Lösung versetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, Trennung und Reinigung mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Ethylacetat/Hexan 5 : 1) wurden 0,91 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol erhalten (88% Ausbeute).

[0249] Die folgenden Verbindungen wurden nach den Methoden der Beispiele 1 bis 3 erhalten.

Beispiel 55

[0250] Die folgende Verbindung wurde aus der in Bezugsbeispiel 16 erhaltenen trans-Amino-Verbindung und (R)-(-)-m-Chlormandelsäure erhalten.

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]aminoethanolhydrochlorid

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,45–1,88 (8H, m), 2,49–3,06 (4H, m), 3,35–3,63 (2H, br s), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,72 (1 H, br s), 6,74–6,81 (3H, m), 7,19–7,26 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 56

[0252] Die folgende Verbindung wurde aus der in Bezugsbeispiel 16 erhaltenen cis-Amino-Verbindung und (R)-(-)-m-Chlormandelsäure erhalten.

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexyl]aminoethanol

[0253] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,15–1,42 (4H, m), 1,85–2,13 (4H, m), 2,43–2,48 (1H, m), 2,65–2,73 (2H, m), 2,94–2,98 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,84–3,85 (2H, br s), 4,72 (1H, d, $J = 7,32$ Hz), 6,71–6,80 (3H, m), 7,21–7,27 (3H, m), 7,36 (1H, s).

Beispiel 57

[0254] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 55 nach der Methode von Beispiel 7 synthetisiert.

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzol-1,2-diolhydrochlorid

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,74–2,07 (8H, m), 2,94–3,08 (2H, m), 3,17–3,22 (1H, m), 3,44–3,47 (1H, m), 4,99–5,03 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 7,94$ Hz), 6,72–6,75 (2H, m), 7,31–7,37 (3H, m), 7,48 (1H, s).

Beispiel 58

[0256] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 56 nach der Methode von Beispiel 7 synthetisiert.

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzol-1,2-diolhydrochlorid

[0257] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,28–2,48 (8H, m), 3,04–3,21 (4H, m), 6,54 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,71–6,74 (3H, m), 7,30–7,34 (3H, m), 7,46 (1H, s).

Beispiel 59

[0258] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 57 nach der Methode von Beispiel 11 synthetisiert.

(2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]-2-ethoxycarbonylmethoxyphenoxy)essigsäurethylester

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,53 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,54 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,39–1,83 (8H, m), 2,59–3,03 (6H, m), 4,25 (4H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,67 (2H, s), 4,71 (2H, s), 4,65–4,71 (1H, m), 6,77–6,84 (3H, m), 7,20–7,30 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 60

(2R)-5-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzo-1,3-dioxol-2,2-dicarbonsäurediethylester

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,34 (6H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,41–1,84 (8H, m), 2,59–3,04 (6H, m), 4,36 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,67 (1H, dd, $J = 3,05/9,16$ Hz), 6,72–6,86 (3H, m), 7,25–7,27 (3H, m), 7,39 (1H, s).

Beispiel 61

[0261] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 58 nach der Methode von Beispiel 11 synthetisiert.

(2R)-5-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzo-1,3-dioxol-2,2-dicarbonsäurediethylester

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,34 (6H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,10–1,36 (2H, m), 1,79–3,08 (12H, m), 4,36 (4H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,77 (1H, dd, $J = 3,05/9,16$ Hz), 6,69–6,85 (3H, m), 7,22–7,29 (3H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 62

[0263] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 60 nach der Methode von Beispiel 15 synthetisiert.

Natrium-(2R)-5-[3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzo-1,3-dioxol-2,2-dicarboxylat

[0264] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1,06–1,72 (8H, m), 2,57–2,94 (4H, m), 3,38–3,56 (2H, m), 4,69 (1H, br

d, J = 5,49 Hz), 6,52–6,67 (3H, m), 7,23–7,39 (4H, m).

Beispiel 63

[0265] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 61 nach der Methode von Beispiel 15 synthetisiert.

Natrium-(2R)-5-(3-[2-(3-chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl)benzo-1,3-dioxol-2,2-dicarboxylat

[0266] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ (ppm): 1,07–1,37 (4H, m), 1,73–1,96 (4H, m), 2,43–2,81 (4H, m), 4,67–4,69 (1H, m), 6,54–6,68 (3H, m), 7,25–7,38 (4H, m).

Beispiel 64

[0267] 3-(3-Aminocyclohexyl)phenoxyessigsäureethylester (8,47 g) wurde in Ethanol (50 ml) gelöst, es wurde (R)-3-Chlorstyroloxid (4,72 g) zugesetzt, und anschließend wurde 7,5 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlenlassen der Mischung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt, um eine ölige Substanz zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (n-Hexan/Ethylacetat 1 : 5) getrennt und gereinigt wurde, um 8,15 g (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H) (Verbindung von Beispiel 11) als ölige Substanz zu ergeben (61,8% Ausbeute).

[0268] Nach Lösen von (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol (trans-H) (freie Base) (5,0 g) in Ethanol (60 ml) wurde Maleinsäure (1,37 g) zugesetzt, und die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet, um 2,92 g des Maleinsäure-Salzes in Form eines weißen kristallinen Pulvers zu ergeben (51%).

Maleinsäure-Salz:

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,29 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,70–2,22 (8H, m), 3,06–3,15 (2H, m), 3,25–3,26 (1H, m), 3,53–3,57 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,32 Hz), 4,69 (2H, s), 4,97–5,02 (1H, m), 6,26 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 7,94 Hz), 6,90–6,96 (2H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,94 Hz), 7,35–7,37 (3H, m), 7,50 (1H, s).

[0270] Schmp.: 157,5–160,0°C (Zers.)

