

| | |
|--|--|
| [19] Patents Registry The Hong Kong Special Administrative Region 香港特別行政區 專利註冊處 | [11] 1136828 B EP 2121689 B1 |
| [12] | STANDARD PATENT SPECIFICATION 標準專利說明書 |
| [21] Application No. 申請編號 10103564.8 | [51] Int.C1. ⁸ C07D A61K A61P |
| [22] Date of filing 提交日期 13.04.2010 | |
| <hr/> | |
| [54] SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES 螺環狀環己烷衍生物 | |
| [30] Priority 優先權 22.02.2007 DE 10 2007 009 235.2 | [73] Proprietor 專利所有人 GRUNENTHAL GMBH Zieglerstrasse 6 52078 Aachen GERMANY |
| [43] Date of publication of application 申請發表日期 09.07.2010 | [72] Inventor 發明人 SCHUNK, STEFAN ZEMOLKA, SASKIA SAUNDERS, DEREK GRUSS, MICHAEL GRAUBAUM, HEINZ |
| [45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期 22.11.2013 EP Application No. & Date 歐洲專利申請編號及日期 EP 08707767.3 19.02.2008 EP Publication No. & Date 歐洲專利申請發表編號及日期 EP 2121689 25.11.2009 Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期 31.07.2013 | [74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 WENPING & CO. 1701 Tung Wai Commercial Building 111 Gloucester Road, HONG KONG |



(11)

EP 2 121 689 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
31.07.2013 Patentblatt 2013/31

(51) Int Cl.:
C07D 471/10 (2006.01) **C07D 495/10 (2006.01)**
C07D 491/107 (2006.01) **A61K 31/407 (2006.01)**
A61P 25/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **08707767.3**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2008/001270

(22) Anmeldetag: **19.02.2008**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2008/101659 (28.08.2008 Gazette 2008/35)

(54) SPIROCYCLISCHE CYCLOHEXAN-DERIVATE

SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES

DÉRIVÉS DE CYCLOHEXANE SPIROCYCLIQUES

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT
RO SE SI SK TR**

- **GRUSS, Michael**
52062 Aachen (DE)
- **GRAUBAUM, Heinz**
12557 Berlin (DE)

(30) Priorität: **22.02.2007 DE 102007009235**

(74) Vertreter: **Bülle, Jan**
Kutzenberger Wolff & Partner
Theodor-Heuss-Ring 23
50668 Köln (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.11.2009 Patentblatt 2009/48

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-2004/043967 **WO-A-2006/108565**
WO-A-2008/009415

(73) Patentinhaber: **Grünenthal GmbH**
52078 Aachen (DE)

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

(72) Erfinder:

- **SCHUNK, Stefan**
52080 Aachen (DE)
- **ZEMOLKA, Saskia**
52066 Aachen (DE)
- **SAUNDERS, Derek**
52072 Aachen (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

[0002] Das Heptadekaapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist und eine hohe Affinität für den ORL1-Rezeptor aufweist. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibition der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

[0003] Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Reinscheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., Neuroscience 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

[0004] Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin wirkt antinociceptiv in verschiedenen Schmerzmodellen, beispielsweise im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116. In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen, die insofern besonders interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, J. Neurosci., 18, 1998, S. 9685-9694).

[0005] Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörmögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 - 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opoiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des cardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Miktrations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opoiden) oder Nootropika diskutiert.

[0006] Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen aber gerade im Bereich der Schmerztherapie aber auch anderen der genannten Indikationen Opoidrezeptoren wie der μ -Rezeptor, aber auch die anderen Subtypen dieser Opoidrezeptoren, nämlich δ und κ eine große Rolle. Entsprechend ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung an diesen Opoidrezeptoren zeigen.

[0007] In WO 2004043967 werden spirocyclische Cyclohexan-Derivate offenbart, die eine hohe Affinität zum ORL1-Rezeptor, aber auch zum μ -Opioid-Rezeptor aufweisen. WO 2004043967 beschreibt generisch auch eine Gruppe, bei denen R³ Alkyl oder Cycloalkyl bedeutet. Es werden jedoch keine Beispielverbindungen offenbart, die Bestandteil dieser Subgruppe sind.

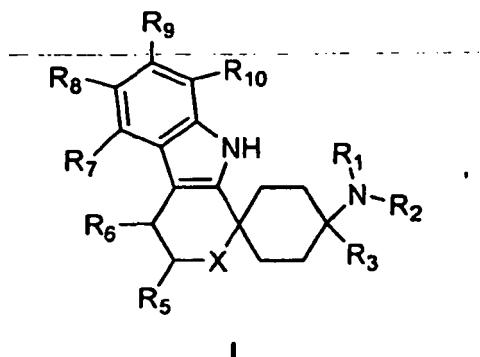
[0008] Löslichkeit ist eine wichtige Eigenschaft für die Bioverfügbarkeit und ein entscheidender Faktor bezüglich der Wirksamkeit und damit auch für den Erfolg einer Arzneimittelentwicklung. Um die Löslichkeit zu erhöhen werden aufwändige Prozesse verwendet wie beispielsweise die Herstellung von Mikro- bzw Nanopartikeln (z. B. Exp. Op. Dug Disc. 2007, 2, 145), einfacher und planbarer ist jedoch die Entwicklung von Verbindungen, die bei gleicher Wirksamkeit eine höhere Löslichkeit aufweisen.

[0009] Ein Nachteil der in WO 2004043967 offenbarten Beispielverbindungen ist die geringe Löslichkeit der Verbindungen.

[0010] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und eine höhere Löslichkeit aufweisen als die in WO 2004043967 offenbarten Verbindungen.

[0011] Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte Verbindungen, die zwar generisch in WO 2004043967 beschrieben sind, jedoch nicht anhand von Beispielverbindungen offenbart wurden, eine höhere Löslichkeit aufweisen als die dort offenbarten Beispielverbindungen

[0012] Gegenstand der Erfindung sind daher spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

R¹ und R², unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

20 oder die Reste R¹ und R² zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ stehen, wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

25 30 R³ für C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

35 R⁵ für =O; H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert, steht;

40 45 R⁶ für H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert, steht;

oder R⁵ und R⁶ gemeinsam (CH₂)_n mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN oder C₁₋₅-Alkyl ersetzt sein können;

50 R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert, stehen;

55 wobei R¹³H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfache oder mehrfach substi-

tuiert, bedeutet;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R¹⁴ und R¹⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bilden,

wobei R¹⁶ H; C₁₋₅-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO₂ oder NR¹⁷ steht;

R¹⁷ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹²,

wobei R¹² H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

worin "Alkyl substituiert" oder "Cycloalkyl substituiert" Alkyl oder Cycloalkyl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet und

"Aryl substituiert" oder "Heteroaryl substituiert" Aryl oder Heteroaryl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet, mit Ausnahme der Verbindung 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin.

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

[0013] Bei der Zusammenfassung verschiedener Reste, beispielsweise R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ sowie der Zusammenfassung von Resten an deren Substituenten, wie z. B. OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³ oder COOR¹³, kann ein Substituent, z.B. R¹³, für zwei oder mehrere Reste, beispielsweise R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰, innerhalb einer Substanz unterschiedliche Bedeutungen annehmen.

[0014] Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den ORL1-Rezeptor, aber auch an andere Opioidrezeptoren.

[0015] Die Ausdrücke "C₁₋₈-Alkyl", "C₁₋₅-Alkyl" und "C₁₋₃-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen bzw. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen bzw. 1, 2 oder 3 C-Atomen, d.h. C₁₋₈-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle bzw. C₁₋₅-Alkanyle, C₂₋₅-Alkenyle und C₂₋₅-Alkinyle bzw. C₁₋₃-Alkanyle, C₂₋₃-Alkenyle und C₂₋₃-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-Dimethylethyl, 1,1-Dimethylpropyl, Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Heptyl, Heptenyl, Heptinyl, Octyl, Octenyl oder Octinyl umfaßt. Besonders bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

[0016] Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält. Besonders bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0017] Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-₂, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-₂, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-₂ und

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2^-$ zu verstehen.

[0018] Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung carbocyclische Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring, aber ohne Heteroatome in nur einem der Ringe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Phenanthrenyle, Fluoranthenyle, Fluorenyle, Indanyle und Tetralinyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Besonders vorteilhaft sind Phenyl- oder Naphthyl-Reste.

[0019] Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann.

[0020] Im Zusammenhang mit Definitionen von Substituenten bedeutet "Alkyl" "C₁₋₅-Alkyl", soweit "Alkyl" nicht näher spezifiziert ist.

[0021] Im Zusammenhang mit "Alkyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂, SH, OH, OCH₃, OC₂H₅, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Ggf. kann ein Substituent auch seinerseits substituiert sein; so umfaßt - C₂H₅ u.a. auch -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-OH. Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung ist es, wenn Alkyl oder Cycloalkyl substituiert sind mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂, vorzugsweise F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂. Ganz besonders bevorzugt ist es, wenn Alkyl oder Cycloalkyl substituiert sind mit OH, OCH₃ oder OC₂H₅.

[0022] In Bezug auf "Aryl" oder "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- vier- oder fünffache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂, OCH₃, OC₂H₅, CF₃; CH₃, C₂H₅, an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugt im Sinne dieser Erfindung ist es, wenn Aryl oder Heteroaryl substituiert sind mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂.

[0023] Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

[0024] Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert - als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoesäure, 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz, das Citrat und das Hemicitrat.

[0025] Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch -

insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoësäure, 2,4,6-Trimethylbenzoësäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

[0026] Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

[0027] Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

[0028] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,
worin

R¹ und R², unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R¹ und R² zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ stehen,

wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁵ für =O; H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R⁶ für H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

oder R⁵ und R⁶ gemeinsam (CH₂)_n mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN oder C₁₋₅-Alkyl ersetzt sein können;

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für

H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

wobei R¹³ H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R¹⁴ und R¹⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bilden,

wobei R¹⁶ H; C₁₋₅-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO₂ oder NR¹⁷ steht;

R¹⁷ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹²,

wobei R¹² H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

worin "Alkyl substituiert" oder "Cycloalkyl substituiert" Alkyl oder Cycloalkyl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet und

"Aryl substituiert" oder "Heteroaryl substituiert" Aryl oder Heteroaryl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet,

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

mit Ausnahme der Verbindung

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin.

[0029] Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass R¹ und R² unabhängig voneinander für H, C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder Phenyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen,

oder gemeinsam für einen Ring stehen und (CH₂)₃₋₆ bedeuten,
insbesondere

R¹ und R² unabhängig voneinander für H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, oder gemeinsam für -CH₂CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂CH₂- stehen, wobei vorzugsweise nur einer der Reste R¹ und R² H bedeutet.

[0030] Besonders bevorzugt stehen R¹ und R² unabhängig voneinander für H, CH₃ oder C₂H₅, wobei nicht beide Reste R¹ und R² für H stehen,

oder R¹ und R² bilden einen Ring und stehen für -CH₂CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

[0031] Ganz besonders bevorzugt stehen R¹ und R² für H oder CH₃, wobei R¹ und R² nicht gleichzeitig CH₃ bedeuten, insbesondere für CH₃.

[0032] Bevorzugt sind auch spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin R³ für Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, Allyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, steht, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OH, OCH₃ oder OC₂H₅.

insbesondere

R³ für Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, Allyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl

steht, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OH, OCH₃ oder OC₂H₅.

[0033] Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin R³ Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl bedeutet, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OCH₃, OH oder OC₂H₅, insbesondere mit OCH₃.

5 [0034] Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass der Rest R⁵ für H, CH₃, COOH, COOCH₃, oder CH₂OH steht.

[0035] Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexan-Derivate, worin R⁵ für H steht..

10 [0036] Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin R⁶ H; Methyl, Ethyl, CF₃, Benzyl oder Phenyl bedeuten kann, wobei der Benzyl- oder Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann .

[0037] Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexanderivate, worin R⁶ H bedeutet.

15 [0038] Bevorzugt sind weiterhin spirocyclische Cyclohexan-Derivate, worin R⁷R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H; C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ Thienyl, Pyrimidinyl, Pyridyl, N(CH₃)₂ oder NO₂ bedeuten vorzugsweise

einer der Reste R⁷R⁸, R⁹ und R¹⁰ für H; C₁₋₈-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ steht, während die übrigen Reste H sind,

oder

20 zwei der Reste R⁷R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ stehen, während die übrigen Reste H sind.

[0039] Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexanderivate, worin R⁷R⁸, R⁹ und R¹⁰ für H, F, OH, Cl oder OCH₃ stehen.

25 [0040] Verbindungen, bei denen X für O steht, sind ganz besonders bevorzugt. Weiterhin ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, X für NR¹⁷ steht.

[0041] Bevorzugt sind dabei spirocyclische Cyclohexan-Derivate, worin R¹⁷COR¹² und R¹²H; C₁₋₅-Alkyl; C₃₋₈-Cycloalkyl; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

30 insbesondere R¹²H; Benzyl, Phenethyl, Phenethenyl; jeweils unsubstituiert oder substituiert mit OCH₃; CH₃, 2,2-Dimethylpropyl oder Cyclopentyl bedeutet.

[0042] Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen aus der Gruppe:

35 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

40 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

45 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

50 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2,2,2-trifluoracetat

55 6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-

propantricarboxylat

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

5 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-cyclopentylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

10 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2,2)-dimethylpropancarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

15 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(3,4-dimethoxybenzylcarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

20 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

25 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-4-methoxybenzylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin

30 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

35 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-ethyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1, 1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

40 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin

45 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin

50 4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]

55 4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]

60 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

65 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

70 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)--spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

75 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

80 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

85 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

90 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

95 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

5 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin

10 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

15 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

20 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

25 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin

30 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

35 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-piperidin

40 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-piperidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

45 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

50 6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

55 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2-phenylethencarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat

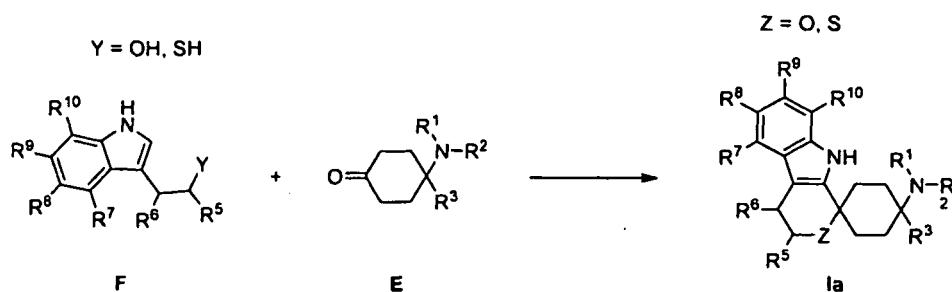
gegebenenfalls auch als Gemisch.

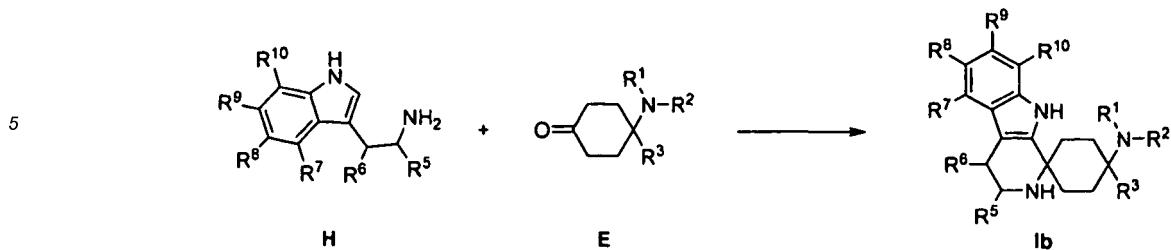
[0043] Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten ORL1-Rezeptor, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in einem Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

[0044] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßem spirocyclischen Cyclohexan-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäß spirocyclische Cyclohexan-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare

Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

- 5 [0045] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,001 bis 0,5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats appliziert.
- 10 [0046] In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.
- 15 [0047] Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.
- 20 [0048] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.
- 25 [0049] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, cardiovasculären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungs- aufnahme, Anorexie, Fettsucht, Ileokolitischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.
- 30 [0050] Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.
- 35 [0051] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.
- 40 [0052] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet ist dabei ein, Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, wobei ein Cyclohexanonderivat der allgemeinen Formel F mit einem Indolderivat der allgemeinen Formel E oder H umgesetzt wird.





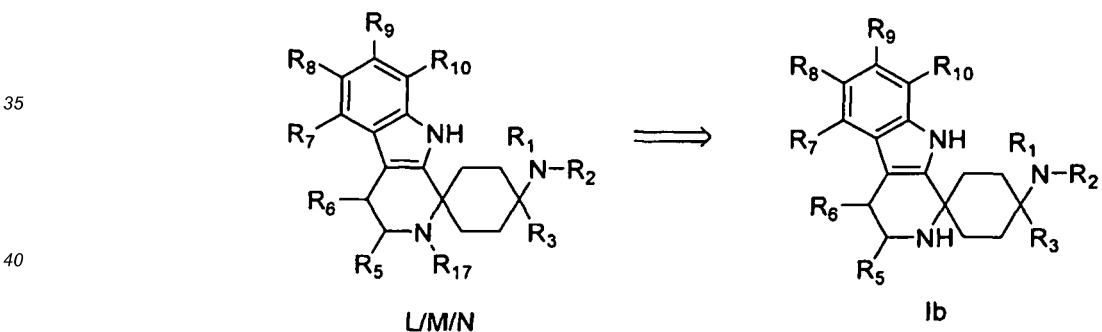
[0053] Tryptophole des Typs F ($Y = O$) können in Reaktionen von Typ der Oxa-Pictet-Spengler-, und Tryptamine des Typs H in Reaktionen von Typ der Pictet-Spengler-Reaktion, mit Ketonen unter Zugabe von mindestens einer geeigneten Reagens aus der Gruppe Säuren, Säureanhydride, Ester oder schwach sauer reagierende Salze oder Lewissäuren unter Bildung von Produkten der Formel I zur Reaktion gebracht werden. Für $X = SH$ erfolgt die Reaktion analog.

15 Bevorzugt kommt dabei mindestens ein Reagens aus der Gruppe Carbonsäuren, Phosphorsäuren oder Sulfonsäuren oder deren jeweiligen Anhydride, Carbonsäuretrialkylsilylester, sauer reagierende Salze, Mineralsäuren oder Lewissäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid, Indium(III)chlorid, Titanetrachlorid, Aluminium(III)chlorid, oder unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetallsalzes, vorzugsweise unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltriflates (Übergangsmetalltrifluormethansulfonats), besonders bevorzugt unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltrifluormethansulfonats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Scandium(III)trifluormethansulfonat, Ytterbium(III)trifluormethansulfonat und Indium(III) trifluormethansulfonat, ggf. unter Zusatz von Celite, mit festphasengebundenen Reaktanden oder Reagenzien, bei erhöhter oder erniedrigter Temperatur, mit oder ohne Mikrowelleneinstrahlung, ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise, chlorierten oder unchlorinierten, vorzugsweise aromatischen, Kohlenwasserstoffen, Acetonitril; in etherischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Diethylether oder THF; oder in Nitromethan, in geeigneten Fällen auch in Alkoholen oder Wasser, zum Einsatz.

20 Besonders bevorzugt werden dabei Pyridinium-para-Toluolsulfonat, Phosphorpentoxid in Gegenwart von Celite, Bortrifluorid-etherat, Trifluoressigsäure, Orthotitansäure-tetraisopropylester zusammen mit Trifluoressigsäure, Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Polyphosphatester, p-Toluolsulfonsäure, Salzsäure HCl-Gas, Schwefelsäure zusammen mit Acetatpuffer, Zinntetrachlorid, eingesetzt.

25

30



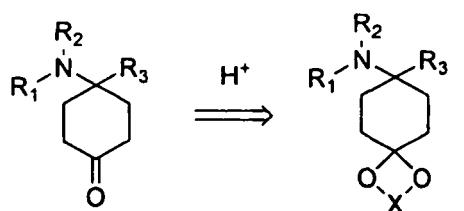
[0054] Sekundäre Amine des Typs I können nach dem Fachmann bekannten Verfahren zu Verbindungen des Typs L/M/N acyliert, sulfonyliert oder carbamoyliert werden. Bevorzugt werden diese Reaktionen bei erhöhter Temperatur, besonders bevorzugt unter Mikrowelleneinstrahlung, durchgeführt.

45 Eine solche, dem Fachmann bekannte Methode kann die Umsetzung mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid unter Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin, darstellen.

50 Synthese der Ketonbausteine

55 [0055]

5

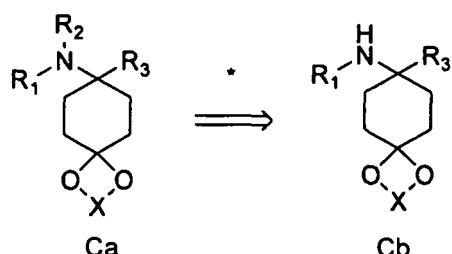
**C oder deren Salze mit Säuren D**

10

[0056] Verbindungen der Formel E können aus entsprechenden Acetalen C, oder aus deren Salzen D, nach dem Fachmann bekannten Methoden durch Entschützen mittels Säuren freigesetzt werden. Dabei ist X aus der Gruppe Alkyl, Alkyl/ Alkyldien/ mit Aryl oder Alkyl (gesättigt/ungesättigt) substituiertem Alkyldien ausgewählt

15

20



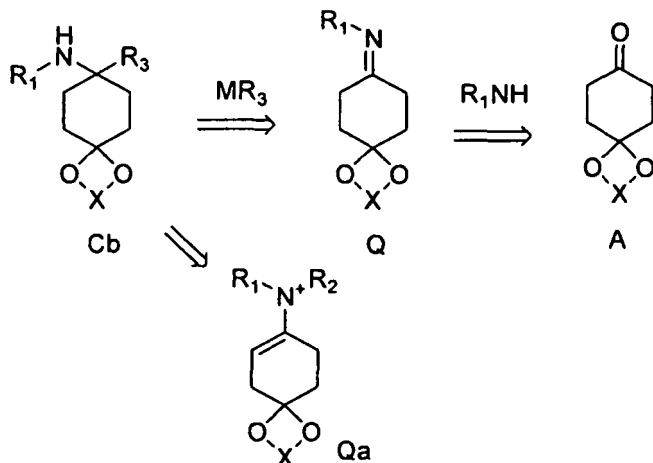
25

[0057] Aminoacetale Cb mit maximal einem Substituenten am Stickstoffatom können nach dem Fachmann bekannten Verfahren, z.B. durch reduktive Aminierung, in entsprechende Amino-acetale Ca mit einem oder zwei weiteren Substituenten am Stickstoff überführt werden.

30

35

40



45

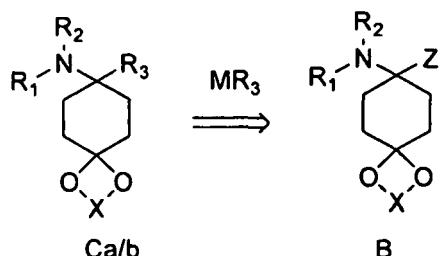
[0058] Aminoacetale Cb mit maximal einem Substituenten am Stickstoffatom können nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Iminen Q erhalten werden, vorzugsweise Organometallverbindungen in inerten Lösungsmitteln, besonders bevorzugt mit Grignardreagenzien oder Organolithiumverbindungen, bevorzugt in Ethern, bevorzugt bei Temperaturen von -100 bis Raumtemperatur.

50

[0059] Aminoacetale C mit zwei Substituenten am Stickstoffatom können auch nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Addition von Kohlenstoff-Nucleophilen an Salze von Enaminen Qa erhalten werden, vorzugsweise mit Organometallverbindungen in inerten Lösungsmitteln.

[0060] Die Herstellung von Iminen ist aus der Literatur bekannt.

55

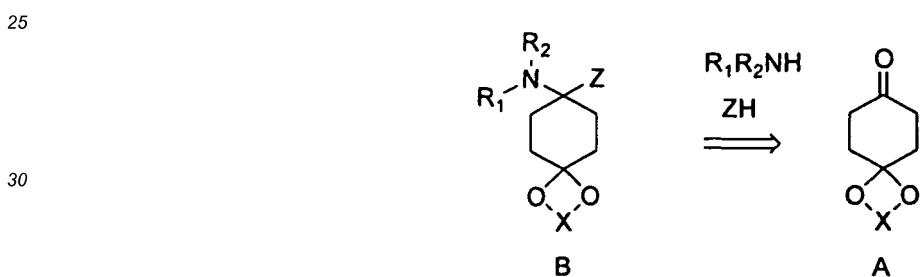


10 [0061] Acetale **C** können auch durch Substitution von geeigneten Abgangsgruppen **Z** in Strukturen der Formel **B** erhalten werden. Geeignete Abgangsgruppen sind bevorzugt Cyanogruppen; 1,2,3-Triazol-1-yl-Gruppen. Weitere geeignete Abgangsgruppen sind 1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl-Gruppen und Pyrazol-1-yl-Gruppen (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

15 Ein besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **C** ist die Umsetzung von Aminonitrilen **B** mit entsprechenden Organometallverbindungen, vorzugsweise Grignardverbindungen, vorzugsweise in Ethern, vorzugsweise bei Raumtemperatur. Die Organometallverbindungen sind entweder käuflich erhältlich oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

20 Ein weiterer besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **C** ist die Umsetzung von Aminotriazolen **B** mit entsprechenden Organometallverbindungen, vorzugsweise Grignardverbindungen, vorzugsweise in Ethern, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Organometallverbindungen sind entweder käuflich erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.



