



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 24 493 T2 2005.09.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 091 942 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 24 493.5

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/DK99/00378

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 931 019.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/01676

(86) PCT-Anmeldetag: 01.07.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 13.01.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 18.04.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 30.03.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.09.2005

(51) Int Cl.⁷: C07D 235/30

C07D 417/04, C07D 403/10, C07D 417/12,
C07D 219/08, C07D 255/04, C07D 239/42,
C07D 487/18, C07D 235/20, C07D 279/18,
A61K 31/415, A61K 31/425

(30) Unionspriorität:

86598 02.07.1998 DK

(73) Patentinhaber:

NeuroSearch A/S, Ballerup, DK

(74) Vertreter:

Grünecker, Kinkeldey, Stockmair &
Schwanhäusser, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

TEUBER, Lene, DK-2750 Ballerup, DK; OLESEN, S
ren-Peter, DK-2750 Ballerup, DK; STR B K, Dorte,
DK-2750 Ballerup, DK; JENSEN, Skaanning, Bo,
DK-2750 Ballerup, DK; PETERS, Dan, DK-2750
Ballerup, DK

(54) Bezeichnung: KALIUMKANAL-BLOCKIERENDE MITTEL

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 eingelebt, 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**TECHNISCHES GEBIET**

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf neue Kaliumkanal blockierende Mittel und ihre Verwendung bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen.

[0002] Darüber hinaus ist die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die zur Behandlung oder Erleichterung von Krankheiten oder Störungen verwendbar sind, die mit der Aktivität von Kaliumkanälen verbunden sind, insbesondere Asthma, zystische Fibrose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Rhinorrhea, Krämpfe, Gefäßspasmen, Koronararterienspasmen, Nierenstörungen, polyzystische Nierenerkrankung, Blasenspasmen, Urininkontinenz, Blasenausflussverschluss, irritables Darmsyndrom, gastrointestinale Störung, sekretorische Diarrhoe, Ischämie, Zerebralischämie, ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, koronare Herzerkrankung, traumatische Hirnverletzung, Psychose, Angstzustände, Depression, Demenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwächen, Alzheimersche Krankheit, Dysmenorrhoe, Narkolepsie, Reynaudsche Krankheit, Claudicatio intermittens, Sjögrensches Syndrom, Migräne, Arrhythmie, Bluthochdruck, Absenzen, myotonische Muskeldystrophie, Xerostomie, Diabetes Typ II, Hyperinsulinämie, vorzeitige Wehen, Kahlheit, Krebs und Immununterdrückung.

STAND DER TECHNIK

[0003] Ionenkanäle sind Transmembranproteine, welche den Transport von anorganischen Ionen durch Zellmembranen hindurch katalysieren. Die Ionenkanäle nehmen an Vorgängen teil, die so mannigfaltig sind, wie die Erzeugung und Zeitsteuerung von Aktionspotenzialen, synaptischen Übertragungen, Sekretion von Hormonen, Kontraktion von Muskeln usw.

[0004] Sämtliche Säugerzellen exprimieren Kaliumkanäle (K^+ -Kanäle) in ihren Zellmembranen, und die Kanäle spielen eine vorherrschende Rolle bei der Regulierung des Membranpotenzials. In Nerven- und Muskelzellen regulieren sie die Frequenz und Form des Aktionspotenzials, die Freisetzung von Neurotransmittern und den Grad der Broncho- und Vasodilatation.

[0005] Von einem molekularen Standpunkt aus stellen die K^+ -Kanäle die größte und verschiedenartigste Gruppe von Ionenkanälen dar. Für einen Überblick können sie in fünf große Subfamilien eingeteilt werden: spannungsaktivierte K^+ -Kanäle (K_v), mit langem QT verbundene K^+ -Kanäle ($K_v LQT$), nach innen gerichtete Gleichrichter (K_{IR}), Zweiporen- K^+ -Kanäle (K_{TP}) und calciumaktivierte K^+ -Kanäle (K_{Ca}).

[0006] Die letztere Gruppe, die Ca^{2+} -aktivierten K^+ -Kanäle, besteht aus drei gut definierten Subtypen: SK-Kanäle, IK-Kanäle und BK-Kanäle. SK, IK und BK beziehen sich auf die Einkanal-Leitfähigkeit (Small, Intermediate and Big conductance K channel) (geringe, mittlere und hohe Leitfähigkeit des K-Kanals). Die SK-, IK- und BK-Kanäle weisen Unterschiede auf z. B. in der Spannungs- und Calciumempfindlichkeit, der Pharmakologie, der Verteilung und der Funktion.

[0007] SK-Kanäle sind in vielen zentralen Neuronen und Ganglien vorhanden, wo es ihre Hauptfunktion ist, Nervenzellen nach einem oder einigen Aktionspotenzialen zu hyperpolarisieren, um zu verhindern, dass lange Folgen von epileptogener Aktivität auftreten. Die SK-Kanäle sind auch in einigen peripheren Zellen, einschließlich Skelettmuskel, Drüsenzellen, Leberzellen und T-Lymphozyten, vorhanden. Die Signifikanz von SK-Kanälen in normalem Skelettmuskel ist nicht klar, aber ihre Anzahl ist in entnervtem Muskel signifikant erhöht, und die große Anzahl von SK-Kanälen im Muskel von Patienten mit myotonischer Muskeldystrophie legt eine Rolle in der Pathogenese der Krankheit nahe.

[0008] Studien weisen darauf hin, dass K^+ -Kanäle ein therapeutisches Ziel bei der Behandlung einer Anzahl von Erkrankungen sein können, einschließlich Asthma, zystische Fibrose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Rhinorrhea, Krämpfe, Gefäßspasmen, Koronararterienspasmen, Nierenstörungen, polyzystische Nierenerkrankung, Blasenspasmen, Urininkontinenz, Blasenausflussverschluss, irritables Darmsyndrom, gastrointestinale Störung, sekretorische Diarrhoe, Ischämie, Zerebralischämie, ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, koronare Herzerkrankung, traumatische Hirnverletzung, Psychose, Angstzustände, Depression, Demenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwächen, Alzheimersche Krankheit, Dysmenorrhoe, Narkolepsie, Reynaudsche Krankheit, Claudicatio intermittens, Sjögrensches Syndrom, Migräne, Arrhythmie, Bluthochdruck, Absenzen, myotonische Muskeldystrophie, Xerostomie, Diabetes Typ II, Hyperinsulinämie, vorzeitige Wehen, Kahlheit, Krebs und Immununterdrückung.

[0009] Eine Anzahl von neuromuskulären Blockierungsmitteln mit Wirkung auf SK-Kanäle existiert, z. B. Apamin, Atracurium, Pancuronium und Tubocurarin.

[0010] WO 97/48705 beschreibt eine besondere Gruppe von chemischen Verbindungen, die als calciumaktivierte Kaliumkanal-Blockierungsmittel verwendbar sind. Ihre Selektivität hinsichtlich des SK-Kanals wird jedoch nicht beschrieben.