[0271] Elementaranalyse: als $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClNO}_8$

Berechnet: C 61,37; H 6,25; N 2,56

Gefunden: C 61,52; H 6,38; N 2,45

Beispiel 65

[0272] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Bezugsbeispiel 29 und (R)-(-)-m-Chlormandelsäure nach der Methode der Beispiele 1 bis 4 erhalten.

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl]aminoethanolhydrochlorid

[0273] $^1\text{N-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,38–2,36 (6H, m), 2,65–2,73 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 3,66/12,2 Hz), 2,99 (1H, m), 3,23–3,79 (3H, m), 3,79 (3H, s), 4,70 (1H, dd, J = 3,66/9,16 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,14 (2H, m), 7,25 (3H, s), 7,40 (1H, s).

[0274] Die folgenden Verbindungen wurden nach der Methode von Beispiel 7 erhalten.

Beispiel 66

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenol (Amin des Ausgangsmaterials: trans-H-Form)

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,40–2,04 (6H, m), 2,32–2,37 (1H, m), 2,68–2,84 (2H, m), 2,98 (1H, m), 4,73 (1H, dd, J = 3,66/9,16 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,26 (3H, s), 7,39 (1H, s).

Beispiel 67

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenol (Amin des Ausgangsmaterials: traps-L-Form)

[0276] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,17–2,31 (7H, m), 2,67–2,83 (2H, m), 3,12–3,31 (2H, m), 4,73 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 7,93$ Hz), 7,02 (2H, m), 7,24 (3H, s), 7,36 (1H, s).

Beispiel 68

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenol (Amin des Ausgangsmaterials: cis-Form, Mischung aus cis-H und cis-L)

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung, Diastereomerenmischung): 1,34–2,26 (7H, m), 2,64–3,29 (4H, m), 4,73 (1H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,89, 6,99 (jeweils 2H, d, $J = 8,88, 7,94$ Hz), 7,21 (3H, m), 7,33 (1H, s).

Beispiel 69

[0278] Die folgende Verbindung wurde mit der Verbindung von Beispiel 66 nach der Methode von Beispiel 11 erhalten.

(2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) (HCl-Salz): 1,29 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,68–2,53 (7H, m), 3,06–3,32 (3H, m), 3,74–3,82 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,66 (2H, s), 4,98 (1H, d, $J = 9,77$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 7,32$ Hz), 7,20 (2H, m), 7,37 (3H, s), 7,50 (1H, s).

Beispiel 70

[0280] Die folgende Verbindung wurde mit der Verbindung von Beispiel 67 nach der Methode von Beispiel 11 erhalten.

(2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm) (HCl-Salz): 1,29 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,76–2,53 (7H, m), 3,06–3,32 (3H, m), 3,74 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,66 (2H, s), 4,98 (1H, d, $J = 9,77$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 7,24 (3H, s), 7,37 (1H, s).

[0282] Die folgenden Verbindungen wurden nach den Methoden der Beispiele 65 bis 69 erhalten.

Beispiel 71

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl]aminoethanol

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung, Diastereomerenmischung): 1,44–2,15 (12H, m), 2,35 (1H, m), 2,68–2,87 (4H, m), 3,00 (1H, m), 3,22–3,37 (4H, m), 3,78 (6H, s), 4,77 (2H, dd, $J = 3,66/5,49$ Hz), 6,04 (4H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,14 (4H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,26 (6H, s), 7,39 (2H, s).

Beispiel 72

Diastereomere Verbindung von Beispiel 73, (2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester

[0284] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,33–2,34 (6H, m), 2,61–3,35 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,66 (1H, dd, $J = 3,66/8,54$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,17 (3H, s), 7,39 (1H, s).

Beispiel 73

Diastereomere Verbindung von Beispiel 72, (2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,36–2,37 (6H, m), 2,61–3,25 (6H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,59 (2H, s), 4,68 (1H, dd, $J = 3,66/5,49$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,25 (3H, s), 7,38 (1H, s).

Beispiel 74

[0286] Die folgende Verbindung wurde mit der Verbindung von Beispiel 68 nach der Methode von Beispiel 11 erhalten.

(2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)malonsäurediethylester

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,30 (6H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,39–2,33 (7H, m), 2,62–2,72 (3H, m), 2,92–3,45 (3H, m), 4,31 (4H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,68 (1H, d, $J = 5,49$ Hz), 5,16 (1H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,54$ Hz), 7,13 (2H, m), 7,25 (3H, s), 7,38 (1H, s).

Beispiel 75

[0288] Die folgende Verbindung wurde nach der Methode von Beispiel 47 erhalten.

(2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy]-N-(2-methoxyethyl)acetamid

[0289] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,36–2,33 (7H, m), 2,69–2,94 (5H, m), 3,26–3,36 (1H, m), 3,34 (3H, s), 3,48–3,52 (4H, m), 4,46 (2H, m), 4,68 (1H, d, $J = 5,65$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,94 (1H, br s), 7,13–7,25 (5H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 76

[0290] Die folgenden Verbindungen wurden aus der Verbindung von Bezugsbeispiel 38 und (R)-(-)-m-Chlormandelsäure nach der Methode der Beispiele 1 bis 4 erhalten.

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclopentyl]aminoethanol-hydrochlorid (Diastereomer A)

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,46–1,62 (2H, m), 1,79–2,38 (4H, m), 2,65–2,72 (1H, m), 2,87–3,34 (3H, m), 3,67 (2H, br s), 3,78 (3H, s), 4,74 (1H, dd, $J = 3,05/9,16$ Hz), 6,71–6,83 (3H, m), 7,16–7,24 (4H, m), 7,38 (1H, s).

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(3-methoxyphenyl)cyclopentyl]aminoethanolhydrochlorid (Diastereomer B)

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,46–1,62 (2H, m), 1,79–2,38 (4H, m), 2,67–2,70 (1H, m), 2,87–3,34 (3H, m), 3,49 (2H, br s), 3,78 (3H, s), 4,73 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 6,70–6,83 (3H, m), 7,16–7,23 (4H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 77

[0293] Die folgenden Verbindungen wurden aus der Verbindung von Beispiel 76 nach der Methode von Beispiel 7 erhalten.