30 [0062] Strukturen der Formel **B** lassen sich durch Reaktion von Ketonen **A** mit Aminen und aciden Reaktanden Z-H herstellen. Geeignete Reaktanden Z-H sind z. B. Cyanwasserstoff, 1,2,3-Triazol, Benzotriazol oder Pyrazol.

[0063] Ein besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **B** ist die Umsetzung von Ketonen mit Metallcyaniden und dem entsprechenden Amin in Gegenwart von Säure, vorzugsweise in einem Alkohol, bei Temperaturen von - 40 bis 60 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur mit Alkalimetallcyaniden in Methanol.

40 Ein weiterer besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **B** ist die Umsetzung von Ketonen mit 1,2,3-Triazol und dem entsprechenden Amin unter wasserentziehenden Bedingungen, vorzugsweise unter Verwendung eines Wasserabscheidens bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösungsmittel oder unter Verwendung von Molsieb oder einem anderen Trockenmittel. Analog lassen sich **B** analoge Strukturen mit Benzotriazol- oder Pyrazol- statt Triazolgruppen einführen.

45 [0064] Verbindungen der allgemeinen Formeln F und H sind entweder kommerziell erhältlich, oder ihre Herstellung ist aus dem Stand der Technik bekannt oder in für den Fachmann offensichtlicher Weise aus dem Stand der Technik ableitbar. Insbesondere relevant sind hierfür die folgenden Zitate: Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5 - 8.

55 Untersuchungen zur Löslichkeit

[0065] Die Untersuchungen zur Löslichkeit wurden anhand von fünf erfindungsgemäßen Verbindungen und fünf Beispielverbindungen durchgeführt. Die Daten wurden anhand einer Serie von Verbindungen erhoben, die, abgesehen von

dem Rest an R³, große Gemeinsamkeiten aufweisen, damit Vergleichbarkeit gewährleistet ist.

Es zeigte sich, dass Verbindungen, die an R³ einen Alkylrest tragen, deutlich besser löslich sind als die Verbindungen, die an R³ einen Phenyl- oder Thienylrest tragen. Überraschenderweise bewirkt gerade diese Strukturvariation eine Erhöhung der Löslichkeit. Die Einführung einer OH-Gruppe an R⁸, eine typische Derivatisierung (Metabolisierung), die vom lebenden Organismus zur Erhöhung der Löslichkeit vorgenommen wird, um eine Verbindung über die Niere auszuscheiden, führte nicht zu einer vergleichbaren Erhöhung der Löslichkeit (Verbindungen V-4 und V-5).

Beispiele

- 10 [0066] Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.
 [0067] Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.
 [0068] Alle Temperaturen sind unkorrigiert.
 15 [0069] Die Angabe "Ether" bedeutet Diethylether, "EE" Ethylacetat und "DCM" Dichlormethan. Die Angabe "Äquivalente" bedeutet Stoffmengenäquivalente, "Smp." Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, "Zers." Zersetzung, "RT" Raumtemperatur, "abs." absolut (wasserfrei), "rac." racemisch, "konz." konzentriert, "min" Minuten, "h" Stunden, "d" Tage, "Vol.%" Volumenprozent, "m%" Massenprozent und "M" ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.
 [0070] Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.
 20 [0071] Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.
 [0072] Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

25 **Ketone**

Baustein B-1:

8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (B-1)

- 30 [0073] Zu einem Gemisch aus 4 N Salzsäure (50 ml) und Methanol (30 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wässrige Dimethylamin-Lösung (116 ml, 0.92 mol), Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal (30.0 g, 0.192 mol) und Kaliumcyanid (30.0 g, 0.46 mol) hinzugefügt. Die Mischung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach der Zugabe von Wasser (80 ml) mit Ether (4 x 100 ml) extrahiert. Nach dem Einengen der Lösung wurde der Rückstand in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Die organische Phase wurde eingeengt und das Ketal B-1 als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 38.9 g (96 %)

Schmelzpunkt: 86-88°C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.57 (2 H, m); 1.72 (2 H, m); 1.85 (2 H, m); 1.99 (2 H, m); 2.25 (6 H, s); 3.87 (4 H, m).

40 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 30.02; 31.32; 60.66; 63.77; 106.31; 118.40.

Baustein B-2:

8-(Ethylmethylamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril (B-2)

- 45 [0074] Zu einem Gemisch aus 4 N Salzsäure (15 ml, 60 mmol) und Methanol (10 ml) wurden unter Eiskühlung zuerst Ethylmethylamin (16.0 g, 23 ml, 262 mmol) und Wasser (10 ml), danach 1,4-Dioxaspiro[4.5]deca-8-on (9.40 g, 60 mmol) sowie Kaliumcyanid (9.20 g, 141 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (100 ml) zugegeben und die Lösung mit Diethylether (5 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 10.8 g (80 %), gelbes Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.50-1.59 (m, 2H); 1.68-1.77 (m, 2H); 1.89-1.95 (m, 2H); 1.98-2.06 (m, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.42-2.48 (m, 2H, überlagert vom DMSO-Signal); 3.87 (s, 4H).

55 **Baustein E-1:**

- [0075] Dieser Baustein wurde anstatt des gewünschten Zielproduktes erhalten. Es ist offensichtlich, dass D-1 auch gezielt aus Ethylmagnesiumbromid und B-1 hergestellt werden kann.

(8-Ethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin (D-1)

[0076] Eine Mischung von Ethylbromid (30.0 g, 0.3 mol) und 3-Brompyridin (16.0 g, 0.1 mol) wurde tropfenweise zu Magnesiumpulver (10.0 g) in Diethylether (50 ml) gegeben. Nach dem die Grignardbildung abgeschlossen war, wurde die graue Lösung bei 0 °C innerhalb von 15 min mit Aminonitril **B-1** (10.5 g, 47.6 mmol) in THF (80 ml) versetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit 20 %iger Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (100 ml) verdünnt, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase 2 x mit Et₂O (100 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit Wasser (50 ml) und NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 2-Butanon (200 ml) aufgenommen und bei 0 °C mit Me₃SiCl (10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Luftfeuchtigkeit 5 h gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Ausbeute: 6.8 g (64 %), hellbrauner Feststoff
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.94 (3 H, t); 1.51-1.60 (2 H, m); 1.77-1.86 (8 H, m); 2.64 (6 H, 2 s); 3.83-3.89 (4 H, m).

15 4-Dimethylamino-4-ethyl-cyclohexanon (E-1)

[0077] Das Hydrochlorid **D-1** (6.67 g, 0.026 mmol) wurde in 6N HCl (40 ml) gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und erneut dreimal mit Et₂O (100 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt.
Ausbeute: 4.16 g (92 %), braunes Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.81 (3 H, t); 1.43-1.50 (2 H, q); 1.67-1.89 (2 H, m); 1.83-1.89 (2 H, m); 1.99-2.06 (2 H, m); 2.22 (6 H, 2 s); 2.39-2.43 (4 H, m).
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 8.71; 21.99; 30.41; 36.17; 37.07; 38.66; 55.53; 210.57.

25 Baustein E-2:

Variante 1:

30 (8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (D-2)

[0078] 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril **B-1** (10.5 g, 50 mmol) wurde in THF (150 ml) unter Eiskühlung und Argon vorgelegt. Innerhalb von 15 min wurde 2M Butyl-magnesiumchlorid in THF (62.5 ml, 125 mmol) zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.
Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit 20 %-iger Ammoniumchlorid-Lösung (37 ml) und Wasser (50 ml) versetzt und mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser (1 x 50 ml) und gesättigte Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (2.05 g) wurde in Ethylmethylketon (75 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit ClSiMe₃ (9.5 ml, 75 mmol) versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.
Ausbeute: 3.1 g (22 %)
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3 H, t); 1.31 (4 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.75 (8 H, m); 2.64 (6 H, s); 3.87 (4 H, s); 9.87 (1 H, s).

Variante 1:

45 4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (E-2)

[0079] 8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid **D-2** (3.10 g, 11.1 mmol) wurde in H₂O (4.7 ml) und konz. HCl (7 ml) vorgelegt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Ether (1 x 15 ml) extrahiert, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan (3 x 20 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt.
Ausbeute: 1.96 g (89 %), Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (3 H, t); 1.23 (4 H, m); 1.40 (2 H, m); 1.68 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.31 (2 H, m); 2.22 (6 H, s); 2.42 (2 H, m).
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 13.91; 23.21; 26.06; 29.53; 31.07; 37.04; 38.88; 55.36; 210.37.

Variante 2:

(8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (D-2)

5 [0080] Zu einer Lösung von Aminonitril **B-1** (38,3 g, 0,182 mol) in abs. Tetrahydrofuran (420 ml) wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung langsam 2M n-Butylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (228 ml, 0,456 mol) unter Argon hinzugefügt. Dabei sollte die Reaktionstemperatur nicht über 10 °C steigen. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es entstand eine braune klare Lösung. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung (0 bis 10 °C) gesättigte Ammoniumchloridlösung (150 ml) zugetropft. Dabei entstand ein weißer Feststoff, der durch
10 Zugabe von Wasser (ungefähr 250 ml) gelöst wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether (4 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Es blieb ein gelbes Öl (44,5 g) zurück, das außer der gewünschten Butylverbindung noch das
15 Edukt Nitril enthielt. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylketon (275 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit CISiMe_3 (32 ml, 0,245 mol) versetzt und im offenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt. Das Hydrochlorid **D-2** wurde durch mehrmalige Filtration im Abstand von 2 h abgetrennt. Nach einer Reaktionszeit von 6-8 h konnte das Hydrochlorid **D-2** in einer Ausbeute von 82 % (41,8 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

Variante 2:

20 **4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (E-2)**

25 [0081] Das Hydrochlorid **D-2** (41,8 g, 0,15 mmol) wurde in Wasser (78 ml) gelöst und unter Röhren und Eiskühlung mit 37-proz. Salzsäure (100 ml, 1,2 mol) versetzt. Die klare Reaktionsmischung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 × 70 ml). Die organischen
25 Extrakte wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht (ungefähr 250 ml) und kräftig gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (3 × 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 70 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Keton **E-2** wurde als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 96 % (28,4 g) gewonnen. Die Ausbeute an Keton **E-2** -bezogen auf das in der ersten Stufe eingesetzte Ketal - betrug 75 %.
30

Baustein E-3:

1-Chlor-4-methoxy-butan

35 [0082] Natriumhydrid (24.0 g, 1.0 mol) und Iodmethan (142 g, 1.0 mol) wurden in abs. THF (350 ml) vorgelegt. Unter Argon und Eiskühlung wurde innerhalb von 1.5 h eine Lösung von 4-Chlorbutan-1-ol (54 g, 0.5 mol) in abs. THF (50 ml) zugetropft, dabei trat leichte Gasbildung auf. Der Ansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt.
Zu der Reaktionslösung wurde 20%-ige NH_4Cl -Lösung (130 ml) getropft. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Trockenmittel abfil-triert.
40 Die organische Phase wurde unter Normaldruck destilliert.
Siedepunkt: 150-162 °C
Ausbeute: 10.4 g (17 %)
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 1.93 (2 H, m); 3.23 (3 H; s); 3.44 (2 H, t); 3.66 (2 H, t).

45 **[8-(4-Methoxy-butyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin (C-3)**

50 [0083] Magnesium (1.62 g, 66.8 mmol) und I₂ in abs. Diethylether (25 ml) wurden unter Argonatmosphäre und zeitweiliger Erwärmung mit einer Lösung von 1-Chlor-4-methoxy-butan (8.19 g, 66.8 mmol) in abs. Ether (12 ml) versetzt. Die Mischung wurde 1 h unter Rückfluss gerührt, bis sich das Magnesium weitgehend aufgelöst hatte.
Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril **B-1** (10.5 g, 50.1 mmol) in abs. THF (40 ml) zugetropft. Dabei fiel ein zäher Niederschlag aus, zur besseren Durchmischung wurde weiteres abs. THF (20 ml) addiert. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit NH_4Cl -Lösung (20%-ig, 80 ml) und Wasser (100 ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert.
55 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (80 ml) und Wasser (80 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt.
Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie mit Chloroform/Methanol (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1) gereinigt.
Ausbeute: 6.44 g (59 %), gelbes Öl

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 19.81; 27.10; 29.26; 30.34; 35.79; 37.48; 57.76; 63.72; 64.07; 71.35; 106.46.

4-Dimethylamino-4-(4-methoxy-butyl)-cyclohexanon (E-3)

- 5 [0084] Das [8-(4-Methoxy-butyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin (**C-3**) (6.44 g, 23.7 mmol) wurde in Wasser (9.3 ml) gelöst, mit konz. HCl (14.6 ml) versetzt und bei Raumtemperatur 4 d gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether (2 x 50 ml) gewaschen. Anschließend wurde die Lösung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt.
 10 Ausbeute: 4.91 g (91 %), gelbes Öl
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 20.56; 29.75; 29.83; 30.98; 36.92; 37.06; 55.40; 57.73; 71.76; 210.39.

Baustein E-4:

15 1-Chlor-3-methoxy-propan

- [0085] 3-Methoxypropan-1-ol (47.1 g, 50 ml, 0.523 mol) wurde in Pyridin (41.3 g, 42.6 ml, 0.523 mol) gelöst, auf 10 °C abgekühlt und bei 10-30 °C unter kräftigem Röhren tropfenweise mit Thionylchlorid (93.3 g, 56.9 ml, 0.784 mol) versetzt. Dabei fiel ein fester Niederschlag aus, die Mischung wurde dann 3 h bei 65 °C nachgerührt.
 20 Der Ansatz wurde auf ein Gemisch aus Eis (130 g) und konz. HCl (26 ml) gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit K₂CO₃-Lösung gewaschen. Bei Zugabe des Trocknungsmittels K₂CO₃ war starke Gasbildung zu beobachten, daher wurde die Lösung über Nacht stehen gelassen. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und die organische Phase mit K₂CO₃-Lösung bis zur alkalischen Reaktion gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und bei Normaldruck destilliert.
 25 Siedepunkt: 113 °C
 Ausbeute: 41.2 g (72 %), farblose Flüssigkeit
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.93 (2 H, m); 3.23 (3 H, s); 3.44 (2 H, t); 3.66 (2 H, t).

30 [8-(3-Methoxy-propyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin (C-4)

- [0086] Magnesium (10.0 g, 92 mmol) und I₂ in abs. Diethylether (30 ml) wurden unter Argonatmosphäre und zeitweiliger Erwärmung tropfenweise mit einer Lösung von 1-Chlor-3-methoxy-propan (10.0 g, 92 mmol) in abs. Ether (15 ml) versetzt. Anschließend wurde der Ansatz unter Rückfluss 60 min nachgerührt, das Magnesium war danach nicht vollständig aufgelöst.
 Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril **B-1** (9.68 g, 46 mmol) in abs. THF (30 ml) zugetropft. Dabei fiel ein zäher Niederschlag aus, zur besseren Durchmischung wurden 100 ml abs. THF nachgegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit 20%-iger NH₄Cl-Lösung (100 ml) und Wasser (120 ml) versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether (3 x 120 ml) extrahiert.
 Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (120 ml) und Wasser (120 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Die Rohausbeute betrug 10.8 g braunes Öl.
 40 9.8 g Rohprodukt wurden durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1) gereinigt.
 Ausbeute: 8.11 g (75 %), gelbes Öl
 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.44 (8 H, m); 1.62 (4 H, m); 2.25 (6 H, s); 3.21 (3 H, s); 3.31 (2 H, m); 3.82 (4 H, s).
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23.99; 26.52; 28.87; 29.88; 36.97; 55.24; 57.67; 63.40; 72.62; 108.07.

4-Dimethylamino-4-(3-methoxy-propyl)-cyclohexanon (E-4)

- 50 [0087] Das Amin **C-4** (8.11 g, 31.5 mmol) wurde in Wasser (12 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit konz. HCl (19.5 ml) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether (2 x 75 ml) gewaschen. Anschließend wurde die Lösung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und mit Dichlormethan (3 x 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (75 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt.
 55 Ausbeute: 6.03 g (90 %), gelbes Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.44 (4 H, m); 1.68 (2 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.00 (1 H, m); 2.05 (1 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.41 (2 H, m); 3.22 (3 H, s); 3.28 (2 H, m).
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24.01; 26.34; 30.88; 36.15; 37.06; 55.26; 57.70; 72.55; 210.39.

Baustein E-5:**(8-Cyclohexyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin (C-5)**

5 [0088] Zu einer Lösung des Aminonitrils **B-1** (10.5 g, 50 mmol) in abs. THF (150 ml) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 2M Cyclohexyl-magnesiumchlorid-Lösung in Ether (62.5 ml, 125 mmol) bei 5-10 °C getropft und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung 20 %ige Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) zugegeben und mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.18 g (9 %), farbloses Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.05 (6 H, m); 1.43 (5 H; m); 1.61 (8 H, m), 2.35 (6 H, s); 3.86 (4 H, s).

15 4-Cyclohexyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (E-5)

20 [0089] (8-Cyclohexyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin (C-5) (1.18 g, 4.41 mmol) wurde mit 6N Salzsäure (7 ml) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Ether (2 x 10 ml) extrahiert, die wässrige Lösung unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt, die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 20 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (637 mg) wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 366 mg (37 %), farbloses Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.08 (5 H, m); 1.68 (8 H; m); 1.99 (4 H, m); 2.29 (2 H, s), 2.41 (6 H, s).

Baustein E-6:**(8-Cyclopentyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin (C-6)**

30 [0090] Zu einer Lösung des Aminonitrils **B-1** (10.5 g, 50 mmol) in abs. THF (150 ml) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 2M Cyclopentylmagnesiumbromid-Lösung in Ether (62.5 ml, 125 mmol) bei 5-10 °C getropft und anschließend bei Raumtemperatur 72 h gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung 20 %-ige Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) zugegeben und mit Ether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Da das gewünschte Produkt noch nicht sauber war, wurde eine weitere Säulen-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (40:1) durchgeführt.

Ausbeute: 692 mg (5 %), farbloses Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.23 (2 H, m); 1.46 (9 H; m); 1.69 (4 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.23 (6 H. s); 3.86 (4 H, s).

40 4-Cyclopentyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (E-6)

45 [0091] Das Ketal **C-6** (0.68 g, 2.68 mmol) wurde mit 6N Salzsäure (5 ml) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert, die wässrige Lösung unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt, mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 424 mg (76 %), farbloses Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.28 (2 H, m); 1.54 (8 H; m); 1.99 (4 H, m); 2.14 (1 H, m); 2.29 (6 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24.58; 28.13; 29.24; 36.07; 37.79 ; 42.97; 57.07; 210.67.

Baustein E-7:**(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethylmethyldamin (C-7)**

55 [0092] Zu einer 2 M Lösung von Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (20 ml, 40 mmol) wurde bei 0 °C unter Argon eine Lösung von **B-2** (3.50 g, 15.6 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) getropft und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (60 ml) versetzt, der pH-Wert mit Natronlauge auf 10 korrigiert und mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

4-Butyl-4-(ethylmethylamino)cyclohexanon (E-7)

- 5 [0093] Eine Lösung von C-7 (4.43 g, 17.3 mmol) in Aceton (15 ml) wurde zuerst mit Wasser (2.5 ml) und dann mit konzentrierter Salzsäure (2.5 ml) versetzt und über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 M Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt (pH 10), mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (200 g, 20 × 5.7 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (2:1) gereinigt.
 10 Ausbeute: 2.08 g (57 %), gelbes Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 1.20-1.29 (m, 4H); 1.38-1.42 (m, 2H); 1.63-1.71 (m, 2H); 1.92-2.00 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.36-2.47 (m, 4H).

Baustein E-8

- 15 **Benzylmethyl-[8-(4H-[1,2,3]triazin-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]amin**

- 20 [0094] Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-on (3.9 g, 25 mmol), N-Benzylmethylamin (3.32 g, 3.54 ml, 27.5 mmol) und 1,2,3-Triazol (2.07 g, 30 mmol) in Toluol (40 ml) wurde 8 h am Wasserabscheider (Dean-Stark) unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur direkt in weiter eingesetzt.

Benzyl-(8-butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)methylamin (D-8)

- 25 [0095] Zu einer 2 M Lösung von n-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (50 ml, 100 mmol) wurde bei 0 °C unter einem Argonstrom die Reaktionslösung von Benzylmethyl-[8-(4H-[1,2,3]triazin-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]amin (20 ml, ca. 25 mmol) getropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt und anschließend in gesättigte Ammoniumchloridlösung (60 ml) gegossen. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige mit Diethylether (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan aufgenommen, die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert, das Filtrat erneut i. Vak. eingeengt und der Rückstand (6.31 g) durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7.6 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) gereinigt. Ausbeute: 3.4 g (43 % über zwei Stufen), farbloses Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.90 (t, 3H, J = 6.8 Hz); 1.18-1.33 (m, 4H); 1.36-1.47 (m, 4H); 1.51-1.59 (m, 2H); 1.70-1.93 (m, 4H); 2.03 (3 H, s); 3.57 (s, 2H); 3.85 (s, 4H); 7.15-7.25 (m, 1 H); 7.27-7.36 (m, 4 H).

- 35 **4-(Benzylmethylamino)-4-butylcyclohexanon (E-8)**

- 40 [0096] Eine Lösung von D-8 (3.40 g, 10.7 mmol) in Aceton (70 ml) wurde mit Wasser (10 ml) und 37 % Salzsäure (14.1 ml) versetzt und 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Gemisch wurde anschließend langsam gesättigte Kaliumcarbonatlösung getropft, bis pH 10 erreicht war. Das Gemisch wurde mit Diethylether (4 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.
 Ausbeute: 2.3 g (74 %), gelbfliches Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (t, 3H, J = 6.74 Hz); 1.20-1.37 (m, 5H); 1.48-1.59 (m, 2H); 1.78 (dt, 2H, J = 13.7 und 5.5 Hz); 2.00-2.17 (m, 4H); 2.09 (s, 3H); 2.50-2.60 (m, 1H); 3.66 (s, 2H); 7.12-7.26 (m, 1 H); 7.26-7.38 (m, 4H).

- 45 **Baustein E-9:**

1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)-(4-methoxybenzyl)amin

- 50 [0097] Zu einer Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (10.0 g, 64 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurden Molsieb 4 Å (20 g) und 4-Methoxybenzylamin (11.8 g, 83 mmol) gegeben. Die Suspension wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann filtriert und das Filtrat ohne weitere Aufarbeitung in die nächste Stufe eingesetzt eingesetzt.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.81 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 1.89 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.50 (t, J = 6.3 Hz, 4H); 3.74 (s, 3H); 3.95 (s, 4H); 4.45 (s, 2H); 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H).
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 25.0; 34.0; 34.8; 36.2; 53.8; 55.1; 64.3; 108.3; 113.7; 128.0; 128.6; 158.2; 171.2.

- 55 **(8-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-(4-methoxybenzyl)amin (C-9)**

- [0098] Zur Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)-(4-methoxybenzyl)amin (17.6 g, 64 mmol) in Dichlormethan

(120 ml) wurde eine 1 M Lösung von Allylmagnesiumbromid (100 ml, 100 mmol) in Diethylether getropft und das Reaktionsgemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung unter Eiskühlung auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (400 g, 20×7.6 cm) mit Chloroform / Methanol (10:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 10.8 g (53 %), braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.30 (br s, 1H); 1.42 (t, $J = 11.5$ Hz, 4H); 1.51-1.64 (m, 2H); 1.72-1.86 (m, 2H); 2.18 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); 3.51 (s, 2H); 3.72 (s, 3H), 3.83 (s, 4H); 4.99-5.16 (m, 2H); 5.76-5.93 (m, 1 H); 6.82-6.89 (m, 2H); 7.24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): 29.9; 32.1; 41.8; 44.3; 52.6; 54.9; 63.4; 108.3; 113.4; 117.2; 128.9; 133.6; 134.8; 157.9.

4-Allyl-4-(4-methoxybenzylamino)cyclohexanon (E-9)

[0099] Zu einer Lösung von (8-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-(4-methoxybenzyl)amin (**C-9**) (1.0 g, 3.15 mmol) in Aceton (10 ml) und Wasser (0.5 L) wurde konzentrierte Salzsäure (0.5 ml) gegeben und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 864 mg (100 %), braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.64 (dt, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 2H); 1.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H); 2.04 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H); 2.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); 2.45-2.63 (m, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.72 (s, 3H); 5.12 (dd, $J = 13.1, 11.2$ Hz, 2H); 5.90 (dt, $J = 17.1, 7.3$ Hz, 1 H); 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). Das NH-Signal konnte nicht identifiziert werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): -3.1; -0.9; 4.4; 7.4; 15.7; 17.9; 76.4; 80.5; 92.1; 96.4; 97.5; 120.9; 174.1.