[0011] US-A-5739127 und US-A-5760230 beschreiben andere Gruppen von chemischen Verbindungen, die auf Kaliumkanäle wirken.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung liegt in der Bereitstellung von neuen chemischen Verbindungen, die zum selektiven Blockieren von SK-Kanälen oder von Subtypen von SK-Kanälen befähigt sind.

[0013] Darüber hinaus ist die Erfindung auf pharmazeutische Zusammensetzungen gerichtet, die bei der Behandlung oder Erleichterung von Krankheiten oder Störungen verwendbar sind, die mit der Aktivität von Kaliumkanälen verbunden sind, einschließlich Krankheiten oder Zuständen, wie Krankheiten des Atmungstrakts, wie Asthma, zystische Fibrose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Rhinorrhea, Krämpfe, Gefäßspasmen, Koronarerteriengangspasmen, Nierenstörungen, polyzystische Nierenerkrankung, Blasenspasmen, Urininkontinenz, Blasenausflussverschluss, irritable Darmes, gastrointestinale Störung, sekretorische Diarrhoe, Ischämie, Zerebralischämie, ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, koronare Herzerkrankung, traumatische Hirnverletzung, Psychose, Angstzustände, Depression, Demenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwächen, Alzheimersche Krankheit, Dysmenorrhoe, Narkolepsie, Reynaudsche Krankheit, Claudicatio intermittens, Sjögren'sches Syndrom, Migräne, Arrhythmie, Bluthochdruck, Absenzen, myotonische Muskeldystrophie, Xerostomie, Diabetes Typ II, Hyperinsulinämie, vorzeitige Wehen, Kahlheit, Krebs und Immununterdrückung.

[0014] Demgemäß stellt die Erfindung in ihrem ersten Aspekt neue chemische Verbindungen der Formel I, die nachstehend identifiziert sind, bereit.

[0015] In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine wirksame Menge einer chemischen Verbindung der Erfindung umfassen.

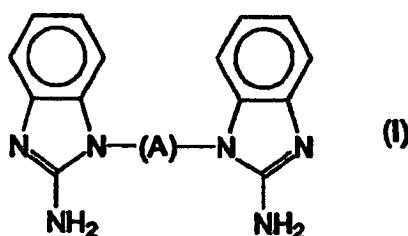
[0016] In weiteren Aspekten bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung einer chemischen Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Erleichterung von Krankheiten oder Störungen, die mit der Aktivität von Kaliumkanälen verbunden sind.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Kaliumkanal blockierende Mittel

[0017] In ihrem ersten Aspekt stellt die Erfindung neue chemische Verbindungen bereit. Die chemischen Verbindungen der Erfindung sind besonders als Kaliumkanal blockierende Mittel verwendbar.

[0018] Somit stellt die Erfindung ein Kaliumkanal blockierendes Mittel, insbesondere ein SK-Kanal blockierendes Mittel, bereit, das ein Bis(aminobenzimidazol)-Derivat der Formel I ist,



worin

A bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylenkette mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylengruppe durch ein oder mehrere Sauerstoff- oder Schwefelatome oder durch eine oder mehrere Gruppen der Formel -NR'- oder =NR', worin R' Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, unterbrochen sein kann, oder einen Rest der Formel -(CH₂)_a-D-(CH₂)_b-, worin a und b, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten.

ten, und D eine Cycloalkylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass A nicht CH_2OCH_2 , $(\text{CH}_2)_{3-5}$, $\text{N}=\text{N}$ oder $(\text{CH}_2)_2\text{CO}$ ist.

[0019] In einer bevorzugten Ausführungsform ist A ein Rest der Formel $-(\text{CH}_2)_a\text{-D-}(\text{CH}_2)_b-$, worin a und b, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten, und D eine Cycloalkylgruppe bedeutet.

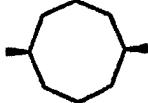
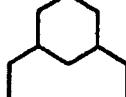
[0020] In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist A eine lineare oder verzweigte Alkylenkette mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen.

[0021] In einer noch bevorzugteren Ausführungsform ist A Decamethylen, Octamethylen, Hexamethylen, Dimethylen, N,N'-Dimethyldiaminomethylen, N,N'-Dimethyldiaminodimethylen, N,N'-Dimethyldiaminotrimethylen, (cis und/oder trans)-1,5-Cyclooctylen oder (cis und/oder trans)-1,3-Dimethylcyclohexan- α,α' -diyl.

[0022] In einer bevorzugtesten Ausführungsform ist die Verbindung der Formel I
 1,3-Bis[(2-aminobenzimidazol-1-yl)methyl]cyclohexan,
 1,6-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)hexan,
 1,2-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)ethan oder
 cis und/oder trans-1,5-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)cyclooctan.

Definition von Substituenten

[0023] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Abstandsgruppe einen Substituenten, der die zwei Teile des Moleküls verbindet und diese Teile in eine relativ bestimmte räumliche Beziehung bringt. Die Abstandsgruppe kann auch als eine Verbindungsgruppe oder eine Brückengruppe bezeichnet werden. Die Abstandsgruppe der Erfindung sollte die zwei Teile des Moleküls in einem nicht zu nahen und nicht zu fernen Abstand voneinander verbinden. Es wird derzeit angenommen, dass Abstandsgruppen, die zwei bis 20 Atome umfassen, dieses Erfordernis erfüllen. Beispiele von solchen Abstandsgruppen sind hierin beschrieben und nachstehend zusammengestellt.

Abstandsgruppe	Bezeichnung
$-(\text{CH}_2)_{10}-$	Decamethylen
$-(\text{CH}_2)_8-$	Octamethylen
$-(\text{CH}_2)_6-$	Hexamethylen
$-(\text{CH}_2)_2-$	Dimethylen
$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)-$	N,N'-Dimethyldiaminomethylen
$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)-$	N,N'-Dimethyldiaminodimethylen
$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)-$	N,N'-Dimethyldiaminotrimethylen
	(cis und/oder trans)-1,5-cyclooctylen
	(cis und/oder trans)-1,3-Dimethylcyclohexan- α,α' -diyl

[0024] Im Zusammenhang dieser Erfindung bedeutet Halogen ein Fluor-, ein Chlor-, ein Brom- oder ein Iodatom.

[0025] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkylgruppe eine einwertige gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette. Die Kohlenwasserstoffkette enthält bevorzugt 1 bis 18 Koh-

lenstoffatome (C_{1-18} -Alkyl), bevorzugter 1 bis 6 Kohlenstoffatome (C_{1-6} -Alkyl, Niederalkyl), einschließlich Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, tert-Pentyl, Hexyl und Isohexyl. In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet Alkyl eine C_{1-4} -Alkylgruppe, einschließlich Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. In einer bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung bedeutet Alkyl eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl sein kann.

[0026] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Cycloalkylgruppe eine cyclische Alkylgruppe, die bevorzugt 3 bis 7 Kohlenstoffatome (C_{3-7} -Cycloalkyl) enthält, einschließlich Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

[0027] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkoxygruppe eine "Alkyl-O"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist.