(2R)-3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenol (Diastereomer A)

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,72–2,44 (6H, m), 2,94–3,32 (3H, m), 3,60–3,69 (1H, m), 5,00 (1H, s), 6,62–6,74 (3H, m), 7,06–7,12 (1H, m), 7,31–7,36 (3H, m), 7,49 (1H, s).

(2R)-3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenol (Diastereomer B)

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ (ppm): 1,52–2,44 (6H, m), 2,82–3,27 (3H, m), 3,45–3,52 (1H, m), 4,89 (1H, d, $J =$

9,16 Hz), 6,61–6,72 (3H, m), 7,06–7,11 (1H, m), 7,29–7,31 (3H, m), 7,45 (1H, s).

Beispiel 78

[0296] Die folgenden Verbindungen wurde aus der Verbindung von Beispiel 77 nach der Methode von Beispiel 11 erhalten.

(2R)-(3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester-hydrochlorid
(Diastereomer A)

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,29 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,50–2,37 (7H, m), 2,68–2,76 (1H, m), 2,90–3,29 (3H, m), 3,95 (2H, br s), 4,26 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,58 (2H, s), 4,78 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 6,69 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,78–6,88 (2H, m), 7,15–7,26 (4H, m), 7,38 (1H, s).

(2R)-(3-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester-hydrochlorid
(Diastereomer B)

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,30 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,43–2,37 (7H, m), 2,67–2,75 (1H, m), 2,94–3,28 (5H, m), 4,27 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,60 (2H, s), 4,75 (1H, d, $J = 5,49$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 7,93$ Hz), 6,68–6,89 (2H, m), 7,17–7,26 (4H, m), 7,39 (1H, s).

[0299] Die folgenden Verbindungen wurden aus der Verbindung von Bezugsbeispiel 33 und (R)-(-)-m-Chlor-mandelsäure nach den Methoden der Beispiele 1 bis 4 erhalten.

Beispiel 79

(1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[3-(4-methoxyphenyl)cyclopentylmethyl]aminoethanol

[0300] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,20–2,30 (7H, m), 2,58–3,06 (7H, m), 3,78 (3H, s), 4,67 (1H, dd, $J = 3,66/8,55$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,24 (3H, m), 7,38 (1H, s).

Beispiel 80

[0301] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 79 nach der Methode von Beispiel 7 erhalten.

(2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylaminomethyl]cyclopentyl]phenol

[0302] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1,18–2,33 (8H, m), 2,70–3,00 (5H, m), 4,79 (1H, dd, $J = 3,05/8,55$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,33 (3H, m), 7,42 (1H, s).

Beispiel 81

[0303] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 80 nach der Methode von Beispiel 11 erhalten.

(2R)-(4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylaminomethyl]cyclopentyl]phenoxy)essigsäureethylester-hydrochlorid

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,28–2,30 (7H, m), 2,65–2,73 (3H, m), 2,93–3,01 (2H, m), 3,64 (2H, br s), 4,25 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,57 (2H, s), 4,75 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,22 (3H, m), 7,37 (1H, s).

Beispiel 82

(2R)-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylaminomethyl]cyclopentyl]phenoxy]malonsäurediethylester-hydrochlorid

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,29 (6H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,32–2,61 (7H, m), 2,67–2,75 (3H, m), 2,90–2,96 (2H, m), 3,62 (2H, br s), 4,30 (4H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 5,16 (1H, s), 6,88 (2H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 7,94$ Hz), 7,23 (3H, s), 7,38 (1H, s).

Beispiel 83

[0306] Die folgende Verbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 81 nach der Methode von Beispiel 47 erhalten.

(2R)-2-[4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylaminomethyl]cyclopentyl]phenoxy]-N-(2-methoxyethyl)acetamid

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) (freie Verbindung): 1,19–2,31 (7H, m), 2,58–2,72 (3H, m), 2,83–3,06 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,47–3,52 (4H, m), 4,45 (2H, s), 4,68 (1H, dd, $J = 3,66/9,16$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,99 (1H, br s), 7,15 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,23 (3H, s), 7,38 (1H, s).

Beispiel 84

[0308] (R)-2-Amino-1-(3-chlorophenyl)ethanol (770 mg) und 4-(3-Oxocyclopentyl)benzoesäureethylester (1,15 g) wurden in Ethanol (60 ml) gelöst, und es wurden Platinoxid (80 mg) und Essigsäure (2,8 ml) zugesetzt. Nach Austauschen des Reaktionsgefäßes mit Wasserstoffgas wurde die reduktive Aminierungsreaktion über 30 Minuten bei Normaldruck und Raumtemperatur durchgeführt. Nach der Reaktion wurde der Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, um eine ölige Substanz zu ergeben, und nach Zugabe von gesättigtem Bicarbonat-Wasser, um alkalisch zu machen, wurde eine Extraktion mit Ethylacetat durchgeführt.

[0309] Nach Waschen der organischen Schicht mit Wasser und Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, um orangefarbene Kristalle zu ergeben, die dann mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (Chloroform \rightarrow Chloroform/Ethanol 20 : 1) gereinigt wurden. Die resultierenden Kristalle wurden des weiteren mit n-Hexan/Ethylacetat 2 : 1 gewaschen, um 314 mg (2R)-4-[3-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethylamino]cyclohexyl]benzoesäureethylester zu ergeben (16,4%).

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm): 1,38 (3H, t, $J = 7,32$ Hz), 1,45–2,20 (7H, m), 2,37–2,46 (1H, m), 2,65–2,73 (1H, m), 2,93–3,23 (3H, m), 4,36 (2H, q, $J = 7,32$ Hz), 4,68 (1H, dd, $J = 3,05/8,54$ Hz), 7,26–7,31 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,79 (2H, d, $J = 8,55$ Hz).