Baustein E-10:

Phenyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin

[0100] In Analogie zur Synthese des Ketons **E-13** wurde das entsprechende N-Phenylsubstituierte Keton **E-10** synthetisiert. In Analogie zur Synthese von Benzyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin (vgl. Baustein **E-13**) wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on quantitativ unter Wasserabspaltung mit Anilin zum Imin Phenyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin umgesetzt.

(8-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-penyl-amin (C-10)

[0101] Bei der anschließenden Reaktion von Phenyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin mit Allylmagnesiumbromid (in Analogie zu **C-13**) konnte das gewünschte (8-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-penyl-amin (**C-10**) in guter Ausbeute isoliert werden.

4-Allyl-4-phenylaminocyclohexanon (E-10)

[0102] Zu einer Lösung von **C-10** (333 mg, 1.22 mmol) in Aceton (10 ml) und Wasser (0.5 ml) wurde konzentrierte Salzsäure (0.5 ml) gegeben und das Gemisch 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) versetzt und mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 285 mg (100 %), farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 76-78 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.78 (dt, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 2H); 2.06-2.29 (m, 4H); 2.49 (m, 4H); 5.00 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 2H); 5.30 (s, 1 H); 5.65-5.87 (m, 1H); 6.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H); 6.82 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7.07 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): 34.5; 36.3; 41.0; 53.8; 115.3; 116.4; 117.5; 128.7; 134.3; 147.2; 210.4.

Baustein E-11:

Variante 1:

(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)phenylimin

[0103] Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]deca-8-on (5.46 g, 35 mmol) und Anilin (3.35 g, 3.28 ml, 36 mmol) in Toluol

(100 ml) wurde 15 h am Wasserabscheider, der zusätzlich mit wasserfreiem Natriumsulfat (2 g) beschickt war, erhitzt. Zur Umsatzkontrolle wurde eine Probe entnommen, i. Vak. eingeengt und sofort ein ^1H -NMR-Spektrum in DMSO gemessen.

Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionslösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst.

^1H -NMR (DMSO-d₆): 1.70 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 1.86-1.94 (m, 2H); 2.21 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.35 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 3.91-3.94 (m, 4H); 6.67-6.71 (m, 2H); 6.96-7.04 (m, 1 H); 7.24-7.31 (m, 2H).

Variante 2:

(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)phenylimin

[0104] Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (6.20 g, 39.6 mmol) in Dichlormethan (65 ml) wurde mit Molsieb 4 Å (12.5 g) und Anilin (3.80 g, 3.73 ml, 40.8 mmol) versetzt und über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Umsatzkontrolle wurde eine Probe entnommen, i. Vak. eingeengt und sofort ein ^1H -NMR-Spektrum in CDCl₃ aufgenommen. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt.

^1H -NMR (CDCl₃): 1.76 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 1.93-2.05 (m, 2H); 2.35 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.64 (t, 2H, J = 6.6 Hz); 3.96-4.02 (m, 4H); 6.71 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 7.05 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 7.29 (t, 2H, J = 7.9 Hz).

Variante 1:

(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)phenylamin (C-11) und 4-Butyl-4-phenyl-aminocyclohexanon (E-11)

[0105] Zu einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (27 ml, 42 mmol) wurde bei 0 °C unter Argon eine Lösung von (1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)phenylimin (17 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit Wasser (40 ml) versetzt und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden i. Vak. eingeengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (100 g, 20 × 4.0 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) und 1 % Triethylamin gereinigt.

C-11:

Ausbeute: 645 mg (13 %), braunes Öl

^1H -NMR (DMSO-d₆): 0.78 (t, 3H, J = 6.8 Hz); 1.17-1.22 (m, 4H); 1.42-1.71 (m, 8H); 1.94-2.03 (m, 2H); 3.83 (s, 4H); 4.93 (s, 1 H); 6.49 (t, 1 H, J = 7.3 Hz); 6.71 (d, 2H, J = 8.0 Hz); 7.01 (t, 2H, J = 7.8 Hz).

E-11:

Ausbeute: 1.01 g (24 %), braunes Öl

^1H -NMR (DMSO-d₆): 0.78 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 1.12-1.30 (m, 4H); 1.57-1.87 (m, 4H); 2.04-2.15 (m, 2H); 2.19-2.31 (m, 2H); 2.40-2.60 (m, 2H, überlagert vom DMSO-Signal); 5.25 (s, 1 H); 6.55 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 6.77 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 7.00-7.09 (m, 2H).

[0106] Darüber hinaus wurde noch ein Gemisch von **C-11** und **E-11** (816 mg, ca. 20 %) erhalten.

Variante 2:

(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)phenylamin (C-11)

[0107] Zu einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (63 ml, 98 mmol) wurde bei 0 °C unter Argon eine Lösung von (1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)phenylimin (39.6 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung unter Eiskühlung mit Wasser (40 ml) versetzt und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (100 g, 20 × 4.0 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) und 1 % Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 2.83 g (25 %), braunes Öl

4-Butyl-4-phenylaminocyclohexanon (E-11)

[0108] Eine Lösung von **C-11** (645 mg, 2.23 mmol) in Aceton (15 ml) wurde mit Wasser (2.5 ml) und konzentrierter Salzsäure (2.5 ml) versetzt und über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reakti-

onsgemisch mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch (pH 10) gestellt, mit Diethylether (3×30 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 547 mg (100 %); braunes Öl

⁵ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.78 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); 1.16-1.26 (m, 4H); 1.65-1.78 (m, 4H); 2.04-2.13 (m, 2H); 2.21-2.29 (m, 2H); 2.42-2.58 (2H, überlagert vom DMSO-Signal); 5.25 (s, 1H); 6.55 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz); 6.77 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz); 7.03 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz); 7.07 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz).

Baustein E-12:

¹⁰ **4-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)morpholin (C-12)**

¹⁵ [0109] In einem ausgeheizten Kolben wurde eine Lösung von Morpholin (4.79 g, 4.8 ml, 55 mmol), 1,4-Dioxaspiro [4.5]dec-8-on (7.8 g, 50 mmol) und 1,2,3-Triazol (4.14 g, 60 mmol) in Toluol (50 ml) 7 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde unter Argon zur auf 0 °C abgekühlten Lösung eine 2 M Lösung von n-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (100 ml, 200 mmol) so getropft, dass die Innentemperatur unter 30 °C blieb. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach unter Eis-Wasser-Kühlung zu 20 % Ammoniumchlorid-Lösung (120 ml) getropft. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (7.67 g) wurde durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7.5 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.86 g (27 %), farbloses Öl

²⁰ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); 1.14-1.73 (m, 12H); 1.88 (dt, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 2H); 2.44-2.61 (m, 4H); 3.56-3.73 (m, 4H); 3.93 (m, 4H).

²⁵ **4-Butyl-4-morpholin-4-ylcyclohexanon (E-12)**

³⁰ [0110] Zu einer Lösung von C-12 (3.40 g, 12 mmol) in Aceton (20 ml) wurde 6 M Salzsäure (5 ml) gegeben. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung mit weiterer 6 M Salzsäure (2.5 ml) versetzt, weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 25 % Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch (pH~10) gestellt und mit Diethylether (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (2.7 g) wurde durch Flashchromatographie (200 g, 20 × 5.6 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:4) gereinigt.

Ausbeute: 2.18 g (76 %), farbloses Öl

³⁵ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.90 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); 1.09- 2.23 (m, 12 H); 2.55 (dd, 2 H, $J = 14.3, 5.8$ Hz); 2.59-2.65 (m, 4 H); 3.67-3.73 (m, 4 H).

Baustein E-13:

Benzyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin

⁴⁰ [0111] Zu einer Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (10.0 g, 64 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurden Molsieb 4 Å (20 g) und Benzylamin (8.90 g, 83 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde anschließend filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 15.6 g (99 %), gelbfleckiges Öl

⁴⁵ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); 1.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); 2.53 (s, 4H); 3.98 (s, 4H); 4.54 (s, 2H); 7.25 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 25.6; 34.2; 34.9; 36.3; 54.6; 64.4; 108.0; 126.6; 127.9; 128.4; 140.2; 171.7.

(8-Allyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-benzyl-amin (C-13)

⁵⁰ [0112] Zu einer Lösung von Benzyl-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yliden)amin (15.6 g, 63.7 mmol) in Dichlormethan (120 ml) wurde eine 1 M Lösung von Allylmagnesiumbromid (127 ml, 127 mmol) getropft und das Reaktionsgemisch 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde anschließend unter Eiskühlung vorsichtig auf gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) gegossen und mit Dichlormethan (3×40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7.6 cm) mit Chloroform / Methanol (10 : 0.2) gereinigt.

Ausbeute: 5.92 g (32 %), braunes Öl

⁵⁵ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): 1.25-1.52 (m, 4H); 1.53-1.66 (m, 2H); 1.74-1.87 (m, 2H); 2.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H); 3.59 (s, 2H); 3.83 (s, 4H); 4.89-5.19 (m, 2H); 5.86 (tdd, $J = 14.9, 10.4, 7.3$ Hz, 1H); 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H); 7.20-7.35 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO): 29.9; 32.0; 41.9; 44.9; 52.7; 63.4; 63.4; 108.3; 117.2; 126.3; 127.8; 127.9; 134.8; 141.8.

4-Allyl-4-benzylaminocyclohexanon (E-13)

- [0113] Zu einer Lösung von C-13 (500 mg, 1.74 mmol) in Aceton (20 ml) und Wasser (2 ml) wurde konzentrierte Salzsäure (2 ml) gegeben und das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt (40 ml) und mit Ethylacetat (3 × 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Ausbeute: 423 mg (100 %), braunes Öl
¹H-NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO): 1.64 (dt, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 2H); 1.75-1.97 (m, 2H); 2.04 (dd, *J* = 14.8, 3.4 Hz, 2H); 2.31 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.46-2.65 (m, 2H); 3.68 (s, 2H); 5.03-5.20 (m, 2H); 5.81-6.00 (m, 1 H); 7.14-7.26 (m, 1H); 7.26-7.35 (m, 2H); 7.39 (m, 2H). Das NH-Signal konnte nicht identifiziert werden.
¹³C-NMR (100.4 MHz, *d*₆-DMSO): 33.8; 36.4; 41.4; 45.0; 52.8; 117.2; 117.5; 126.4; 127.9; 134.5; 141.5; 211.1.

15 Baustein E-14:

1-(8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-1*H*-[1,2,3]triazol

- [0114] Zu einer Lösung von 1,4 Dioxaspiro[4,5]decan-8 on (3.9 g, 25 mmol) in Toluol (40 ml) wurden Pyrrolidin (1.95 g, 2.29 ml, 27.5 mmol), 1,2,3-Triazol (2.07 g, 30 mmol) und Molsieb 4 Å (7.14 g) gegeben. Das Gemisch wurde 7 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wurde die Lösung dekantiert und sofort weiter umgesetzt.

1-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)pyrrolidin (C-14)

- [0115] Zu einer 2 M Lösung von n-Butylmagnesiumchlorid (25 ml, 50 mmol) in Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung und Argon die Reaktionslösung soeben hergestellten Triazol Derivates (ca. 6.9 g, 25 mmol) in Toluol (38 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in gesättigte Ammoniumchloridlösung (60 ml) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand (12 g) durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7.6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.
Ausbeute: 2.70 g (40 % über zwei Stufen), braunes Öl (C-14)
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); 1.12-1.29 (m, 4H); 1.30-1.45 (m, 4H); 1.46-1.60 (m, 4H); 1.61-1.75 (m, 6H); 1.93 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz); 2.36 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 2.58 (br s, 2H), 3.83 (s, 4H).

35 4-Butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon (E-14)

- [0116] Eine Lösung von C-14 (2.70 g, 10.1 mmol) in Aceton (100 ml) wurde mit Wasser (10.0 ml) und 37 % Salzsäure (14.0 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zum Gemisch wurde anschließend langsam 4 M Na-tronlauge getropft, bis pH 10 erreicht war. Das Gemisch wurde mit Diethylether (4 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (2.6 g) wurde durch Flashchromatographie (260 g, 30 × 5.6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.
Ausbeute: 1.06 g (47 %), braunes Öl (E-14)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz); 1.14-1.34 (m, 4H); 1.40-1.50 (m, 2H); 1.62-1.88 (m, 8H); 2.04 (dt, 2H, *J* = 15.0, 3.9 Hz); 2.42 (ddd, 2H, *J* = 6.3, 11.8, 15.5 Hz); 2.63 (t, 4H, *J* = 6.0 Hz).

45 Baustein E-15:

4-(8-[1,2,3]Triazol-1-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)piperidin

- [0117] In einem ausgeheizten Kolben wurde eine Lösung von Piperidin (1.87 g, 2.17 ml, 22 mmol), 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-on (3.12 g, 20 mmol) und 1,2,3-Triazol (1.66 g, 24 mmol) in Toluol (20 ml) mit Molsieb 4 Å versetzt und 7 h bei 104 °C unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde diese Lösung vom Molsieb abdekantiert. Das Molsieb wurde mit Toluol gewaschen und abfiltriert. Die vereinigten flüssigen Phasen wurden als 0.6 M Lösung weiter umgesetzt.

55 4-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)piperidin (C-15)

- [0118] In einem ausgeheizten Kolben wurde eine 2 M Lösung von n-Butylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (22 ml, 44 mmol) unter Argon bei 0 °C mit einer 0.6 M Lösung des soeben hergestellten Triazol Derivats in Toluol (18 ml,

11 mmol) innerhalb von 1 h tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach unter Eis-Wasser-Kühlung zu 20 % Ammoniumchlorid-Lösung (24 ml) getropft. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (4 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (30 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (1.9 g) wurde durch Flashchromatographie (100 g, 22 × 4 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (33 %), farbloses Öl (**C-15**)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.09-1.52 (m, 16H); 1.60-1.79 (m, 4H); 2.44 (br s, 4H), 3.82 (s, 4H).

4-Butyl-4-piperidin-4-ylcyclohexanon (**E-15**)

[0119] Zu einer Lösung von **C-15** (1.0 g, 3.6 mmol) in Aceton (15 ml) wurde 6 M Salzsäure (5 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 6 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 25 % Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch (pH~9) gestellt und mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 860 mg (100 %), farbloses Öl (**E-15**)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.06-1.54 (m, 14H); 1.54-1.74 (m, 3H); 1.88-2.07 (m, 4H); 2.21-2.46 (m, 3H).

Baustein E-16:

1-Methyl-4-(8-[1,2,3]triazol-1-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)piperazin

[0120] In einem ausgeheizten Kolben wurde eine Lösung von *N*-Methylpiperazin (2.60 g, 2.88 ml, 26 mmol), 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (3.90 g, 25 mmol) und 1,2,3-Triazol (1.87 g, 27 mmol) in Toluol (25 ml) 6 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde die Reaktionslösung in einen verschließbaren Messzylinder überführt und das Rohprodukt weiter in eingesetzt.

1-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-4-methylpiperazin (**C-16**)

[0121] Zu einer Lösung des soeben hergestellten Triazolderivats (12.5 mmol) in Toluol (12 ml) wurde unter Argon eine 2 M n-Butylmagnesiumchlorid-Lösung in Tetrahydrofuran (15 ml, 30 mmol) so getropft, dass die Innentemperatur unter 24 °C blieb. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0 °C gekühlt und zu einer 20 % Ammoniumchloridlösung (50 ml) getropft, die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (70 ml) und Wasser (70 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

[0122] Das Rohprodukt **C-16** (3.57 g) wurde weiter umgesetzt.

4-Butyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclohexanon (**E-16**)

[0123] Eine Lösung von **C-16** (3.57 g, 12.0 mmol) in Aceton (15 ml) wurde zuerst mit Wasser (2.5 ml) und dann mit konzentrierter Salzsäure (2.5 ml) versetzt und über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 M Kaliumcarbonatlösung alkalisch (pH 10) gestellt, mit Diethylether (3 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (200 g, 20 × 5.7 cm) mit Methanol gereinigt.

Ausbeute: 2.04 g (67 %), gelbes Öl (**E-16**)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 7.0 Hz); 1.16-1.28 (m, 4H); 1.37-1.43 (m, 2H); 1.66 (dt, 2H, J = 13.5, 4.5 Hz); 1.90-2.02 (m, 4H); 2.15 (s, 3H); 2.28-2.43 (m, 6H); 2.53-2.57 (m, 4H).

¹³C-NMR: 13.9; 23.2; 26.3; 31.0 (2C); 31.9; 36.1 (2C); 44.0 (2C); 45.7; 55.5; 55.8; 210.4.

Baustein E-17:

8-(Cyclopentylmethyl)-N,N-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amin

[0124] Zu einer Mischung von Magnesium (3.64 g, 150 mmol) in abs. Ether (30 mL) wurde unter Argon eine Lösung von Iodmethylcyclopentan (31.5 g, 150 mmol) in abs. Ether (150 mL) so zugetropft, dass der Ether leicht siedete. Anschließend wurde die Reaktionslösung 30 min unter Rückfluss gekocht, auf RT abgekühlt und mit einer Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril **B-1** (10.5 g, 50 mmol) in abs. THF (100 mL) tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung begann zu Sieden und ein weißer Feststoff fiel aus. Es wurde 6 h unter Rückfluss gekocht

und anschließend bei RT über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung 20 %-ige NH₄Cl-Lösung (200 mL) zugegeben und mit Ether (3 x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit EE/EtOH (20:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 13.4 g (100 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (2 H, m); 1.37 (4 H, m); 1.45-1.78 (17 H, m); 2.13 (6 H, s); 3.62 (4 H, s).

4-Cyclopentylmethyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (E-17)

10 [0125] (8-Cyclopentylmethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin (13.4 g, 50 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit 5%-iger Schwefelsäure (600 mL) versetzt und 3 d bei RT gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Ether (2 x 50 mL) extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase unter Eisbadkühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. zur Trockene eingeengt.

15 Ausbeute: 8.46 g (76 %), farblose Kristalle.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.04 (2 H, m); 1.48 (6 H, m); 1.83 (5 H, m); 1.93 (4 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.44 (2 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24.7; 31.7; 34.6; 35.4; 36.1; 36.2; 36.9; 55.9; 210.4.

Indolbausteine - F & H

20 Baustein F-1:

[0126] Tryptophol (F-1) (CAS.: 526-55-6), kommerziell erhältlich

25 Baustein F-2:

(5-Fluor-3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl)essigsäure-ethylester¹

30 [0127] 5-Fluorisatin (10 mmol) wurde in einem Gemisch aus Ethanol/Pyridin/Essigsäure (50 ml, 15 : 5 : 2) gelöst, mit Ethyl-kaliummalonat (1,87 g, 11 mmol) versetzt und für 14h zum Rückfluß erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels DC (Eluent: Ethylacetat/Hexan 1:1) kontrolliert. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (50 ml) ausgeschüttelt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (je 30 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit 2N HCl (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum auf 20 ml eingeengt. Zu der Lösung wurde solange Hexan zugegeben, bis Kristallisation des gewünschten Produktes einsetzte. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde der Ansatz 12 h auf 10 °C gekühlt. Der Feststoff wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 89%

35 ¹ S. J. Garden, R. B. da Silva, A. C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412 (speziell Seite 8406).

40 2-(5-Fluoro-1 H-indol-3-yl)ethanol (F-2)²

45 [0128] Das soeben erhaltene Aldolprodukt (10 mmol) wurde unter Ar-Atmosphäre in absolutem THF (20 ml) gelöst. Der Ansatz wurde anschließend unter Wasserbadkühlung mit BH₃×THF (40 ml, 1 M Lösung, 40 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur für 14h gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung zu einer Mischung aus Ethylacetat (50 ml) und H₂O (50 ml) gegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (je 30 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Ethylacetat filtriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Produkt (F-2) lag in den meisten Fällen als ausreichend reines Öl vor und kristallisierte spontan. Gegebenenfalls wurde eine säulenchromatische Reinigung an Kieselgel durchgeführt. Ausbeute 50 95%

50 ² S. J. Garden, R. B. da Silva, A. C. Pinto, Tetrahedron 2002, 58, 8399-8412

Baustein F-3:

55 3-(2-Hydroxy-ethyl)-1H-indol (F-3)

[0129] LiAlH₄ (1.99 g, 52.3 mmol) wurde in abs. THF (60 mL) unter Argon vorgelegt und (5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-essigsäure (5.00 g, 26.2 mmol) in abs. THF (100 mL) innerhalb von 30 min zugegeben. Der Ansatz wurde 3 h unter

Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung wurde unter Eiskühlung zu dem Ansatz THF (10 mL) und H₂O (4 mL) gegeben und 30 min nachgerührt. Der Ansatz wurde über Celite filtriert, mit Dichlormethan (150 mL) nachgespült und das Filtrat i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 2.17 g (47 %)

- 5 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.74 (2 H, m); 3.60 (3 H, m); 6.58 (1 H, m); 6.78 (1 H, s); 6.99 (1 H, s); 7.08 (1 H, d); 10.5 (1 H, bs).
[0130] Beispiel AA-1:

4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

- 10 [0131] Tryptophol F-1 (484 mg, 3.00 mmol) und Keton E-1 (507 mg, 3.00 mmol) wurden in Dichlormethan (25 ml) gelöst und mit Methansulfonsäure (316 mg, 3.30 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden erneut Methansulfonsäure (316 mg, 3.30 mmol) hinzugegeben und weitere 3 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 N NaOH alkalisch gestellt, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (15 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens unter verminderterem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit CHCl₃/EtOH (10:1) gereinigt. Ausbeute: 672 mg (72 %); weißer Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.85 (3 H, t); 1.23-1.75 (8 H, br. m); 2.14 (2 H, br. m); 2.28 (6 H, br. s); 2.01 (6 H, s); 2.66 (2 H, t); 3.89 (2 H, t); 6.93 (1 H, t); 7.01 (1 H, t); 7.29-7.37 (2 H, 2 d); 10.80 (br, 1 H).

- 15 [0132] Die Bildung des entsprechenden Citrats erfolgte mit dem soeben hergestellten Spiroether (0.66 g, 2.11 mmol) in heißem EtOH (10 ml) und Citronensäure (405 mg, 2.11 mmol) gelöst in heißem EtOH (2 ml). Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff AA-1 wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 889 mg (82 %), weißer Feststoff (AA-1)

Schmelzpunkt: 240-242 °C

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (3 H, t); 1.53 (2 H, m); 1.62 (4 H, br. t); 1.67 (2 H, br. t); 2.12 (2 H, br. t); 2.55 (6 H, s); 2.57-2.70 (4 H, m); 3.90 (2 H, t); 6.97 (1 H, t); 7.05 (1 H, t); 7.35-7.39 (2 H, 2 d); 10.73 (1 H, br).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 8.86; 22.15; 23.47; 25.22; 37.17; 44.19; 59.08; 71.23; 72.07; 99.65; 105.28; 111.35; 117.62; 118.39; 120.65; 126.38; 135.61; 139.04; 171.84.

30 Beispiel AA-2:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

- 35 [0133] 4-Dimethylamino-4-ethyl-cyclohexanon E-1 (600 mg, 3.55 mmol) und 5-Fluor-tryptophol F-2 (852 mg, 3.55 mmol) wurden unter Argon in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) vorgelegt und anschließend mit Methansulfonsäure (250 µL, 3.89 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt, bis zur alkalischen Reaktion mit 1 N NaOH versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 20 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1, 4:1, 1:1+1% TEA) gereinigt.

- 40 [0134] Das dabei erhaltene, unpolarere Cyclisierungsprodukt (164 mg, 0.496 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst und die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (90 mg, 0.496 mmol) addiert. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der ausgefallene Niederschlag AA-2 abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 124 mg (7 %) (AA-2)

Schmelzpunkt: 233-236 °C

- 45 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (3 H, t); 1.47 (2 H, m); 1.53-1.87 (8 H, m); 2.05 (2 H, t); 2.48 (6 H, m); 2.60 (4 H, m); 3.91 ((2 H, t); 6.83 (1 H, m); 7.12 (1 H, m); 7.35 (1 H, m); 10.74 (1 H, s).

Beispiel AA-3:

- 50 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

- 55 [0135] Tryptamin H-1 (528 mg, 3.30 mmol) und Keton E-1 (507 mg, 3.30 mmol) wurden in Methanol (15 ml) gelöst und über Nacht gerührt. Das Methanol wurde unter verminderterem Druck entfernt, der Rückstand in Dichlorethan (15 ml) aufgenommen und mit Trifluoressigsäure (494 mg, 3.30 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 N NaOH alkalisch gestellt, die org. Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (15 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens unter verminderterem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch mit CHCl₃/MeOH (1:4) gereinigt.