[0028] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Alkoxyalkylgruppe eine "Alkyl-O-alkyl"-Gruppe, worin Alkyl wie vorstehend definiert ist.

[0029] Im Zusammenhang dieser Erfindung kann eine Aminogruppe eine primäre ($-NH_2$), sekundäre ($-NH-Alkyl$) oder tertiäre ($-N(Alkyl)_2$) Aminogruppe sein, d. h. sie kann ein- oder zweimal mit einer Alkylgruppe, wie vorstehend definiert, substituiert sein.

[0030] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine mono- oder polycyclische Arylgruppe eine monocyclische oder polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffgruppe. Beispiele von bevorzugten Arylgruppen der Erfindung sind Phenyl, Naphthyl und Anthracenyl.

[0031] Im Zusammenhang dieser Erfindung bezeichnet eine Aralkylgruppe eine mono- oder polycyclische Arylgruppe, wie vorstehend definiert, wobei die Arylgruppe an eine Alkylgruppe, ebenfalls wie vorstehend definiert, gebunden ist. Ein Beispiel einer bevorzugten Aralkylgruppe der Erfindung ist Benzyl.

[0032] Im Zusammenhang dieser Erfindung ist eine mono- oder polyheterocyclische Gruppe eine mono- oder polycyclische Verbindung, die ein oder mehrere Heteroatome in ihrer Ringstruktur enthält. Eine oder mehrere der Ringstrukturen können insbesondere aromatisch (d. h. ein Heteroaryl) sein. Bevorzugte heterocyclische monocyclische Gruppen der Erfindung sind 5- oder 6-gliedrige heterocyclische monocyclische Gruppen. Beispiele von bevorzugten heterocyclischen monocyclischen Gruppen der Erfindung sind Furanyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl und Thienyl. Beispiele von bevorzugten heterocyclischen polycyclischen Gruppen der Erfindung sind Benzimidazolyl, Indolyl, Isochinolyl, und Chinolyl.

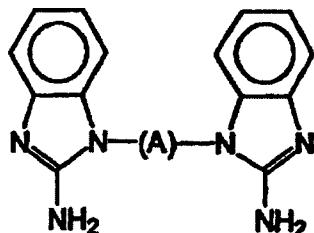
[0033] Im Zusammenhang dieser Erfindung kann eine chemische Verbindung, die eine tertiäre Aminogruppe umfasst, auch quaternär (quaternisiert) unter Verwendung eines Alkylierungsmittels, insbesondere eines Alkylhalogenids, bevorzugt das Chlorid, Bromid oder Iodid von Methyl oder Ethyl, gemacht werden.

Spezielle Beispiele

[0034] In ihrer bevorzugtesten Ausführungsform ist die chemische Verbindung der Erfindung ausgewählt aus den Verbindungen 1a, 1b, 1e und 1j, die in den Ausführungsbeispielen und in der Tabelle 1 nachstehend beschrieben sind.

Tabelle 1

Chemische Verbindungen der Formel I



Verbindung	A	Beispiel
1a*		2
1b	$-(CH_2)_6-$	1
1e	$-(CH_2)_2-$	2
1j		18

* cis/trans-Mischung

Sterische Isomere

[0035] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können sowohl in (+)- und (-)-Formen als auch in racemischen Formen (\pm) vorliegen. Die Racemate dieser Isomere und die einzelnen Isomere selbst sind innerhalb des Bereichs der vorliegenden Erfindung.

[0036] Racemische Formen können in die optischen Antipoden durch bekannte Verfahren und Techniken aufgetrennt werden. Ein Weg zur Trennung der diastereomeren Salze erfolgt unter Verwendung einer optisch aktiven Säure und der Freisetzung der optisch aktiven Aminverbindung durch Behandlung mit einer Base. Ein anderes Verfahren zur Auf trennung von Racematen in die optischen Antipoden basiert auf der Chromatografie auf einer optisch aktiven Matrix. Racemische Verbindungen der vorliegenden Erfindung können so in ihre optischen Antipoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von d- oder l-Tartraten, -Mandelaten oder -Campher-sulfonaten aufgetrennt werden.

[0037] Die chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch durch Bildung diastereomerer Amide durch Umsetzen der chemischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung mit einer optisch aktiven, aktivierten Carbonsäure, wie derjenigen, die von (+)- oder (-)-Phenylalanin, (+)- oder (-)-Phenylglycin, (+)- oder (-)-Camphansäure oder durch Bildung diastereomerer Carbamate durch Umsetzen der chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem optisch aktiven Chlorformiat oder Ähnlichem aufgetrennt werden.

[0038] Weitere Verfahren zum Auf trennen der optischen Isomere sind im Stand der Technik bekannt. Solche Verfahren umfassen diejenigen, die von Jaques J., Collet A. & Wilen S. in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) beschrieben sind.

[0039] Darüber hinaus können einige der chemischen Verbindungen der Erfindung, die Oxime sind, in zwei Formen der syn- und anti-Form (Z- und E-Form) vorliegen, abhängig von der Anordnung der Substituenten um die $-C=N-$ -Doppelbindung herum. Eine chemische Verbindung der vorliegenden Erfindung kann somit die syn-

oder die anti-Form (Z- und E-Form) sein, oder sie kann eine Mischung davon sein.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

[0040] Die chemische Verbindung der Erfindung kann in jeder Form vorliegen, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet ist. Geeignete Formen umfassen pharmazeutisch (d. h. physiologisch) annehmbare Salze und Pre- oder Prodrug-Formen der chemischen Verbindung der Erfindung.

[0041] Beispiele von pharmazeutisch annehmbaren Additionssalzen umfassen ohne Beschränkung die nicht toxischen, anorganischen und organischen Säureadditionssalze, wie das von Chlorwasserstoffsäure abgeleitete Hydrochlorid, das von Bromwasserstoffsäure abgeleitete Hydrobromid, das von Salpetersäure abgeleitete Nitrat, das von Perchlorsäure abgeleitete Perchlorat, das von Phosphorsäure abgeleitete Phosphat, das von Schwefelsäure abgeleitete Sulfat, das von Ameisensäure abgeleitete Formiat, das von Essigsäure abgeleitete Acetat, das von Aconitsäure abgeleitete Aconitat, das von Ascorbinsäure abgeleitete Ascorbat, das von Benzolsulfonsäure abgeleitete Benzolsulfonat, das von Benzoësäure abgeleitete Benzoat, das von Zimtsäure abgeleitete Cinnamat, das von Citronensäure abgeleitete Citrat, das von Embonsäure abgeleitete Embonat, das von Önanthsäure abgeleitete Önanthat, das von Fumarsäure abgeleitete Fumarat, das von Glutaminsäure abgeleitete Glutamat, das von Glycolsäure abgeleitete Glycolat, das von Milchsäure abgeleitete Lactat, das von Maleinsäure abgeleitete Maleat, das von Malonsäure abgeleitete Malonat, das von Mandelsäure abgeleitete Mandelat, das von Methansulfonsäure abgeleitete Methansulfonat, das von Naphthalin-2-sulfonsäure abgeleitete Naphthalin-2-sulfonat, das von Phthalsäure abgeleitete Phthalat, das von Salicylsäure abgeleitete Salicylat, das von Sorbinsäure abgeleitete Sorbat, das von Stearinsäure abgeleitete Stearat, das von Bernsteinsäure abgeleitete Succinat, das von Weinsäure abgeleitete Tartrat, das von p-Toluolsulfonsäure abgeleitete p-Toluolsulfonat und Ähnliche. Solche Salze können nach im Stand der Technik bekannten und beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

[0042] Andere Säuren, wie Oxalsäure, die nicht als pharmazeutisch annehmbar angesehen werden, können bei der Herstellung von Salzen verwendbar sein, die als Zwischenprodukte zum Erhalt einer chemischen Verbindung der Erfindung und seines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes verwendbar sind.