[0311] Das Folgende sind Zubereitungsbeispiele für die erfindungsgemäßen Verbindungen.

[0312] Tabletten: Die Verbindung von Beispiel 11 (5 mg), mikrokristalline Cellulose (40 mg), trockene Maisstärke (40 mg), Lactose (100 mg) und Magnesiumstearat (5 mg) werden nach gängigen Verfahren vereinigt und zu Granalien geformt, die dann zu Tabletten verpreßt werden, die 5 mg Wirkstoff enthalten.

[0313] Kapseln: Die Verbindung von Beispiel 15 (10 mg) und Lactose (120 mg) werden vereinigt, und die Mischung wird in gängige Hartgelatine-kapseln gefüllt, um Kapseln herzustellen, die 10 mg Wirkstoff enthalten.

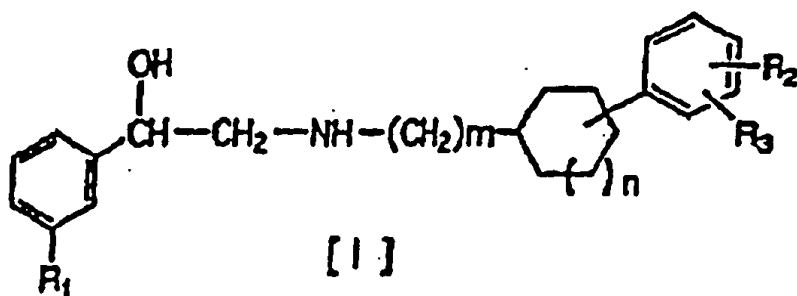
[0314] Wie vorstehend erläutert, haben die erfindungsgemäßen Verbindungen starke β -3-adrenerge stimulierende Wirkung und hohe Selektivität für β -3-adrenerge Rezeptoren, was sie nicht nur wirksam macht als Prophylaktika und/oder Behandlungen für Magen-Darm-Krankheiten, die mit einer Hypersthenie der glatten Muskulatur einhergehen (zum Beispiel irritables Kolon, akute und chronische Diarrhoe), sowie zur Verbesserung der Symptome, die mit Magengeschwür, Duodenalulcus, Gastritis, Enteritis, Cholezystitis und dergleichen verbunden sind, etwa Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen und epigastrisches Unwohlsein, sondern auch ihre Verwendung als Therapeutika für Krankheiten erlaubt, für die eine Stimulierung der β -3-adrenergen Rezeptoren vermutlich vorteilhaft ist, beispielsweise als Appetitzügler, Antidiabetika oder Antidepressiva.

[0315] Da sie stärkere relaxierende Wirkung auf den Blasenentleerungsmuskel (glatter Muskel) als der β -2-adrenerge Agonist Clenbuterol-hydrochlorid zeigen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zudem brauchbar als selektive Agonisten für β -3-adrenerge Rezeptoren, zur Verhütung und/oder Behandlung von Polakisurie und Harninkontinenz, darunter nervöse Pollakisurie, neurogene Blasendysfunktion, Blaseninstabilität und Harnverhalten aufgrund von Abdominaldruck.

[0316] Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung schwache stimulierende Wirkung auf β -1- und β -2-adrenerge Rezeptoren aufweisen, bieten sie zudem den Vorteil geringerer Nebenwirkungen, die durch die β -1- und β -2-Wirkung hervorgerufen werden (zum Beispiel erhöhte Herzfrequenz oder Tremor).

Patentansprüche

1. Phenylethanolamin-Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel [I]:



worin R_1 Wasserstoff oder Halogen darstellt; R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen, C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, ein niedrigeres Alkoxy, substituiert mit einem zyklischen Aminocarbonyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl oder Carboxy darstellt; R_3 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxylgruppen darstellt; R_2 und R_3 aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, substituiert mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl; und m und n 0 oder 1 sind, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

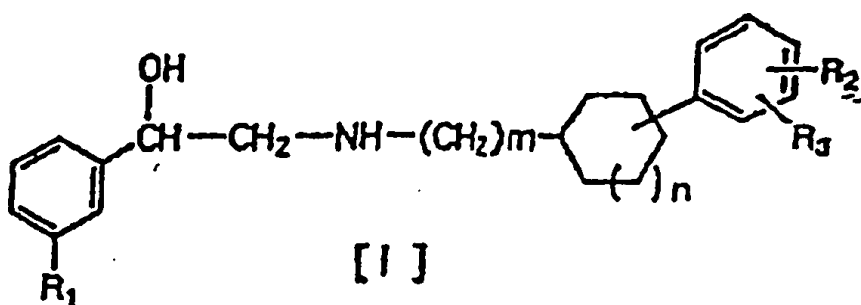
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 ein Chloratom ist, R_2 Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Methoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen, Methoxy, substituiert mit C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, oder Methoxy, substituiert mit einem cyclischen Aminocarbonyl aus 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt; R_3 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder Methoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxylgruppen darstellt; R_2 und R_3 aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, substituiert mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl; m 0 ist und n 1 ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R_1 ein Chloratom ist, R_2 Methoxy ist, substituiert mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, m 0 ist und n 1 ist.

4. Verbindung, worin der asymmetrische Kohlenstoff, an den die primäre Hydroxylgruppe des 1-Phenyl-2-(3-phenylcyclohexylamino)ethanols gemäß Anspruch 2 gebunden ist, die absolute Konfiguration (R) besitzt.