Ausbeute: 265 mg (26 %), weißer Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.85 (3 H, t); 1.32-1.48 (6 H, br. m); 1.82 (2 H, br. t); 2.11 (2 H, br. t); 2.25 (6 H, s); 2.53 (2 H, t); 2.96 (2 H, t); 6.78 (2 H, dt); 6.95 (1 H, dt); 7.29 (2 H, d); 10.49 (br, 1 H,).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 9.25; 22.87; 23.47; 26.21; 30.66; 38.66; 51.31; 55.49; 106.23; 110.85; 116.94; 117.64; 119.76; 126.77; 135.35; 144.85.

[0136] Die Bildung des entsprechenden Citrats erfolgte mit dem soeben hergestellten Spiroamin (0.25 g, 0.80 mmol) in heißem EtOH (10 ml) und Citronensäure (0.15 g, 0.80 mmol), gelöst in heißem EtOH (1 ml). Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff **AA-3** wurde abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 347 mg (86 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 228-230 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): saubere, aber sehr breite Signale, daher keine Zuordnung. ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 9.01; 23.77; 25.62; 28.83; 37.09; 44.23; 55.47; 71.23; 105.42; 111.22; 117.64; 118.52; 121.22; 125.82; 135.76; 171.01.

Beispiel AA-4:

[0137] Das Cyclohexanon **E-2** (394 mg, 2 mmol) und Tryptophol F-1 (322 mg, 2 mmol) wurden unter Argon in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Methansulfonsäure (142 µl, 2.2 mmol) zugegeben und 24 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 1 N NaOH versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1) gereinigt und anschließend aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 330 mg (49 %)

Die NMR-Spektren der freien Base wurden ausgewertet, da die Spektren des Citrates schlecht aufgelöst waren.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3 H, t); 1.25 (6 H, m); 1.55 (4 H, m); 1.73 (2 H, m); 2.11 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.66 (2 H, t); 3.91 (2 H, t); 6.98 (2 H, m); 7.32 (2 H, m); 10.72 (1 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14.04; 18.50; 22.18; 23.37; 26.61; 26.99; 29.93; 30.79; 37.24; 55.14; 55.97; 58.75; 71.99; 104.90; 111.21; 117.41; 118.19; 120.33; 126.42; 135.81; 139.74.

[0138] Die Bildung des entsprechenden Citrats erfolgte mit dem soeben hergestellten Spiroether (150 mg, 0.44 mmol) welcher in heißem Ethanol (5 ml) gelöst und zu welchem die in heißem Ethanol (1 ml) gelöste Citronensäure (84 mg, 0.44 mmol) addiert wurde. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und 2 h nachgerührt. Der ausgefallene weiße Niederschlag **AA-4** wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 180 mg (77 %) (**AA-4**)

Schmelzpunkt: 210-214 °C

Beispiel AA-5:

[0139] 4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon **E-2** (394 mg, 2 mmol) und 5-Fluor-tryptophol **F-2** (482 mg, 2 mmol) wurden unter Argon in abs. CH₂Cl₂ (15 ml) vorgelegt und anschließend mit Trifluormethansulfonsäure (194 µl, 2.2 mmol) versetzt.

Der Ansatz wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung mit 1 N NaOH versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1 bis 1:1) gereinigt. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 119 mg (16 %)

Die NMR-Spektren der freien Base wurden ausgewertet, da die Spektren des Citrates schlecht aufgelöst waren.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.90 (3 H, t); 1.19 (6 H, m); 1.54 (4 H, m); 1.67 (2 H, m); 2.12 (2 H, m); 2.24 (6 H, s); 2.59 (2 H, t); 3.88 (2 H, t); 6.83 (1 H, m); 7.12 (1 H, m); 7.28 (1 H, m); 10.85 (1 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14.03; 18.49; 22.10; 23.36; 26.59; 26.93; 29.87; 30.74; 37.22; 55.12; 55.97; 58.69; 72.01; 102.16; 102.39; 105.39; 108.00; 108.26; 111.90; 111.99; 126.55; 126.65; 132.43; 141.93; 155.56; 157.85.

[0140] Die Bildung des entsprechenden Citrats erfolgte mit dem soeben hergestellten Spiroether. Diese Spiroverbindung (119 mg, 0.33 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst und die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (63 mg, 0.33 mmol) addiert. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der ausgefallene weiße Niederschlag (**AA-**

5) abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 106 mg (58 %) (**AA-5**)

Schmelzpunkt: 217-220 °C

5 **Beispiel AA-6:**

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

10 [0141] Beispiel **AA-6** wurde analog zu Beispiel **AA-5** hergestellt. Bei der Citratfällung wurde allerdings anstatt des Hemicitrats das Citrat isoliert.

[0142] **E-2** (4.0 g / 20.3 mmol) und Fluortryptophol **F-2** (4.89 g / 20.3 mmol) wurden unter Argon in abs. CH_2Cl_2 (50 ml) vorgelegt. Anschließend wurde Methansulfonsäure (1.44 ml / 22.33 mmol) zugegeben und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 1 N NaOH versetzt und 10 min kräftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (1 x 30 ml) extrahiert, dabei fiel ein Feststoff aus, der abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert wurde. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde ebenfalls aus Ethanol umkristallisiert. Beide Feststoffe waren Zielprodukt.

Ausbeute: 1.9 g (26 %)

[0143] Das soeben erhaltene Cyclisierungsprodukt (1.0 g, 2.77 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (0.528 g, 2.77 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag (**AA-6**) wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausbeute: 1.5 g (98 %) (**AA-6**)

25 **Beispiel AA-7:**

6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2,2,2-trifluoracetat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0144] 3-(2-Hydroxy-ethyl)-1H-indol **F-3** (620 mg, 3.49 mmol) und Keton **E-2** (680 mg, 3.49 mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (100 ml) unter Argon vorgelegt, unter Eiskühlung mit TMS-triflat (686 μl , 3.55 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde H_2O (22 ml) und K_2CO_3 (490 mg, 3.55 mmol) addiert und bei Raumtemperatur 20 min nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt.

[0145] Das soeben erhaltene Cyclisierungsprodukt (100 mg, 0.273 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (52 mg, 0.273 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag **AA-7** wurde i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 48 mg (31 %), laut NMR sind keine Citratsignale vorhanden

[0146] **Anmerkung:** Wahrscheinlich wurde durch ein Versehen Trifluoroessigsäure mit eingeschleppt, so dass nicht das gewünschte Citrat sondern ein Trifluoroessigsäuresalz erhalten wurde.

Ausbeute: 109 mg (9 %) (**AA-7**)

Schmelzpunkt: 265-269 °C

1H-NMR (DMSO-d6): 0.94 (3 H, t); 1.29 (4 H, m); 1.60 (2 H, m); 1.81 (4 H, t); 1.96 (2 H, t); 2.40 (4 H, m); 2.59 (6 H, m); 3.87 (2 H, t); 6.55 (1 H, d); 6.70 (1 H, s); 7.04 (1 H, d); 8.54 (1 H, s); 9.45 (1 H, bs); 10.98 (1 H, bs).

[0147] 13C-NMR (DMSO-d6): 13.77; 22.14; 22.70; 24.86; 26.07; 29.10; 30.94; 37.12; 59.36; 66.16; 70.51; 101.97; 104.52; 110.81; 111.05; 126.74; 129.56; 138.88; 150.28 (freie Base).

50 **Beispiel AA-8:**

6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:3) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0147] 3-(2-Hydroxy-ethyl)-1H-indol **F-3** (2.68 g, 15.09 mmol) und Keton **E-2** (2.94 g, 15.09 mmol) wurden in abs. CH_2Cl_2 (100 ml) unter Argon vorgelegt und unter Eiskühlung mit dem Triflat (2.96 ml, 15.34 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde H_2O (110 ml) und K_2CO_3 (2.45 g) zugegeben und bei Raumtemperatur 20 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 20 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) gereinigt

und in Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 476 mg (9 %)

[0148] Der soeben erhaltene Spiroether (471 mg, 1.32 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (245 mg, 1.32 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühl, dabei fiel kein weißer Niederschlag aus. Der Ansatz wurde i. Vak. zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 524 mg (72 %) (**AA-8**)

Beispiel AA-9:

10 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)**

[0149] Tryptamin H-1 (2,43 g, 15,2 mmol) und das Keton **E-2** (3,0 g, 15,2 mmol) wurden in abs. Methanol (90 ml) gelöst und 25 h bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend eingeengt. Der Rückstand wurde in abs. 1,2-Dichlorethan (150 ml) gelöst, schnell mit Trifluoressigsäure (10,4 ml, 15,5 g, 136 mmol) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die braune Lösung wurde unter Eiskühlung mit 1 N Natronlauge (130 ml) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen der Lösung wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 1,2-Dichlorethan (2 × 70 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Wasser (50 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der braune ölige Rückstand wurde mit Methanol (60 ml) versetzt, wodurch es zur Kristallisation kam. Die Suspension wurde noch 10 min gerührt. Die farblosen Kristalle wurden abgesaugt und mit Methanol (60 ml) gewaschen (1,28 g). Es handelte sich hierbei um das reine unpolarere Spiroamin. Das Filtrat wurde eingeengt und der erhaltene braune Feststoff wurde erneut mit Methanol (50 ml) versetzt und 1 h im Eisbad gerührt. Nach Absaugen und Waschen mit kaltem Methanol (20 ml) konnten 673 mg des unpolareren Spiroamins gewonnen werden.

[0150] Das Filtrat wurde eingeengt und der Rückstand (2,4 g) chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (130 g); Methanol (500 ml), Methanol/Triethylamin (100 : 1, 1,5 l)]. Das unpolarere Spiroamin wurde zusammen mit Verunreinigungen erhalten (1,02 g). Diese Fraktion wurde mit kaltem Methanol (10 ml) versetzt und abgesaugt. Der erhaltene Feststoff (332 mg) war reines unpolares Produkt. Das unpolarere Spiroamin wurde in einer Gesamtausbeute von 44 % (2,28 g) mit einem Schmelzpunkt von 180–182 °C erhalten. Das polarere Spiroamin wurde in einer weiteren Fraktion in einer Ausbeute von 12 % (622 mg) mit einem Schmelzpunkt von 93–96 °C gewonnen.

30 **[0151]** Das soeben hergestellte unpolarere Spiroamin (92 mg, 0,27 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (51 mg, 0,27 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühl, dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag **AA-9** wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 58 mg (40 %) (**AA-9**)

Beispiel AA-10:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

40 **[0152]** Acetylchlorid (0,126 ml, 139 mg, 1,77 mmol) wurde unter Argon in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base des unpolareren Spiroamins **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol), gelöst in Dichlormethan (15 ml), innerhalb von 30 min versetzt. Nach 15 min war eine Fällung sichtbar, die sich zum Ende der Zugabe wieder aufgelöst hatte. Nach einer Reaktionszeit von 30 min entstand erneut eine Fällung. Es wurde noch weitere 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der farblose Ansatz mit Wasser (10 ml) und 1N Natronlauge (5 ml) versetzt und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Dabei wurde ein beigefarbenes Öl (277 mg) erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (35 g); Ethylacetat/Methanol (20 : 1, 300 ml)].

Ausbeute: 56 % (125 mg)

50 Schmelzpunkt: 163–166 °C

[0153] Das soeben hergestellte unpolarere Amid (125 mg, 0,327 mmol) wurde bei 50 °C in Ethanol (5 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (3 ml) von Citronensäure (70 mg, 0,36 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei Raumtemperatur wurde das farblose Citrat AA-10 durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol (2 × 3 ml) gewaschen. Das unpolarere Amid wurde als Citrat in einer Ausbeute von 63 % (118 mg) mit einem Schmelzpunkt von 220–222 °C erhalten.

Beispiel AA-11:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-cyclopentylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) Unpolareres Diastereomer

[0154] Cyclopentancarbonsäurechlorid (0,215 ml, 234 mg, 1,77 mmol) wurde unter Argon in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit dem unpolareren Spiroamin (unpolarere freie Base aus AA-9, 200 mg, 0,59 mmol), gelöst in Dichlormethan (15 ml), innerhalb von 45 min versetzt. Es wurde noch weitere 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der farblose Ansatz mit Wasser (10 ml) und 1 N Natronlauge (5 ml) versetzt und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Dabei wurde ein beigefarbenes Öl (325 mg) erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (40 g); Ethylacetat, (350 ml)]. Das Amid wurde als farbloser hygroskopischer Feststoff in einer Ausbeute von 87 % (222 mg) isoliert.

[0155] Das soeben erhaltene Amid (186 mg, 0,427 mmol) wurde bei 60 °C in Ethanol (8 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (3 ml) von Citronensäure (90 mg, 0,47 mmol) versetzt. Eine Fällung begann sofort. Nach einer Reaktionszeit von 2 h bei Raumtemperatur wurde das farblose Citrat AA-11 durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol (2 × 3 ml) gewaschen. Das unpolarere Amid wurde als Citrat in einer Ausbeute von 69 % (183 mg) mit einem Schmelzpunkt von 228-230 °C erhalten.

Beispiel AA-12:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2,2-dimethylpropylcarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

[0156] 3,3-Dimethylbuttersäurechlorid (0,246 ml, 238 mg, 1,77 mmol) wurde unter Argon in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base des unpolareren Spiroamins AA-9 (200 mg, 0,59 mmol), gelöst in Dichlormethan (15 ml), innerhalb von 30 min versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde die gelbe Reaktionslösung mit Wasser (10 ml) und 1 N Natronlauge (5 ml) versetzt und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Dabei wurde ein beigefarbenes Öl (322 mg) erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (40 g); Ethylacetat (250 ml), Ethylacetat/Methanol (4:1, 400 ml), Methanol (300 ml)]. Das Amid wurde als farbloses Öl nur in einer Ausbeute von 7 % (40 mg) gewonnen.

[0157] Die Acylierung wurde wie zuvor beschrieben wiederholt. Die Reaktionslösung blieb farblos. Der Abbruch der Reaktion erfolgte aber bereits nach 1,5 h. Nach chromatographischer Auftrennung des Reaktionsgemisches [Kieselgel 60 (40 g); Ethylacetat (250 ml)] wurde das Amid nun in einer Ausbeute von 78 % (200 mg) als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 220-222 °C gewonnen.

[0158] Das gewonnene unpolarere Amid (230 mg, 0,525 mmol) wurde bei 50 °C in Ethanol (8 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (4 ml) von Citronensäure (111 mg, 0,578 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 16 h bei Raumtemperatur wurde das farblose Citrat durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol (2 × 3 ml) gewaschen.

[0159] Das unpolarere Spiroamin AA-12 wurde als Citrat in einer Ausbeute von 66 % (219 mg) mit einem Schmelzpunkt von 216-218 °C erhalten.

Beispiel AA-13:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(3,4-dimethoxybenzylcarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

[0160] 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid (380 mg, 1,77 mmol) wurde unter Argon in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base des unpolareren Spiroamins AA-9 (200 mg, 0,59 mmol), gelöst in Dichlormethan (15 ml), innerhalb von 50 min versetzt. Es entstand sofort eine Fällung. Es wurde noch weitere 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Wasser (10 ml) und 1 N Natronlauge (5 ml) versetzt und 1 h gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Dabei wurde ein beigefarbenes Öl (357 mg) erhalten, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (40 g); Ethylacetat, (250 ml), Ethylacetat/Methanol (8:1, 200 ml)]. Das Amid wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 75 % (230 mg) mit einem Schmelzpunkt von 135-140 °C isoliert.

[0161] Das soeben gewonnene unpolarere Amid (216 mg, 0,417 mmol) wurde bei 60 °C in Ethanol (11 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (3 ml) von Citronensäure (89 mg, 0,46 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 5

h bei Raumtemperatur wurde das farblose Citrat durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol (2×3 ml) gewaschen. Das unpolarere Amid wurde als Citrat **AA-13** in einer Ausbeute von 92 % (270 mg) mit einem Schmelzpunkt von 188-190 °C erhalten.

5 **Beispiel AA-14:**

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer, Summe Rotamere ca. 95%)

- 10 [0162] Die freie Base des unpolareren Spiroamins **AA-9** (204 mg, 0,6 mmol) wurde in abs. Acetonitril (30 ml) suspendiert und mit Ethylisocyanat (0,052 ml, 47 mg, 0,66 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h zum Rückfluß erhitzt. Die klare Lösung wurde eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in Diethylether (20 ml) aufgenommen und mit Wasser (5 ml) gewaschen. Nach Trocknen und Einengen wurde der unpolarere Harnstoff als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 57 % (139 mg) mit einem Schmelzpunkt von 154-158°C erhalten.
- 15 Der soeben gewonnene unpolarere Harnstoff (139 mg, 0,4 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (5 ml) von Citronensäure (85 mg, 0,44 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 h bei Raumtemperatur wurde das farblose Citrat durch Filtration abgetrennt. Da das Produkt eine schmierige Konsistenz hatte, wurde mit Diethylether (2×3 ml) gewaschen. Weiteres Produkt konnte aus dem Filtrat nicht gewonnen werden. Der unpolarere Harnstoff wurde als Citrat **AA-14** in einer Ausbeute von 38 % (90 mg) mit einem Schmelzpunkt von 215-231 °C erhalten.
- 20

Beispiel AA-15:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-4-methoxybenzylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin (Polareres Diastereoisomer)

[0163] 4-Methoxybenzylisocyanat (0,75 mmol) wurde in abs. Acetonitril (30 ml) gelöst, mit Triethylamin (0,07 ml, 511 mg, 5 mmol) und der freien Base des unpolareren Spiroamins **AA-9** (170 mg, 0,5 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h zum Sieden erhitzt, wobei die Reaktionslösung klar wurde. Da im DC keine Umsetzung erkennbar war, wurde weitere 7 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wurde eingeengt. Der feste farblose Rückstand wurde mit Diethylether versetzt, die Suspension 15 min gerührt und dann abgesaugt. Der unpolarere Harnstoff **AA-15** wurde in einer Ausbeute von 92 % (200 mg) erhalten.

Beispiel AA-16:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

[0164] Die freie Base des unpolareren Spiroamins **AA-9** (200 mg, 0,59 mmol) wurde mit Wasser (0,04 ml) versetzt und bei 0°C in 95-proz. Ameisensäure (0,6 ml, 732 mg, 15,9 mmol) gelöst. Bei dieser Temperatur wurde 37-proz. wäßrige Formaldehydlösung (0,46 ml, 178 mg, 5,9 mmol) hinzugefügt, 10 min im Eisbad gerührt und der Ansatz 1 h auf 100 °C erwärmt. Unter Eiskühlung wurde die beigefarbene Lösung mit Wasser (5 ml) und 1 N Natronlauge (15 ml) versetzt. Die trübe Mischung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit Dichlormethan (20 ml) versetzt und nochmals 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (15 ml) gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (225 mg) war ein beigeblättriges Öl, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (40 g); Ethylacetat (250 ml)]. Das Spiroamin wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 25 % (51 mg) gewonnen.

[0165] Das soeben gewonnene unpolarere Spiroamin (51 mg, 0,144 mmol) wurde bei 60 °C in Ethanol (2 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (2 ml) von Citronensäure (64 mg, 0,316 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h wurde das Citrat 5/6 als farbloser Feststoff abgesaugt, mit Ethanol (2×2 ml) und Diethylether (2×5 ml) gewaschen. Das unpolarere Spiroamin wurde als hygroskopisches Citrat **AA-16** in einer Ausbeute von 47 % (37 mg) erhalten

Beispiel AA-17:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-ethyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0166] Eine Lösung von **E-7** (500 mg, 2 mmol) und 5-Fluortryptophol **F-2** (430 mg, 2.4 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (25 ml) wurde unter Eiskühlung mit Trifluormethansulfonsäure (450 mg, 265 µL, 3 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0.5 N Natronlauge (10 ml) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (100 g, 20×4.0 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) und 1 % Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 469 mg (53 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 112-121 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (t, 3H, J = 6.8 Hz); 1.13 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.18-1.33 (m, 4H); 1.51-1.58 (m, 4H); 1.65-1.73 (m, 2H); 1.65-1.73 (m, 2H); 2.04-2.13 (m, 2H); 2.22(s, 3H); 2.40-2.48 (m, 2H); 2.62 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 3.88 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 6.80-6.88 (m, 1 H); 7.11 (dd, 1H, J = 9.8, 2.3 Hz); 7.31 (dd, 1H, J = 8.8, 4.6 Hz); 10.67 (s, 1H).

¹³C-NMR: 14.0; 14.9; 20.0; 22.1, 23.4; 26.6; 27.3 (2C); 29.9 (2C); 32.7; 42.5; 56.1; 58.6; 72.1; 102.3 (d, J = 23 Hz); 105.4 (d, J = 4 Hz); 108.2 (d, J = 26 Hz); 111.9 (d, J = 10 Hz); 126.1 (d, J = 10 Hz); 132.4; 141.9; 156.7 (d, J = 231).

[0167] Der hergestellte Spiroether (366 mg, 0.98 mmol) wurde in heißem Isopropanol (60 ml) mit Citronensäure (232 mg, 1.21 mmol) in Isopropanol (5 ml) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag **AA-17** wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 203 mg (37 %), weißer Feststoff **AA-17**

Schmelzpunkt: 206-209 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.12-1.29 (m, 7H); 1.31-1.81 (m, 6H); 1.98-2.09 (m, 2H); 2.36 (s, 3H);

2.46-2.69 (m, 10H), 3.85 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.82 (dt, 1 H, J = 9.3, 2.6 Hz); 7.09 (dd, 1 H, J = 9.8, 2.4 Hz); 7.30 (dd, 1 H, J = 8.7, 4.6 Hz); 10.55 (s, 1 H).

Beispiel AA-18:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0168] Eine Lösung von **E-8** (500 mg, 1.73 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethanol **F-2** (311 mg, 1.73 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde unter Eiskühlung mit Trifluormethansulfonsäure (346 mg, 204 µL, 2.30 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 0.5 M Natronlauge (17 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (954 mg) wurde durch Flashchromatographie (100 g, 20×3.6 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 424 mg (56 %), amorpher, weißer Feststoff **AA-18**

Schmelzpunkt: 58-62 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.97 (t, 3H, J = 6.79 Hz); 1.38-1.49 (m, 6H); 1.77-1.87 (m, 4H); 1.88-1.96 (m, 4H); 2.10 (s, 3H); 2.63 (t, 2H, J = 5.2 Hz); 3.62 (s, 2H); 3.89 (t, 2H, J = 5.2 Hz); 6.87 (dt, 1H, J = 9.1 und 2.5 Hz); 7.13 (dd, 2H, J = 9.8 und 2.4 Hz); 7.24-7.35 (m, 5H); 11.03 (s, 1 H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14.3; 22.1; 23.1; 25.1; 25.4; 26.3; 30.4; 31.5; 34.1; 53.4; 56.5; 58.8; 71.7; 102.4 (d, J = 23 Hz); 105.6 (d, J = 5 Hz); 108.3 (d, J = 26 Hz); 111.6 (d, J 11 Hz); 126.2; 126.6 (d, J = 10 Hz); 127.8; 128.2; 132.2; 141.7; 141.9; 156.7 (d, J = 231 Hz).

Beispiel AA-19:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0169] Eine Lösung von **E-11** (368 mg, 1.5 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethanol **F-2** (269 mg, 1.5 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan wurde bei 10 °C möglichst schnell mit Trifluormethansulfonsäure (300 mg, 177 µL, 2.0 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Umsatzkontrolle wurde eine Probe (0.5 ml) entnommen, diese mit 0.5 N Natronlauge gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch mit 0.5 N Natronlauge (10 ml) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die

organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Anschließend wurde das Rohprodukt mittels Flashchromatographie (18 g, 20×2.0 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (9:1) und 1 % Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 327 mg (54 %), weißer Feststoff **AA-19**

Schmelzpunkt: 150-162 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.25-1.35 (m, 4H); 1.77-1.97 (m, 10H); 2.64 (t, 2H, J = 5.2 Hz); 3.90 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 4.92 (s, 1H); 6.50 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 6.75 (d, 2H, J = 7.9 Hz); 6.83-6.90 (m, 1H); 7.02 (t, 2H, J = 7.8 Hz); 7.14 (dd, 1H, J = 9.8, 2.5 Hz); 7.30 (dd, 1H, J = 8.7, 4.6 Hz); 11.03 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 14.2; 22.0; 22.7; 25.1; 30.7; 30.9; 31.1; 54.0; 58.8; 71.6; 102.5 (d, J = 23 Hz); 105.6 (d, J = 5 Hz); 108.3 (d, J = 26 Hz); 111.6 (d, J = 11 Hz); 115.2; 126.6 (d, J = 10 Hz); 128.5; 132.2; 141.6; 147.5; 156.7 (d, J = 237 Hz).