[0043] Metallsalze einer chemischen Verbindung der Erfindung umfassen Alkalimetallsalze, wie das Natriumsalz einer chemischen Verbindung der Erfindung, die eine Carboxygruppe enthält.

[0044] Die chemische Verbindung der Erfindung kann in löslichen oder unlöslichen Formen zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösemitteln, wie Wasser, Ethanol und Ähnliches, bereitgestellt werden. Lösliche Formen können auch hydratisierte Formen umfassen, wie das Monohydrat, das Dihydrat, das Hemihydrat, das Trihydrat, das Tetrahydrat und Ähnliche. Im Allgemeinen werden für die Zwecke dieser Erfindung die löslichen Formen als Äquivalent zu unlöslichen Formen angesehen.

Herstellungsverfahren

[0045] Die chemischen Verbindungen der Erfindung können durch herkömmliche Verfahren der chemischen Synthese, z. B. diejenigen, die in den Ausführungsbeispielen beschrieben sind, hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien für die in der vorliegenden Patentanmeldung beschriebenen Verfahren sind bekannt oder können in einfacher Weise durch herkömmliche Verfahren aus im Handel erhältlichen Chemikalien hergestellt werden.

[0046] Die Endprodukte der hierin beschriebenen Reaktionen können durch herkömmliche Techniken, z. B. durch Extraktion, Kristallisation, Destillation, Chromatografie usw., isoliert werden.

Biologische Aktivität

[0047] Die chemischen Verbindungen der Erfindung sind in vitro-Versuchen unterworfen worden und haben sich besonders als Kaliumkanal blockierende Mittel verwendbar erwiesen. Insbesondere sind die Verbindungen der Erfindung zur selektiven Blockade von SK-Kanälen, z. B. SK1-, SK2- und/oder SK3-Kanälen, befähigt.

[0048] Wie in den Ausführungsbeispielen beschrieben, zeigten alle geprüften Verbindungen eine biologische Aktivität, bestimmt als IC_{50} in dem submikromolaren und niedermikromolaren Bereich, d. h. von unter 1 bis über 10 μM . Bevorzugte Verbindungen der Erfindung zeigen eine biologische Aktivität, bestimmt wie hierin beschrieben im submikromolaren und mikromolaren Bereich, d. h. von unter 1 bis etwa 100 μM .

[0049] Daher bezieht sich die Erfindung in einem anderen Aspekt auf die Verwendung einer chemischen Verbindung der Erfindung zur Herstellung von Medikamenten, wobei das Medikament zur Behandlung oder Erleichterung einer Krankheit oder einer Störung verwendbar sein kann, die mit der Aktivität von Kaliumkanälen, insbesondere SK-Kanälen, verbunden sind.

[0050] In einer bevorzugteren Ausführungsform kann die chemische Verbindung der Erfindung zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung oder Erleichterung von Krankheiten oder Zuständen verwendet werden, wie Erkrankungen des Atmungstrakts, wie Asthma, zystische Fibrose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Rhinorrhea, Krämpfe, Gefäßspasmen, Koronararterienspasmen, Nierenstörungen, polyzystische Nierenerkrankung, Blasenspasmen, Urininkontinenz, Blasenausflussverschluss, irritable Darmes, gastrointestinale Störung, sekretorische Diarrhoe, Ischämie, Zerebralischämie, ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, koronare Herzerkrankung, traumatische Hirnverletzung, Psychose, Angstzustände, Depression, Demenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwächen, Alzheimersche Krankheit, Dysmenorrhoe, Narcolepsie, Reynaudsche Krankheit, Claudicatio intermittens, Sjögren'sches Syndrom, Migräne, Arrhythmie, Bluthochdruck, Absenzen, myotonische Muskeldystrophie, Xerostomie, Diabetes Typ II, Hyperinsulinämie, vorzeitige Wehen, Kahlheit, Krebs und Immununterdrückung.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0051] In einem noch anderen Aspekt stellt die Erfindung neue pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge der chemischen Verbindung der Erfindung enthalten.

[0052] Obwohl eine chemische Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie in Form der Rohchemikalie verabreicht werden kann, ist es bevorzugt, den aktiven Wirkstoff, optional in Form eines physiologisch annehmbaren Salzes, in einer pharmazeutischen Zusammensetzung zusammen mit einem oder mehreren Adjuvanzien, Arzneimittelträgern, Trägern und/oder Verdünnungsmitteln anzubieten.

[0053] In einer bevorzugten Ausführungsform stellt die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, welche die chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Derivat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern hierfür und optional anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Bestandteilen enthalten. Der bzw. die Träger müssen "annehmbar" in dem Sinn sein, dass sie mit den anderen Bestandteilen der Formulierung verträglich und für ihren Empfänger nicht schädlich sind.

[0054] Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können solche sein, die für orale, rektale, nasale, topische (einschließlich buccale und sublinguale), transdermale, vaginale oder parenterale (einschließlich intramuskuläre, subkutane und intravenöse) Verabreichung geeignet sind oder in einer geeigneten Form für die Verabreichung durch Inhalation oder Insufflation vorliegen.

[0055] Die chemische Verbindung der Erfindung, zusammen mit einem herkömmlichen Adjuvans, Träger oder Verdünnungsmittel, kann somit in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierungen davon gebracht werden, und in solchen Formen kann sie als Feststoffe, wie Tabletten oder gefüllte Kapseln, oder als Flüssigkeiten, wie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Elixieren und mit diesen gefüllte Kapseln, sämtliche für die orale Verwendung, in Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung oder in Form von sterilen injizierbaren Lösungen für die parenterale (einschließlich subkutane) Verwendung verwendet werden. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen und Einheitsdosierformen davon können herkömmliche Bestandteile in herkömmlichen Anteilen, mit oder ohne zusätzliche aktive Verbindungen oder Prinzipien, enthalten, und solche Einheitsdosierformen können jede geeignete wirksame Menge des aktiven Bestandteils enthalten, welche dem beabsichtigten anzuwendenden täglichen Dosierungsbereich entspricht.