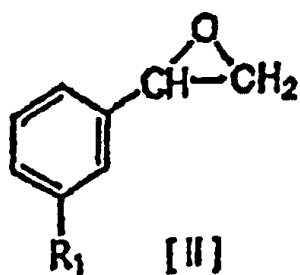
5. (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1R),(3R)-3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1S),(3S)-3-(3-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1R),(3R)-3-(3-carboxymethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol, (1R)-1-(3-Chlorphenyl)-2-[(1S),(3S)-3-(3-carboxymethoxyphenyl)cyclohexylamino]ethanol oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

6. Verfahren zur Herstellung einer Phenylethanolamin-Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel (I):

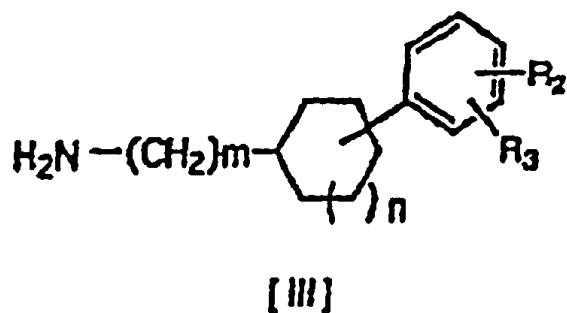


worin R_1 Wasserstoff oder Halogen darstellt; R_2 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen, C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einem zyklischen Aminocarbonyl aus 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl oder Carboxy darstellt; R_3 Wasserstoff, Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Carboxygruppen darstellt; R_2 und R_3 aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, substituiert mit Carboxy oder C_{1-4} -Alkoxycarbonyl; und worin m und n 0 oder 1 sind, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon, wobei das Verfahren die Umsetzung einer Verbindung der

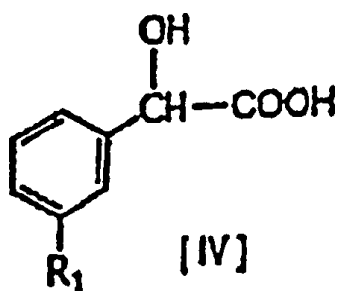
Formel [II]



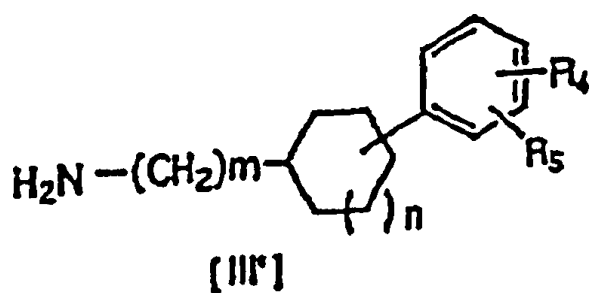
mit einer Verbindung der Formel [III] oder deren Salz umfasst,

um eine Verbindung der Formel [I] herzustellen, worin R_1 , R_2 , R_3 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

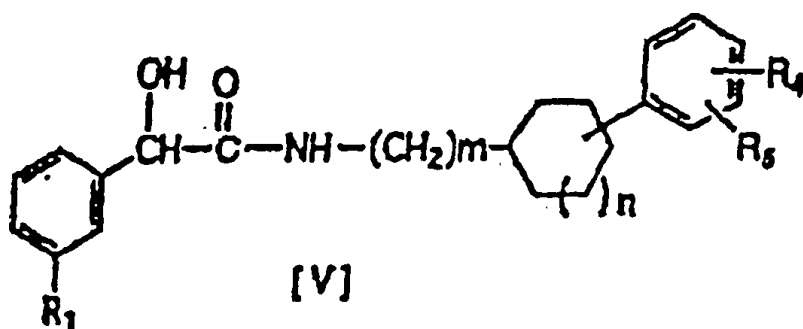
7. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [IV]



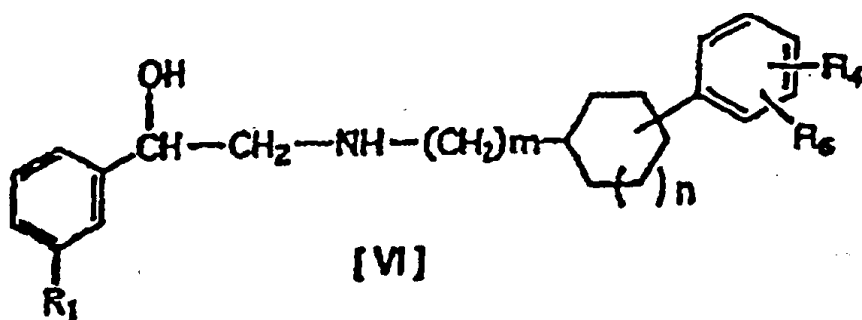
mit einer Verbindung der Formel [III'] oder deren Salz umgesetzt wird,



um eine Verbindung der Formel [V] herzustellen,

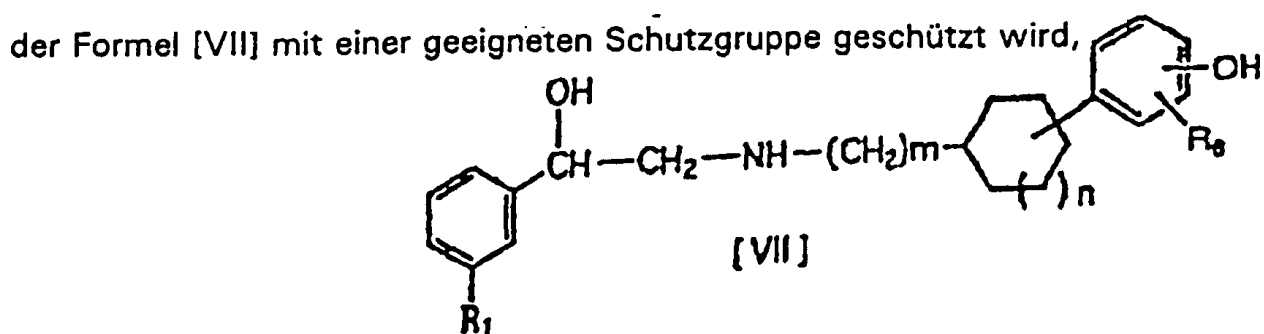


worin R_1 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind und R_4 und R_5 jeweils unabhängig Wasserstoff, Hydroxy oder C_{1-4} -Alkoxy darstellen, und dann die Amidgruppe der Formel [V] reduziert wird, um eine Verbindung der Formel [VI] herzustellen