Beispiel AA-20:

4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (Unpolareres Diastereomer)

[0170] Zu einer Lösung von **E-12** (479 mg, 2 mmol) und 2-(5-Fluor-1 H-indol-3yl)ethanol **F-2** (358 mg, 2 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde unter Eis-Wasser-Kühlung Trifluormethansulfonsäure (400 mg, 236 µL, 2.66 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde mit 0.5 M Natronlauge (20 ml) versetzt und danach 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige mit Dichlormethan (3×20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Isomerengemisch (815 mg) wurde durch Flashchromatographie (100 g, 22×4 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:3) getrennt.

Fraktion 1: Unpolares Diastereoisomer, AA-20

Ausbeute: 259 mg (32 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: >250 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.92 (t, 3H, J = 6.5 Hz); 1.19-2.10 (m, 14H); 2.58-2.65 (m, 4H); 2.75 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 3.75-3.81 (m, 4H); 3.99 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.91 (dt, 1H, J = 8.8, 1.8 Hz); 7.12 (dd, 1H, J = 9.5, 2.5 Hz); 7.30-7.26 (m, 1H), 7.55 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 14.1; 22.5; 23.8; 26.7 (2 C); 26.9; 30.3 (2 C); 33.4; 45.1 (2 C); 56.1; 59.6; 68.5 (2 C); 72.3; 103.3 (d, J = 23 Hz); 107.5 (d, J = 4 Hz); 109.7 (d, J = 26 Hz); 111.3 (d, J = 10 Hz); 127.6 (d, J = 10 Hz); 132.1; 141.2; 157.9 (d, J = 235 Hz).

Fraktion 2: Polareres Diastereoisomer, vgl. Beispiel AA-21

Ausbeute: 335 mg (42 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 238-241 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.98 (t, 3H, J = 6.4 Hz); 1.30-2.05 (m, 14H); 2.63-2.68 (m, 4H); 2.75 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 3.68-3.72 (m, 4H); 3.99 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.90 (dt, 1H, J = 9.3, 2.4 Hz); 7.12 (dd, 1H, J = 9.4, 2.0 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 8.8, 4.3 Hz); 7.63 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 14.4; 22.4; 23.6; 25.3; 25.6 (2 C); 30.7; 32.4 (2 C); 45.7 (2 C); 56.4; 59.6; 68.2 (2 C); 71.9; 103.4 (d, J = 24 Hz); 107.8; 109.8 (d, J = 27 Hz); 111.3 (d, J = 9 Hz); 127.5; 132.1; 140.7; 158.0 (d, J = 234 Hz).

Beispiel AA-21:

4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (Polareres Diastereomer)

[0171] Das unter Beispiel AA-20 angefallene polarere Diastereomer wird als Beispiel **AA-21** weitergeführt.

AA-21 (polareres Diastereoisomer)

Ausbeute: 335 mg (42 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 238-241 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): 0.98 (t, 3H, J = 6.4 Hz); 1.30-2.05 (m, 14H); 2.63-2.68 (m, 4H); 2.75 (t, 2H, J = 5.3 Hz); 3.68-3.72 (m, 4H); 3.99 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.90 (dt, 1H, J = 9.3, 2.4 Hz); 7.12 (dd, 1H, J = 9.4, 2.0 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 8.8, 4.3 Hz); 7.63 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): 14.4; 22.4; 23.6; 25.3; 25.6 (2 C); 30.7; 32.4 (2 C); 45.7 (2 C); 56.4; 59.6; 68.2 (2 C); 71.9; 103.4 (d, J = 24 Hz); 107.8; 109.8 (d, J = 27 Hz); 111.3 (d, J = 9 Hz); 127.5; 132.1; 140.7; 158.0 (d, J = 234 Hz).

[0172] Beispiel AA-22:

4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0173] Das Keton **E-4** (275 mg, 1.26 mmol) und Tryptophol **F-1** (206 mg, 1.26 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.13 ml, 2.05 mmol) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) wurde noch 10 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt.
Ausbeute: 327 mg (73 %)

[0174] Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat **AA-22** als Feststoff aus.
Ausbeute: 281 mg (**AA-22**)

Schmelzpunkt: 207-208 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.35-1.56 (8 H, m); 1.71 (2 H, t); 2.14 (2 H, t); 2.26 (6 H, s); 2.64 (2 H, t); 3.25 (3 H, s); 3.36 (2 H s); 3.89 (2 H, t); 6.95 (2 H, m); 7.32 (2 H, m); 10.72 (1 H, bs), freie Base.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22.13; 24.27; 25.80; 27.78; 29.26; 37.16; 44.12; 57.81; 59.09; 71.16; 72.18; 105.25; 111.38; 117.58; 118.35; 120.62; 126.36; 135.63; 138.96; 171.95; 177.09, Citrat.

Beispiel AA-23:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

[0175] Das Keton **E-4** (426 mg, 2 mmol) und 5-Fluor-tryptophol **F-2** (362 mg, 2 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.14 ml, 2.2 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1 reines Methanol) getrennt.

Ausbeute: 408 mg (54 %) unpolarere Verbindung
218 mg (29 %) polarere Verbindung

[0176] Bei der Umsetzung der unpolareren Verbindung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 384 mg, unpolare Verbindung **AA-23**

Schmelzpunkt: 210-213 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.52 (4 H, m); 1.70 (4 H, m); 1.83 (2 H, m); 2.14 (2 H, m); 2.60-2.73 (12 H, m); 3.25 (3 H, s); 3.35 (2 H m); 3.89 (2 H, t); 6.83 (1 H, m); 7.13 (1 H, m); 7.36 (1 H, m); 10.91 (1 H, bs).

Beispiel AA-24:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

[0177] Das Keton **E-4** (426 mg, 2 mmol) und Tryptamin H-1 (320 mg, 2 mmol) wurden in abs. Methanol (10 ml) gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in DCE (20 ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 20 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1 ohne Triethylamin ⇒ 4:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (49 %) unpolarere Verbindung, verunreinigt mit Ausgangsketon
321 mg (45 %) polarere Verbindung, verunreinigt

[0178] Bei der Umsetzung der unpolaren Verbindung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel ein das Citrat **AA-24** farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 264 mg, unpolares Diastereomer **AA-24** (sauber)

Schmelzpunkt: 247-248 °C

⁵ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.44-1.55 (4 H, m); 1.79 (6 H, m); 2.33-2.63 (12 H, m); 2.86 (2 H, m); 3.25 (3 H, s); 3.38 (4 H m); 7.00 (1 H, m); 7.07 (1 H, m); 7.39 (2 H, m); 11.04 (1 H, bs).

Beispiel AA-25:

¹⁰ **4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

[0179] Das Keton **E-3** (455 mg, 2 mmol) und Tryptophol **F-1** (326 mg, 2 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.14 ml, 2.2 mmol) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach ¹⁵ Zugabe von 1 N NaOH (15 ml) und CH₂Cl₂ (25 ml) wurde noch 10 min nachgerührt, dann die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ (10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt.

Ausbeute: 687 mg (93 %)

²⁰ [0180] Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat **AA-25** als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 152 mg, weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 214-215 °C

²⁵ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.33 (2 H, m); 1.51 (4 H, m); 1.75 (4 H, m) 1.95 (2 H, t); 2.14 (2 H, t); 2.66 (10 H, m); 3.31 (3 H, s); 3.36 (2 H t); 3.90 (2 H, s); 6.98 (2 H, m); 7.38 (2 H, m); 10.88 (1 H, bs), Citrat.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 21.04; 22.16; 26.93; 29.90; 30.23; 30.91; 37.19; 55.17; 57.74; 58.75; 71.85; 104.91; 111.18; 117.41; 118.18; 120.33; 126.40; 135.81; 139.71, freie Base.

Beispiel AA-26:

³⁰ **6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereoisomer)**

[0181] Das Keton **E-3** (426 mg, 2 mmol) und 5-Fluor-tryptophol **F-2** (362 mg, 2 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.14 ml, 2.2 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach ³⁵ Zugabe von 1N NaOH (10 ml) Reaktion der Lösung) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) getrennt.

⁴⁰ Ausbeute: 613 mg (79 %)

[0182] Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat **AA-26** als farbloser Feststoff aus.

Schmelzpunkt: 216-218 °C

⁴⁵ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.12 (2 H, m); 1.50 (4 H, m); 1.68 (4 H, m) 1.86 (2 H, t); 2.06 (2 H, t); 2.56 (10 H, m); 3.22 (3 H, s); 3.34 (5 H m); 3.87 (2 H, s); 4.34 (1 H, bs); 6.81 (1 H, t); 7.11 (1 H, m); 7.34 (1 H, m); 10.81 (1 H, bs), Citrat.

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 21.04; 22.08; 26.88; 29.84; 30.23; 30.86; 37.10; 55.16; 57.74; 58.69; 71.84; 72.00; 102.16; 102.38; 105.37; 108.00; 111.89; 111.98; 126.65; 132.44; 141.91; 155.56; 157.85, freie Base.

Beispiel AA-27:

⁵⁰ **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)**

[0183] Das Keton **E-3** (455 mg, 2 mmol) und Tryptamin **H-1** (320 mg, 2 mmol) wurden in abs. Methanol (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in DCE (20 ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 30 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die

Lösung im Vakuum eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1 ohne Triethylamin → 4:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 273 mg (37 %), unpolarere Verbindung
335 mg (48 %), polarere Verbindung, verunreinigt

5 [0184] Bei der Umsetzung des unpolaren Diastereomers mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat AA-27 als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 204 mg, unpolares Diastereomer AA-27

Schmelzpunkt: 236-240 °C

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.40 (2 H, m); 1.63 (4 H, m); 1.80-2.08 (8 H; m); 2.52-2.66 (10 H, m); 3.12 (2 H, t); 3.26 (3 H s); 3.41 (2 H, m); 6.94 (1 H, m); 7.06 (1 H, m); 7.37 (2 H, m); 10.86 (1 H, bs).

REFERENZ-Beispiel AA-28:

15 **4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-cyclopentyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

20 [0185] Das Keton E-6 (235 mg, 1.1 mmol) und Tryptophol F-1 (180 mg, 1.12 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und unter Argon mit Methansulfonsäure (0.1 ml, 1.5 mmol) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1N NaOH (5 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 10 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20: 1) gereinigt.

25 Ausbeute: 361 mg, Substanzgemisch erhalten, bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat AA-28 als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 302 mg (50 %), 1 Diastereomer AA-28

Schmelzpunkt: 200-202 °C

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.35 (6 H, m); 1.61 (8 H, m); 1.98 (3 H, m); 2.36 (8 H; m); 2.84 (1 H, m); 2.59 (2 H; s); 3.74 (2 H, m); 6.83 (2 H, m); 7.23 (2 H, m); 10.63 (1 H, s). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22.10; 23.87; 24.67; 28.15; 29.42; 38.26; 42.72; 43.46; 59.14; 71.29; **72.08; 105.32; 111.24; 117.64; 118.41; 120.71;** 126.36; 135.51; 138.91; 171.40; 175.86.

REFERENZ-Beispiel AA-29:

35 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-cyclopentyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyridö[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

40 [0186] Das Keton E-6 (209 mg, 1.0 mmol) und Tryptamin H-1 (160 mg, 1.0 mmol) wurden in abs. Methanol (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlorethan (10 ml) gelöst, mit Trifluor-essigsäure (1.0 ml) versetzt und 5 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 20 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20: 1) gereinigt. Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat AA-29 als ein farbloser Feststoff aus.

45 Ausbeute: 226 mg (64 %) 1 Diastereomer AA-29

Citrat: Schmelzpunkt: 229-230 °C

50 Da die NMR-Spektren des Citrates schlecht aufgelöst waren, wurden die NMR-Spektren der freien Basen angegeben.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.43 (12 H, m); 1.80 (2 H, t); 2.07 (3 H, m); 2.35 (6 H, s); 2.55 (2 H, m); 3.00 (2 H, t); 3.37 (1 H, bs); 6.96 (2 H, m); 7.30 (2 H, m); 10.55 (1 H, s). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22.53; 24.57; 24.81; 28.04; 30.72; 37.85; 38.66; 43.97; 52.07; 57.12; 106.26; 111.00; 117.20; 117.90; 120.09; 126.89; 135.59; 141.62.

REFERENZ-Beispiel AA-30:

55 **4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-cyclohexyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

[0187] Das Keton E-5 (175 mg, 0.78 mmol) und Tryptophol F-1 (126 mg, 0.78 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (5 ml) gelöst und unter Argon mit Methansulfonsäure (0.07 ml, 1.1 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1N NaOH (5 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 10 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die

wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1) gereinigt. Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat **AA-30** farbloser Feststoff aus.

5 Ausbeute: 110 mg (39 %) 1 Diastereomer **AA-30**

Citrat: Schmelzpunkt: 230-231 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.10 (6 H, m); 1.77 (12 H, m); 2.07 (2 H, m); 2.66 (10 H; m); 3.88 (2 H, m); 6.97 (2 H, m); 7.36 (2 H, m); 10.72 (1 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 22.16; 24.64; 26.00; 28.77; 30.09; 43.01; 43.62; 59.01; 71.52; 72.16; 105.20; 111.24; 117.59; 118.35; 120.61; 126.43; 135.64; 139.26; 171.56; 176.14.

REFERENZ-Beispiel AA-31:

15 **6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-cyclohexyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1)** (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0188] Das Keton **E-5** (137 mg, 0.61 mmol) und 5-Fluor-tryptophol **F-2** (109 mg, 0.61 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (4 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.065 ml, 1.0 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (5 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) wurde noch 20 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1) gereinigt. Bei der Umsetzung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat **AA-31** als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 172 mg (73 %), 1 Diastereomer **AA-31**

Citrat: Schmelzpunkt: 204-205 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.11 (6 H, m); 1.43 (2 H, m); 1.56 (4 H, m); 1.77 (6 H, m); 2.06 (2 H, m); 2.57 (7 H; m); 3.00 (2 H, m); 6.90 (1 H, m); 6.98 (1 H, m); 7.30 (2 H, m); 10.51 (1 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 22.04; 24.57; 25.97; 26.58; 28.72; 30.04; 38.38; 43.25; 58.93; 71.52; 72.11; 102.35; 102.58; 105.64; 108.52; 112.03; 126.56; 132.21; 171.32; 175.49.

REFERENZ-Beispiel AA-32:

35 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-cyclohexyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1)** (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0189] Das Keton **E-5** (175 mg, 0.78 mmol) und Tryptamin **H-1** (125 mg, 0.78 mmol) wurden in abs. Methanol (8 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Dichlorethan (10 ml) gelöst, mit Trifluor-essigsäure (0.8 ml) versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (5 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) wurde noch 20 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (56 %) 1 Diastereomer

Citrat: Schmelzpunkt: 228-229 °C

45 NMR-Spektren der freien Base:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.13 (6 H, m); 1.72 (10 H, m); 1.97 (2 H, m); 2.59 (10 H; m); 3.88 (2 H, m); 6.86 (1 H, t); 7.14 (1 H, m); 7.32 (1 H, m); 10.74 (1 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 22.58; 25.06; 26.32; 26.81; 28.85; 31.26; 38.22; 45.32; 51.91; 57.69; 72.11; 106.30; 110.97; 117.22; 117.91; 120.10; 126.94; 135.58; 141.69

50 [0190] Der soeben erhaltene Spiroether (140 mg, 0.38 mmol) wurde in heißem Ethanol (4 ml) gelöst und mit einer Lösung von Citronensäure (73 mg, 0.38 mmol) in Ethanol (2 ml) versetzt. Nach 2- stündigem Stehen im Kühlschrank wurde der entstandene Feststoff **AA-32** abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (75 %) (**AA-32**)

Schmelzpunkt: 228-229 °C

Beispiel AA-33:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)

[0191] Der unter Beispiel AA-9 hergestellte polarere Spiroether (90 mg, 0.26 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (48 mg, 0.26 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 89 mg (75 %) (AA-33)

Beispiel AA-34:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)

[0192] Die freie Basen des polaren Spiroether aus Beispiel AA-2 (142 mg, 0.429 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst und die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (78 mg, 0.429 mmol) addiert. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 212 mg (11 %) (AA-34)

Schmelzpunkt: 72-75 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.05 (3 H, t); 1.64 (2 H, m); 1.94 (6 H, m); 2.48 (2 H, m); 2.55 (6 H, s); 3.89 (2 H, t); 6.87 (1 H, m); 7.14 (1 H, m); 7.29 (1 H, m); 11.04 (1 H, s).

Beispiel AA-35:

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer, Reinheit < 95%)

[0193] Das Keton E-4 (426 mg, 2 mmol) und Tryptamin H-1 (320 mg, 2 mmol) wurden in abs. Methanol (10 ml) gelöst und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in DCE (20 ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (10 ml) wurde noch 20 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch FlasH-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1 ohne Triethylamin \Rightarrow 4:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt.

Ausbeute: 350 mg (49 %) unpolarere Verbindung, verunreinigt mit Ausgangsketon 321 mg (45 %) polare Verbindung, verunreinigt

[0194] Bei der Umsetzung der polaren Verbindung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das Citrat AA-35 als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 267 mg, polares Diastereomer AA-35

Schmelzpunkt: 228-229 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.65 (4 H, m); 1.88 (4 H, m); 2.05 (4 H, m); 2.47-2.59 (10 H, m); 2.69 (2 H, t); 3.18 (2 H, t); 3.30 (3 H s); 3.43 (2 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.07 (1 H, m); 7.33 (2 H, m); 10.95 (1 H, bs).

Beispiel AA-36:

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)

[0195] Das Keton E-4 (426 mg, 2 mmol) und 5-Fluor-tryptophol F-2 (362 mg, 2 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.14 ml, 2.2 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösung i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1 \Rightarrow reines Methanol) getrennt.

Ausbeute: 408 mg (54 %) unpolarere Verbindung
218 mg (29 %) polare Verbindung

- 5 [0196] Bei der Umsetzung der polaren Verbindung mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel kein Niederschlag aus, daher wurde die Lösung eingeengt und ein weißer, amorpher Feststoff **AA-36** erhalten.
Ausbeute: 239 mg, polare Verbindung, **AA-36**
¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.65 (4 H, m); 1.97 (8 H, m); 2.56-2.68 (12 H, m); 3.31 (3 H, s); 3.45 (2 H, m); 3.89 (2 H, t); 6.88 (1 H, m); 7.17 (1 H, m); 7.32 (1 H, m); 11.06 (1 H, bs).

Beispiel AA-37

15 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin (Polareres Diastereomer)**

- 20 [0197] Das polarere Spiroamin (freie Base aus **AA-9**, 133 mg, 0,39 mmol) wurde in abs. Acetonitril (30 ml) suspendiert und mit Ethylisocyanat (0,034 ml, 31 mg, 0,43 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisierte ein farbloser Feststoff aus. Nach Absaugen wurde der polarere Harnstoff **AA-37** in einer Ausbeute von 46 % (74 mg) mit einem Schmelzpunkt von 182-184°C erhalten.

Beispiel AA-38:

25 **4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)**

- 30 [0198] Keton **E-2** (2,0 g/10,15 mmol) und Tryptophol **F-1** (1,63 g/10,15 mmol) wurden unter Argon in abs. Dichlormethan (70 ml) vorgelegt und anschließend mit Methansulfonsäure (720 μl /11,16 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 1 N NaOH versetzt und mit Dichlormethan (3 x 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1, 1:1) gereinigt.

Ausbeute: *Fraktion 1: Unpolarere Diastereomer 2.18 g (mit Tryptophol verunreinigt)*
Fraktion 2: Polareres Diastereomer 862 mg (25 %)

- 35 [0199] *Fraktion 2* (862 mg, 2,52 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) gelöst. Die in heißem Ethanol gelöste Citronensäure (480 mg, 2,52 mmol) wurde zugegeben. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Der Niederschlag **AA-38** wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.
⁴⁰ Ausbeute: 476 mg (35 %), polar **AA-38**

Beispiel AA-39:

45 **2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)**

- 50 [0200] Das Keton **E-3** (455 mg, 2 mmol) und Tryptamin **H-1** (320 mg, 2 mmol) wurden in abs. Methanol (10 ml) gelöst und bei Raumtemperatur 20 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in DCE (20 ml) gelöst, mit Trifluoressigsäure (2 ml) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1N NaOH (10 ml) und CH_2Cl_2 (10 ml) wurde noch 30 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 10 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (10 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1 ohne Triethylamin \Rightarrow 4:1 + 1 % Triethylamin) gereinigt.

55 Ausbeute: 273 mg (37 %), unpolarere Verbindung
335 mg (48 %), polare Verbindung, verunreinigt

- [0201] Bei der Umsetzung des polaren Diastereomers mit einer molaren Menge an Citronensäure in Ethanol fiel das

Citrat **AA-39** als farbloser Feststoff aus.

Ausbeute: 223 mg, polares Diastereomer **AA-39**

Schmelzpunkt: 202-204 °C

⁵ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41 (4 H, m); 1.53 (2 H, m); 1.73 (6 H; m); 2.31-2.61 (10 H, m); 2.84 (2 H, m); 3.35 (7 H, m); 7.01 (1 H, m); 7.09 (1 H, m); 7.41 (2 H, m); 10.95 (1 H, bs).

Beispiel AA-40

¹⁰ **6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

[0202] Eine Lösung von **E-13** (398 mg, 1.64 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethanol **F-2** (293 mg, 1.64 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Trifluormethansulfonsäure (328 mg, 556 µL, 2.18 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit 0.5 M Natronlauge (10 ml) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Ausbeute: 649 mg (98 %), leicht gelblicher Feststoff

Schmelzpunkt: 45-48 °C

²⁰ ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.49-1.73 (m, 6H); 1.84 (t, J = 6.8 Hz, 1 H); 2.08 (dd, J = 15.5, 11.7 Hz, 2H); 2.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 2.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H); 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 4.95-5.16 (m, 2H); 5.94 (m, 1H); 6.79-6.90 (m, 1 H); 7.13 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1 H); 7.19-7.41 (m, 4H); 7.49 (d, J = 7.0 Hz, 2H); 10.86 (s, 1 H).

¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): 22.1; 29.3; 29.7; 38.9; 43.7; 45.1; 52.4; 58.8; 71.8; 102.4 (d, J = 23 Hz); 105.4; 108.2 (d, J 26 Hz); 111.7; 116.8; 126.4; 126.7; 127.9; 128.1; 132.1; 135.1; 141.8; 142.0; 156.4 (d, J = 231 Hz).

[0203] Einer der erhaltenen Spiroether (300 mg, 0.74 mmol) in Isopropanol (1.2 ml) bei 70 °C versetzt. Das Produkt fiel in der Kälte als Hemicitrat AA-40 aus. Ausbeute: 389 mg (100 %), farblose Kristalle **AA-40**

Schmelzpunkt: 133 °C

²⁵ ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.58-1.80 (m, 6H); 1.96-2.18 (m, 2H); 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H); 2.57 (d, J = 15.2 Hz, 1 H); 2.65 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 3H); 3.84 (s, 2H); 3.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 4.34 (s, 1H); 5.09-5.21 (m, 2H); 5.95 (tdd, J = 17.3, 10.0, 7.2 Hz, 1 H); 6.80-6.92 (m, 1 H); 7.14 (dd, J = 9.9, 2.5 Hz, 1 H); 7.24-7.45 (m, 4H); 7.49-7.57 (m, 2H); 10.72 (s, 1 H).

³⁰ ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): 22.0; 28.6; 29.5; 38.8; 42.9; 43.5; 45.0; 54.5; 58.9; 71.5; 71.8; 102.4 (d, J = 23 Hz); 105.6; 108.3 (d, J = 23 Hz); 111.8; 117.8; 126.7; 127.0; 128.2; 128.8; 132.0; 134.2; 141.7; 156.3 (d, J = 231 Hz); 171.3; 175.8.

Beispiel AA-41

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0204] Eine Lösung von **E-10** (277 mg, 1.14 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)ethanol **F-2** (170 mg, 1.14 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Trifluormethansulfonsäure (342 mg, 580 µL, 2.28 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit 0.5 M Natronlauge (10 ml) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (200 g, 20 × 5.6 cm) mit Cyclohexan / Ethylacetat (5 : 1 → 3 : 2) gereinigt.

AA-41:

Ausbeute: 296 mg (66 %), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 52-54°C

⁵⁰ ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.60-2.14 (m, 8H); 2.64 (t, J = 5.1 Hz, 2H); 2.77 (d, J = 6.8 Hz, 2H); 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 2H); 4.98 (s, 1H); 5.11 (dd, J = 13.7, 2.6 Hz, 2H); 5.73-5.91 (m, 1 H); 6.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H); 6.87 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1 H); 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 2H); 7.15 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H); 7.30 (dd, J = 8.7 Hz, 1 H); 11.06 (s, 1 H).