[0056] Die chemische Verbindung der vorliegenden Erfindung kann in einer großen Vielzahl von oralen und parenteralen Dosierformen verabreicht werden. Es ist dem Fachmann klar, dass die folgenden Dosierformen als aktive Komponente entweder eine chemische Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer chemischen Verbindung der Erfindung enthalten können.

[0057] Zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen aus einer chemischen Verbindung der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Präparationen in fester Form umfassen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Kachets, Suppositorien und dispergierbare Körnchen. Ein fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Verdünnungsmittel, Aromatisierungsmittel, Löslichmacher, Gleitmittel, Suspendiermittel, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tablettenspreng-

mittel oder als ein Einkapselungsmaterial wirken können.

[0058] In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, welcher in einer Mischung mit der fein verteilten aktiven Komponente vorliegt.

[0059] In Tabletten ist die aktive Komponente mit dem Träger in geeigneten Anteilen vermischt, welcher die notwendige Bindungskapazität hat, und in die gewünschte Form und Größe verpresst.

[0060] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise fünf oder zehn bis etwa siebzig Prozent der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talcum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs, Kakaobutter und Ähnliches. Der Ausdruck "Präparation" soll die Formulierung der aktiven Verbindung mit Einkapselungsmaterial als Träger umfassen, die eine Kapsel bereitstellt, in welcher die aktive Komponente, mit oder ohne Träger, von einem Träger umgeben ist, der so in Verbindung mit ihr steht. In ähnlicher Weise sind Kachets und Pastillen umfasst. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Kachets und Pastillen können als feste Formen verwendet werden, die für die orale Verabreichung geeignet sind.

[0061] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrig schmelzendes Wachs, wie eine Mischung von Fett-säureglycerid oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen, und die aktive Komponente wird darin, z. B. durch Rühren, homogen dispergiert. Die geschmolzene, homogene Mischung wird dann in Formen von geeigneter Größe gegossen, abkühlen und dadurch fest werden gelassen.

[0062] Für die vaginale Verabreichung geeignete Zusammensetzungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprays vorliegen, die zusätzlich zu dem aktiven Bestandteil solche Träger enthalten, wie sie im Stand der Technik als geeignet bekannt sind.

[0063] Präparationen in flüssiger Form umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, z. B. Wasser oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen. Flüssige Präparationen zur parenteralen Injektion können z. B. als Lösungen in wässriger Polyethylenglycol-Lösung formuliert werden.

[0064] Die chemische Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung kann somit für die parenterale Verabreichung (z. B. durch Injektion, z. B. Bolus-Injektion oder kontinuierliche Infusion) formuliert werden und kann in Einheitsdosisform in Ampullen, vorgefüllten Spritzen, Kleinvolumigen Infusionsbehältern oder Mehrfachdosisbehältern mit einem zugesetzten Konservierungsmittel vorliegen. Die Zusammensetzungen können solche Formen haben, wie Suspensionen, Lösungen oder Emulsionen in ölichen oder wässrigen Vehikeln, und sie können Formulierungsmittel enthalten, wie Suspendier-, Stabilisier- und/oder Dispergiermittel. Alternativ kann der aktive Wirkstoff in Pulverform vorliegen, erhalten durch aseptische Isolierung von sterilem Feststoff oder durch Gefriertrocknung aus einer Lösung zur Wiederherstellung mit einem geeigneten Vehikel, z. B. steriles, pyrogenfreies Wasser, vor der Verwendung.

[0065] Wässrige Lösungen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Auflösen der aktiven Komponente in Wasser und Zugabe von geeigneten Färbemitteln, Aromastoffen, Stabilisier- und Verdickungsmitteln, wie erwünscht, hergestellt werden.

[0066] Wässrige Suspensionen, die für die orale Verwendung geeignet sind, können durch Dispergieren der fein verteilten aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material, wie natürliche oder synthetische Gummien, Harze, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose oder andere bekannte Suspendiermittel, hergestellt werden.

[0067] Ebenfalls umfasst sind Präparationen in fester Form, die kurz vor der Verwendung in Präparationen in flüssiger Form für die orale Verabreichung umgewandelt werden sollen. Solche flüssige Formen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Diese Präparationen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Färbemittel, Aromastoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürliche Süßstoffe, Dispergiermittel, Verdickungsmittel, Löslichmacher und Ähnliches enthalten.

[0068] Für die topische Verabreichung auf die Epidermis kann die chemische Verbindung gemäß der Erfindung als Salben, Cremes oder Lotionen oder als transdermales Kissen formuliert werden. Salben und Cremes können z. B. mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage unter Zugabe von geeigneten Verdickungs- und/oder Geliermitteln formuliert werden. Lotionen können mit einer wässrigen oder ölichen Grundlage formuliert werden und enthalten im Allgemeinen eines oder mehrere Emulgiermittel, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Suspendier-

mittel, Verdickungsmittel oder Färbemittel.

[0069] Für die topische Verabreichung im Mund geeignete Zusammensetzungen umfassen Pastillen, die das aktive Mittel in einer aromatisierten Grundlage enthalten, gewöhnlich Sucrose und Akaciengummi oder Tragant; Pastillen, die den aktiven Bestandteil in einer inerten Grundlage enthalten, wie Gelatine und Glycerin oder Sucrose und Akaciengummi; und Mundspülungen, die den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger enthalten.

[0070] Lösungen oder Suspensionen werden direkt in der Nasenhöhle durch herkömmliche Maßnahmen angewendet, z. B. mit einer Tropfeinrichtung, einer Pipette oder einem Spray. Die Zusammensetzungen können in Einzeldosisform oder in Mehrfachdosisform vorliegen. Im letzteren Fall einer Tropfeinrichtung oder einer Pipette kann dies durch den Patienten durch Verabreichen eines geeigneten, vorbestimmten Volumens der Lösung oder Suspension erreicht werden. Im Falle eines Sprays kann dies z. B. mittels einer Vernebelungs-Sprühdosierpumpe erreicht werden.

[0071] Eine Verabreichung an den Atmungstrakt kann auch mittels einer Aerosol-Formulierung erreicht werden, in welcher der aktive Bestandteil in einer mit Druck beaufschlagten Packung mit einem geeigneten Treibmittel, wie Chlorfluorkohlenstoff (CFC), z. B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan oder Dichlortetrafluorethan, Kohlendioxid oder ein anderes geeignetes Gas, vorgesehen ist. Das Aerosol kann in geeigneter Weise auch ein oberflächenaktives Mittel, wie Lecithin, enthalten. Die Dosis des Wirkstoffs kann geregelt werden, indem ein Dosierventil vorgesehen ist.

[0072] Alternativ können die aktiven Bestandteile in der Form eines trockenen Pulvers, z. B. einer Pulvermischung der Verbindung in einer geeigneten Pulvergrundlage, wie Lactose, Stärke, Stärkederivate, wie Hydroxypropylmethylcellulose, und Polyvinylpyrrolidon (PVP), vorgesehen sein. Der Pulverträger bildet in geeigneter Weise ein Gel in der Nasenhöhle. Die Pulverzusammensetzung kann in einer Einheitsdosisform vorliegen, z. B. in Kapseln oder Hülsen von z. B. Gelatine, oder Blister-Packungen, aus welchen das Pulver mittels eines Inhalators verabreicht werden kann.