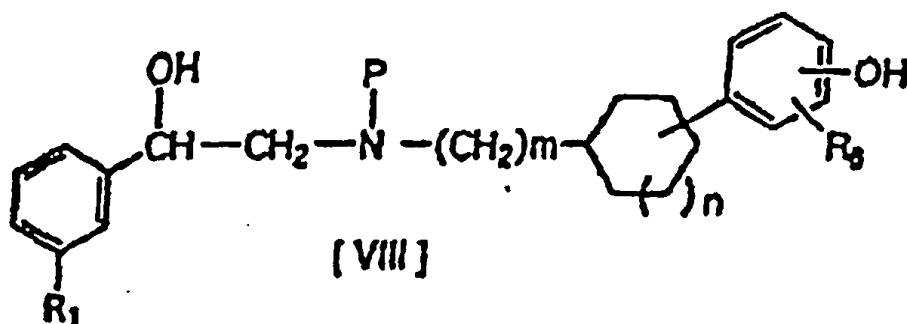


worin R_1 , R_4 , R_5 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

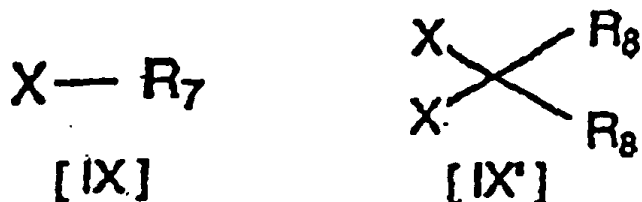
8. Herstellungsverfahren, worin die Aminogruppe einer Verbindung



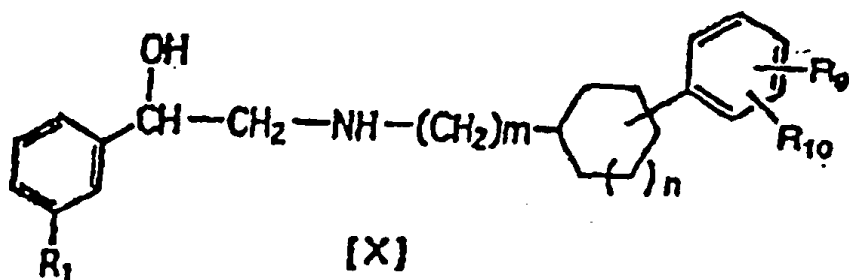
um eine Verbindung der Formel [VIII] herzustellen



worin R_1 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, R_6 Wasserstoff oder Hydroxy darstellt, und P eine temporäre N-Schutzgruppe darstellt, und dann Umsetzen derselben mit einer Verbindung der Formel [IX] oder der Formel [IX'],

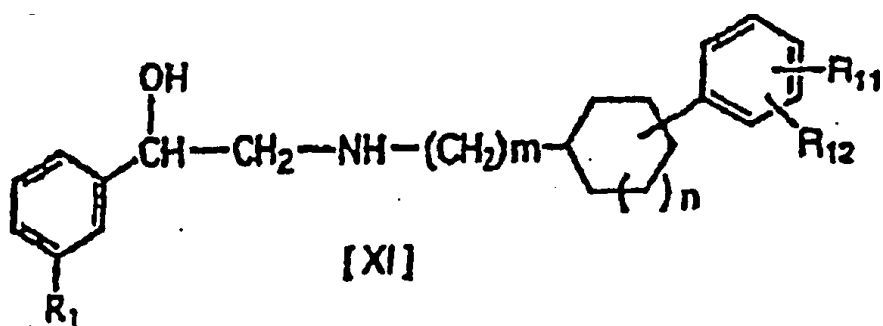


und nachfolgendes Entfernen der N-Schutzgruppe, um eine Verbindung der Formel [X] herzustellen:



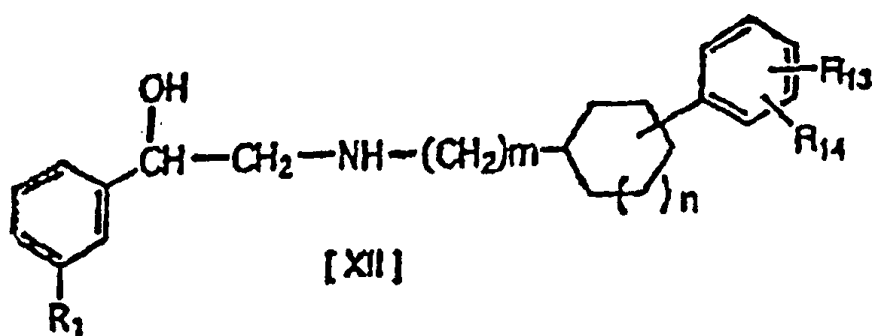
worin R_1 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, R_7 ein C_{1-4} -Alkyl, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppen darstellt, R_8 C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl darstellt, R_9 ein C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppen darstellt, R_{10} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxy-carbonylgruppen darstellt, R_9 und R_{10} aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, substituiert mit C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl; und X einen Säurerest darstellt, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

9. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [X] oder deren Salz einer Entesterungsreaktion unterzogen wird, um eine Verbindung der Formel [XI] herzustellen