⁵⁵ ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): 22.0; 30.4; 30.9; 35.4; 54.0; 58.9; 71.4; 102.5 (d, J = 23 Hz); 105.6; 108.3 (d, J = 26 Hz); 111.6; 115.5; 115.9; 117.1; 126.6; 128.5; 132.1; 135.1; 141.5; 147.1; 155.7 (d, J = 230 Hz).

Beispiel AA-42

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-(4-methoxybenzyl)-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0205] Eine Lösung von **E-9** (843 mg, 3.08 mmol) und 2-(5-Fluor-1*H*-indol-3-yl)ethanol **F-2** (552 mg, 3.08 mmol) in absolutem Dichlormethan (30 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Trifluormethansulfonsäure (600 mg, 4.0 mmol) versetzt und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde weitere Trifluormethansulfonsäure (300 mg, 2.0 mmol) zugesetzt und erneut 16 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde danach mit 0.5 M Natronlauge (10 ml) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Ausbeute: 1.32 g (99 %), gelblicher Feststoff **AA-42**

Schmelzpunkt: 54-56 °C

^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H); 1.72 (m, 4H); 1.91 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H); 2.55 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H); 2.64 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H); 3.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.88 (dd, $J = 5.2, 4.8$ Hz, 2H); 5.18 (m, 3H); 5.88-6.04 (m, 1H); 6.80-6.93 (m, 4H); 7.08-7.17 (m, 1H); 7.27 (m, 2H); 11.01 (s, 1 H).
 ^{13}C -NMR (100 MHz, d_6 -DMSO): 22.0; 30.4; 31.1; 35.3; 44.1; 53.2; 54.9; 58.8; 71.8; 102.4 (d, $J = 23$ Hz); 105.6; 108.2 (d, $J = 25$ Hz); 108.5; 111.6; 113.4; 116.9; 126.6; 129.1; 132.1; 133.9; 135.5; 141.7; 156.3 (d, $J = 233$ Hz).

Beispiel AA-43

N-[6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl]-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0206] Eine Lösung von **E-14** (1.06 g, 4.7 mmol) und 2-(5-Fluor-1*H*-3-yl)ethanol **F-2** (854 mg, 4.7 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (60 ml) wurde unter Eiskühlung und Argon mit Trifluormethansulfonsäure (949 mg, 552 μ L, 6.3 mmol) versetzt und 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde weitere Trifluormethansulfonsäure (300 mg, 174 μ L, 2 mmol) zugesetzt und erneut 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0.5 M Natronlauge (48 ml) versetzt und 20 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2×20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt (1.8 g) wurde durch Flashchromatographie (180 g, 20×5.6 cm) mit Chloroform / Methanol (95:5) gereinigt.

Ausbeute: 370 mg (19 %), gelblicher Feststoff (Fraktion 1)

Das Produkt lag als Hydrochlorid vor. Vermutlich stammt der Chlorwasserstoff aus dem zur Chromatographie verwendeten Chloroform.

^1H -NMR (CDCl_3): 0.97 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.35-1.41 (m, 4H); 1.46-1.52 (m, 2H); 1.57 (d, 2H, $J = 14.6$ Hz), 1.89-1.98 (m, 4H); 2.22 (dt, 2H, $J = 14.6, 6.0$ Hz), 2.35-2.45 (m, 2H); 2.72 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 2.78 (dt, 2H, $J = 14.6, 3.5$ Hz); 3.10 (dt, 2H, $J = 13.0, 6.9$ Hz), 3.63 (dt, 2H, $J = 12.2$ und 6.6 Hz), 3.92 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 6.81 (dt, 1H, $J = 9.2$ und 2.5 Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 9.7, 2.4$ Hz), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.8, 4.5$ Hz); 10.36 (br s, 1 H); 11.04 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 13.9; 22.6; 23.4; 25.1; 26.6; 27.0; 29.5; 32.6; 48.2; 60.3; 66.5; 71.0; 102.4 (d, $J = 23$ Hz); 106.1 (d, $J = 4$ Hz); 109.2 (d, $J = 10$ Hz); 112.4 (d, $J = 10$ Hz); 126.3 (d, $J = 10$ Hz); 132.4; 139.8; 157.5 (d, $J = 233$ Hz).

[0207] Außerdem wurden noch verunreinigtes Produkt (Fraktion 2, 322 mg, 17 %) und nicht umgesetztes Keton (Fraktion 3, 227 mg, 23 %) erhalten.

Das ^1H -NMR-Spektrum des rohen Produktgemisches zeigte, dass nur ein Diastereoisomer und das Alken entstanden waren, wobei letzteres aber nicht isoliert wurde.

[0208] Eine Lösung von Fraktion 1 (350 mg, 0.83 mmol) in Chloroform (20 ml) wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 204 mg (70 %), amorpher, gelblicher Feststoff

Schmelzpunkt: 70 °C

^1H -NMR (CDCl_3): 0.93 (t, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.21-1.38 (m, 4H); 1.38-1.42 (m, 2H); 1.48 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz); 1.74 (d, 2H, $J = 12.8$ Hz); 1.74-1.84 (m, 4H); 1.88 (dt, 2H, $J = 13.5, 2.9$ Hz); 2.04 (dt, 2H, $J = 13.2, 3.2$ Hz); 2.69 (t, 4H, $J = 5.8$ Hz); 2.74 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz); 3.99 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz); 6.87 (dt, 1H, $J = 9.1, 2.5$ Hz); 7.11 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.4$ Hz); 7.23 (dd, 1H, $J = 8.7, 4.3$ Hz); 7.90 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 14.2; 22.5; 24.0; 24.1; 24.8; 27.0; 28.6; 30.8; 31.1; 44.1; 54.7; 59.7; 72.4; 103.2 (d, $J = 24$ Hz); 107.1 (d, $J = 5$ Hz); 109.4 (d, $J = 26$ Hz); 111.2 (d, $J = 10$ Hz); 127.6 (d, $J = 10$ Hz); 132.0; 141.7; 157.8 (d, $J = 234$ Hz).

[0209] Eine Lösung des soeben erhaltenen gelben Feststoffs (freie Base der Fraktion 1) (180 mg, 0.46 mmol) in heißen Ethanol (15 ml) wurde mit einer heißen Lösung von Citronensäure (90 mg, 0.46 mmol) in Ethanol (1.2 ml) versetzt. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen abfiltriert wurde.

Ausbeute: 137 mg (50 %), weißer Feststoff (**AA-43**)

Schmelzpunkt: 198-199 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.92 (t, 3H, J = 6.7 Hz); 1.20-1.40 (m, 4H); 1.44-1.64 (m, 4H); 1.71 (br d, 2H, J = 12.7 Hz); 1.90 (br s, 6H); 2.12 (br t, 2H, J = 12.7 Hz); 2.57 (d, 2H, J = 15.0 Hz); 2.63 (t, 2H, J = 4 Hz); 2.66 (d, 2H, J = 15.0 Hz); 3.07 (br s, 4H); 3.89 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 6.87 (dt, 1H, J = 9.1, 2.4 Hz); 7.15 (dd, 1H, J = 9.9, 2.3 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.5, 4.4 Hz); 10.64 (s, 1H); ca. 11-12 (sehr br s, 2-3H).

Beispiel AA-44

N-[6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl]-piperidin (Unpolares Diastereomer)

[0210] Zu einer Lösung von **E-15** (860 mg, 3.6 mmol) und 2-(5-Fluor-1H-indol-3yl)ethanol **F-2** (645 mg, 3.6 mmol) in Dichlormethan (70 ml) wurde unter Eis-Wasser-Kühlung Trifluormethansulfonsäure (702 mg, 408 µL, 4.68 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 0.5 M Natronlauge (36 ml) versetzt und danach 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das Isomerengemisch (1.4 g) wurde durch Flashchromatographie (140 g, 23 × 5.4 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:3→1:2) und danach mit Ethylacetat getrennt.

Fraktion 1 (unpolares Diastereoisomer)

Ausbeute: 98 mg (7 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 126-130 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (t, 3H, J = 6.8 Hz); 1.20-1.83 (m, 18H); 1.99-2.10 (m, 2H); 2.56 (m, 4H); 2.74 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.89 (dt, 1H, J = 9.0, 2.5 Hz); 7.11 (dd, 1H, J = 9.5, 2.5 Hz); 7.29-7.25 (m, 1H), 7.62 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 14.2; 22.5; 23.9; 25.4; 27.0; 27.6 (2); 28.0 (2); 30.5 (2); 33.6; 45.7; 56.4; 59.6; 72.6; 103.2 (d, J = 23 Hz); 107.3 (d, J = 4 Hz); 109.5 (d, J = 26 Hz); 111.3 (d, J = 10 Hz); 127.6 (d, J = 10 Hz); 132.0; 141.6; 157.9 (d, J = 234 Hz).

Fraktion 2 (polares Diastereoisomer)

Ausbeute: 360 mg (25 %), farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): 0.97 (t, 3H, J = 6.4 Hz); 1.29-1.80 (m, 18H); 2.63-2.68 (m, 4H); 1.99 (t, 2H, J = 11.2 Hz); 2.54-2.63 (m, 4H); 2.74 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 3.99 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.89 (dt, 1H, J = 9.0, 2.4 Hz); 7.12 (dd, 1H, J = 9.4, 2.2 Hz); 7.21-7.25 (m, 1H); 7.63 (s, 1H).

Beispiel AA-45

N-[6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl]-piperidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) (Polareres Diastereomer)

[0211] Zu einer heißen Lösung des unter Beispiel **AA-44** hergestellten polareren Diastereomers (Fraktion 2, 220 mg, 0.55 mmol) in 2-Propanol (25 ml) wurde eine 0.5 M Lösung von Citronensäure in 2-Propanol (1.38 ml, 0.69 mmol) gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (49 %), weißer Feststoff (**AA-45**)

Schmelzpunkt: 236-238 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.98 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.21-2.06 (m, 20H); 2.56 (d, 2H, J = 15.1 Hz); 2.47 (d, 2H, J = 15.1 Hz); 2.65 (t, 2H, J = 5.1 Hz), 2.90 (br s, 4H), 3.90 (t, 2H, J = 5.1 Hz, 2H), 6.89 (ddd, 1H, J = 9.6, 8.9, 2.6 Hz); 7.16 (dd, 1H, J = 9.9, 2.5 Hz); 7.29-7.35 (m, 1H); 11.03 (s, 1H).

Beispiel AA-46

N-[6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl]-n-methylpiperazin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:2) (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

[0212] Eine Lösung von **E-16** (631 mg, 2.5 mmol) und 5-Fluortryptophol **F-2** (449 mg, 2.5 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (25 ml) wurde unter Eiskühlung mit Trifluormethansulfonsäure (900 mg, 530 µL, 6 mmol) versetzt und über das Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Zur Umsatzkontrolle wurde eine Probe (0.5 ml) entnommen, diese mit 0.5 N Natronlauge gewaschen und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch mit 0.5 N Natronlauge (10 ml) versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet

und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (200 g, 20 × 5.7 cm) mit Methanol gereinigt.

Faktion 1:

Ausbeute: 144 mg (14.0 %), weißer Feststoff

5 Schmelzpunkt: 74-81 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 0.88 (t, 3H, J = 6.7 Hz); 1.14-1.36 (m, 7H); 1.55 (t, 4H, J = 12.2 Hz); 1.68 (t, 2H, J = 12.2 Hz); 2.04 (t, 2H, J = 13.0 Hz); 2.23 (s, 3H); 2.42-2.48 (m, 4H); 2.52-2.57 (m, 3H); 2.62 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 3.88 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.86 (dt, 1H, J = 9.3, 2.6 Hz); 7.12 (dd, 1H, J = 9.9, 2.5 Hz); 7.37 (dd, 1H, J = 8.7, 4.6 Hz); 10.57 (s, 1H).

10 [0213] Darüber hinaus wurde noch zwei Mischfraktionen von Fraktion 2 & 3 (652 und 213 mg, 84 %) als gelbes Öl erhalten die Spiroether und ein Nebenprodukt im Verhältnis von ca. 9:1 enthalten.

[0214] Eine Lösung von Fraktion 2 & 3 (796 mg, 1.93 mmol) in siedenden Ethanol (15 ml) wurde mit einer Lösung von Citronensäure (928 mg, 4.8 mmol) in heißem Ethanol (8 ml) versetzt. Nach einiger Zeit fiel ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen abfiltriert wurde.

15 Ausbeute: 675 mg (85 %), weißer Feststoff (**AA-46**)

Schmelzpunkt: 213-220 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 0.90 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 1.15-1.37 (m, 7H); 1.51-1.63 (m, 4H); 1.71 (t, 2H, J = 12.8 Hz); 1.99 (t, 2H, J = 13.0 Hz); 2.46-2.80 (m, 16H, überlagert vom DMSO-Signal); 3.12 (br s, 4H); 3.89 (t, 2H, J = 5.4 Hz); 6.89 (dt, 1H, J = 9.4, 2.6 Hz); 7.15 (dd, 1H, J = 9.8, 2.4 Hz); 7.35 (dd, 1H, J = 8.7, 4.5 Hz); 10.49 (s, 1H).

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): 14.0; 22.1; 23.2; 26.5; 26.7 (2C); 29.7 (2C); 34.1; 42.0; 42.8; 44.2 (2C); 54.3; 55.8; 58.7; 71.5; 72.0; 102.5 (d, J = 24 Hz); 105.8 (d, J = 5 Hz); 108.4 (d, J = 26 Hz); 111.8 (d, J = 11 Hz); 126.9 (d, J = 10 Hz); 132.3; 141.8; 156.8 (d, J = 231 Hz); 171.4 (2C); 176.8.

Beispiel AA-47

25 **4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1), Unpolareres Diastereomer**

30 [0215] Bei dem Beispiel **AA-47** handelt es sich um das Citrat des unter Beispiel **AA-38** angefallenen unpolareren Diastereomers (*Fraktion 1*). Dieses Citrat wurde nach dem Standardverfahren gefällt.

Beispiel AA-48

35 **6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1), Unpolareres Diastereomer**

40 [0216] Indol **F-3** (2.17 g, 12.2 mmol) und Keton **E-2** (2.37 g, 12.2 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (100 ml) unter Argon vorgelegt, unter Eiskühlung mit TMS-triflat (2.37 ml, 14.4 mmol) in Dichlormethan (5 ml) versetzt und 30 min bei RT gerührt. Der Ansatz wurde weitere 16 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde H₂O (85 ml) und K₂CO₃ (1.90 g) addiert und bei RT 20 min nachgerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 x 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (9:1, 1:1, MeOH) gereinigt.

Ausbeute: unpolares Diastereomer 1.12 g (26 %)

45 polares Diastereomer 0.911 g (21 %)

50 [0217] Das soeben erhaltene unpolarere Diastereomer (991 mg, 2.78 mmol) wurde in heißem Ethanol gelöst und mit Citronensäure (529 mg, 2.78 mmol) gelöst in Ethanol (5 ml) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 567 mg (38 %)

Schmelzpunkt: 240-241 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 0.92 (3H, t); 1.29 (4H, m); 1.46 (2H, m); 1.75 (4H, t); 1.85 (2H, t); 2.10 (2H, m); 2.54-2.69 (10H, m); 3.87 (2H, t); 6.54 (1H, d); 6.68 (1H, s); 7.16 (1H, d); 8.51 (1H, s, OH); 10.53 (1H, s).

55 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d₆): 13.91; 22.20; 23.05; 25.90; 26.29; 29.29; 30.65; 37.20; 44.44; 59.06; 60.52; 71.28; 72.08; 101.80; 104.34; 110.52; 111.58; 127.02; 130.11; 139.56; 150.27; 172.05; 177.47.

Beispiel AA-49

6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1) , Polareres Diastereomer

- 5 [0218] Das unter Beispiel AA-48 erhaltene polarere Diastereomer (900 mg, 2.52 mmol) wurde in heißem Ethanol/Dioxan (5 ml, 30 ml) gelöst (schlecht löslich). Anschließend wurde Citronensäure (480 mg, 2.52 mmol) in heißem Ethanol (5 ml) gelöst und zugegeben. Der Ansatz wurde auf RT abgekühlt, dabei ist wenig Niederschlag ausgefallen, deshalb wurde Ether addiert. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.
- 10 Ausbeute: 874 mg (63 %)
Schmelzpunkt: 160-170 °C
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.97 (3 H, t); 1.43 (4 H, m); 1.65 (2 H, m); 1.92 (9 H, m); 2.51-2.67 (10 H, m); 3.88 (2 H, t); 6.58 (1 H, d); 6.70 (1 H, s); 7.12 (1 H, d); 8.56 (1 H, s, OH); 10.63 (1 H, s).
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 14.00; 22.09; 22.68; 24.48; 24.74; 28.32; 30.91; 37.46; 44.27; 59.13; 64.84; 70.64; 71.1608; 101.96; 104.69; 110.80; 111.17; 127.03; 129.96; 138.62; 150.36; 171.21; 176.86.

REFERENZ-Beispiel AA-50

6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-Cyclopentylmethyl-spiro[cyclohexan 1,1'(3'H)-pyrano[3,4-blindol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) Eines von 2 möglichen Diastereomeren

- 20 [0219] Das Keton E-17 (223 mg, 1.0 mmol) und 5-Fluor-tryptophol (179 mg, 1.0 mmol) wurden in abs. Dichlormethan (10 ml) gelöst, unter Argon mit Methansulfonsäure (0.1 ml, 1.5 mmol) versetzt und bei RT 3 d gerührt. Nach Zugabe von 1 N NaOH (10 ml) und CH₂Cl₂ (20 ml) wurde noch 10 min nachgerührt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingeengt. Der verbliebene Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) getrennt. Es wurden 388 mg Feststoff isoliert, der lt. NMR als Salz vorlag, er wurde in CH₂Cl₂ gelöst, mit 1 N NaOH-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeengt.
Ausbeute: 310 mg (81 %), nur 1 Diastereomer entstanden
- 25 [0220] Das soeben erhaltene Amin (310 mg, 0.81 mmol) wurde in heißem Ethanol (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von Citronensäure (155 mg, 0.81 mmol) in heißem Ethanol (5 ml) versetzt. Nach 2-stündigem Stehen im Kühlschrank wurde der entstandene Feststoff abgesaugt und i. Vak. getrocknet.
Ausbeute: 316 mg (81 %), Hemicitrat entstanden.
- 30 Schmelzpunkt: 222-223 °C
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.16 (2 H, m); 1.51-1.84 (14 H, m); 2.05 (2 H, m); 2.45 (5 H, m); 2.74 (6 H, s); 3.90 (2 H, m); 6.87 (1 H, t); 7.17 (1 H, m); 7.26 (1 H, m); 8.44 (1 H, bs); 11.5 (1 H, bs). Salz?
[0220] Das soeben erhaltene Amin (310 mg, 0.81 mmol) wurde in heißem Ethanol (10 ml) gelöst und mit einer Lösung von Citronensäure (155 mg, 0.81 mmol) in heißem Ethanol (5 ml) versetzt. Nach 2-stündigem Stehen im Kühlschrank wurde der entstandene Feststoff abgesaugt und i. Vak. getrocknet.
Ausbeute: 316 mg (81 %), Hemicitrat entstanden.
- 35 Schmelzpunkt: 222-223 °C
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.11 (2 H, m); 1.48-1.98 (15 H, m); 2.15 (2 H, m); 2.58 (6 H, s); 2.65 (11 H, m); 3.89 (2 H, m); 6.83 (1 H, m); 7.15 (1 H, m); 7.37 (1 H, m); 10. (1 H, bs); 11.01 (1 H, s), Hemicitrat.
¹³C-NMR (DMSO-d₆): 20.1; 24.6; 26.3; 29.2; 34.4; 35.6; 36.9; 44.2; 59.1; 61.6; 71.2; 72.5; 102.5; 105.6; 108.2; 112.2; 126.5; 132.3; 141.1; 155.6; 157.9; 172.1; 177.3.

Beispiel AA-51

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2-phenylethencarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) Unpolareres Diastereomer

- 45 [0221] Zimtsäurechlorid (441 mg, 2,65 mmol) wurde unter Argon in abs. Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base, des unter Beispiel AA-9 hergestellten unpolareren Spiroamins (300 mg, 0,88 mmol), gelöst in abs. Tetrahydrofuran (15 ml), innerhalb von 20 min versetzt. Dabei entstand eine kräftige Fällung. Nach einer Reaktionszeit von 1,5 h wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (10 ml) verdünnt, unter Eiskühlung mit 1 N Natronlauge (10 ml) versetzt und dann 2 h gerührt. Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt. Dabei fiel ein Feststoff aus, der durch Filtration abgetrennt und mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen wurde. Das Rohprodukt (408 mg) wurde chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat (500 ml)]. Das unpolarere Amid wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 76 % (314 mg) gewonnen.
55 Das soeben erhaltene unpolarere Amid (296 mg, 0,63 mmol) wurde bei 80 °C in Ethanol (14 ml) suspendiert und mit einer ethanolischen Lösung (3 ml) von Citronensäure (133 mg, 0,69 mmol) versetzt. Aus der klaren Lösung fiel beim Abkühlen auf Raumtemperatur ein Feststoff aus. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde 2 h bei 5 °C aufbewahrt. Der farblose Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und mit Diethylether (3 × 3 ml) gewaschen.

Das unpolarere Citrat **AA-51** wurde so in einer Ausbeute von 85 % (302 mg) als Hemicitrat mit einem Schmelzpunkt von 154-157 °C erhalten.

⁵ ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: (unpolareres Diastereoisomer) 13.9, 22.2, 23.0, 26.2, 27.5, 29.5, 30.6, 37.3, 42.4, 44.0, 59.0, 71.6, 105.9, 111.3, 117.5, 118.4, 120.6, 123.1, 126.2, 127.8, 128.7, 129.3, 135.1, 135.5, 139.9, 140.2, 169.4, 171.4, 176.6

Beispiel AA-52

¹⁰ **2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2-phenylethencarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1)** Polareres Diastereomer

¹⁵ **[0222]** Zimtsäurechlorid (C, 441 mg, 2,65 mmol) wurde unter Argon in abs. Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base, des unter Beispiel AA-9 hergestellten polareren Spiroamins (300 mg, 0,88 mmol, gelöst in abs. Tetrahydrofuran (15 ml), innerhalb von 20 min versetzt. Dabei entstand eine leichte Fällung. Nach einer Reaktionszeit von 1,5 h wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (10 ml) verdünnt, unter Eiskühlung mit 1N Natronlauge (10 ml) versetzt und 1 h gerührt. Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt. Dabei fiel ein Feststoff aus, der durch Filtration abgetrennt und mit Wasser (3 × 10 ml) gewaschen wurde. Das Rohprodukt (384 mg) wurde chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat/Methanol 1 : 4 (750 ml)]. Das polarere Amid wurde als beigegebener Feststoff in einer Ausbeute von 43 % (177 mg) gewonnen.

²⁰ ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: (polareres Diastereoisomer) 14.0, 22.4, 23.5, 25.9, 27.3, 31.5, 31.6, 37.8, 43.3, 58.8, 106.7, 111.8, 117.6, 119.3, 121.6, 122.1, 126.6, 127.7, 128.8, 129.6, 135.0, 136.0, 138.8, 141.9, 170.9

²⁵ **[0223]** Das soeben erwähnte polarere Amid (157 mg, 0,334 mmol) wurde in Ethanol (5 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (2 ml) von Citronensäure (72 mg, 0,37 mmol) versetzt. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei keine Fällung beobachtet wurde. Die Mischung wurde eingeeignet, in Ethanol (2 ml) aufgenommen und langsam mit Diethylether (30 ml) versetzt. Nach 1,5 h wurde ein farbloser Feststoff durch Filtration abgetrennt und mit Diethylether (3 × 3 ml) gewaschen. Das polarere Citrat **AA-52** wurde so in einer Ausbeute von 73 % (161 mg) erhalten.

Vergleichsuntersuchungen zur Löslichkeit:

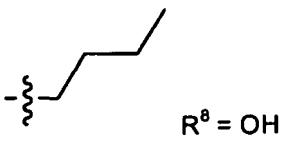
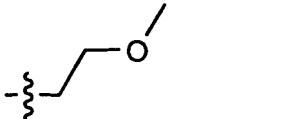
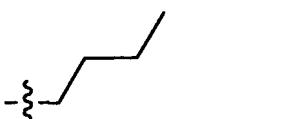
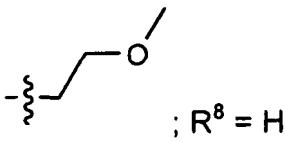
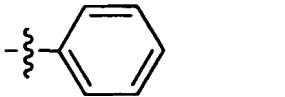
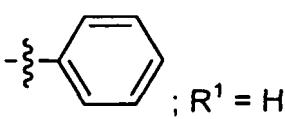
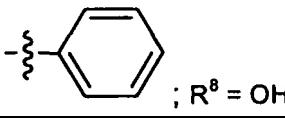
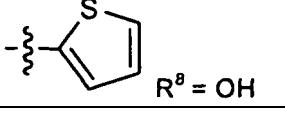
³⁰ **[0224]** Zur Bestimmung der Löslichkeiten der Verbindungen wurde eine Versuchsreihe anhand einer Verdünnung einer Lösung von 20 mg/ml in DMSO mit einer wäßrigen Pufferlösung verwendet. Bei der Passage von Arzneimitteln durch den Verdauungstrakt werden die Arzneimittel unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt. Im Magen werden pH-Werte von 1-3 erwartet, und im Anschluß an die Magenpassage im Darm sind pH-Werte von 6-8 zu erwarten. Da Löslichkeiten pH-abhängig sein können, wurden wäßrige Puffer bei verschiedenen pH-Werten verwendet (pH 1, 100 mM HCl; pH 2, 10 mM HCl; pH 4, 50 mM Zitronensäure, titriert mit 1 N NaOH; pH 6, 50 mM Natriumcitrat, titrated with 1 N HCl; pH 7, 50 mM Tris.HCl; pH 8, Tris.HCl), die bei Raumtemperatur die eingestellten pH-Werte in der endgültigen Lösung hielten.

⁴⁰ **[0225]** Da DMSO bei steigender Konzentration die Bildung von metastabilen übersättigten wässrigen Lösungen begünstigt, wurden die Stammlösungen 1:100 in wäßrigem Puffer verdünnt. Die Lösungen wurden in geschlossenen Gefäßen mindestens 15 Stunden geschüttelt. Dabei wurden 10 µl DMSO Stammlösung in 990 µl wäßrigem Puffer verdünnt und in geeigneten Gefäßen (z. B. Eppendorf-Gefäße), sodass die Konzentration konstant bei 1 % v/v war. Anschließend wurden die Lösungen abzentrifugiert und Proben des klaren Überstandes wurden in Probengefäße überführt, die zwei Equivalente 50% Acetonitril in 0,1 N HCl enthielten.

⁴⁵ **[0226]** Die Kalibrierungslösungen wurden durch Verdünnung der DMSO-Stammlösungen in Methanol hergestellt (1:100). Aus diesen Verdünnungen wurden weitere Verdünnungen in Methanol hergestellt (1:100, 1:200, 1:400 and 1:800). Proben wurden durch RP-HPLC mit UV-Detektion analysiert. Über Regressionsanalyse wurden lineare Kalibrationsgleichungen abgeleitet, generell mit Korrelationskoeffizienten von über 0,95. Mit Hilfe der experimentell ermittelten Kalibrationsgleichungen wurden die Konzentrationen der Verbindungen in den Pufferlösungen ermittelt. Mit dem beschriebenen Experiment konnten maximale Konzentrationen von 200 µg/ml Substanz in Puffer ermittelt werden. Höhere Löslichkeiten konnten nicht quantifiziert werden.

⁵⁰ **[0227]** Die Korrelation zwischen Löslichkeit und der Variation von R³ wurde anhand der folgenden Verbindungen gezeigt.

R¹, R² = CH₃; R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ = H, R⁸ = F, X = O

| Beispiel | R^3 | Löslichkeit |
|----------|---|---|
| AA-8 |  | 200 µg/ml bei pH 1-9 |
| AA-23 |  | Ca 180 µg/ml bei pH 1-7 |
| AA-5 |  | 2,9 µg/ml (pH 1); 17,7 µg/ml (pH 2); 5,9 µg/ml (pH 4); 8,7 µg/ml (pH 6); 3,3 µg/ml (pH 7); 0,2 µg/ml (pH 8) |
| AA-2 |  | Ca 30 µg/ml bei pH 1-7 |
| AA-22 |  | 197,6 µg/ml (pH 1); 154,2 µg/ml (pH 2); 154,0 µg/ml (pH 4); 176,7 µg/ml (pH 6); 153,5 µg/ml (pH 7); 46,4 µg/ml (pH 8); 2,1 µg/ml (pH 9) |
| V-1 |  | 1,9 µg/ml (pH 2); 0,4 µg/ml (pH 6); 0,8 µg/ml (pH 7); 0,9 µg/ml (pH 8); 0,04 µg/ml (pH 9) |
| V-2 |  | > 5 µg/ml |
| V-3 |  | 2,7 µg/ml (pH 1), 2,8 µg/ml (pH 2); 1,7 µg/ml (pH 4), 1,5 µg/ml (pH 6), 0,4 µg/ml (pH 7); 0,4 µg/ml (pH 8); 0,4 µg/ml (pH 9) |
| V-4 |  | 1,9 µg/ml (pH 1); 6,4 µg/ml (pH 4); 3,8 µg/ml (pH 6); 1,7 µg/ml (pH 7); 5,1 µg/ml (pH 8); 0,5 µg/ml (pH 9) |
| V-5 |  | 1,9 µg/ml (pH 1); 3,1 µg/ml (pH 4); 3,2 µg/ml (pH 7); 2,0 µg/ml (pH 8); 0,6 µg/ml (pH 9) |

[0228] Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine außerordentlich hohe Affinität zum ORL1 bzw zum μ -Opioid-Rezeptor auf. Die Affinität liegt in der gleichen Größenordnung wie die beiden Vergleichsverbindungen. Sie besitzen jedoch eine höhere Löslichkeit.

[0229] Zwischen pH 1 und pH 8 wurde eine geringe pH-Abhängigkeit der Löslichkeit beobachtet. Unterhalb von pH 8 nimmt die Löslichkeit der Verbindungen ab. Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen: Die in den folgenden Assays und Modellen erhobenen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Messung der ORL1-Bindung

[0230] Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit 3 H-Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von 3 H-Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0,5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein

je 200 µl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei Raumtemperatur und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als nanomolarer K_i-Wert in oder % Inhibition bei c=1 µM angegeben.

5

Messung der µ-Bindung

[0231] Die Rezeptoraffinität zum humanen µ-Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten spirocyclischen Cyclohexan-Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 µg Protein pro 250 µl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen µ-Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [³H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 µl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde zusätzlich 25 µmol/l Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β-Counter (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wurde die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen µ-Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 µmol/l bestimmt und als prozentuale Hemmung (%Hemmung) der spezifischen Bindung angegeben. Teilweise wurden ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I IC₅₀ Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden Ki-Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

25

Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

[0232] Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahl einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.

30

[0233] Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel bestimmt:

35

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

40

[0234] Hierbei ist die Zeit T₀ die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T₁ die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T₂ die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

45

[0235] In zwei Fällen wurde der Test in analoger Weise an der Ratte durchgeführt.

50

55

Tabelle 1:

| Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----------|--|--------------------------------------|---|---|---|
| AA-1 | GRTE6490 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0031 | 0.0005 | 90% (100 μ g/kg) |
| AA-2 | GRTE6559 | Unpolareres Diastereomer | 0.0120 | 0.0003 | n. d. |
| AA-3 | GRTE6562 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0012 | 0.0003 | n. d. |
| AA-4 | GRTE6282 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0002 | 0.0005 | 75% |
| AA-5 | GRTE6283 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0016 | 0.0009 | 60% |
| AA-6 | GRTE6859 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0009 | 0.0007 | Ratte ED ₅₀ = 11 μ g/kg |
| AA-7 | GRTE7131 | | | | |

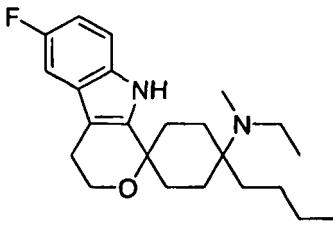
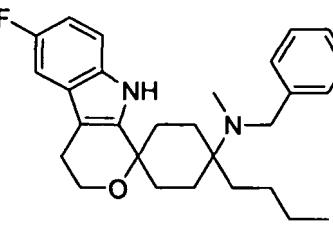
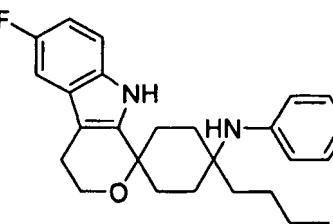
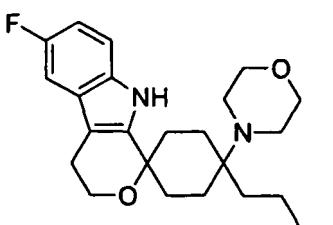
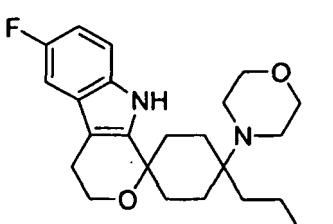
(fortgesetzt)

| 5 | Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung</i> [1 μ M] | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung</i> [1 μ M] | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg] |
|----|----------|--|--------------------------------------|--|--|---|
| 10 | | | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0025 | 0.0002 | n. d. |
| 15 | AA-8 | GRTE7235 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.2600 | 0.0250 | Ratte $ED_{50} = 385 \mu\text{g/kg}$ |
| 20 | AA-9 | GRTE6359 | Unpolareres Diastereomer | 0.0001 | 0.0003 | n. d. |
| 25 | AA-10 | GRTE6762 | Unpolareres Diastereomer | 0.0002 | 0.0003 | 75% |
| 30 | AA-11 | GRTE6874 | Unpolareres Diastereomer | 0.0006 | 0.0012 | n. d. |

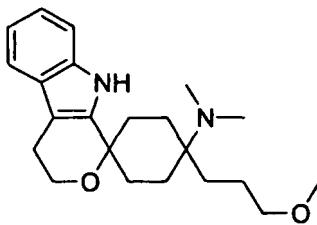
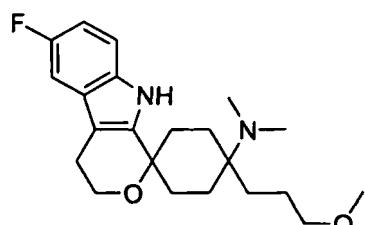
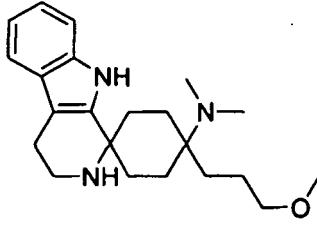
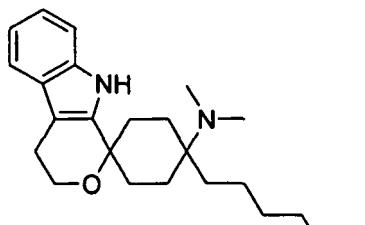
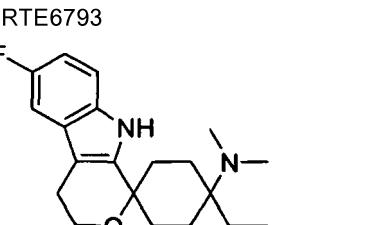
(fortgesetzt)

| 5 | Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----|----------|--|--------------------------|---|---|---|
| 10 | AA-12 | GRTE6785 | Unpolareres Diastereomer | 0.0015 | 0.0009 | n. d. |
| 15 | AA-13 | GRTE6853 | Unpolareres Diastereomer | 0.0006 | 0.0006 | n. d. |
| 20 | AA-14 | GRTE6675 | Unpolareres Diastereomer | 0.0002 | 0.0003 | n. d. |
| 25 | AA-15 | GRTE6783 | polareres Diastereomer | 0.0002 | 0.0004 | n. d. |
| 30 | AA-16 | GRTE6786 | Unpolareres Diastereomer | 0.0002 | 0.0004 | n. d. |

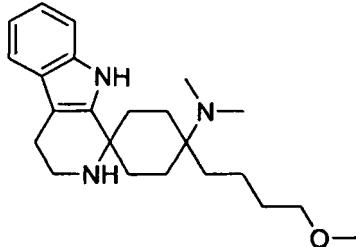
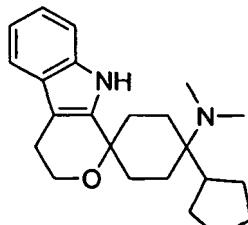
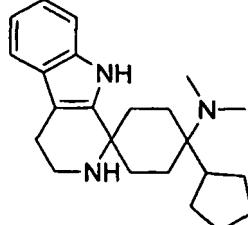
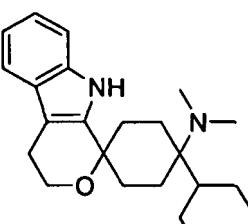
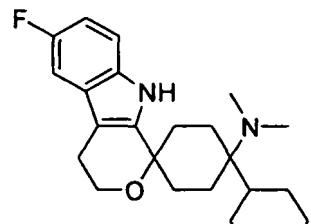
(fortgesetzt)

| | Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg] |
|----|----------|---|--------------------------------------|---|---|---|
| 5 | AA-17 | GRTE7243  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0066 | 0.0018 | n. d. |
| 10 | AA-18 | GRTE7175  | | - | 0.3733 | n. d. |
| 15 | AA-19 | GRTE7055  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | - | 1.9400 | n. d. |
| 20 | AA-20 | GRTE7123  | Unpolares Diastereomer | - | 36% | n. d. |
| 25 | AA-21 | GRTE7172  | | | 36% | n. d. |
| 30 | | | | | | |
| 35 | | | | | | |
| 40 | | | | | | |
| 45 | | | | | | |
| 50 | | | | | | |

(fortgesetzt)

| Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----------|---|--------------------------------------|---|---|---|
| AA-22 | GRTE6697  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0006 | 0.0002 | n. d. |
| AA-23 | GRTE6701  | Unpolares Diastereomer | 0.0050 | 0.0003 | 100% (46,4 μ g/kg) |
| AA-24 | GRTE6699  | Unpolares Diastereomer | 0.0003 | 0.0003 | n. d. |
| AA-25 | GRTE6790  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0032 | 0.0002 | n. d. |
| AA-26 | GRTE6793  | polareres Diastereomer | 0.0243 | 0.0004 | n. d. |

(fortgesetzt)

| Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg] |
|----------|---|--------------------------------------|---|---|---|
| AA-27 | GRTE6791  | Unpolares Diastereomer | 0.0014 | 0.0004 | n. d. |
| AA-28 | GRTE6343  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0001 | 0.0006 | 90% |
| AA-29 | GRTE6564  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0001 | 0.0002 | n. d. |
| AA-30 | GRTE6362  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0004 | 0.0007 | n. d. |
| AA-31 | GRTE6421  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0012 | 0.0015 | n. d. |

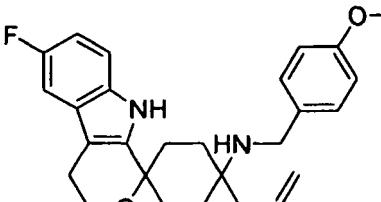
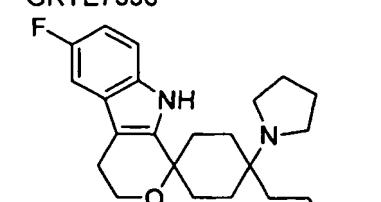
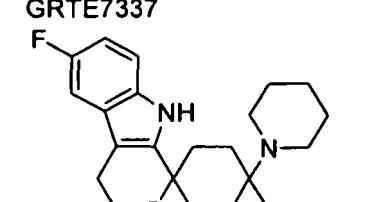
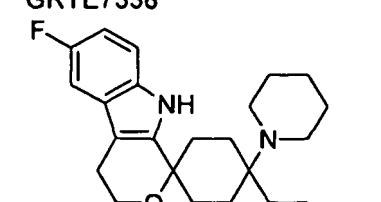
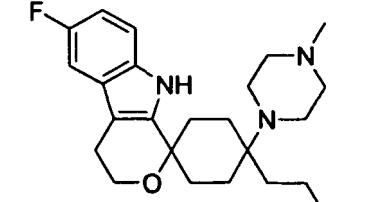
(fortgesetzt)

| 5 | Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----|----------|--|--------------------------------------|---|---|---|
| 10 | AA-32 | GRTE6363 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0001 | 0.0002 | n. d. |
| 15 | AA-33 | GRTE6360 | Polareres Diastereomer | 0.2500 | 0.3400 | n. d. |
| 20 | AA-34 | GRTE6558 | Polareres Diastereomer | | 1.0767 | n. d. |
| 25 | AA-35 | GRTE6698 | polareres Diastereomer | | 26% | n. d. |
| 30 | AA-36 | GRTE6700 | polareres Diastereomer | 1.7500 | 0.0633 | n. d. |
| 35 | | | | | | |
| 40 | | | | | | |
| 45 | | | | | | |
| 50 | | | | | | |

(fortgesetzt)

| Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----------|--|--|---|---|---|
| AA-37 | GRTE6759 | polareres Diastereomer | | 0.2750 | n. d. |
| AA-38 | GRTE6799 | polareres Diastereomer | 1.2600 | 0.3650 | n. d. |
| AA-39 | GRTE6792 | polareres Diastereomer | 3.7900 | 1.0433 | n. d. |
| AA-40 | GRTE7053 | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | | 0.3167 | n. d. |
| AA-41 | GRTE7176 | | | 3.8033 | n. d. |

(fortgesetzt)

| Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----------|--|--------------------------------------|---|---|---|
| AA-42 | GRTE6283 GRTE7236  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | | 53% | n. d. |
| AA-43 | GRTE7236 GRTE7336  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 47% | 94% | n. d. |
| AA-44 | GRTE7337 GRTE7337  | Unpolareres Diastereomer | | 42% | n. d. |
| AA-45 | GRTE7338 GRTE7338  | Polareres Diastereomer | | 44% | n. d. |
| AA-46 | GRTE7342  | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | | 34% | n. d. |

(fortgesetzt)

| 5 | Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg) |
|----|----------|--|--------------------------------------|---|---|---|
| 10 | AA-47 | | Unpolareres Diastereomer | 0.0003 | 0.0006 | n. d. |
| 15 | AA-48 | | Unpolareres Diastereomer | 98% | 0.0005 | n. d. |
| 20 | AA-49 | | Polareres Diastereomer | 27% | 1.3 | n. d. |
| 25 | AA-50 | | Eines von 2 möglichen Diastereomeren | 0.0052 | 0.0027 | n. d. |
| 30 | AA-51 | | Unpolareres Diastereomer | 0.0043 | 0.0030 | n. d. |

(fortgesetzt)

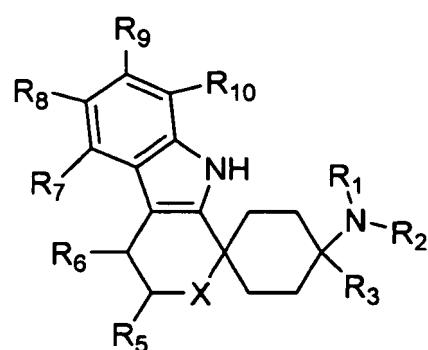
| 5 Beispiel | Struktur ohne Salz Salzform s. Beispielbeschreibung | Diastereomer | Ki (ORL1) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Ki (μ) Mittel [μ M] <i>Fest oder %Hemmung [1 μM]</i> | Tail-flick Maus i. v. % Hemmung [10 μ g/kg] |
|---------------|--|------------------------|---|---|---|
| 10 AA-52 | | Polareres Diastereomer | 0.6600 | 0.1200 | n. d. |

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats

[0236] 38 g eines der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate, hier Beispiel 3, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

30 1. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

50 R¹ und R², unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;
oder die Reste R¹ und R² zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ stehen, wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 R⁵ für =O; H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

10 R⁶ für H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

15 oder R⁵ und R⁶ gemeinsam (CH₂)_n mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN oder C₁₋₅-Alkyl ersetzt sein können;

20 R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

25 wobei R¹³ H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

30 R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

35 oder R¹⁴ und R¹⁵ zusammen CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bilden,
wobei R¹⁶ H; C₁₋₅-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

40 X für O, S, SO₂ oder NR¹⁷ steht;

R¹⁷ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹²,

45 wobei R¹² H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₁₃-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR¹³, NR¹⁴R¹⁵ bedeutet;

50 worin "Alkyl substituiert" oder "Cycloalkyl substituiert" Alkyl oder Cycloalkyl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet und

"Aryl substituiert" oder "Heteroaryl substituiert" Aryl oder Heteroaryl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ bedeutet,

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

mit Ausnahme der Verbindung

2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin.

2. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, worin

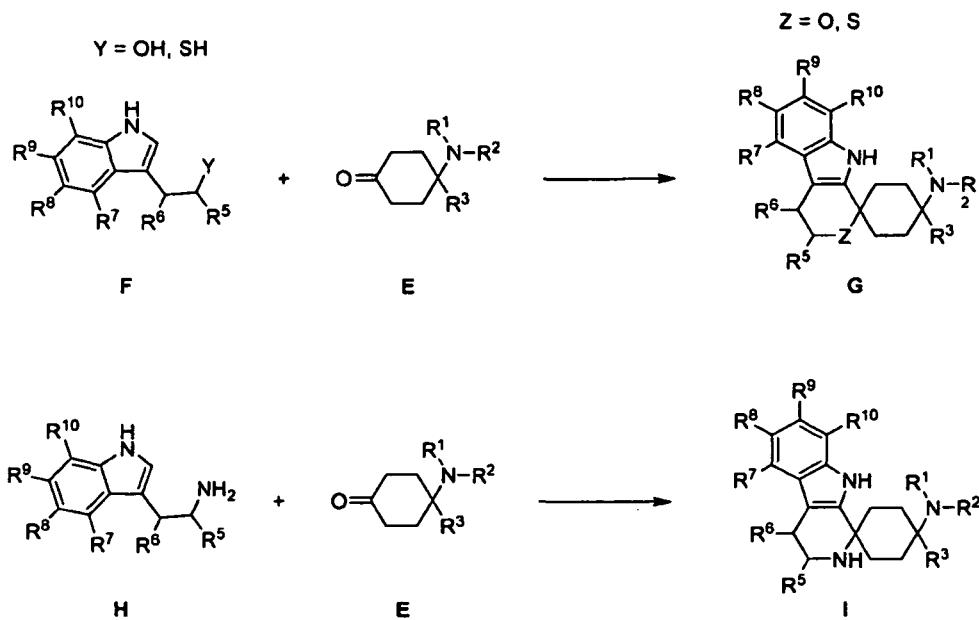
55 R¹ und R² unabhängig voneinander für H, C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder Phenyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen,
oder gemeinsam für einen Ring stehen und (CH₂)₃₋₆ bedeuten.

3. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R³ für Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, Allyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl oder n-Hexyl steht, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OH, OCH₃ oder OC₂H₅.
- 5 4. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, worin der Rest R⁵ für H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂OPhenyl, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann, oder CH₂OH steht.
- 10 5. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R⁶ H; Methyl, Ethyl, CF₃, Benzyl oder Phenyl bedeuten kann, wobei der Benzyl- oder Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann.
- 15 6. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R⁷ R⁸ R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ Thienyl, Pyrimidinyl, Pyridyl, N(CH₃)₂ oder NO₂ bedeuten.
- 20 7. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin X für O steht.
8. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin X für NR¹⁷ steht.
- 25 9. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1 aus der Gruppe:

4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 25 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 30 4',9'-Dihydro-N, N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 35 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2,2,2-trifluoracetat
 40 6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 45 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N, N-dimethyl-4-butyl-2'-cyclopentylcarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 50 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2,2)-dimethylpropancarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(3,4-dimethoxybenzylcarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 55 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-4-methoxybenzylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-ethyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin

4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]
 4-Butyl-6'-fluor-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]
 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 5 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 10 4',9'-Dihydro-N, N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 15 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 20 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 25 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 30 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-benzyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-(4-methoxybenzyl)-4-allyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
 35 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-piperidin
 40 4',9'-Dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 6'-Hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat
 2',3',4',9'-Tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2-phenylethencarbonyl)-spiro[cyclohexan-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat,
 45
 gegebenenfalls auch als Gemisch.

10. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass ein Edukt der allgemeinen Formel E

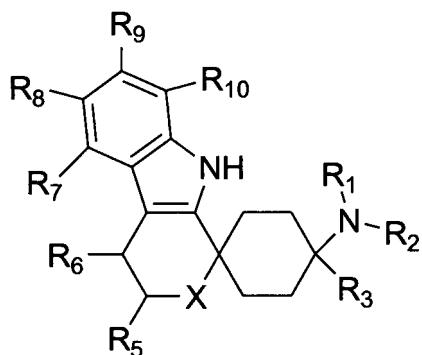


unter Zugabe von Säure, oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, mit einem Edukt der allgemeinen Formel F oder H umgesetzt wird, wobei die Reste R¹ bis R³ und R⁵ bis R¹⁰ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

11. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X NR¹⁷ und R¹⁷COR¹² oder SO₂R¹² bedeutet, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X NH bedeutet, unter Zugabe von Base, beispielsweise Triethylamin, mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid umgesetzt wird, vorzugsweise unter Mikrowelleneinstrahlung.
 12. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X SO oder SO₂ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet, dass** ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X S bedeutet, mit Hilfe eines Oxidationsmittels, beispielsweise H₂O₂, oxidiert wird.
 13. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein spirocyclisches Cyclohexan -Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.
 14. Ein spirocyclisches Cyclohexan-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung für die Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, cardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, Ileomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

55

- ## 1. Spirocyclic cyclohexane derivatives of the general formula I



wherein

R¹ and R² independently of one another represent H; C₁₋₅-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or poly-substituted or unsubstituted; C₃₋₈-cycloalkyl, in each case saturated or unsaturated, mono- or poly-substituted or unsubstituted; aryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, in each case mono- or poly-substituted or unsubstituted; or the radicals R¹ and R² together represent CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ or (CH₂)₃₋₆, wherein R¹¹ denotes H; C₁₋₅-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or poly-substituted or unsubstituted; C₃₋₈-cycloalkyl, in each case saturated or unsaturated, mono- or poly-substituted or unsubstituted; aryl or heteroaryl, in each case mono- or poly-substituted or unsubstituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, in each case mono- or poly-substituted or unsubstituted;

R³ represents C₁₋₈-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or poly-substituted or unsubstituted;

R⁵ represents =O; H; C₁₋₅-alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; C₃₋₈-cycloalkyl, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or poly-substituted; aryl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted;

R⁶ represents H; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted; C₃₋₈-cycloalkyl, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or R⁵ and R⁶ together denote (CH₂)_n where n = 2, 3, 4, 5 or 6, wherein individual hydrogen atoms can also be replaced by F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN or C₁₋₅-alkyl;

R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ independently of one another represent H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, NHC(=O)NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; aryl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted;

wherein R¹³ denotes H; C₁₋₅-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted; C₃₋₈-cycloalkyl, in each case saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or poly-substituted; aryl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted;

R¹⁴ and R¹⁵ independently of one another denote H; C₁₋₅-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₃₋₈-cycloalkyl, in each case saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or poly-substituted; aryl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, unsubstituted or mono- or poly-substituted; or R¹⁴ and R¹⁵ together form CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ or (CH₂)₃₋₆,

wherein R¹⁶ denotes H; C₁₋₅-alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted;

X represents O, S, SO, SO₂ or NR¹⁷;

R¹⁷ represents H; C₁₋₅-alkyl, saturated or unsaturated, branched or unbranched; COR¹² or SO₂R¹²,

wherein R¹² denotes H; C₁₋₅-alkyl, in each case saturated or unsaturated, branched or unbranched, mono- or poly-substituted or unsubstituted; C₃₋₈-cycloalkyl, in each case saturated or unsaturated, mono- or poly-substituted or unsubstituted; aryl or heteroaryl, in each case mono- or poly-substituted or unsubstituted; or C₁₋₃-alkyl-bonded aryl, C₃₋₈-cycloalkyl or heteroaryl, in each case mono- or poly-substituted or unsubstituted; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

5 wherein "alkyl substituted" or "cycloalkyl substituted" denotes alkyl or cycloalkyl substituted by F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ or N(CH₃)₂ and

"aryl substituted" or "heteroaryl substituted" denotes aryl or heteroaryl substituted by F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ or N(CH₃)₂,

10 in the form of the racemate; of the enantiomers, diastereoisomers, mixtures of the enantiomers or diastereoisomers or of an individual enantiomer or diastereoisomer; of the bases and/or salts of physiologically acceptable acids or cations,

15 with the exception of the compound
2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine.

2. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1, wherein R¹ and R² independently of one another represent H, C₁₋₅-alkyl, branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or mono- or poly-substituted, or phenyl or benzyl, unsubstituted or mono- or poly-substituted, or together represent a ring and denote (CH₂)₃₋₆.
3. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1, wherein R³ represents ethyl, n-propyl, 2-propyl, allyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl or n-hexyl, in each case unsubstituted or mono- or poly-substituted by OH, OCH₃ or OC₂H₅.
4. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1, wherein the radical R⁵ represents H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂Ophenyl, wherein the phenyl radical can be substituted by F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ or N(CH₃)₂, or CH₂OH.
5. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1, wherein R⁶ can denote H; methyl, ethyl, CF₃, benzyl or phenyl, wherein the benzyl or phenyl radical can be substituted by F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ or N(CH₃)₂.
6. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1, wherein R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ independently of one another denote H; C₁₋₅-alkyl, branched or unbranched, unsubstituted or mono- or poly-substituted; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, thienyl, pyrimidinyl, pyridyl, N(CH₃)₂ or NO₂.
7. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to any one of claims 1 to 6, wherein X represents O.
8. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to any one of claims 1 to 6, wherein X represents NR¹⁷.
9. Spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1 from the group:

4',9'-dihydro-N, N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

45 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

50 4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

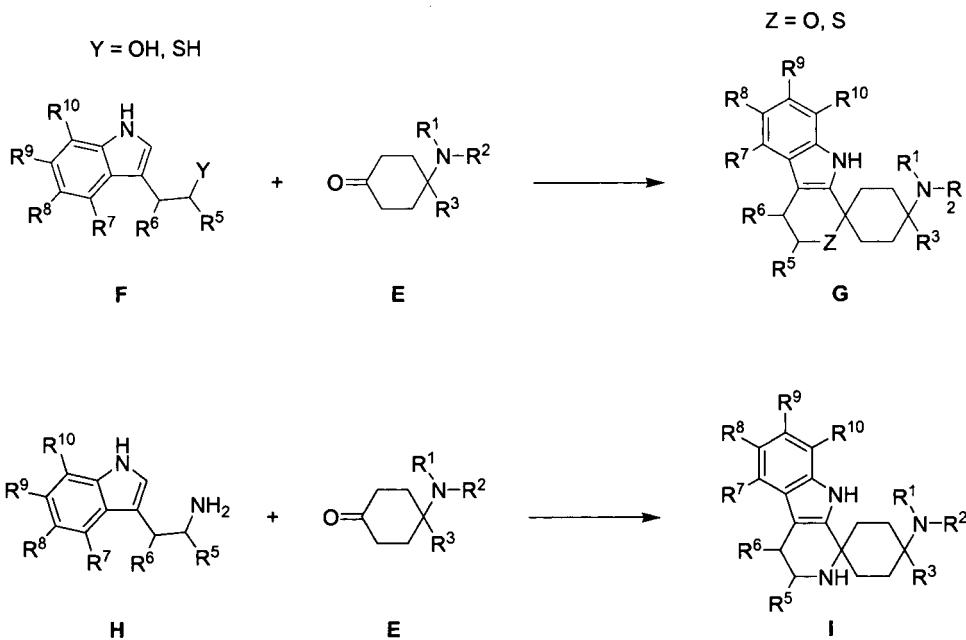
55 6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2,2,2-trifluoroacetate

6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methylcarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 5 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-cyclopentylcarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2,2)-dimethylpropanecarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 10 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(3,4-dimethoxybenzylcarbonyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-4-methoxybenzylaminocarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine
 15 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-methyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-ethyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 20 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-benzyl-N-methyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 4-butyl-6'-fluoro-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-b]indole]
 4-butyl-6'-fluoro-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-b]indole]
 4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 25 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N, N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 30 4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 35 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-ethyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 40 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-methoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 45 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-ethylaminocarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine
 4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-(4-methoxybutyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 50 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-benzyl-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-phenyl-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-(4-methoxybenzyl)-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 N-(6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl)-pyrrolidine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 55 N-(6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl)-piperidine
 N-(6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl)-piperidine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 N-(6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl)-n-methylpiperazine, 2-

hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 5 6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-dimethyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 10 2',3',4',9'-tetrahydro-N,N-dimethyl-4-butyl-2'-(2-phenylethenecarbonyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate,
 optionally also in the form of a mixture.

- 10 10. Process for the preparation of spirocyclic cyclohexane derivatives according to any one of claims 1 to 9, **characterised in that** a starting material of the general formula E



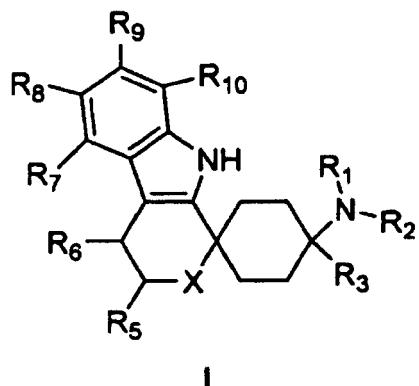
is reacted, with the addition of acid or trimethylsilyl esters thereof, for example trifluoromethanesulfonic acid trimethylsilyl ester, trifluoromethanesulfonic acid, acetic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid or trifluoroacetic acid, in a suitable solvent, for example dichloroethane, dichloromethane, chloroform, acetonitrile, diethyl ether or nitromethane, with a starting material of the general formula F or H, wherein the radicals R¹ to R³ and R⁵ to R¹⁰ have the meanings given in claim 1.

11. Process for the preparation of spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1 in which X denotes NR¹⁷ and R¹⁷ denotes COR¹² or SO₂R¹², **characterised in that** a spirocyclic cyclohexane derivative in which X denotes NH is reacted, with the addition of base, for example triethylamine, with an anhydride or an acid chloride, preferably with microwave radiation.
12. Process for the preparation of spirocyclic cyclohexane derivatives according to claim 1 in which X denotes SO or SO₂, **characterised in that** a spirocyclic cyclohexane derivative in which X denotes S is oxidised with the aid of an oxidising agent, for example H₂O₂.
13. Medicament comprising at least one spirocyclic cyclohexane derivative according to any one of claims 1 to 9 and optionally comprising suitable additives and/or auxiliary substances and/or optionally further active ingredients.
14. A spirocyclic cyclohexane derivative according to any one of claims 1 to 9 for use for the treatment of pain, especially acute, neuropathic or chronic pain, anxiety, stress and stress-associated syndromes, depression, epilepsy, Alzheimer's disease, senile dementia, general cognitive dysfunctions, learning and memory disorders (as a nootropic), withdrawal symptoms, alcohol and/or drug and/or medicament abuse and/or dependency, sexual dysfunctions, cardiovascular diseases, hypotension, hypertension, tinnitus, pruritus, migraine, impaired hearing, deficient intestinal

5 motility, impaired food intake, anorexia, obesity, locomotor disorders, diarrhoea, cachexia, urinary incontinence or as a muscle relaxant, anticonvulsive or anaesthetic or for co-administration in the case of treatment with an opioid analgesic or with an anaesthetic, for diuresis or antinatriuresis, anxiolysis, for modulation of motor activity, for modulation of neurotransmitter secretion and treatment of neurodegenerative diseases associated therewith, for the treatment of withdrawal symptoms and/or for reducing the addictive potential of opioids.

Revendications

10 1. Dérivés de cyclohexane spirocycliques de formule générale I



25 dans laquelle

R¹ et R² représentent, indépendamment l'un de l'autre, H ; alkyle en C₁₋₅ à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; cycloalkyle en C₃₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; aryle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryle relié par alkyle en C₁₋₃, à chaque fois substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; ou les radicaux R¹ et R² représentent ensemble CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆, R¹¹ représentant H ; alkyle en C₁₋₅, à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; cycloalkyle en C₃₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; aryle ou hétéroaryle, à chaque fois substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryle relié par alkyle en C₁₋₃, à chaque fois substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; R³ représente alkyle en C₁₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; R⁵ représente =O ; H ; alkyle en C₁₋₅, saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³; cycloalkyle en C₃₋₈, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; aryle ou hétéroaryle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryle relié par alkyle en C₁₋₃, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; R⁶ représente H ; F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵ ; alkyle en C₁₋₅, saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; cycloalkyle en C₃₋₈, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; aryle ou hétéroaryle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryle relié par alkyle en C₁₋₃, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou R⁵ et R⁶ signifient ensemble (CH₂)_n avec n = 2, 3, 4, 5 ou 6, des atomes d'hydrogène individuels pouvant également être remplacés par F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, C_N ou alkyle en C₁₋₅ ; R⁷, R⁸, R⁹ et R¹⁰ représentent indépendamment les uns des autres H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, NHC (=O) NR¹⁴R¹⁵, SO₂NR¹⁴R¹⁵, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; alkyle en C₁₋₅, cycloalkyle en C₃₋₈, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; aryle ou hétéroaryle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryle relié par alkyle en C₁₋₃, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; R¹³ signifiant H ; alkyle en C₁₋₅ à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; cycloalkyle en C₃₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois

une ou plusieurs fois ; aryle ou hétéroaryle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryl relié par alkyle en C₁₋₃, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; R¹⁴ et R¹⁵ signifiant indépendamment l'un de l'autre H ; alkyle en C₁₋₅, à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; cycloalkyle en C₃₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; aryle ou hétéroaryl, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryl relié par alkyle en C₁₋₃, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; ou R¹⁴ et R¹⁵ formant ensemble CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ ou (CH₂)₃₋₆, R¹⁶ signifiant H ; alkyle en C₁₋₅ saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; X représente O, S, SO, SO₂ ou NR¹⁷ ; R¹⁷ représentant H ; alkyle en C₁₋₅, saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié ; COR¹² ou SO₂R¹², R¹² signifiant H ; alkyle en C₁₋₅, à chaque fois saturé ou insaturé, ramifié ou non ramifié, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; cycloalkyle en C₃₋₈, à chaque fois saturé ou insaturé, substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; aryle ou hétéroaryl, à chaque fois substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; ou aryle, cycloalkyle en C₃₋₈ ou hétéroaryl relié par alkyle en C₁₋₃, à chaque fois substitué une ou plusieurs fois ou non substitué ; OR¹³ ; NR¹⁴R¹⁵ ; « alkyle substitué » ou « cycloalkyle substitué » signifiant alkyle ou cycloalkyle substitué avec F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂, et « aryle substitué » ou « hétéroaryl substitué » signifiant aryle ou hétéroaryl substitué avec F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂, sous la forme du racémate ; des énantiomères, diastéréomères, mélanges des énantiomères ou diastéréomères ou d'un énantiomère ou diastéréomère individuel ; des bases et/ou des sels d'acides ou de cations physiologiquement compatibles, à l'exception du composé 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine.

2. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels

R¹ et R² représentent, indépendamment l'un de l'autre, H, alkyle en C₁₋₅ ramifié ou non ramifié, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, ou phényle ou benzyle, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois, ou représentent ensemble un cycle et signifient (CH₂)₃₋₆.

3. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels

R³ représente éthyle, n-propyle, 2-propyle, allyle, n-butyle, iso-butyle, sec.-butyle, tert.-butyle, n-pentyle, iso-pentyle, néo-pentyle ou n-hexyle, à chaque fois non substitué ou substitué une ou plusieurs fois avec OH, OCH₃ ou OC₂H₅.

4. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels

le radical R⁵ représente H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂O-phényle, le radical phényle pouvant être substitué avec F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂, ou CH₂OH.

5. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels

R⁶ peut signifier H ; méthyle, éthyle, CF₃, benzyle ou phényle, le radical benzyle ou phényle pouvant être substitué avec F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ ou N(CH₃)₂.

6. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels R⁷, R⁸, R⁹ et R¹⁰ signifient indépendamment les uns des autres H ; alkyle en C₁₋₅, ramifié ou non ramifié, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois ; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃, thiényle, pyrimidinyle, pyridyle, N(CH₃)₂ ou NO₂.

7. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lesquels X représente O.

8. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lesquels X représente NR¹⁷.

55 9. Dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, choisis dans le groupe constitué par :

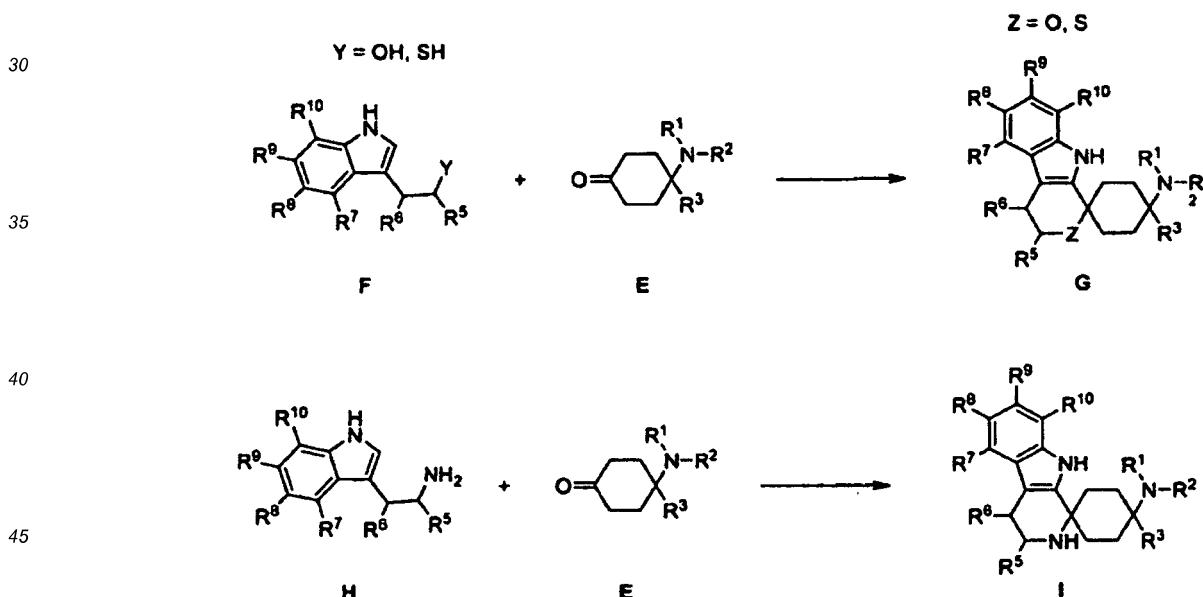
4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-éthyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-éthyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-éthyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 5 4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 10 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2,2,2-trifluoroacétate
 15 6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 20 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-méthylcarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-cyclopentylcarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 25 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-(2,2)-diméthylpropanecarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-(3,4-diméthoxybenzylcarbonyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 30 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-éthylaminocarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-éthyl-N-méthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 35 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-benzyl-N-méthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-phényl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 4-butyl-6'-fluoro-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tétrahydrospiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-b]indole]
 4-butyl-6'-fluoro-4-(N-morpholino)-1',3',4',9'-tétrahydrospiro[cyclohexane-1,1'-pyrano[3,4-b]indole]
 4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-méthoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 40 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-méthoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-(3-méthoxypropyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-(4-méthoxybutyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 45 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-(4-méthoxybutyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-(4-méthoxybutyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 50 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-éthyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 55 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-(3-méthoxypropyl)-spirop[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-méthoxypropyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-éthylaminocarbonyl-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine

4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 5 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-(4-méthoxybutyl)--spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-benzyl-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-phényl-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 6'-fluoro-4',9'-dihydro-N-(4-méthoxybenzyl)-4-allyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine
 10 N-{6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 N-{6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pipéridine
 15 N-{6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pipéridine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 N-{6'-fluoro-4',9'-dihydro-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano(3,4-b)indol]-4-yl}-n-méthylpipérazine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 15 4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 6'-hydroxy-4',9'-dihydro-N,N-diméthyl-4-butyl-spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate
 20 2',3',4',9'-tétrahydro-N,N-diméthyl-4-butyl-2'-(2-phényléthènecarbonyl)-spiro[cyclohexane-1,1'(1'H)-pyrido[3,4-b]indol]-4-amine, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate,

éventuellement également en mélange.

- 25 10. Procédé de fabrication de dérivés de cyclohexane spirocycliques selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'un réactif de formule générale E



est mis en réaction avec ajout d'un acide, ou son ester triméthysilylique, par exemple l'ester triméthylsilylique de l'acide trifluorométhanesulfonique, l'acide trifluorométhanesulfonique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide méthanesulfonique ou l'acide trifluoroacétique, dans un solvant approprié, par exemple le dichloroéthane, le dichlorométhane, le chloroforme, l'acetonitrile, l'éther diéthylique ou le nitrométhane, avec un réactif de formule générale F ou H, les radicaux R¹ à R³ et R⁵ à R¹⁰ ayant les significations indiquées dans la revendication 1.

- 55 11. Procédé de fabrication de dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels X signifie NR¹⁷ et R¹⁷ signifie COR¹² ou SO₂R¹², caractérisé en ce qu'un dérivé de cyclohexane spirocyclique, dans lequel X signifie NH, est mis en réaction avec ajout d'une base, par exemple de triéthylamine, avec un anhydride ou un chlorure d'acide, de préférence sous un rayonnement micro-onde.

12. Procédé de fabrication de dérivés de cyclohexane spirocycliques selon la revendication 1, dans lesquels X signifie SO ou SO₂, caractérisé en ce qu'un dérivé de cyclohexane spirocyclique, dans lequel X signifie S, est oxydé à l'aide d'un oxydant, par exemple H₂O₂.

5 13. Médicament contenant au moins un dérivé de cyclohexane spirocyclique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, et contenant éventuellement des additifs et/ou adjutants appropriés et/ou éventuellement d'autres agents actifs.

10 14. Dérivé de cyclohexane spirocyclique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé pour le traitement de la douleur, notamment de la douleur aigue, neuropathique ou chronique, des états d'anxiété, du stress et des syndromes associés avec le stress, des dépressions, de l'épilepsie, de la maladie d'Alzheimer, de la démence sénile, des dysfonctionnements cognitifs généraux, des difficultés d'apprentissage et de mémorisation (en tant que nootropique), des phénomènes de sevrage, de l'abus de et/ou de la dépendance à l'alcool et/ou aux drogues et/ou aux médicaments, des dysfonctionnements sexuels, des maladies cardiovasculaires, de l'hypotension, de l'hypertension, des acouphènes, du prurit, de la migraine, de la surdité, du manque de motilité intestinale, des troubles de l'alimentation, de l'anorexie, de l'obésité, des troubles locomoteurs, de la diarrhée, de la cachexie, de l'incontinence urinaire ou en tant que relaxant musculaire, anticonvulsif ou anesthésique ou pour la co-administration lors du traitement avec un analgésique opioïde ou avec un anesthésique, pour la diurèse ou l'antinatriurèse, l'anxiolyse, pour la modulation de l'activité motrice, pour la modulation de la distribution des neurotransmetteurs et le traitement des maladies neurodégénératives associées, pour le traitement des phénomènes de sevrage et/ou pour la réduction du potentiel d'accoutumance des opioïdes.

25

30

35

40

45

50

55

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- WO 2004043967 A [0007] [0009] [0010] [0011]

In der Beschreibung aufgeführte Nicht-Patentliteratur

- **MEUNIER et al.** *Nature*, 1995, vol. 377, 532-535 [0002]
- **REINSCHEID et al.** *Science*, 1995, vol. 270, 792-794 [0003]
- **MOGIL et al.** *Neuroscience*, 1996, vol. 75, 333-337 [0003]
- **JENCK et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, vol. 94, 14854-14858 [0003]
- **KING et al.** *Neurosci. Lett.*, 1997, vol. 223, 113-116 [0004]
- **ABDULLA ; SMITH.** *J. Neurosci.*, 1998, vol. 18, 9685-9694 [0004]
- **MANABE et al.** *Nature*, 1997, vol. 394, 577-581 [0005]
- **NISHI et al.** *EMBO J.*, 1997, vol. 16, 1858-1864 [0005]
- **VON CALO et al.** *Br.J. Pharmacol.*, 2000, vol. 129, 1261-1283 [0005]
- *Exp. Op. Drug Disc.*, 2007, vol. 2, 145 [0008]
- **KATRITZKY et al.** *Synthesis*, 1989, 66-69 [0061]
- **JIRKOVSKY et al.** *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, vol. 12, 937-940 [0064]
- **BECK et al.** *J. Chem. Soc. Perkin*, 1992, vol. 1, 813-822 [0064]
- **SHINADA et al.** *Tetrahedron Lett.*, 1996, vol. 39, 7099-7102 [0064]
- **GARDEN et al.** *Tetrahedron*, 2002, vol. 58, 8399-8412 [0064]
- **LEDNICER et al.** *J. Med. Chem.*, 1980, vol. 23, 424-430 [0064]
- **BANDINI et al.** *J. Org. Chem.*, 2002, vol. 67 (15), 5386-5389 [0064]
- **DAVIS et al.** *J. Med. Chem.*, 1992, vol. 35 (1), 177-184 [0064]
- **YAMAGISHI et al.** *J. Med. Chem.*, 1992, vol. 35 (11), 2085-2094 [0064]
- **GLEAVE et al.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, vol. 8 (10), 1231-1236 [0064]
- **SANDMEYER.** *Helv. Chim. Acta*, 1919, vol. 2, 239 [0064]
- **KATZE** *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 31 (6), 1244-1250 [0064]
- **BAC et al.** *Tetrahedron Lett.*, 1988, vol. 29, 2819 [0064]
- **MA et al.** *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 4525 [0064]
- **KATO et al.** *J. Fluorine Chem.*, 1999, vol. 99 (1), 5-8 [0064]
- **S. J. GARDEN ; R. B. DA SILVA ; A. C. PINTO.** *Tetrahedron*, 2002, vol. 58, 8399-8412 [0127] [0128]
- **VON ARDATI et al.** *Mol. Pharmacol.*, 1997, vol. 51, 816-824 [0230]