[0073] In Zusammensetzungen, deren Verabreichung an den Atmungstrakt beabsichtigt ist, einschließlich intranasale Zusammensetzungen, wird die Verbindung allgemein eine kleine Teilchengröße, z. B. in der Größenordnung von 5 Mikron oder weniger, haben. Eine solche Teilchengröße kann durch in der Technik bekannte Maßnahmen erhalten werden, z. B. durch Mikronisieren.

[0074] Wenn es erwünscht ist, können Zusammensetzungen verwendet werden, die so angepasst sind, dass sie eine verzögerte Freisetzung des aktiven Bestandteils ergeben.

[0075] Die pharmazeutischen Präparationen sind vorzugsweise Einheitsdosierformen. In einer solchen Form ist die Präparation in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheitsdosierform kann eine verpackte Präparation sein, wobei die Verpackung getrennte Mengen der Präparation enthält, wie verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Vialen oder Ampullen. Die Einheitsdosierform kann auch selbst eine Kapsel, eine Tablette, ein Kachet oder eine Pastille sein, oder sie kann eine geeignete Anzahl von einer von diesen in verpackter Form sein.

[0076] Tabletten oder Kapseln für die orale Verabreichung und Flüssigkeiten für die intravenöse Verabreichung und die kontinuierliche Infusion sind bevorzugte Zusammensetzungen.

[0077] Weitere Einzelheiten betreffend Techniken für die Formulierung und Verabreichung können in der letzten Ausgabe von Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) gefunden werden.

[0078] Eine therapeutisch wirksame Dosis bezieht sich auf diejenige Menge des aktiven Bestandteils, welche die Symptome oder den Zustand verbessert. Die therapeutische Wirksamkeit und die Toxizität, d. h. ED_{50} und LD_{50} , können nach pharmakologischen Standardverfahren in Zellkulturen oder Versuchstieren bestimmt werden. Das Dosisverhältnis zwischen der therapeutischen Wirkung und der toxischen Wirkung ist der therapeutische Index und kann durch das Verhältnis LD_{50}/ED_{50} ausgedrückt werden. Pharmazeutische Zusammensetzungen, welche hohe therapeutische Indizes aufweisen, sind bevorzugt.

[0079] Die verabreichte Dosis muss natürlich sorgfältig sowohl auf das Alter, das Gewicht und den Zustand des zu behandelnden Individuums als auch auf den Verabreichungsweg, die Dosierungsform und die Therapie

und auf das erwünschte Ergebnis eingestellt werden, und die exakte Dosierung sollte natürlich vom Arzt bestimmt werden.

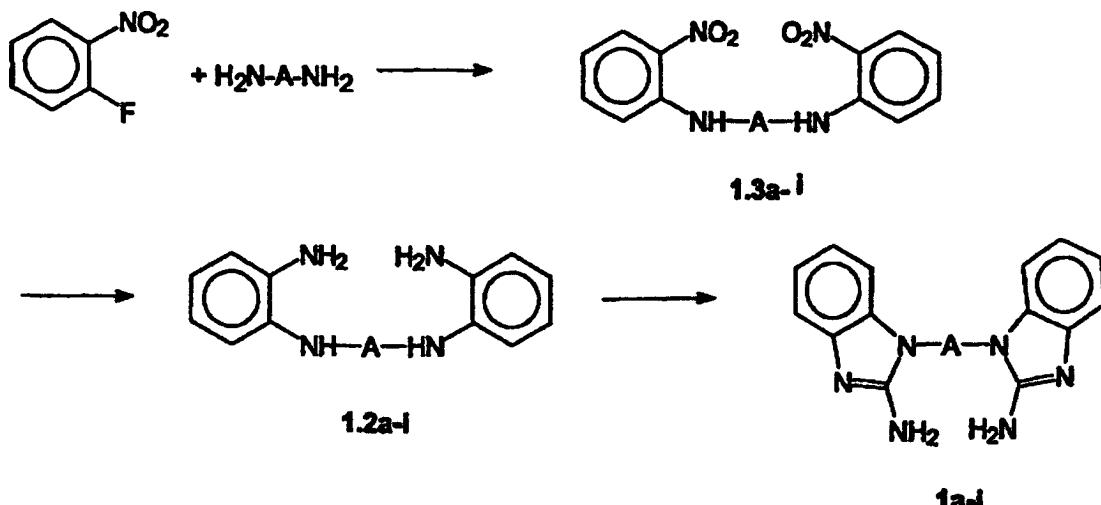
[0080] Der aktive Bestandteil kann in einer oder mehreren Dosen pro Tag verabreicht werden. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Zusammensetzungen, die etwa 0,1 bis etwa 500 mg des aktiven Bestandteils pro Einheitsdosis, bevorzugt etwa 1 bis etwa 100 mg, am bevorzugtesten etwa 1 bis etwa 10 mg, enthalten, für therapeutische Behandlungen geeignet sind.

Beispiele

[0081] Die Erfindung wird weiter mit Bezug auf die folgenden Beispiele erläutert, die in keiner Weise den Bereich der beanspruchten Erfindung beschränken sollen.

Beispiel 1

Allgemeines Reaktionsschema für die Synthese der Verbindungen 1a bis 1f (vergleiche Tabelle 1)



[0082] 1,4-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)butan-2 HCl (Verbindung 1c). Eine Suspension von 1.2c·2 HCl (1,1 g, 3,2 mmol) in wasserfreiem DMF (10 ml) wurde in Aluminiumfolie eingepackt, um Licht auszuschließen. Eine Lösung von Cyanbromid (0,7 g, 6,6 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur drei Tage gerührt, wonach sie in Eis-Wasser gegossen wurde. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 1c (0,42 g) erhalten wurde. Fp. 292 – 294°C.

[0083] 1,6-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)hexan-2 HCl (Verbindung 1b) wurde analog aus 1.2b hergestellt. Fp. 145 – 147°C.

Beispiel 2

[0084] 1,3-Bis[(2-aminobenzimidazol-1-yl)methyl]cyclohexan (Verbindung 1a) wurde aus 1.2a, wie in Beispiel 1 beschrieben, mit den folgenden Modifikationen hergestellt: Das Lösemittel war wasserfreies NMP. Die Reaktionszeit betrug 24 Stunden. Am Ende der Reaktion wurde die Mischung in Wasser gegossen und durch Zugebung von wässrigem Natriumcarbonat alkalisch gemacht. Der Niederschlag wurde abfiltriert und durch Säulenchromatografie auf Silicagel unter Verwendung einer Mischung von Dichlormethan, Methanol und wässrigem Ammoniak (9 : 1 : 0,1 v/v/v) als Elutionsmittel gereinigt. Ausbeute 0,28 g (cis/trans-Mischung), die sich beim Schmelzen nach und nach zersetzte.