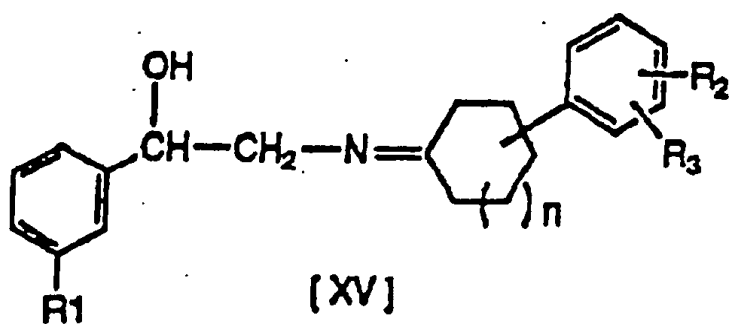
worin R_1 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, R_{11} C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei Carboxygruppen darstellt, R_{12} Wasserstoff oder ein C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer oder zwei Carboxygruppen darstellt, und R_{11} und R_{12} aneinander gebunden sein können, um Methylendioxy zu bilden, substituiert mit Carboxy, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

10. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [X] oder der Formel [XI], worin R_1 , R_9 , R_{11} , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, und worin R_{10} und R_{12} Wasserstoffatome darstellen, oder deren Satz, mit einem C_{1-4} -Alkylamin umgesetzt wird, welches substituiert sein kann mit C_{1-4} -Alkoxy, oder einem zyklischen Amin aus 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, um eine Verbindung der Formel [XII] herzustellen:

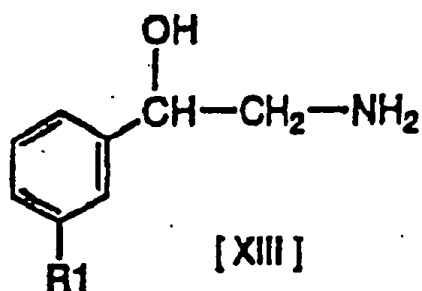


worin R_1 , m und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, R_{13} ein C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer C_{1-4} -Alkylaminocarbonylgruppe, welche mit einer oder zwei C_{1-4} -Alkoxygruppen substituiert sein kann, oder C_{1-4} -Alkoxy, substituiert mit einer zyklischen Aminocarbonylgruppe aus 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellt, und worin R_{14} Wasserstoff darstellt, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

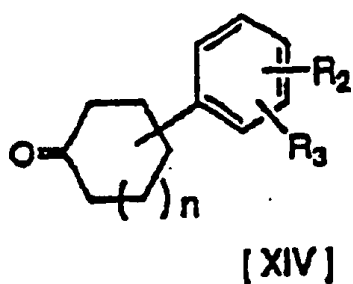
11. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [XV]



aus einer Verbindung der Formel [XIII]

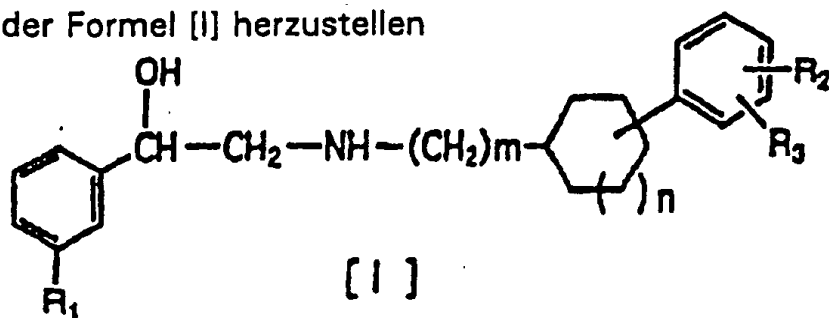


und einer Verbindung der Formel [XIV] hergestellt wird



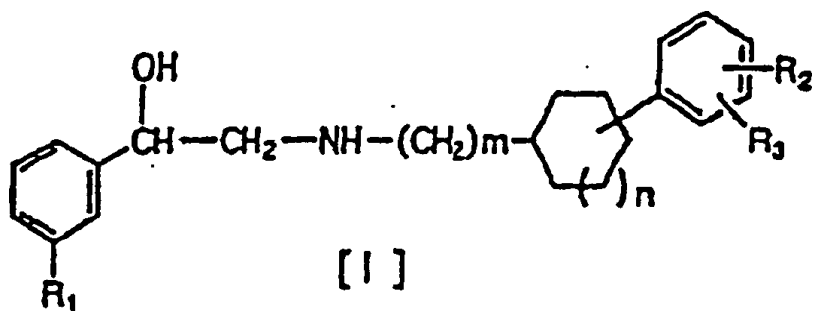
und worin dann die resultierende Iminogruppe reduziert wird, um eine

Verbindung der Formel [I] herzustellen

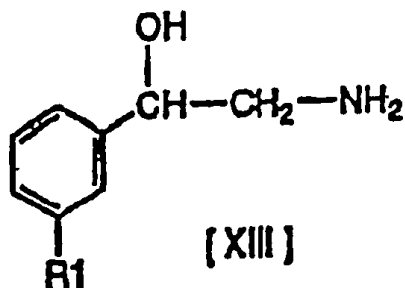


worin R_1 , R_2 , R_3 und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind und m 0 ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon.

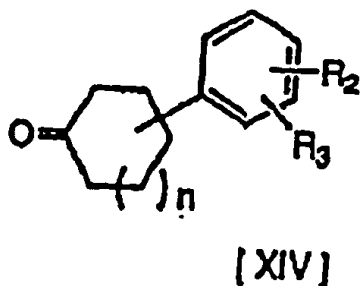
12. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [I]



worin R_1 , R_2 , R_3 und n dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, und m 0 ist, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon aus einer Verbindung der Formel [XIII]

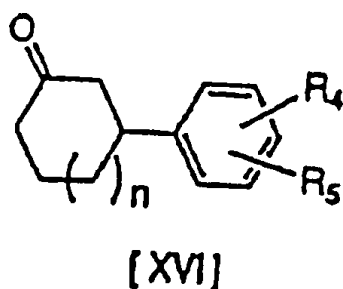


und einer Verbindung der Formel [XIV]

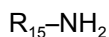


hergestellt wird durch eine direkte katalytische Wasserstoffreduktionsreaktion.

13. Herstellungsverfahren, worin eine Verbindung der Formel [XVI]

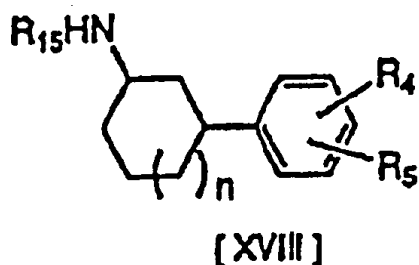


einer katalytischen Reduktion unterzogen wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel [XVII]

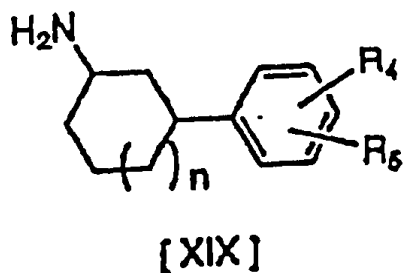


[XVII]

und Raney-Nickel, um eine Verbindung der Formel [XVIII] zu erhalten,



worin R_4 und R_5 dieselben Definitionen besitzen, die oben festgelegt sind, R_{15} C_{1-4} -Alkyl, substituiert mit Aryl darstellt, und n 1 ist, oder deren Salz, mit einer Aminogruppe und einer Phenylgruppe in einer trans-Konfiguration, und worin sie dann einer katalytischen Wasserstoffreduktion unterzogen wird in Gegenwart eines Reduktionsmittels, um eine Verbindung der Formel [XIX]



zu erhalten, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon, welches ein Zwischenprodukt zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 ist.

14. Verbindungen der Formeln [V], [VIII], [XV], [XVIII] und [XIX]. (wie zuvor definiert) einschließlich optisch aktiver Verbindungen zur Verwendung als Intermediärverbindungen bei der Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1.

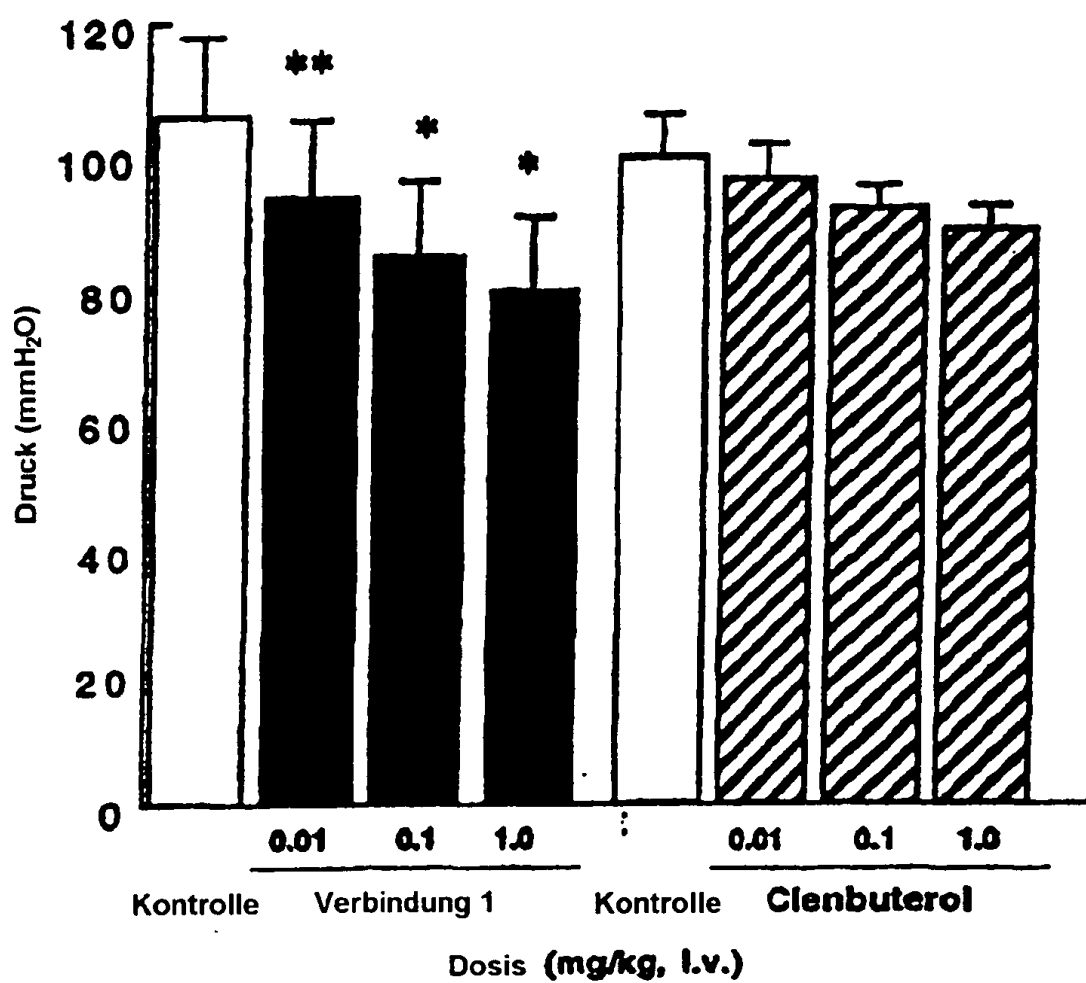
15. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff, zusammen mit einer harmlosen Trägersubstanz oder einem Arzneimittelträger.

17. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder/und Prävention von beschleunigter oder spasmodischer gastrointestinaler Motilität, Dysurie, Polakisurie oder Harninkontinenz, oder Fettsucht und Diabetes bei Menschen oder Tieren.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

FIGUR 1



Mittelwert \pm SE (n=4~5), *, **; $p < 0.05, 0.01$

FIGUR 2