[0085] 1,2-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)ethan (Verbindung 1e) wurde aus 1.2e in Analogie zu Beispiel 2 unter Verwendung von DMF als Lösemittel und insgesamt vier Äquivalenten Cyanbromid hergestellt. Die Reaktionszeit betrug 6 Tage. Ausbeute 0,13 g. Fp. 257 - 258°C.

Beispiel 3

[0086] N,N'-Bis(2-aminophenyl)-1,4-butandiamin-2 HCl (Verbindung 1.2c): Zu einer Suspension von 1.3c (1,2

g, 3,64 mmol) in einer Mischung von absolutem EtOH und Dichlormethan (50 ml, 9 : 1) wurde Pd-Katalysator (0,1 g, 5 % Pd auf Aktivkohle) zugesetzt. Die Mischung wurde bei Umgebungsdruck hydriert, bis die H₂-Aufnahme beendet war, und danach durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde auf ein geringes Volumen unter verminderterem Druck konzentriert. Chlorwasserstoff in Ether wurde zugesetzt, und das Produkt wurde durch Filtration isoliert. Ausbeute: 1,14 g.

[0087] 1,3-Bis(N-(2-aminophenyl)methylamin)cyclohexan-2 HCl (Verbindung 1.2a) wurde in analoger Weise aus 1.3a hergestellt.

[0088] N,N'-Bis(2-aminophenyl)-1,6-hexandiamin-2 HCl (Verbindung 1.2b) wurde in analoger Weise aus 1.3b hergestellt.

[0089] N,N'-Bis(2-aminophenyl)ethylendiamin-2 HCl (Verbindung 1.2e) wurde in analoger Weise aus 1.3e hergestellt.

Beispiel 4

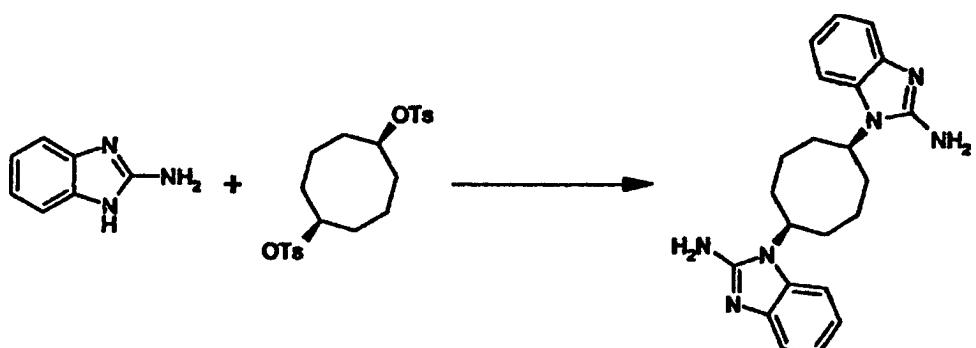
[0090] N,N'-Bis(2-nitrophenyl)-1,4-butandiamin (Verbindung 1.3c): Eine Mischung von 1,4-Butandiamin (0,51 ml, 5,0 mmol), 1-Fluor-2-nitrobenzol (1,1 ml, 10,0 mmol) und Triethylamin (1,39 ml, 10,0 mmol) in wasserfreiem DMF (5 ml) wurde über Nacht auf 100°C erwärmt. Die abgekühlte Mischung wurde in Eis-Wasser gegossen. Das Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch 1,22 g (24 %) erhalten wurden.

[0091] 1,3-Bis[N-(2-nitrophenyl)aminomethyl]cyclohexan (Verbindung 1.3a) wurde in analoger Weise aus 1,3-Bis(aminomethyl)cyclohexan hergestellt.

[0092] N,N'-Bis(2-nitrophenyl)-1,6-hexandiamin (Verbindung 1.3b) wurde in analoger Weise aus 1,6-Hexandiamin hergestellt.

[0093] N,N'-Bis(2-nitrophenyl)ethylendiamin (Verbindung 1.3e) wurde in analoger Weise aus Ethylendiamin hergestellt.

Beispiel 5



cis-1,5-Bis(2-amino-1-benzimidazolyl)cyclooctan (Verbindung 1j).

[0094] Zu einer warmen (60°C) Lösung von 2-Aminobenzimidazol (0,22 g, 1,65 mmol) in DMF (25 ml) wurde Natriumhydrid (70 mg, 60 %ige Dispersion in Mineralöl) zugesetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten vor der Zugabe von cis-1,5-Bis(p-toluolsulfonyloxy)cyclooctan gerührt. Die erhaltene Mischung wurde vier Tage bei 100°C gerührt, abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser verdünnt, und der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wodurch das erwünschte Produkt (9 mg) erhalten wurde.

Beispiel 6

Biologische Aktivität

[0095] Dieses Beispiel zeigt die biologische Aktivität der Verbindungen der Erfindung. Die Verbindung 1A von Beispiel 3, die Verbindung 1B von Beispiel 2 und die Verbindung 1J von Beispiel 19 wurden geprüft.

[0096] In diesem Versuch wurden Ca^{2+} -aktivierte K^+ -Kanäle (SK-Kanäle, Isoform 2) mit geringer Leitfähigkeit, geklont aus einer Ratten-cDNA-Bibliothek, in stabiler Weise in HEK293-Zellen unter Verwendung von Standardverfahren exprimiert. Der Ionenstrom durch die Kanäle wurde im Ganzzellenmodus der Patch-Clamp-Technik aufgezeichnet.

[0097] Auf Deckgläsern plattierte Zellen werden in eine 15 μl Perfusionskammer (Durchflussrate $\sim 1 \text{ ml/min}$) verbracht, auf ein IMT-2-Mikroskop montiert, das mit einer Nomarski- oder Hoffmann-Optik ausgerüstet war. Die Mikroskope werden auf schwingungsfreie Tische in geerdeten Faraday-Käfigen verbracht.

[0098] Sämtliche Versuche werden bei Raumtemperatur ($20 - 22^\circ\text{C}$) durchgeführt. EPC-9-Patch-Clamp-Verstärker (HEKA-electronics, Lambrecht, Deutschland) werden mit Macintosh-Computern über ITC16-Schnittstellen verbunden. Die Daten werden direkt auf der Festplatte gespeichert und durch die IGOR-Software gemäß den Herstelleranleitungen analysiert.

[0099] Die Ganzzellenkonfiguration der Patch-Clamp-Technik wird angewandt. Kurz beschrieben wird die Spitze einer Borsilikatpipette (Widerstand 2 - 4 $\text{M}\Omega$) vorsichtig (Fernregelungssystem) auf die Zellmembran gebracht. Ein leichtes Ansaugen führt zu einem Giga-Verschluss (der Pipettenwiderstand steigt auf mehr als 1 $\text{G}\Omega$ an), und die Zellmembran wird dann durch stärkeres Ansaugen aufgebrochen. Die Zellkapazität wird elektronisch kompensiert, und der Widerstand zwischen der Pipette und dem Zellinneren (der Reihenwiderstand Rs) wird gemessen und kompensiert. Gewöhnlich liegt die Zellkapazität im Bereich von 5 bis 20 pF (abhängig von der Zellgröße), und der Reihenwiderstand liegt im Bereich von 3 bis 6 $\text{M}\Omega$. Sowohl die Rs - als auch die Kapazitätskompensation werden während der Versuche (vor jedem Reiz) aktualisiert. Sämtliche Versuche mit instabilen Rs -Werten werden verworfen. Lecksubtraktionen werden nicht durchgeführt.

Lösungen

[0100] Die extrazelluläre Lösung (Badlösung) enthält (Konzentration in mM): 144 KCl , 2 CaCl_2 , 1 MgCl_2 , 10 HEPES ($\text{pH} = 7,4$).

[0101] Die Prüfverbindungen werden als 1000-fach konzentrierte Vorratslösungen in DMSO aufgelöst und dann in der extrazellulären Lösung verdünnt.

[0102] In den Versuchen, wo die Wirkung von Kanalaktivatoren quantifiziert wird (Versuch 475), hat die intrazelluläre Lösung (Pipettenlösung) die folgende Zusammensetzung (Konzentration in mM): 144 KCl , 10 EDTA, 1,4 MgCl_2 , 5,17 CaCl_2 und 10 HEPES ($\text{pH} = 7,2$).

[0103] Die kalkulierte freie Konzentration von Ca^{2+} in dieser Lösung beträgt 100 nM , und diejenige von Mg^{2+} beträgt 1 mM . In diesen Versuchen beträgt die Konzentration von CaCl_2 7,6 mM, und diejenige von MgCl_2 beträgt 1,2 mM, wodurch berechnete freie Konzentrationen von 300 nM bzw. 1 mM erhalten werden.

Quantifizierung

[0104] Nach der Einrichtung der Ganzzellenkonfiguration werden Spannungsanstiege (gewöhnlich -100 bis $+100 \text{ mV}$) alle 5 Sekunden an die Zelle angelegt. Ein stabiler Grundlinienstrom wird innerhalb einer Zeit von 100 - 300 Sekunden erhalten, und Verbindungen werden dann durch Übergang auf eine extrazelluläre Lösung, welche die zu prüfende Verbindung enthält, zugesetzt. Unter diesen Umständen wird in nativen HEK293-Zellen ein sehr geringer endogener Strom ($< 200 \text{ pA}$ bei 100 mV im Vergleich zu $2 - 20 \text{ nA}$ SK-Strom) aktiviert.

[0105] Ein IC_{50} -Wert wird aus den Kinetiken des Blocks berechnet. Der zeitliche Verlauf der Stromabnahme folgt der folgenden Gleichung:

$$I = I_0 \cdot (1 - (C/C + (K_{\text{off}}/K_{\text{on}}))) \cdot (1 - \exp(-(C \cdot K_{\text{on}} + K_{\text{off}}) \cdot t)),$$

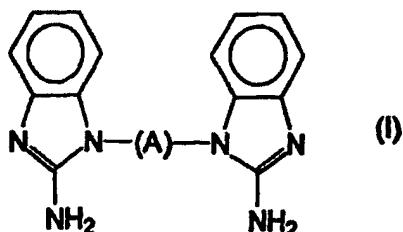
worin

- K_{off} = Ausgeschwindigkeit in s^{-1}
- K_{on} = Eingeschwindigkeit in $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
- I_0 = Grundstrom in nA
- C = Wirkstoffkonzentration in μM
- IC_{50} = Verhältnis von $K_{\text{off}}/K_{\text{on}}$.

[0106] Die Verbindungen der Erfindung, die in diesem Versuch geprüft wurden, zeigten alle eine biologische Aktivität, bestimmt als IC_{50} im submikromolaren und niedermikromolaren Bereich, d. h. unter 1 bis über 10 μM .

Patentansprüche

1. Chemische Verbindung, wiedergegeben durch die allgemeine Formel I,



worin

A bedeutet eine lineare oder verzweigte Alkylenkette mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylengruppe durch ein oder mehrere Sauerstoff- oder Schwefelatome oder durch eine oder mehrere Gruppen der Formel $-NR'$ oder $=NR'$, worin R' Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, unterbrochen sein kann, oder einen Rest der Formel $-(CH_2)_a-D-(CH_2)_b-$, worin a und b, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten, und D eine Cycloalkylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, dass A nicht CH_2OCH_2 , $(CH_2)_3-5$, $N=N$ oder $(CH_2)_2CO$ ist.

2. Chemische Verbindung nach Anspruch 1, worin A ein Rest der Formel $-(CH_2)_a-D-(CH_2)_b-$ ist, worin a und b, die gleich oder verschieden sein können, die Zahl 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten, und D eine Cycloalkylgruppe bedeutet.

3. Chemische Verbindung nach Anspruch 1, worin A eine lineare oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen ist.

4. Chemische Verbindung nach Anspruch 1, worin A Decamethylen, Octamethylen, Hexamethylen, Dimethylen, N,N'-Dimethyldiaminomethylen, N,N'-Dimethyldiaminodimethylen, N,N'-Dimethyldiaminotrimethylen, (cis und/oder trans)-1,5-Cyclooctylen oder (cis und/oder trans)-1,3-Dimethylcyclohexan- α,α' -diyl ist.

5. Chemische Verbindung nach Anspruch 1, welche
 1,3-Bis[(2-aminobenzimidazol-1-yl)methyl]cyclohexan,
 1,6-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)hexan,
 1,2-Bis(2-aminobenzimidazol-1-yl)ethan oder
 cis-1,5-Bis(2-amino-1-benzimidazolyl)cyclooctan ist.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer chemischen Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Verwendung der chemischen Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Erleichterung von Krankheiten oder Störungen, die mit der Aktivität von Kaliumkanälen verbunden sind.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, worin die Krankheit oder Störung Asthma, zystische Fibrose, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung und Rhinorrhea, Krämpfe, Gefäßspasmen, Koronarerterienspasmen, Nierenstörungen, polyzystische Nierenerkrankung, Blasenspasmen, Urininkontinenz, Blasenausflussverschluss, irritables Darmsyndrom, gastrointestinale Störung, sekretorische Diarrhoe, Ischämie, Zerebralischämie, ischämische Herzerkrankung, Angina pectoris, koronare Herzerkrankung, traumatische Hirnverletzung, Psychose, Angstzustände, Depression, Demenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwäche, Alzheimer-sche Krankheit, Dysmenorrhoe, Narkolepsie, Reynaudsche Krankheit, Claudicatio intermittens, Sjögren-sches Syndrom, Migräne, Arrhythmie, Bluthochdruck, Absenzen, myotonische Muskeldystrophie, Xerostomie, Diabetes Typ II, Hyperinsulinämie, vorzeitige Wehen, Kahlheit, Krebs und Immununterdrückung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen