



(12) **PATENT**

(11) **342282**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 491/14 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20090294	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.07.17 PCT/EP2007/006326
(22)	Inng.dag	2009.01.19	(85)	Videreføringsdag	2009.01.19
(24)	Løpedag	2007.07.17	(30)	Prioritet	2006.07.18, DE, 10 2006 033 114
(41)	Alm.tilgj	2009.03.31			
(45)	Meddelt	2018.04.30			
(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, DE-52078 AACHEN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Babette-Yvonne Kögel, Am Daens 28, DE-52379 LANGERWEHE-HA MICH, Tyskland Werner Englberger, Sonnenweg 1, DE-52223 STOLBERG, Tyskland Saskia Zemolka, Viktoriastrasse 56, DE-52066 AACHEN, Tyskland Stefan Schunk, Augustastrasse 9, DE-52070 AACHEN, Tyskland Ellen Bergrath, Ringstrasse 33, DE-52146 WÜRSELEN, Tyskland Klaus Linz, Huppenbergstrasse 36B, DE-53343 WACHTBERG, Tyskland Hans Schick, Parkstrasse 36, DE-13086 BERLIN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Spirocycliske azaindolderivater, fremgangsmåter for fremstilling av disse, forbindelser, legemidler og anvendelser			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2004/043967 A1, WO 2005/063769 A1, WO 2005/066183 A1, EP 1142587 A1			
(57)	Sammendrag				

Den beskrives substituerte azaindolderivater. Det beskrives videre fremgangsmåter for fremstilling av disse, legemidler som inneholder forbindelsen samt anvendelsen av disse substituerte azaindolderivater for fremstilling av legemidler.

Foreliggende oppfinnelse angår substituerte, spirocykliske azaindolderivater, fremgangsmåter for fremstilling derav, legemidler inneholdende disse forbindelser, samt anvendelsen av substituerte, spirocykliske azaindolderivater ved fremstilling av legemidler.

5

Behandlingen av kroniske og ikke-kroniske smertetilstander har stor betydning i medisinen. Det foreligger et globalt behov for godt virksomme smerteterapier. Det trengende behandlingsbehov for pasientriktig og målorientert behandling av kroniske og ikke-kroniske smertetilstander, hvorved det menes en vellykket og tilfredsstillende smertebehandling for pasientene, dokumenteres i det store antall vitenskapelige arbeider som foreligger på området anvendte analgesi- hhv. basisforskning mot nosisepsjon, i den senere tid.

De klassiske μ -opioider som morfin virker bra ved terapier av sterke til de sterkeste smerter og er av stor betydning for smerteterapi. Det kan imidlertid være fordelaktig når det ved siden av μ -opioidreseptoren også andre opioidreseptorer og særlig ORL-1-reseptoren, påvirkes da de rene μ -opioider også oppviser uønskede bivirkninger som obstipasjon og åndedrettsdepresjon, men også kan føre til avhengighet. Også opioidreseptorene δ , κ og ORL-1 deltar i smerteprosessen (Opioids: Introduction, s. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 i: Analgesics - From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

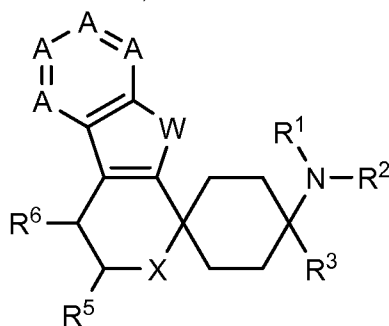
ORL-1-reseptoren er i tillegg medvirkende ved regulering av ytterligere fysiologiske og patofysiologiske prosesser. Til disse hører blant annet læring og hukommelsesutvikling (Manabe et al., Nature, 394, 1997, s. 577-581), høreevne (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, s. 1858-1864), samt tallrike andre prosesser. I en oversiktsartikkel av Calo et al. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) gis det et overblikk over indikasjonene eller biologiske prosesser, der ORL-1-reseptoren spiller en rolle eller med høy sannsynlighet kan spille en rolle. Nevnt er blant annet analgesi, stimulering og regulering av næringsopptak, innflytelse på μ -agonister som morfin, behandling av avvenningsfenomener, reduksjon av behovspotensialet for opioider, anksiolyse, modulering av bevegelsesaktiviteten, hukommelsesforstyrrelser, epilepsi; modulering av neurotransmitteravgivelse og særlig av glukamat, serotonin og dopamin, og derved neurodegenerative sykdommer; påvirkning av det kardiovaskulære system, utløsning av ereksjon, diurese, antinatriurese, elektrolytthusholdning, arterielt blodtrykk, vannlagringssykdommer, intestinal motilitet (diarre), relakserende effekter på luftveiene, miktureringsrefleks (urin-

inkontinens). Videre diskuterer anvendelsen av agonister og antagonist som anoretika, analgetika (også i koadministrering med opioider) eller nootropika.

Fra den kjente teknikk (WO 2004043967) er det kjent strukturelt beslektede forbindelser som har en høy affinitet til ORL-1-reseptoren og til μ -opioidreseptoren. Ved disse forbindelser er dog den aromatiske heterocykel en indolring, der intet karbonatom kan erstattes med et nitrogenatom. Tilsvarende beskriver WO 2005063769 og WO 2005066183 alternative beslektede forbindelser som virker på opioid reseptorsystemet. EP 1142587 beskriver forbindelser som har μ -opioid reseptor agonist aktivitet og dopamine D2 reseptor antagonist aktivitet.

Oppgave for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe ytterligere legemidler som virker på opioidreseptorsystemet og derved er egnet som legemidler, særlig for behandling av de forskjellige sykdommer som står i forbindelse med dette system, f.eks. for anvendelse i de indikasjoner som henger sammen med disse.

Foreliggende oppfinnelse (krav 1) omfatter Spirocykliske azaindolderivater, kjennetegnet ved den generelle formel I,



20

I

der

A er N eller CR⁷⁻¹⁰, der A minst en gang og høyst to ganger står for N,

W står for NR⁴,

25 X står for NR¹⁷, O eller S,

R¹ og R² uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller rett, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger, eller usubstituert;

30

eller restene R^1 og R^2 sammen står for $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$ eller $(\text{CH}_2)_{3-6}$,

5 hvorved R^{11} er H; C_{1-5} -alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C_{3-8} -cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; aryl, eller heteroaryl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; eller via C_{1-3} -alkylbundet aryl, C_{3-8} -cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; $\text{C}(\text{O})$ fenyl, $\text{C}(\text{O})$ heteroaryl, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-5}$ -alkyl, i hvert tilfelle substituert eller
10 usubstituert;

R^3 er C_{1-8} -alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C_{3-8} -cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger
15 substituert eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller en eller flere ganger substituert; eller via C_{1-3} -alkylbundet aryl, heteroaryl eller C_{3-8} -cykloalkyl, i hvert tilfelle usubstituert eller en eller flere ganger substituert;

R^4 er H; C_{1-5} -alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert
20 en eller flere ganger; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert eller usubstituert; via en C_{1-3} -alkylgruppe bundet aryl, heteroaryl eller cykloalkyl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; COR^{12} , SO_2R^{12} ,

hvorved R^{12} er H; C_{1-5} -alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet,
25 substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C_{3-8} -cykloalkyl, mettet eller umettet, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C_{1-3} -alkylbundet aryl, C_{3-8} -cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; OR^{13} ; $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

30 R^5 er =O, H; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} , C_{1-5} -alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C_{3-8} -cykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C_{1-3} -alkylbundet aryl, C_{3-8} -
35 cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

R⁶ er H, F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via
 5 C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

eller R⁵ og R⁶ sammen danner (CH₂)_n der n = 2, 3, 4, 5 eller 6, hvorved enkelte hydrogenatomer også kan være erstattet med F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN eller C₁₋₅-alkyl;

10

R⁷, R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er
 H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl,
 15 C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

hvorved R¹³ er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;
 20 er;

R¹⁴ og R¹⁵ uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;
 25

30

eller R¹⁴ og R¹⁵ sammen danner CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ eller (CH₂)₃₋₆,

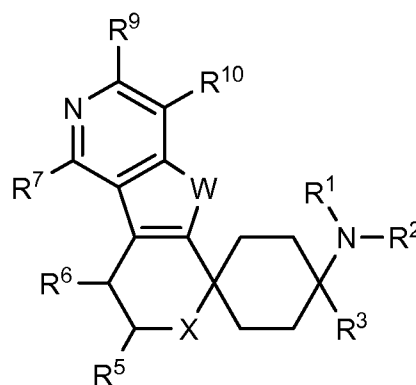
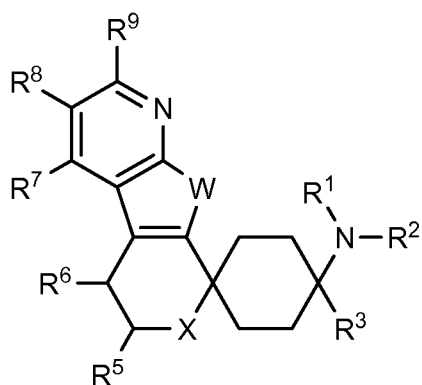
hvorved R¹⁶ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;
 35

R¹⁷ er H, C₁₋₈-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet; COR¹² eller SO₂R¹²,

i form av rasemater; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerene og diastereomerene eller en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og saltene av fysiologisk godtagbare syrer.

5

Videre omfatter foreliggende oppfinnelsen forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1-12, kjennetegnet ved at den generelle formel har betydningen av de generelle formeler **Ia** eller **Ib**

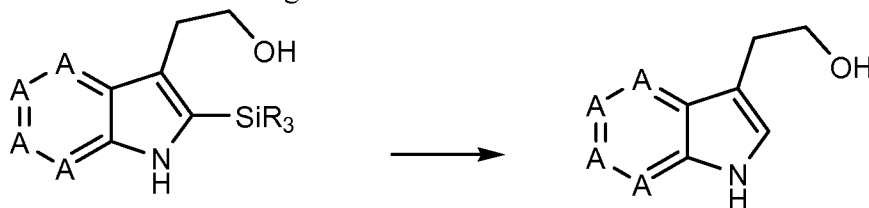


10

Ia**Ib**

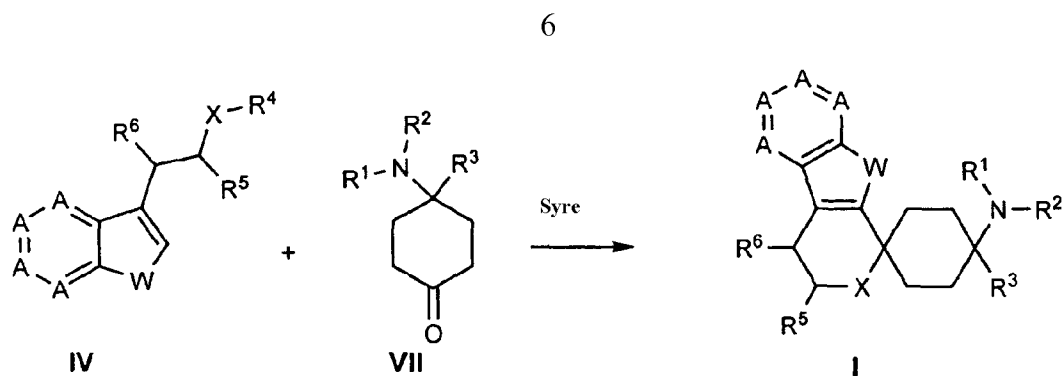
og gruppene X og W samt restene R¹-R¹⁰ har den i kravene 1-12 angitte betydning.

Foreliggende oppfinnelsen omfatter også fremgangsmåte for fremstilling av
 15 spirocykliske azaindolderivater med den generelle formel I, kjennetegnet ved at forbindelser med den generelle formel III omsettes i et reaksjonsmedium i nærvær av fluorid eller i nærvær av en organisk eller uorganisk syre, fortrinnsvis HCl, eddik- eller trifluoreddiksyre, bortrifluorid, ved temperaturer fra fortrinnsvis -70°C til +300°C, til forbindelser med den generelle formel **IV**

**III****IV**

20

som så under tilsetning av minst en organisk syre eller en trimetylsilylester derav eller en uorganisk syre eller under tilsetning av minst et overgangsmetallsalt omsettes med ketoner med den generelle formel **VII**,



i et egnet oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding med f.eks. diklormetan, dikloretan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitroetan, med temperaturer fra 0°C til +150°C, eventuelt under anvendelse av mikrobølger.

5

Foreliggende oppfinnelsen omfatter videre legemiddel, kjennetegnet ved at det inneholder i det minste et substituert azaindolderivat, eventuelt i form av et rasemat, de rene stereoisomerer og særlig enantiomerer og distereomerer, i et hvilket som helst blandingsforhold; i form av sine syrer eller baser eller i form av sine salter, særlig de

10 fysiologisk godtagbare salter eller salter av fysiologisk godtagbare syrer eller kationer; eller i form av sine solvater, særlig hydrater, samt eventuelt inneholdende egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere aktivbestanddel.

Vider omfatter foreliggende oppfinnelsen anvendelse av et substituert azaindolderivat

15 ifølge krav 1, eventuelt i form av sitt rasemat, de rene stereoisomerer og særlig enantiomerer og diastereomerer, i et hvilket som helst blandingsforhold, i form av sine syrer eller sine baser eller i form av sine salter, særlig i form av fysiologisk godtagbare salter eller salter av fysiologisk godtagbare syrer eller kationer; eller i form av sine solvater og særlig hydrater, for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte

20 og særlig akutt, neuropatisk eller kronisk smerte.

Foreliggende oppvinnelsen omfatter også anvendelse av et substituert azaindolderivat ifølge krav 1 for fremstilling av et legemiddel for behandling av angsttilstander, av stress og med stress forbundne syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimer's sykdom,

25 senil demens, katalepsi, generelle kognitive dysfunksjoner, lære- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), avvenningsfenomener, alkohol- og/eller rusgift- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet, seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritt, migrene, dårlig hørsel, manglende tarmmotilitet, forstyrret næringsopptak, anoreksi, fedme,

30 lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens hhv. som muskelrelaksant, antikonvulsivum, eller anestetikum, hhv. for koadministrering ved behandling med et

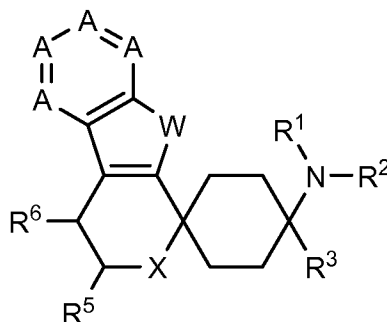
7

opioid analgetikum eller med et anestetikum, for diurese eller antinatriurese, anksiolyse, for behandling av neurodegenerative sykdommer forbundet med modulering av neurotransmittfrigivelse og for behandling av avvenningsfenomener og/eller reduksjon av avhengighetspotensialet for opioider.

5

DETALJERT BESKRIVELSE:

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er derfor substituerte, spirocykliske azaindolderivater med den generelle formel I,



10

I

der

A er N eller CR⁷⁻¹⁰, der A minst en gang og høyst to ganger står for N,

15 W står for NR⁴,

X står for NR¹⁷, O eller S,

R¹ og R² uavhengig av hverandre er H, C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller rett, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i

20 hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C₁₋₃-akylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger, eller usubstituert;

eller restene R¹ og R² sammen står for CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂R¹¹CH₂CH₂ eller

25 (CH₂)₃₋₆,

hvorved R¹¹ er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; aryl, eller heteroaryl, i hvert tilfelle en

30

eller flere ganger substituert eller usubstituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usub-

8

stituert; C(O)fenyl, C(O)heteroaryl, C(O)C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle substituert eller usubstituert;

R³ er C₁₋₈-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere
 5 ganger substituert eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger
 substituert eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller en
 eller flere ganger substituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, heteroaryl eller C₃₋₈-
 cykloalkyl, i hvert tilfelle usubstituert eller en eller flere ganger substituert;

10 R⁴ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert
 en eller flere ganger; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert eller usubstituert;
 via en C₁₋₃-alkylgruppe bundet aryl, heteroaryl eller cykloalkyl, i hvert tilfelle
 substituert en eller flere ganger eller usubstituert; COR¹², SO₂R¹²,

15 hvorved R¹² er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet,
 substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller
 umettet, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i
 hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C₁₋₃-
 alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller
 20 flere ganger eller usubstituert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

R⁵ er =O, H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³, C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgre-
 net, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umet-
 tet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert
 25 eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl
 eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

R⁶ er H, F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-
 alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere
 30 ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere
 ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via
 C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en
 eller flere ganger;

35 eller R⁵ og R⁶ sammen danner (CH₂)_n der n = 2, 3, 4, 5 eller 6, hvorved enkelte hydro-
 genatomer også kan være erstattet med F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN eller C₁₋₅-alkyl;

R⁷, R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er
 H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-
 alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller hete-
 roaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl,
 5 C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

hvorved R¹³ er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet,
 usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle met-
 tet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller hete-
 roaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet
 10 aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere gang-
 er;

R¹⁴ og R¹⁵ uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet,
 15 rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller C₃₋₈-
 cykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere
 ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via
 C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en
 eller flere ganger;

20 eller R¹⁴ og R¹⁵ sammen danner CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ eller
 (CH₂)₃₋₆,

hvorved R¹⁶ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert el-
 25 ler substituert en eller flere ganger;

R¹⁷ er H, C₁₋₈-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet; COR¹² eller SO₂R¹²,

30 i form av rasemater; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerene
 og diastereomerene eller en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og saltene
 av fysiologisk godtagbare syrer.

Oppfinnelsens forbindelser oppviser god binding til μ-opioidreseptoren og ORL-1-
 reseptoren.

35 Uttrykkene "C₁₋₈-alkyl", "C₃₋₈-alkyl" og "C₁₋₅-alkyl" omfatter innen oppfinnelsens
 ramme acykliske mettede eller umettede hydrokarbonrester som kan være rette eller

forgrenede, og som kan usubstituert eller substituert en eller flere ganger, med 1 til 8, hhv. 1 til 3, hhv. 1 til 5 karbonatomer, dvs. C₁₋₈-alkanyler, C₂₋₈-alkenyler og C₂₋₈-alkinyler, hhv. C₁₋₃-alkanyler, C₂₋₃-alkenyler og C₂₋₃-alkinyler, hhv. C₁₋₅-alkanyler, C₂₋₅-alkenyler og C₂₋₅-alkinyler. Derved oppviser alkenylene minst en C-C-dobbeltbinding og alkinylene minst en C-C-trippelbinding. Fortrinnsvis er alkyl valgt fra gruppen som omfatter metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, iso-butyl, sek-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, n-heksyl, 2-heksyl, n-heptyl, n-oktyl, 1,1,3,3-tetrametylbutyl; etylenyl (vinyl), etinyl, propenyl, (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinyl, (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), butenyl, butinyl, pentenyl, pentinyl, heksenyl, heksinyl, heptenyl, heptinyl, oktenyl og oktinyl. Spesielt fordelaktig er metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, sek-butyl, iso-butyl.

Uttrykket “cykloalkyl” eller “C₃₋₈-cykloalkyl” betyr innen oppfinnelsens kontekst cycliske hydrokarboner med 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer, hvorved hydrokarbonene kan være mettet eller umettet (men ikke aromatiske), usubstituert eller substituert en eller flere ganger. Innen rammen cykloalkyl omfatter begrepet også mettede og umettede (men ikke aromatiske) cykloalkyler der et eller to karbonatomer kan være erstattet med et heteroatom S, N eller O). Fordelaktig er C₃₋₈-cykloalkyl valgt fra gruppen som inneholder syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl og syklooktenyl, men også tetrahydropyranyl, dioksanyl, dioksolanyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolinonyl og pyrrolidinyl. Spesielt foretrukket er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl.

Uttrykket “aryl” betyr innenfor rammen av oppfinnelsen aromatiske hydrokarboner, blant annet fenyl og naftyl. Arylrestene kan også være kondensert med ytterligere mettede, (partielt) umettede eller aromatiske ringsystemer slik at arylresten danner et aromatisk ringsystem med høyst 20 C-atomer. Hver av disse C₆₋₂₀-arylrester kan være usubstituert eller foreligge substituert en eller flere ganger, hvorved arylsubstituentene kan være like eller forskjellige og i hvilke som helst mulige posisjoner på arylgruppen. Fortrinnsvis er aryl valgt fra gruppen som omfatter fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, som i hvert tilfelle kan være usubstituert eller substituert en eller flere ganger. Spesielt fordelaktig er fenylresten.

Uttrykket “heteroaryl” står for en 5-, 6- eller 7-leddet, cyklisk aromatisk rest som inneholder 1, også 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer hvorved heteroatomene kan være like eller forskjellige og heterocyklusen kan være usubstituert eller substituert en eller flere

ganger, når det gjelder substituering på heterocyklusen kan substituentene være like eller forskjellige og foreligge på en hvilken som helst og mulig posisjon på heteroarylgruppen. Heterocyklusen kan også være en del av et bicyklisk eller polycyklisk system med tilsammen opp til 20 ringledd. Foretrukne heteroatomer er nitrogen, oksygen og svovel. Det er foretrukket at heteroarylresten er valgt fra gruppen som omfatter pyrrolyl, indolyl, furyl (furanyl), benzofuranyl, tienyl (tiofenyl), benzotienyl, benzotiadiazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benzodioksolanyl, benzodioksanyl, ftalazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, indazolyl, purinyl, indolizinyl, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolinyll, karbazolyl, fenazinyl, fenotiazinyl, triazolyl eller oksadiazolyl, hvorved bindingen til forbindelsene med den generelle struktur I kan skje via et hvilket som helst og mulig ringledd av heteroarylresten. Foretrukket er pyridyl, furyl, tienyl, indolyl, benzotienyl, pyrrolyl, triazolyl og isoksazolyl, spesielt foretrukket er pyridyl, tienyl, benzotienyl og triazolyl.

15

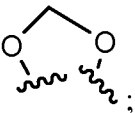
Uttrykket “via C₁₋₃-alkylbundet aryl eller heteroaryl” betyr innen oppfinnelsens kontekst at C₁₋₃-alkyl og aryl hhv. heteroaryl har de ovenfor angitte betydninger og at aryl- hhv. heteroarylresten er bundet via en C₁₋₃-alkylgruppe til forbindelsen med den generelle formel I. Spesielt fordelaktig innen denne kontekst er benzyl og fenetyl.

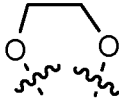
20

I forbindelse med “alkyl” eller “cykloalkyl”, menes med begrepet “substituert” innen oppfinnelsens ramme erstatning av et hydrogenatom med F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆-alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alkyl, S-benzyl, OCF₃, O-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl-OH, =O, C₁₋₆-alkyl, benzyl, O-benzyl, O-fenyl, C(=O)C₁₋₆-alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, hvorved det med flere ganger substituerte rester menes slike som er substituert enten på forskjellig eller på samme atomer flere ganger, f.eks. to eller tre ganger, f.eks. tre ganger på samme C-atom slik tilfellet er for CF₃ eller -CH₂CF₃, eller på forskjellige loki slik tilfelle er ved C-CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Flere gangers substituering kan skje med den samme eller med forskjellige substituenten. Foretrukket for oppfinnelsens formål betyr “substituert en eller flere ganger” i sammenheng med alkyl, substituering med COOCH₃, OCH₃, OH, COOC₂H₅, F eller Cl.

35

Når det gjelder “aryl” og “heteroaryl” menes innenfor rammen av oppfinnelsen med “substituert en eller flere ganger” eller tilsvarende, en eller flere ganger substituering, f.eks. to, tre eller fire ganger, av et eller flere hydrogenatomer i ringsystemet med F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆-alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂,

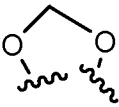
NO₂, SH, S-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-alkyl,  ;

 CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alkyl; på et eller eller eventuelt

forskjellige atomer (hvorved en substituent eventuelt i sin tur kan være substituert).

Flere gangers substituering skjer derved med like eller forskjellige substituerter. For

5 “aryl” og “heteroaryl” er foretrukne substituerter -F, -Cl, -CF₃, -O-CH₃, OH, metyl,

etyl, n-propyl, nitro, tert-butyl,  og -CN. Spesielt foretrukket er F og Cl.

Med salt som er dannet med en fysiologisk godtagbar syre, menes innenfor rammen av oppfinnelsen salter av den angjeldende, aktive bestanddel med uorganiske hhv.

10 organiske syrer som er fysiologisk godtagbare, særlig ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr. Foretrukket er hydrokloridet, sitratet, hemisitatet og metansulfonatet.

Spesielt foretrukket er metansulfonatet. Eksempler på fysiologisk godtagbare syrer er: salt-, bromhydrogen-, svovel-, metansulfon-, maur-, eddik-, oksal-, rav-, vin-, mandel-, fumar-, melke-, eple-, malein-, sitron-, glutamin-, 1,1-diokso-1,2-dihydro1λ⁶-

15 benzo[d]isotiazol-3-on (sakkarin-), monometylsebacin-, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfon-, nikotin-, 2-, 3- eller 4-aminobenzo-, 2,4,6-trimetyl-benzo-, α-lipon-, acetylglycin, hippur-, fosfor- og/eller asparaginsyre. Foretrukket er sitron-, metansulfon- eller saltsyre. Spesielt foretrukket er metansulfonsyre.

20 Med begrepet (CH₂)₃₋₆ hhv. (CH₂)₄₋₅ menes -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- hhv. -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

Foretrukket er forbindelser med den generelle formel I,

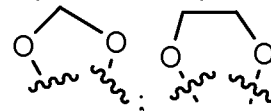
25 der resten A, W, X og R¹⁻¹⁷ har den ovenfor angitte betydning, hvorved

de ovenfor nevnte C₁₋₈-alkyl, C₁₋₅-alkyl, C₁₋₃-alkyl hhv. C₁₋₃-alkylen-, hhv. C₃₋₈-cykloalkylrest i hvert tilfelle kan være substituert en eller flere ganger med F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂, NO₂,
30 SH, S-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alkyl,

de ovenfor nevnte aryl- eller heteroarylrester i hvert tilfelle kan være substituert en eller flere ganger med F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆-alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆alkyl-OH,

C(=O)C₁₋₆-alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alkyl,

5 eller fenoksy,



i form av rasemater; enantiomerer, diastereomerer, blandinger av enantiomerer og diastereomerer eller enkel enantiomer eller diastereomer; baser og/eller salter av fysiologisk godtagbare syrer.

10

De nedenfor som foretrukket beskrevne rester og grupper hhv. substituenten kan kombineres i oppfinnelsens forbindelser med den bredeste betydning av de øvrige rester, men også med foretrukne betydninger av andre rester og grupper hhv. substituenten.

15

For en foretrukken utførelsesform av oppfinnelsen spirocykliske azaindolderivater gjelder at

20 R¹ og R² uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, substituert en eller flere ganger eller usubstituert;

eller restene R¹ og R² sammen danner en ring og betyr CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ eller (CH₂)₃₋₆,

25 hvorved R¹¹ betyr H; C₁₋₅-alkyl som er mettet eller umettet, rett eller forgrenet, substituert en eller flere ganger eller er usubstituert.

Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R¹ og R² uavhengig av hverandre står for CH₃ eller H, hvorved R¹ og R² ikke samtidig betyr H

30

eller R¹ og R² står for (CH₂)₃.

Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater derav R¹ og R² betyr CH₃.

35 Videre foretrukket er spirocykliske azaindolderivater, der

R³ er etyl, propyl, butyl, pentyl, heksyl, heptyl, cyklopentyl, cykloheksyl, fenyl, benzyl, naftyl, antraceny, tiofenyl, benzotiofenyl, furyl, benzofuranyl, benzodioksolan, indolyl, indanyl, benzodioksanyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidyl eller pyrazinyl, i hvert tilfelle usubstituert eller substituert en eller flere ganger; via en mettet, rett C₁₋₃-alkylgruppe bundet C₅- eller C₆-cykloalkyl, fenyl, naftyl, antraceny, tiofenyl, benzotiofenyl, pyridyl, furyl, benzofuranyl, benzodioksolan, indolyl, indanyl, benzodioksanyl, pyrrolyl, pyrimidyl, triazolyl eller pyrazinyl, i hvert tilfelle usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

10 særlig

R³ er propyl, butyl, pentyl, heksyl, fenyl, furyl, tiofenyl, naftyl, benzyl, benzofuranyl, indolyl, indanyl, benzodoksanyl, benzodioksolan, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, triazolyl eller benzotiofenyl, i hvert tilfelle usubstituert eller substituert en eller flere ganger; via en mettet, rett C₁₋₃-alkylgruppe bundet fenyl, furyl eller tiofenyl, i hvert tilfelle usubstituert eller substituert en eller flere ganger.

Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R³ står for propyl, butyl, pentyl, heksyl, fenyl, fenetyl, tiofenyl, pyridyl, triazolyl, benzotiofenyl eller benzyl, i hvert tilfelle eventuelt substituert, særlig for propyl, 3-metoksypropyl, butyl, pentyl, heksyl, fenyl, 3-metylphenyl, 3-fluorphenyl, benzo[1,3]-dioksolyl, tienyl, benzotiofenyl, 4-klorbenzyl, benzyl, 3-klorbenzyl, 4-metylbenzyl, 2-klorbenzyl, 4-fluorbenzyl, 3-metylbenzyl, 2-metylbenzyl, 3-fluorbenzyl, 4-fluorbenzyl, 1-metyl-1,2,4-triazolyl eller fenetyl.

25

Helt spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater derav R³ betyr butyl, etyl, 3-metoksypropyl, benzotiofenyl, fenyl, 3-metylphenyl, 3-fluorphenyl, benzo[1,3]-dioksolyl, benzyl, 1-metyl-1,2,4-triazolyl, tienyl eller fenetyl.

30 R⁴ er fortrinnsvis H.

I tillegg, foretrekkes spirocykliske azaindolderivater der R⁵ er H, C₁₋₅-alkyl, eventuelt forgrenet, usubstituert eller eventuelt substituert en eller flere ganger, eller er COOR¹³.

35 Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R⁵ er CH₃, CH₂OH, COOH eller COOCH₃.

Helt spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater derav R^5 betyr H.

Foretrukket er også spirocykliske azaindolderivater der R^6 er H, C_{1-5} -alkyl, aryl eller er en via en C_{1-3} -alkylgruppe tilknyttet aryl.

5

Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R^6 er H, CH_3 , fenyl eller benzyl.

Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R^6 er H.

10

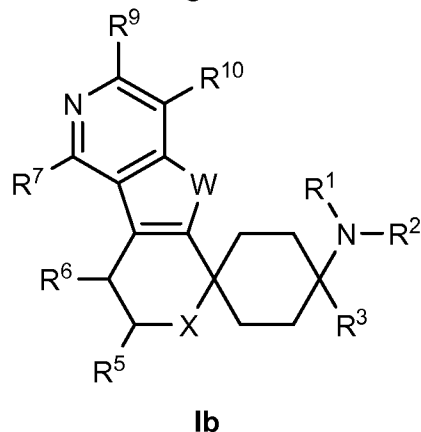
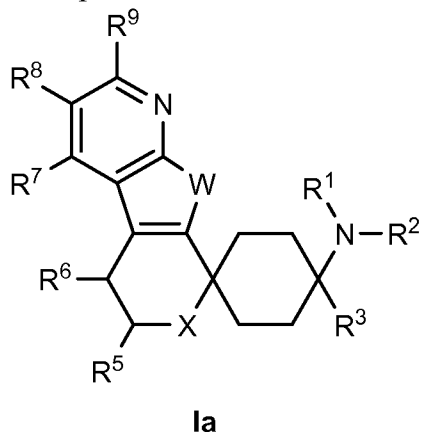
Utover dette foretrekkes også spirocykliske azaindolderivater der R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre er H; metyl, etyl, propyl, butyl; pyridyl, O-benzyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ eller $N(CH_3)_2$ eller NO_2 .

15 Spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre er H, F, OH, CH_3 , Cl, OCH_3 , Br eller NH_2 .

Helt spesielt foretrukket er spirocykliske azaindolderivater der R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} er H.

20 Foretrukket er også substituerte azaindolderivater med den generelle formel I, der A for det første betyr N og de øvrige rester A har betydningen CR^{7-9} eller CR^{8-10} , eller CR^7 og CR^{9-10} eller CR^{7-8} og CR^{10} .

Helt spesielt er forbindelser med den generelle formel Ia og Ib:



der X, W og restene R¹-R¹⁰ har de innen den bredeste definisjon opptatte, samt de som
5 spesielt foretrukne nevnte definisjoner.

Helt spesielt velges substituerte azaindolderivater fra gruppen:

- (1) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-
10 7-aza-indol)]
- (2) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-
7-aza-indol)]; metansulfonat
- (3) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-
5-aza-indol)]
- 15 (4) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; metansulfonat
- (5) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-
pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]
- (6) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-
20 7-aza-indol)]; sitrat (4:3)
- (7) 4-(metylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-
aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (8) 4-(metylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3)
- 25 (9) 4-(dimetylamino)-4-benzo[1,3-dioksol]-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (10) 4-(dimetylamino)-4-(benzotiofen-2-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (12) 4-(dimetylamino)-4-(3-fluorofenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
30 pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3)

- (13) 4-(dimetylamino)-4-(3-metylfenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (14) 4-(dimetylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)
- 5 (15) 4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (17) 4-(dimetylamino)-4-etyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3)
- (18) 4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3)
- 10 (19) 4-benzyl-4-morfolino-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (20) 4-(dimetylamino)-4-(3-metoksypropyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 15 (21) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (22) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (23) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)
- 20 (24) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (25) 4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 25 (26) 4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (27) 4-benzyl-4-morfolino-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (28) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 30 (29) 4-(azetidin-1-yl)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (30) 4-butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:1)
- 35 (31) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)

(32) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-
tiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)

(33) 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-
tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)

5 (34) 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-
tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1),

i form av rasemater, enantiomerer, diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller
diastereomerer eller enkelte enantiomerer eller diastereomerer, baser og/eller salter av
10 fysiologisk godtagbare syrer.

Oppfinnelsens stoffer virker f.eks. på den i sammenheng med forskjellige sykdommer
relevante μ -opioidreseptorer, slik at de egner seg som farmasøytisk aktiv bestanddel i
legemidler. En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er derfor legemidler som innehol-
15 der minst et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen samt eventuelt egnede til-
setnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere aktive bestanddeler.

Oppfinnelsens legemidler inneholder, ved siden av minst et spirocyklisk azaindolderivat
ifølge oppfinnelsen, eventuelt egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer som bærere,
20 fyllstoffer, oppløsningsmidler, fortynnere, fargestoffer og/eller bindemidler, og kan ad-
ministreres som flytende legemidler i form av injeksjonsoppløsninger, dråper eller saf-
ter, som halvfaste legemiddelformer i form av granulater, tabletter, pellets, poser, kaps-
ler, plaster/sprayplaster, eller aerosoler. Valget av hjelpestoffer osv., de mengder som
skal anvendes av disse, avhenger av hvorvidt legemidlet skal administreres oralt, pero-
25 ralt, parenteralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt,
bukkalt, rektalt eller lokalt, f.eks. på huden, slimhinner eller i øynene. For den orale
applikasjon, er tilberedelsesformer i form av tabletter, drageer, kapsler, granulater, drå-
per, safter og siruper egnet, for parenteral, topisk og inhallativ applikasjon egner seg
oppløsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare tørrstofftilberedninger, samt spray.
30 Oppfinnelsens spirocykliske azaindolderivater kan benyttes i form av et depot, i oppløst
form eller i et plaster, eventuelt under tilsetning av hudpenetrasjonsfremmende midler,
og er derved egnede, perkutane applikeringsformer. Oralt eller perkutant anvendbare
tilberedningsformer kan sette fri oppfinnelsens spirocykliske azaindolderivater med
forsinkelse. Oppfinnelsens spirocykliske azaindolderivater kan også anvendes i parente-
35 rale langtidsdepotformer, som f.eks. implantater eller implanterte pumper. Prinsippielt
kan oppfinnelsens legemidler tilsettes alle for fagmannen kjente, ytterligere aktive be-
standdeler.

Den mengde av aktiv bestanddel som angis til pasienten varierer avhengig av pasientens vekt, applikasjonstype, indikasjon og sykdommens alvor. Vanligvis anvendes 0,00005 til 50 mg/kg, særlig 0,01 til 5 mg/kg av minst et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen.

For alle ovenfor nevnte former av oppfinnelsens legemidler er det særlig foretrukket når legemidlet ved siden av minst et spirocyklisk azaindolderivat inneholder minst en ytterligere bestanddel, særlig et opioid og særlig et sterkere opioid, særlig morfin, eller et anestetikum, fortrinnsvis heksobarbital eller halotan.

I en foretrukken form av legemidlet foreligger det et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen som ren diastereomer og/eller enantiomer, som rasemat og/eller ikke-ekvimolar eller ekvimolar blanding av diastereomer og/eller enantiomer.

ORL-1-reseptoren og μ -opioidreseptoren ble identifisert særlig i smerteforløpet. Tilsvarende kan oppfinnelsens spirocykliske azaindolderivater anvendes i et legemiddel for behandling av smerte, særlig av akutt, neuropatisk eller kronisk smerte.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er derfor anvendelsen av et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte og særlig av akutt, viszeral, neuropatisk eller kronisk smerte.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av angsttilstander, stress og med stress forbundne syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimer's sykdom, senil demens, katalepsi, generelt kognitive dysfunksjoner, lære- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), avvenningsfenomener, seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritt, migrene, tung-
hørhet, manglende tarmmotilitet, forstyrret næringsopptak, anoreksi, fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diarre, kakeksi, urininkontinens hhv. som muskelrelaksans, antikonvulsivum eller anestetikum, hhv. for koadministrering ved behandling med et opioidanalgetikum, eller med et anestetikum, for diurese eller antinatriurese, anksiololyse, for behandling av neurodegenerative sykdommer forbundet med modulering av neurotransmittfrigivelse og for behandling av avvenningsfenomener og/eller for å redusere avhengigheten for opioider.

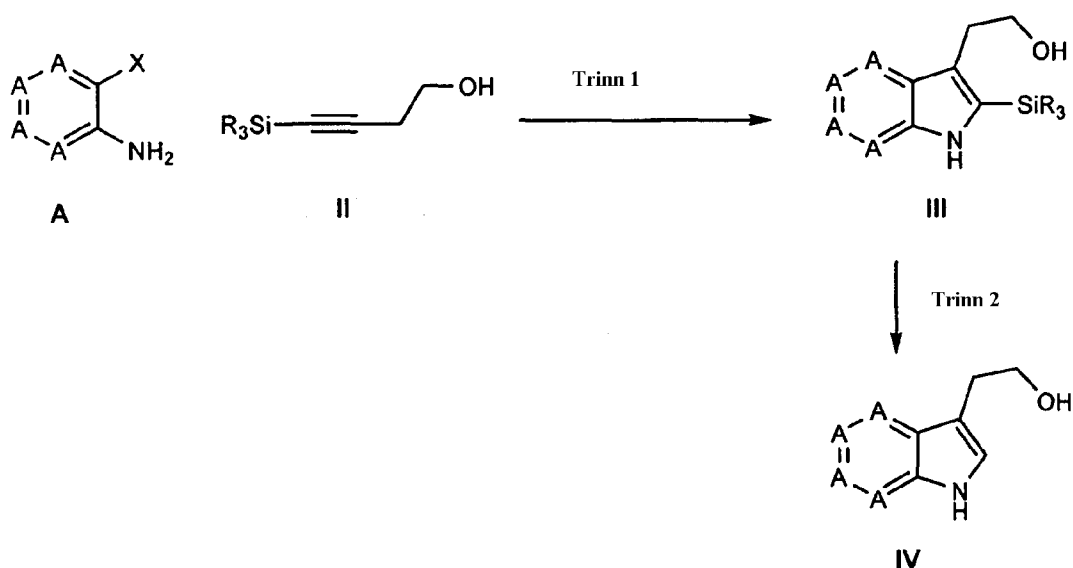
Derved kan det i en av de ovenfor nevnte anvendelser være foretrukket, når et anvendt, spirocyklisk azaindolderivat foreligger som ren diastereomer og/eller enantiomer, som rasemat eller som ikke-ekvimolar eller ekvimolar blanding av diastereomer og/eller enantiomer.

5

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling og særlig en av de ovenfor nevnte indikasjoner, hos et ikke-humant pattedyr eller mennesker, som trenger behandling av smerte og særlig kronisk smerte, ved administrering av en terapeutisk virksom dose av et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen, eller et legemiddel ifølge oppfinnelsen.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av oppfinnelsens spirocykliske azaindolderivat som angitt i den følgende beskrivelse og i eksemplene:

15



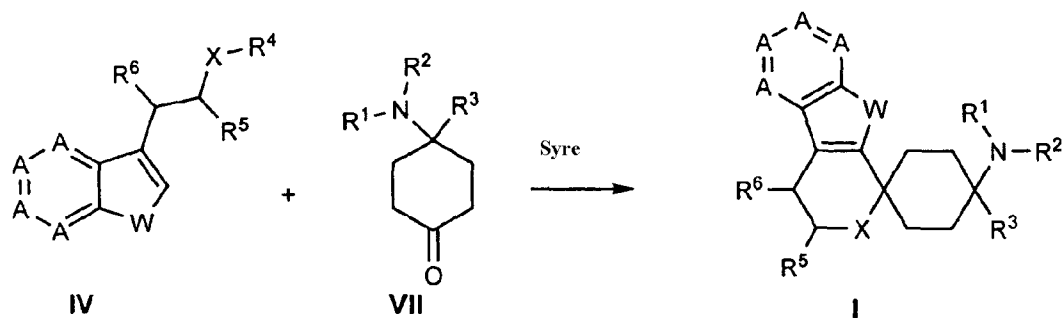
I trinn 1 blir forbindelser med den ovenfor angitte, generelle formel A, der X er en halogenrest eller en sulfonylester, og fortrinnsvis er jod, brom eller trifluormetansulfonat, omsatt i rammen av en indolsyntese i henhold til Larock med alkiner med den generelle formel II i et reaksjonsmedium, særlig valgt fra gruppen bestående av metanol, etylacetat, etanol, isopropanol, n-butanol, dioksan, kloroform, diklormetan, pyridin, dimetylsulfoksid, toluen, tetrahydrofuran, dimetylformamid, acetonitril dietyleter, vann og tilsvarende blandinger, særlig valgt fra gruppen bestående av dimetylformamid, etylacetat, tetrahydrofuran, vann og tilsvarende blandinger, og særlig under tilsetning av

25

minst en palladiumkatalysator og særlig valgt fra gruppen bestående av palladium(II)-diklorid [PdCl₂], bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-acetat [Pd(PPh₃)₂(OAc)₂], bis(trifenylfosfin)-palladium(II)-klorid [PdCl₂(PPh₃)₂], palladium(II)-acetat [Pd(OAc)₂, Ac = acetat], bis(acetonitril)-palladium(II)-klorid [(CH₂CN)₂PdCl₂], bis(benzonitril)-palladium(II)-klorid [PhCN)₂PdCl₂] og tetrakis(trifenylfosfin)palladium [(PPh₃)₄Pd], særlig valgt fra gruppen bestående av Pd(PPh₃)₂(OAc)₂, (PPh₃)₄Pd og PdCl₂(PPh₃)₂, eventuelt i nærvær av minst et fosfin, særlig et fosfin valgt fra gruppen bestående av trifenylfosfin, tri-(tert-butyl)-fosfin, trifenylarsin og tri-(orto-toluyll)-fosfin, særlig i nærvær av trifenylfosfin, eventuelt under tilsetning av minst et uorganisk salt og særlig under tilsetning av litiumklorid eller tetrabutylammoniumklorid, eventuelt under tilsetning av minst en uorganisk base, særlig valgt fra gruppen bestående av kalium- eller natriumkarbonat, kaliumacetat, natriumhydrogenkarbonat eller cesiumkarbonat, og/eller under tilsetning av minst en organisk base valgt fra gruppen bestående av trietylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin og [1,4]-diazabicyklo-[2.2.2]oktan ved temperaturer fra fortrinnsvis -70°C til +300°C og særlig fra -70°C til +150°C, til forbindelser med den generelle formel III.

Forbindelser med den generelle formel A er kommersielt tilgjengelige eller er kjente fra litteraturen. Eksempler er synteser til forbindelser med den generelle formel A beskrevet i eksempeldelen.

I trinn 2, blir forbindelsene med den generelle formel III fortrinnsvis valgt i et reaksjonsmedium fra gruppen bestående av metanol, etylacetat, etanol, isopropanol, n-butanol, dioksan, kloroform, diklormetan, pyridin, dimetylsulfoksid, toluen, tetrahydrofuran, dimetylformamid, acetonitril dietyleter, vann og tilsvarende blandinger, spesielt valgt fra gruppen bestående av acetonitril, tetrahydrofuran, metanol, etanol, etylacetat, pyridin, vann og tilsvarende blandinger, i nærvær av fluorid, valgt fra gruppen bestående av tetra-n-butylammoniumfluorid, flussyre (HF, HF-pyridin), kalium og/eller natriumfluorid, cesiumfluorid eller i nærvær av en organisk eller uorganisk syre, og særlig HCl, eddiksyre, trifluoreddiksyre, bortrifluorid ved temperaturer fortrinnsvis fra -70°C til +300°C, og særlig fra -70°C til +150°C, til forbindelser med den generelle formel IV.



For fremstilling av de spirocykliske forbindelser med den generelle formel VIII velges ketonene med den generelle formel VII med heteroaromater med den generelle formel IV under tilsetning av minst en organisk syre eller dennes trimetylsilylester fortrinnsvis fra gruppen bestående av trifluormetansulfonsyretrimetylsilylester, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre, trifluorerddiksyre, eddiksyre, fosforsyre, p-toluensulfonsyre eller en uorganisk syre, valgt fra gruppen bestående av bortrifluorid, indium(II)klorid, titantetraklorid, aluminium(III)klorid, eller under tilsetning av minst et overgangsmetallsalt, fortrinnsvis under tilsetning av minst et overgangsmetalltriflat (overgangsmetalltrifluormetansulfonat), særlig under tilsetning av minst et overgangsmetalltrifluormetansulfonat valgt fra gruppen bestående av skandium(III)trifluormetansulfonat, ytterbium(III)trifluormetansulfonat og indium(III)trifluormetansulfonat, i et egnet oppløsningsmiddel, eller en oppløsningsmiddelblanding som f.eks. diklormetan, dikloretan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitroetan, ved temperaturer fra 0 til 150°C, eventuelt under anvendelse av mikrobølger.

Syntesen av cykloheksanonderivatene med den generelle formel VII er kjent i litteraturen (WO04043967, WO029317, US 4065573, Lednicer et al., *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 424-430).

Eksempler

De følgende eksempler skal forklare oppfinnelsen nærmere uten å begrense den.

Utbyttene i de fremstilte forbindelser er ikke optimert.

Alle temperaturer er ukorrigert.

Forkortelse:

d	dager
DCM	diklormetan
DMF	N,N-dimetylformamid
5 Eter	dietyleter
EtOAc	eddiksyreetyleter
H ₂ O	vann
MeOH	metanol
NEt ₃	trietylamin
10 RT	romtemperatur
TBAF	tetrabutylammoniumfluorid
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametyletylenamin
Eks.	eksempel

15

Mikrobølge: Biotage Initiator, 2,45 GHz.

Ketonbygggestener20 **Generelle bygggestener****8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril:***Variant 1: 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril*

Til en blanding av 50 ml 4N saltsyre og 30 ml metanol ble det under isavkjøling satt
 25 40% vandig dimetylaminoppløsning (116 ml, 0,92 mol), cykloheksan-1,4-dion-
 monoetylenketal (30 g, 0,192 mol) og kaliumcyanid (30 g, 0,46 mol). Blandingen ble
 omrørt i 74 timer ved romtemperatur og deretter ekstrahert etter tilsetning av 80 ml vann
 og 4x100 ml dietyleter. Etter inndamping, ble resten tatt opp i 200 ml diklormetan og
 tørket over magnesiumsulfat over natten. Den organiske fasen ble dampet inn og ketalet
 30 oppnådd som et hvitt faststoff med smeltepunkt 86-88°C i et utbytte på 97% tilsvarende
 40 g.

Variant 2: 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril

Til en blanding av 50 ml 4N saltsyre og 300 ml metanol ble det under isavkjøling satt
 35 40% vandig dimetylaminoppløsning (116 ml, 0,92 mol), cykloheksan-1,4-dion-
 monoetylenketal (30,0 g, 0,192 mol) og kaliumcyanid (30,0 g, 0,46 mol). Blandingen
 ble omrørt i 72 timer ved romtemperatur og deretter, etter tilsetning av 80 ml vann, eks-

trahert med 4x100 ml eter. Etter inndamping av oppløsningen ble resten tatt opp i 200 ml diklormetan og tørket over magnesiumsulfat over natten. Den organiske fase ble dampet inn og ketalet oppnådd som et hvitt faststoff i et utbytte på 38,9 g (96%) og med smeltepunkt 86-88°C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): 30.02; 31.32; 60.66; 63.77; 106.31; 118.40.

8-metylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril

10 Til en blanding av 12,5 ml 4N saltsyre og 7,5 ml methanol ble det under isavkjøling tilsatt 40% vandig metylaminoppløsning (29,0 ml, 0,23 mol), cykloheksan-1,4-dion-monoetylenketal (7,50 g, 0,48 mol) og 7,50 g kaliumcyanid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 dager. Etter tilsetning av 20 ml vann, ble det ekstrahert med 4x25 ml eter. Etter inndamping av oppløsningen ble resten tatt opp i 50 ml diklormetan og tørket
15 over MgSO_4 over natten. Den organiske fase ble dampet inn og ketalet oppnådd som en olje som krystalliserte og ga et utbytte på 7,05 g tilsvarende 80%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.54 (2 H, m); 1.71 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.30 (3 H, d); 2.72 (1 H, q); 3.86 (4 H, s).

20 **Byggesten Ket-1:**

Dimetyl-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dek-8-yl)amin-hydroklorid

Til en 1,82M fenylmagnesiumkloridoppløsning i THF (109 ml, 0,198 mol) ble det under argon og isavkjøling, i løpet av 15 minutter, satt 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril (21 g, 0,1 mol), oppløst i 210 ml THF, og deretter ble det
25 omrørt i 16 timer ved romtemperatur. For opparbeiding av reaksjonsblandingen, ble det under isavkjøling tilsatt 150 ml ammoniumkloridoppløsning og det hele ble ekstrahert med 3x100 ml dietyleter. Den organiske fase ble rystet ut med 100 ml vann og 100 ml mettet NaCl-oppløsning og så dampet inn. Det ble tilbake 25,2 g gul olje. Råproduktet ble oppløst i 280 ml etylmetylketon og satt under isavkjøling til ClSiMe_3 (18,8 ml, 0,15
30 mol). Etter en reaksjonstid på 6 timer, kunne man isolere dimetyl-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dek-8-yl)amin-hydroklorid i et utbytte på 35% tilsvarende 10,5 g som hvitt faststoff.

4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon (Ket-1)

35 Dimetyl-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dek-8-yl)amin-hydroklorid (10,5 g, 35,2 mmol) ble oppløst i 36 ml 7,5N saltsyre og omrørt i 96 timer ved romtemperatur. Etter ferdig hydrolyse, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x50 ml dietyleter. Den vandige fase

ble gjort alkalisk under avkjøling med 5N natronlut, så ekstrahert med 3x50 ml diklormetan og dampet inn. 4-dimetyl-4-fenylcykloheksanon (**Ket-1**) kunne derved isoleres som et faststoff med et smeltepunkt på 104-108°C i et utbytte på 97% tilsvarende 7,4 g.

5 **Byggesten Ket-2:**

Dimetyl-(8-tiofen-2-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)amin-hydroklorid

2-jodtiofen (22,9 g, 109 mmol) ble oppløst i 80 ml THF under argon og i løpet av 30 minutter og ved 0°C tilsatt 2M isopropylmagnesiumklorid (35,7 ml, 72 mmol) i THF. Etter en reaksjonstid på 1 time ved 3-5°C ble 8-dimetylamino-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karbonitril (10 g, 47,6 mmol) oppløst i 20 ml tetrahydrofuran, føyet til, og det hele ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. Opparbeidingen av satsene skjedde ved tilsetning av 85 ml mettet NH₄Cl-oppløsning og ekstrahering med 3x100 ml dietyleter. Den organiske fase ble rystet ut med 50 ml vann og 50 ml mettet NaCl-oppløsning og dampet inn. Det kunne oppnås et mørkebrønt oljeprodukt på 21,3 g. Råproduktet ble oppløst i 140 ml etylmetylketon og tilsatt ClSiMe₃ (9,1 ml, 71,4 mmol). Etter en reaksjonstid på 6 timer, kunne man isolere dimetyl-(8-tiofen-2-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)amin-hydroklorid, som hvit, krystallinsk forbindelse i et utbytte på 60% og i en mengde på 8,74 g.

20 **4-dimetylamino-4-tiofen-2-ylcykloheksanon (Ket-2)**

Dimetyl-(8-tiofen-2-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)amin-hydroklorid (8,68 g, 28,6 h) ferdig hydrolyse ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x50 ml dietyleter. Den vandige fasen ble gjort alkalisk under isavkjøling med 5N natronlut, ekstrahert med 3x50 ml diklormetan og dampet inn. **Ket-2** ble så oppnådd som gult faststoff med et smeltepunkt på 108-110°C i et utbytte på 89% tilsvarende 5,66 g.

Byggestein Ket-3:

4-cyano-4-fenylheptandisyre-dimetylester

Fenylacetonitril (11,7 g, 0,1 mol) og metylakrylat (47 ml, 0,5 mol) ble benyttet som begynnelse i 60 ml tert-butanol og så varmet opp til koking. Deretter ble varmekilden fjernet. Det i 23 ml tert-butanol oppløste Triton B (benzyltrimetylammoniumhydroksid, 40% i metanol, 15,2 ml) ble først langsomt og senere noe hurtigere dryppet til. Etter tildryppingen ble satsen kokt i 4 timer under tilbakeløp. Over natten ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. For opparbeiding ble satsen tilsatt 100 ml toluen og 70 ml vann. Den organiske fase ble separert og vasket med 1x70 ml vann og 1x50 ml natriumkloridoppløsning. Etter tørking over Na₂SO₄ ble oppløsningsmidlet destillert av under avtrykk p.g.a. den sterke luktblastning. Rensingen skjedde ved en kulerørdestil-

lasjon ved et trykk på $7,8 \times 10^{-2}$ mbar og en temperatur på 235°C. Den ønskede 4-cyano-4-fenylheptandisyre-dimetyler kunne isoleres som 21,45 g (72%) som farveløst, seigtflytende substans.

5 **5-cyano-2-okso-5-fenylcykloheksankarboksylysyre-metyler**

4-cyano-4-fenylheptandisyre-dimetyler (14,45 g, 0,05 mol) ble oppløst i 350 ml tørr tetrahydrofuran. Deretter ble det porsjonsvis tilsatt natrium-tert-butylat (9,6 g, 0,1 mol). Ved denne tilsetning, ble reaksjonsblandingen oransjefarvet. Deretter ble det hele kokt i 5 timer under tilbakeløp. Under kokingen oppsto det en beigefarvet, grøtlignende sus-
 10 pensjon. Over natten ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Under isavkjøling ble 170 ml 2,5N eddiksyre langsomt dryppet til reaksjonsblandingen. Deretter ble satsen tilsatt 100 ml toluen. Den organiske fase ble separert og vasket med 3x70 ml natriumhydrogenkarbonatoppløsning, 3x50 ml vann og 1x70 ml natriumkloridoppløsning. Etter tørking med Na₂SO₄ ble oppløsningsmidlet destillert av på en rotasjonsfor-
 15 dampet og resten omkrystallisert fra metanol. Det ønskede produkt kunne oppnås i et utbytte på 10,7 g (83%) som gult faststoff med smeltepunkt 75-80°C.

4-cyano-4-fenylcykloheksanon

5-cyano-2-okso-5-fenylcykloheksankarboksylysyre-metyler (7,71 g, 0,03 mol) ble
 20 oppløst i 10% H₂SO₄ og 240 ml konsentrert eddiksyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer ved 100°C. Reaksjonsforløpet ble fulgt ved DC. For opparbeiding, ble satsen fortynnet under isavkjøling med 400 ml vann og ekstrahert med 3x100 ml etylacetat. Deretter ble den organiske fase vasket grundig med 6x100 ml vann, 10x100 ml mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og 1x100 ml mettet natriumkloridoppløsning. Et-
 25 ter tørking av Na₂SO₄, ble oppløsningsmidlet destillert av på en rotasjonsfordamper. Det ønskede produkt kunne isoleres i et utbytte på 5,46 g (92%) med et smeltepunkt 106-107°C.

8-cyano-8-fenyl-1,4-diokspiro[4,5]dekan

30 4-cyano-4-fenylcykloheksanon (5,97 g, 30 mmol) ble tatt opp i 200 ml toluen og tilsatt etylenglykol (4 ml, 71,6 mmol). Etter tilsetning av p-toluensulfonsyre (86 mg, 0,5 mmol) ble satsen varmet opp til koking på en vannskiller. Reaksjonsforløpet ble fulgt kromatografisk ved tynnsjiktskromatografi. Etter 20 timer, var det ved tynnsjiktskroma-
 35 tografi ikke lenger mulig å påvise utgangsproduktet. Etter avkjøling, ble toluenoppløsningen rystet ut med 5x30 ml vann og 3x20 ml vandig NaCl-oppløsning og så tørket over Na₂SO₄. Etter fjerning av oppløsningsmidlet på en rotasjonsfordamper, falt det

ønskede ketal ut i et utbytte på 6,8 g (94%) som et hvitt faststoff med smeltepunkt 108-110°C.

8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karboksylysyre

5 (Woldemar Schneider, Gottfried Krombholz; ARPMAS; Arch. Pharm. (Weinheim, Tyskland); 313, 6; 1980; 487-498).

8-cyano-8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan (4,86 g, 20 mmol) ble oppløst i 40 ml etylenglykol, tilsatt NaOH (4 g, 100 mmol) og så varmet opp til koking under tilbaketilbake. Reaksjonsforløpet ble fulgt ved hjelp av tynnsjikt-kromatografi. Etter 20 timer, var intet nitril mer å spore. For opparbeiding ble det tilsatt ca. 100 g is, det hele behandlet med 40 ml eter og så surgjort ved langsom tilsetning av 50 ml halvkonsentrert HCl. Den vandige fase ble ekstrahert med 3x30 ml eter. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med 2x30 ml mettet NH₄Cl-oppløsning, tørket over Na₂SO₄ og bragt til tørr tilstand på en rotasjonsfordamper. Ved omkrystallisering av det oppnådde faststoff fra toluen, ble den ønskede karboksylsyre oppnådd som krystallinsk faststoff med smeltepunkt 134-139°C i et utbytte på 3,1 g (59%).

8-isocyanato-8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan

20 Man gikk ut fra 8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karboksylysyre (3 g, 11,5 mmol) i 30 ml anisol. Den oppnådde suspensjonen ble avkjølt i is-koksaltbad til en temperatur på 0°C og så ble det tilsatt trietylamin (2,25 ml, 16 mmol). Det oppsto en klar oppløsning som ble omrørt i ytterligere 15 minutter ved 0°C. Deretter ble blandingen i løpet av 5 minutter tilsatt fosforsyredifenylesterazid (2,5 ml, 11,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 20 minutter ved 0°C, så latt vende tilbake til romtemperatur i løpet av 20 minutter og deretter varmet opp i et oljebad i 2 timer til 100°C badtemperatur. For opparbeiding ble anisolet destillert av under oljepumpevakuum. Den kromatografiske rensing skjedde på silikagel med toluen. Det ønskede produkt ble oppnådd som krystallinsk faststoff med smeltepunkt 38-41°C i et utbytte på 2,7 g tilsvarende 91%.

30

Metyl-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dek-8-yl)amin

LiAlH₄ (535 mg, 14,08 mmol) ble under utelukkelse av luftfuktighet suspendert i 4 ml tørr THF. Det oppnådde 8-isocyanato-8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan (2,29 g, 8,8 mmol, oppløst i 40 ml tørr THF) ble dryppet til i løpet av 20 minutter. Etter ferdig tilsetning, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til koking i 4 timer under tilbaketilbake. Etter avkjøling, ble reaksjonsblandingen først, under isavkjøling og forsiktig, tilsatt vandig THF (1 ml H₂O i 3ml), så tilsatt 1,7 ml 15% natronlut og til slutt tilsatt 5 ml H₂O. Det

35

hele ble omrørt i 20 minutter og så filtrert over kiselgur. Den oppnådde oppløsningsmiddelblanding etter flere gangers vasking av filterkaken med etylacetat ble dampet inn til tørr tilstand på en rotasjonsfordamper. Det ønskede produkt ble oppnådd i et utbytte på 2,1 g (97%) som en viskøs olje.

5

4-metylamino-4-fenylcykloheksanon (Ket-3)

(Upjohn_Lednicer, *US4065573A1*, 1977).

Metyl-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)amin (2,1 g, 8,4 mmol) ble overhelt med en blanding av 15 ml konsentrert HCl og 8 ml vann og så omrørt i 5 dager ved romtemperatur. For opparbeiding, ble reaksjonsblandingen fortynnet med 20 ml vann og ekstrahert med 3x30 ml eter. Eterfasen ble kassert. Den vandige fase ble så gjort basisk med 2N NaOH og ekstrahert med 3x30 ml diklormetan. Den således oppnådde, organiske fase ble tørket over Na₂SO₄ og så dampet inn på en rotasjonsfordamper. Ketonet **Ket-3** kunne oppnås ved kromatografisk rensing over kiselgel med etylacetat:etanol 4:1 i et utbytte på 1,38 g (81%) som et faststoff med smeltepunkt 32-38°C.

Byggesten Ket-4:

2-(klormetyl)tiofen

50 g tiofen ble tilsatt 25 ml konsentrert HCl-oppløsning og blandingen avkjølt til 0-5°C. Under en stabil HCl-gasstrøm ble så vandig formaldehydoppløsning (54,8 ml, 40%) dråpevis tilsatt i løpet av 4 timer ved 0-15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10 minutter ved romtemperatur og så tilsatt 50 ml etylacetat. Den organiske fase ble ekstrahert med 3x250 ml NaHCO₃-oppløsning og 1x250 ml vann og så tørket over Na₂SO₄. Vakuumdestillering ved 100-110°C oljebadtemperatur, ga (60°C toppetemperatur) det ønskede produkt (80 mm Hg) i et utbytte på 24 g (30%), som en farveløs olje.

2-(tiofen-2-yl)-acetonitril

En oppløsning av 2-(klormetyl)tiofen (22 g) i 60 ml DCM ble tilsatt en blanding av 90 ml vann og 12,2 g NaCN. Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbakeløp ved 35-40°C i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og DCM-fasen separerte. Det hele ble ekstrahert med 2x100 ml DCM og de forenede, organiske faser vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten destillert ved 140-150°C oljebadtemperatur med toppetemperatur 115-120°C. Derpå følgende kromatografisk rensing (SiO₂, 5% EtOAc:heksan) ga det ønskede produkt i et utbytte på 9,2 g (45%) som en lysebrun olje.

Etyl 3-brompropionat

En oppløsning av 200 g etylacetat i 400 ml eter ble avkjølt til 0-5°C. I en separat reaksjonsbeholder ble det i løpet av 3 timer dryppet til 278 ml brom til 213 ml tetralin hvoretter den utviklede HBr-gass ble ledet til etylakrylatoppløsningen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 12 timer. Eteren ble fjernet under redusert trykk og resten destillert ved 70°C under 9 mm Hg og man oppnådde 360 g (99%) som farveløs olje.

Etyl 5-cyano-2-okso-5-(tiofen-2-yl)cykloheksankarboksylat

En oppløsning av 2-(tiofen-2-yl)acetonitril (10 g) i 300 ml toluen ble tilsatt 33,8 g etyl-3-brompropionat hvoretter blandingen ble avkjølt til -10°C. 27 g NaNH₂ ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 1 time, mens temperaturen ble holdt under 0°C. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til romtemperatur og bragt til tilbaketiløp i 1 time, (111°C). Deretter ble blandingen avkjølt til 0-5°C og tilsatt AcOH:vann (50 ml:100 ml). Toluenefasen ble separert og den vandige fase ekstrahert med 3x200 ml toluen. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med 1x150 ml 5% Na₂CO₃-oppløsning og 1x100(?) ml vann og tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og man oppnådde 12 g tilsvarende 55%, som en mørkebrun olje.

4-cyano-4-(tiofen-2-yl)cykloheksanon

12 g etyl 5-cyano-2-okso-5-(tiofen-2-yl)cykloheksankarboksylat i 120 ml eddiksyre ble tilsatt 60 ml konsentrert HCl. Reaksjonsblandingen ble bragt til tilbaketiløp i 3 timer under en temperatur på 110-120°C. Blandingens ble avkjølt til 0°C og gjort nøytral til pH rundt 7 med 200 ml 2N NaOH-oppløsning.

Den vandige fasen ble ekstrahert med 3x150 ml etylacetat. De forenede, organiske faser ble vasket med 1x300 ml vann og 1x300 ml mett NaHCO₃-oppløsning og tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og resten renses ved søylekromatografi over SiO₂ med 15% EtOAc:n-hexan og man oppnådde 37 g, tilsvarende 43% som et lysegult faststoff.

30

8-cyano-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan

En oppløsning av 15 g 4-cyano-4-(tiofen-2-yl)cykloheksanon i 120 ml benzen ble tilsatt 9,08 g etylenglykol og 0,0139 g p-toluensulfonsyre og blandingen kokt i 4 timer ved 110°C på en Dean-Start-vannavskillingsapparat under tilbaketiløp. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og den organiske fase vasket med 1x150 ml natriumbikarbonatoppløsning, 1x150 ml vann og 1x150 ml NaCl-oppløsning. Etter tørking over

35

Na₂SO₄ ble oppløsningsmidlet fjernet under redusert trykk. Utbyttet var 16,5 g, tilsvarende 90%, av et lysegult faststoff.

8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karboksylysyre

5 10 g 8-cyano-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan i 240 ml etylenglykol ble tilsatt 22,48 g KOH og reaksjonsblandingen kokt i 16 timer ved 140-150°C under tilbakeløp. Blandingen ble bragt til romtemperatur og så ble det lagt over 500 g eter ved 0-5°C. 250 ml isvann og 30 ml HCl ble tilføyd og pH-verdien av den vandige fase innstilt til rundt 2. Den organiske fase ble separert, vasket med 1x300 ml vann og 1x300 ml mettet
10 NaCl-oppløsning og så tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og man oppnådde 20,5 g tilsvarende 95% som et gult faststoff.

8-isocyanato-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan

Til en oppløsning av 26 g 8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karboksylysyre i
15 221 ml toluen ble det tilsatt 14,1 ml TEA og 32,38 g DPPA hvoretter reaksjonsblandingen ble varmet opp i 30 minutter til 60-70°C. Toluen ble så fjernet under redusert trykk og resten renses ved søylekromatografi over våt SiO₂ med 10% EtOAc:n-heksan i det første løp, og 10% EtOAc:heksan i det andre løp). Man oppnådde 14 g, tilsvarende 54%, av en lysegrønn olje.

20

N-metyl-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-amin

4 g 8-isocyanato-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan ble oppløst i 140 ml tørr THF og oppløsningen avkjølt til 0-10°C. 4 g LAH ble porsjonsvis tilsatt i et tidsrom på 30 minutter og reaksjonsblandingen varmet opp i ytterligere 30 minutter til 60°C. Blandingen ble avkjølt til 0-10°C og så ble det tilsatt 100 ml mettet ammoniumkloridoppløsning. Blandingen ble så filtrert over celitt og vasket med 3x150 ml etylacetat. Etter fjerning av oppløsningsmidlet ble råproduktet tatt opp i 200 ml etylacetat og omrørt i 3 minutter ved 0-10°C. Etylacetatfasen ble separert, den vandige fase gjort basisk til pH rundt 10-14 med mettet NaOH-oppløsning og så ekstrahert med 3x200 ml etylacetat. De
30 forenede, organiske faser ble så tørket over Na₂SO₄. Oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk og man oppnådde 7,5 g tilsvarende 56% av et farveløst faststoff.

4-metylamino-4-tiofen-2-ylcykloheksanon (Ket-4)

N-metyl-8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-amin (2 g, 7,9 mmol) ble tilsatt en
35 blanding av 15 ml konsentrert HCl og 8 ml vann og så omrørt i 5 dager ved romtemperatur. For opparbeiding ble reaksjonsblandingen fortynnet med 30 ml vann og ekstrahert med eter. Eterfasen ble kassert. Den vandige fase ble så gjort basisk med 2N NaOH og

ekstrahert med 3x30 ml diklormetan. Den således oppnådde, organiske fase ble tørket over Na₂SO₄ og så dampet inn på en rotasjonsfordamper. Resten ble rensert ved søylekromatografi over 50 g kiselgel med 500 ml etylacetat:etanol 5:1 og **Ket-4** ble oppnådd i et utbytte på 1,4 g (85%) som et faststoff med smeltepunkt 72-74°C.

5

Byggesten Ket-5:

(8-benzo[1,3]dioksol-5-yl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-dimetylamin hydroklorid

Til en oppløsning av 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (5,25 g, 25 mmol) i 75 ml absolutt THF ble det under argon og isavkjøling, i løpet av 15 minutter, dryppet til 1M 3,4-(metylendioksi)fenyl-magnesiumbromidoppløsning i toluen:THF (1:1) (62,5 ml, 62,5 mmol) ved 5-10°C, og det hele så omrørt ved romtemperatur i 20 tmer. For opparbeiding av reaksjonsblandingen, ble det under isavkjøling tilsatt 20 ml 20% ammoniumkloridoppløsning og 25 ml vann hvoretter blandingen ble ekstrahert med 3x50 ml eter. Den organiske fasen ble vasket med vann og mettet natriumkloridoppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu. Det ble tilbake 11,26 g av en farveløs olje som ble oppløst i 35 ml etylmetylketon og så tilsatt trimetylklorsilan (4,75 ml, 37,5 mmol) under isavkjøling. Det hele ble omrørt i en åpen kolbe i 5 timer ved romtemperatur. Derved presipiterte et farveløst faststoff som ble sugd av og tørket i luft og ga et utbytte på 2,7 g, tilsvarende 32%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.71 (2 H, t); 1.72 (2 H, d); 2.09 (2 H, t); 2.43 (6 H, s); 2.84 (2 H, d); 3.82 (4 H, m); 6.11 (2 H, s); 7.07 (1 H, d); 7.15 (1 H, d); 7.32 (1 H, s); 10.74 (1 H, bs).

20

4-benzo[1,3]dioksol-5-yl-4-dimetylamino-cykloheksanon (Ket-5)

(8-benzo[1,3]dioksol-5-yl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-dimetylamin hydroklorid (2,70 g, 7,91 mmol) ble tilsatt 6N saltsyre og omrørt over natten ved romtemperatur. Etter avsluttet hydrolyse, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x20 ml eter, den vandige oppløsning så gjort alkalisk med 5N natronlut under isavkjøling, reaksjonsblandingen ekstrahert med 3x50 ml diklormetan og den organiske fase så tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu. Utbytte av **Ket-5** var 1,99 g, tilsvarende 96%, som farveløse krystaller, med smeltepunkt 122-124°C.

30

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.01 (6 H, s); 2.10 (4 H, m); 2.43 (6 H, m); 6.01 (2 H, s); 6.88 (2 H, m); 7.02 (1 H, s).

35

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 32.39; 36.68; 38.88; 58.82; 100.76; 107.12; 107.67; 120.46; 131.34; 145.69; 147.03; 210.27.

Byggesten Ket-6:**2-jod-benzo[b]tiofen**

I en 500 ml trehalskolbe gikk man, under en argonatmosfære, ut fra 1,6M butyllitium i heksan (112,5 ml, 180 mmol) og 70 ml absolutt eter, hvoretter det hele ble avkjølt til 0°C i et isbad. Deretter ble benzotiofen (20,1 g, 150 mmol) oppløst i 40 ml absolutt eter og dråpevis og under isavkjøling og i løpet av 30 minutter dryppet til og det hele så omrørt i 2,5 time i isbadet. Reaksjons-satsen ble satt hen over natt i kjøleskap. I en 500 ml trehalskolbe gikk man ut fra 75,0 g jod og 50 ml absolutt eter under argon og oppløsningen ble dryppet til litiumforbindelsen under isavkjøling. Det hele ble langsomt varmet opp til romtemperatur, hydrolysert med vann, vasket med natriumtiosulfatoppløsning, hvoretter den organiske fase ble tørket over natriumsulfat. Deretter ble reaksjonsblandingen dampet inn under vakuu og rensset ved hjelp av flashkromatografi med cykloheksan, hvorved man oppnådde 24,1 g (62%) halvfaste, lysebrune krystaller.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.32 (2 H, m); 7.75 (1 H, s); 7.81 (1 H, m); 7.93 (1 H, m).

15

(8-benzo[b]tiofen-2-yl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid

I en 100 ml trehalskolbe gikk man ut fra 238 mg Mg i 2 ml absolutt eter under argon og dertil ble det langsomt dryppet 2-jod-benzo[b]tiofen (2,51 g, 9,6 mmol) i 8 ml absolutt eter. Etter tilsetning av 10 ml absolutt eter, ble satsen kokt under tilbakeløp. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt i et isbad og dråpevis og ved 10°C satt til 8-dimetyl-amino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril (1,03 g, 4,9 mmol) i 10 ml THF. Det hele ble omrørt ved romtemperatur over natten, hvoretter reaksjonsblandingen ble ekstrahert under isavkjøling med 5 ml NH₄Cl-oppløsning og 7 ml vann og så ekstrahert med 3x30 ml eter. Den organiske fase ble vasket med 30 ml vann og deretter med 20 ml mettet NaCl-oppløsning, så tørket over Na₂SO₄ og dampet inn under vakuu. Utbytte var 1,99 g, tilsvarende 66%.

Råproduktet ble oppløst i 19 ml etylmetylketon, under isavkjøling ble det tilsatt trimetylklorsilan (1,63 ml, 12,8 mmol) og det hele omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Den oppnådde rest ble sugd av og tørket under vakuu og utbytte var 600 mg, tilsvarende 35%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.46 (2 H, m); 1.79 (2 H, m); 2.37 (2 H, m); 2.63 (6 H, s); 2.75 (2 H, m); 7.47 (2 H, m); 7.91 (1 H, s); 7.95 (1 H, m); 8.06 (1 H, m); 11.40 (1 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 30.43; 31.13; 37.84; 63.88; 66.42; 105.84; 122.48; 124.55; 124.89; 125.71; 128.99; 135.00; 138.91; 139.58.

35

4-benzo[b]tiofen-2-yl-4-dimetylamino-cykloheksanon (Ket-6)

(8-benzo[b]tiofen-2-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid (0,60 g, 1,7 mmol) ble oppløst i 0,8 ml vann, tilsatt konsentrert saltsyre (1,04 ml, 151 mmol) og omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Etter avsluttet hydrolyse, ble reaksjonsblan-

5 dingen ekstrahert med 2x25 ml dietyleter og den vandige fase gjort alkalisk med 5N natronlut, ekstrahert med 3x25 ml diklormetan og tørket over natriumsulfat med etterfølgende inndamping under vakuum.

Utbytte av **Ket-6** var 0,44 g, tilsvarende 95%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.19 (10 H, m); 2.52 (4 H, m); 7.35 (3 H, m); 7.84 (1 H, m); 7.91

10 (1 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 33.74; 36.51; 38.05; 58.60; 121.87; 121.94; 123.35; 124.02; 124.16; 138.19; 139.17; 144.28; 209.50.

Byggesten Ket-7:

15 **Variant 1: [8-(3-fluorfenyl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl]dimetylamino-hydroklorid**

Til en løsning av 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (19,8 g, 94 mmol) i 100 ml THF ble det under argon, og under isavkjøling, i løpet av 15 minutter, satt 0,5M 3-fluorfenylmagnesiumbromidoppløsning i THF (3,750 ml, 375 mmol), og det hele ble så omrørt i 16 timer ved romtemperatur. For opparbeiding av reaksjons-

20 blandingen ble det under isavkjøling tilsatt 150 ml mettet ammoniumkloridoppløsning og 60 ml vann og det hele så ekstrahert med 3x100 ml dietyleter. Den organiske fase ble ristet med 50 ml vann og 50 ml mettet NaCl-oppløsning og så dampet inn. Det ble tilbake en brun olje (26,5 g) som bortsett fra fenylforbindelsen 4 også inneholdt ketalet 2. Råproduktet ble oppløst i 156 ml etylmetylketon og under isavkjøling tilsatt ClSiMe₃

25 (17,8 ml, 141 mmol). Etter en reaksjonstid på 6 timer, kunne hydrokloridet isoleres i et utbytte på 55% tilsvarende 16,3 g som hvitt faststoff og med et smeltepunkt på 275-278°C.

30 **Variant 2: [8-(3-fluor-fenyl)-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl]-dimetyl-amin hydroklorid**

En oppløsning av 1-brom-3-fluorbenzen (5,00 g, 28,6 mmol) i 15 ml absolutt eter ble dryppet til en suspensjon av magnesium (694 mg, 28,6 mmol) i 10 ml absolutt eter på en slik måte at eteren koke. Etter ferdig tilsetning, ble det omrørt i 10 minutter ved rom-

35 temperatur, deretter var magnesium fullstendig oppløst. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i isbad og ved 10°C ved dråpevis 8-dimetylamino-1,4-doksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (3,00 g, 14,3 mmol) i 30 ml absolutt THF, tilsatt. Det hele ble omrørt ved romtemperatur over natten, reaksjonsblandingen ble under isavkjøling tilsatt 20 ml 20%

NH₄Cl-oppløsning og 30 ml vann og det hele så ekstrahert med 3x50 ml eter. Den organiske fase ble vasket med 50 ml vann og deretter vasket med 50 ml mettet NaCl-oppløsning, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn under vakuu.

5 Råproduktet ble oppløst i 25 ml etylmetylketon, under isavkjøling tilsatt ClSiMe₃ (3,2 ml, 25 mmol) og det hele ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Det oppnådde bunnfall ble filtrert av og tørket under vakuu og man oppnådde 2,8 g produkt tilsvarende 62%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.91 (8 H, m); 2.54 (6 H, s); 3.91 (4 H, d); 7.37 (1 H, m); 7.61 (3
10 H, m).

Variant 1: 4-dimetylamino-4-(3-fluor-fenyl)-cykloheksanon (Ket-7)

[8-(3-fluor-fenyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl]-dimetyl-amin hydroklorid (7,2 g, 22,75 mmol) ble oppløst i 9,6 ml vann, det ble tilsatt konsentrert saltsyre (14 ml, 455
15 mmol) og det hele omrørt i 4 dager ved romtemperatur. Etter ferdig hydrolyse, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x50 ml dietyleter, den vandige fase så gjort alkalisk under isavkjøling med 5N natronlut hvorved produktet presipiterte. Ketonet **Ket-7** kunne isoleres som et gult faststoff med et smeltepunkt på 83-88°C og i et utbytte på 50% tilsvarende 6,05 g.

20

Variant 2: 4-dimetylamino-4-(3-fluor-fenyl)-cykloheksanon (Ket-7)

[8-(3-fluor-fenyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl]-dimetyl-amin hydroklorid (2,80 g, 8,86 mmol) ble oppløst i 3,7 ml vann, tilsatt 5,5 ml konsentrert saltsyre og omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Etter ferdig hydrolyse, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med
25 2x10 ml eter, den vandige oppløsning gjort alkalisk under isavkjøling med 5N natronlut, reaksjonsblandingen ekstrahert med 3x50 ml diklormetan, den organiske fase så tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi med CHCl₃:MeOH 20:1 og man oppnådde **Ket-7** i utbytte på 676 mg tilsvarende 32%, som farveløs faststoff, med et smeltepunkt 62-67°C.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.02 (6 H, s); 2.12 (5 H, m); 2.45 (3 H, m); 7.24 (3 H, m); 7.43 (1 H, m).

Byggesten Ket-8:

Dimetyl-(8-m-tolyl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-amin hydroklorid

35 I en 500 ml trehalskolbe gikk man ut fra 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril (8,4 g, 40 mmol) i 150 ml absolutt THF under argon og isavkjøling. Ved 0°C, ble det i løpet av 15 minutter dryppet til m-tolylmagnesiumbromid som 1M opp-

løsning i THF (100 ml, 100 mmol). Reaksjonssatsen ble så omrørt i 16 timer ved romtemperatur.

Det hele ble under isavkjøling tilsatt 37 ml 20% ammoniumkloridoppløsning og 50 ml
5 vann og ekstrahert med 3x50 ml eter.

Den organiske fase ble vasket med 50 ml vann og mettet NaCl-oppløsning, tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum. Råutbyttet var 11,25 g i form av en brun olje.

10

Råproduktet ble oppløst i 60 ml etylmetylketon og ved 0°C tilsatt trimetylklorosilan (7,6 ml, 60 mmol). Etter 5 timers omrøring ved romtemperatur, ble det presipiterte bunnfall sugd av og ettervasket med kald etylmetylketon og man oppnådde 5,64 g (45%), som et hvitt faststoff med smeltepunkt 230-234°C.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.19 (2 H, t); 1.67 (2 H, d); 2.13 (2 H, t); 2.44 (9 H, m); 2.89 (2 H, d); 3.87 (4 H, m); 7.43 (4 H, m); 10.82 (1 H, bs).

4-dimetylamino-4-m-tolyl-cykloheksanon (Ket-8)

Dimetyl-(8-m-tolyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-amin hydroklorid (2,76 g, 10 mmol)
20 ble oppløst i 4,2 ml vann, det ble tilsatt 6,15 ml konsentrert saltsyre og det hele omrørt i 76 timer ved romtemperatur.

Oppløsningen ble ekstrahert med 2x25 ml eter, eterfasen ble kastet. Til den vandige oppløsning ble det dryppet til 5N NaOH inntil den var alkalisk. Deretter ble det ekstrahert med 3x25 ml diklormetan, hvorefter den organiske fase ble ettervasket med 25 ml
25 vann, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn og man oppnådde **Ket-8** i en mengde av 1,69 g (73%), som en gul olje.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.05 (10 H, m); 2.35 (3 H, s); 2.52 (2 H, m); 2.62 (2 H, m); 7.12 (1 H, m); 7.23 (3 H, m).

30

Byggesten Ket-9:**Variant 1: (8-butyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid**

Man gikk ut fra 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (10,5 g, 50 mmol) i 150 ml THF under isavkjøling og argon. I løpet av 15 minutter, ble 2M butylmagnesiumbromid i THF (62,5 ml, 125 mmol) dryppet til og omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Det hele ble, under isavkjøling med 37 ml 20% ammoniumkloridoppløsning og 50 ml vann, tilsatt og ekstrahert med 3x50 ml eter. Den organiske fase ble vasket med 1x50 ml vann og 1x50 ml mettet natriumkloridoppløsning, hvoretter den organiske fase ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn under vakuum.

10

2,05 g råprodukt ble oppløst i 75 ml etylmetylketon, tilsatt ClSiMe₃ (9,5 ml, 75 mmol) under isavkjøling og omrørt i 6 timer ved romtemperatur. Det presipiterte, hvite bunnfall ble suget av og tørket under vakuum og ga et utbytte på 3,1 g tilsvarende 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).

15

Variant 1: 4-butyl-4-dimetylamino-cykloheksanon (Ket-9)

Man gikk ut fra 8-butyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid (3,10 g, 11,1 mmol) i 4,7 ml H₂O og 7 ml konsentrert HCl og det hele ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur. Satsen ble ekstrahert med 1x15 ml eter, den vandige fase innstilt alkalisk under isavkjøling med 5N NaOH og ekstrahert med 3x20 ml diklormetan. Den organiske fase ble tørket over Na₂SO₄, tørket og dampet inn under vakuum og man oppnådde 1,96 g tilsvarende 89% av en olje.

20

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).

25

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 13.91; 23.21; 26.06; 29.53; 31.07; 37.04; 38.88; 55.36; 210.37.

Variant 2: (8-butyl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid

Til en oppløsning av 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (38,3 g, 0,182 mol) i 420 ml absolutt tetrahydrofuran ble det under avkjøling med en iskoksaltblanding langsomt tilsatt 2M n-butylmagnesiumkloridoppløsning i THF (228 ml, 0,456 mmol) under argon. Derved skal reaksjonstemperaturen holdes under 10°C. Deretter ble det omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Det ble oppnådd en brun, klar oppløsning. For opparbeiding av reaksjonsblandingen ble det under isavkjøling ved 0-10°C dryppet til 150 ml mettet ammoniumkloridoppløsning. Derved oppsto det et hvitt faststoff som ved tilsetning av rundt 250 ml vann ble oppløst. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med 4x100 ml dietyleter. Den organiske fase ble vasket med 100 ml vann og

35

100 ml NaCl-oppløsning, tørket og dampet inn. Det ble tilbake 44,5 g gul olje som ved siden av den ønskede butylforbindelse også inneholdt nitriledduktet. Råproduktet ble oppløst i 275 ml etylmetylketon, under isavkjøling tilsatt ClSiMe₃ (32 ml, 0,245 mol) og omrørt i åpen kolbe ved romtemperatur. Hydrokloridet ble separert ved flere gangers
5 filtrering i avstander på 2 timer. Etter en reaksjonstid på 6-8 timer, kunne (8-butyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid isoleres i et utbytte på 82% tilsvarende 41,8 g som et hvitt faststoff.

Variant 2: 4-butyl-4-dimetylamino-cykloheksanon (Ket-9)

10 (8-butyl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-dimetyl-amin hydroklorid (41,8 g, 0,15 mmol) ble oppløst i 78 ml vann og det ble under omrøring og isavkjøling tilsatt 37% saltsyre (100 ml, 1,2 mol). Den klare reaksjonsblanding ble omrørt i 7 dager ved romtemperatur. Etter ferdig hydrolyse ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x70 ml dietyleter. De organiske ekstrakter ble kassert. Den vandige fase ble gjort alkalisk under isavkjøling
15 med 5N natronlut, rundt 250 ml, og omrørt kraftig. Oppløsningen ble ekstrahert med 3x100 ml dietyleter. De forenede organiske ekstrakter ble vasket med 2x70 ml vann, tørket og dampet inn. 4-butyl-4-dimetylamino-cykloheksanon (**Ket-9**) ble oppnådd som en lysebrun olje i et utbytte på 96% tilsvarende 28,4 g. Utbytte keton, beregnet på ketalet som ble anvendt i det første trinn, var 75%.

20

Byggesten Ket-10:

Dimetyl-(8-fenetyl-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)amin-hydroklorid

Til en oppløsning av 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (39 g, 186 mmol) i 300 ml THF ble det under argon og isavkjøling, i løpet av 15 minutter, satt
25 1M 2-fenyletylmagnesiumkloridoppløsning i THF (550 ml, 550 mmol) og så ble det omrørt i 16 timer ved romtemperatur. For opparbeiding av reaksjonsblandingen ble det under isavkjøling tilsatt 295 ml mettet ammoniumkloridoppløsning og 120 ml vann, hvoretter det hele ble ekstrahert med 3x150 ml dietyleter. Den organiske fase ble vasket med 100 ml vann og 100 ml mettet NaCl-oppløsning og så dampet inn. Det ble tilbake
30 60,4 g brun olje. Råproduktet ble oppløst i 310 ml etylmetylketon og under isavkjøling tilsatt ClSiMe₃ (35,6 g, 282 mmol). Etter 16 timer ved romtemperatur, ble det dannede faststoff sugd av og vasket med etylmetylketon og man oppnådde 50 g, tilsvarende 83%, med smeltepunkt 275-278°C.

35 **Dimetylamino-4-fenetylcykloheksanon (Ket-10)**

Dimetyl-(8-fenyletyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)amin-hydroklorid (50 g, 154 mmol) ble oppløst i 60 ml vann, tilsatt konsentrert saltsyre (97,2 ml, 3,16 mol) og omrørt i 4

dager ved romtemperatur. Etter ferdig hydrolyse ble reaksjonsblandingen ekstrahert med 2x100 ml dietyleter hvoretter den vandige fase ble gjort alkalisk under isavkjøling med 5N natronlut og det presipiterte et faststoff. Dette ble sugd av, vasket med 3x20 ml H₂ og så tørket og man oppnådde **Ket-10** i en mengde av 25,3 g tilsvarende 67% gult faststoff med et smeltepunkt 60°C.

Byggesten Ket-12:

Denne byggesten ble oppnådd under de angitte reaksjonsbetingelser i stedet for det ønskede målproduktet. Det er klart at (8-etyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetylaminhydroklorid også kan fremstilles målrettet fra etylmagnesiumbromid og 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril.

(8-etyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetylaminhydroklorid

En blanding av etylbromid (30,0 g, 0,3 mol) og 3-brompyridin (16,0 g, 0,1 mol) ble dråpevis satt til 10,0 g magnesiumpulver i 50 ml dietyleter. Etter at Grignarddannelsen var ferdig, ble den grå oppløsning, ved 0°C og i løpet av 15 minutter, tilsatt 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (10,5 g, 47,6 mmol) i 80 ml THF, hvoretter reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Deretter ble reaksjonsoppløsningen, under isavkjøling, tilsatt 50 ml 20% ammoniumkloridoppløsning og 50 ml vann. Reaksjonsoppløsningen ble fortynnet med 100 ml dietyleter, de organiske faser separert og den vandige fase ekstrahert med 2x100 ml Et₂O. De forenede, organiske faser ble vasket med 50 ml vann og 50 ml NaCl-oppløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert og oppløsningsmidlet fjernet under vakuum. Resten ble tatt opp i 200 ml 2-butanon og tilsatt 10 ml Me₃SiCl ved 0°C. Reaksjonsoppløsningen ble omrørt under luftfuktighet i 5 timer og det presipiterte faststoff suget av. Man oppnådde 6,8 g tilsvarende 64%, av et lysebrunt faststoff.

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).

4-dimetylamino-4-etyl-cykloheksanon (Ket 12)

(8-etyl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl)-dimetylamin hydroklorid (6,67 g, 0,026 mmol) ble oppløst i 40 ml 6N HCl og omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert to ganger med 100 ml dietyleter og deretter ble det hele gjort alkalisk med 5N NaOH og nok en gang ekstrahert tre ganger med 100 ml EtOH. De forenede, organiske faser ble tørket over NaSO₄, filtrert og oppløsningsmidlet fjernet under vakuum, og man oppnådde 4,16 g, tilsvarende 92%, av en brun olje.

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.

5 **Byggesten Ket-13:**

4-(8-benzyl-14,-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)morfolin

I en oppvarmet kolbe ble en oppløsning av morfolin (958 mg, 0,96 ml, 11 mmol), 1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-on (1,56 g, 10 mmol) og 1,2,3-triazol (829 mg, 12 mmol) i 10 ml toluen varmet opp i 6 timer under tilbakeløp med en vannseparat. Deretter ble oppløsningen dryppet under argon til en 2M oppløsning av benzylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (20 ml, 40 mmol) på en slik måte at den indre temperatur forble under 24°C. Blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur og deretter ble dette under is/vannavkjøling dryppet til 25 ml 20% ammoniumkloridoppløsning. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert med 3x20 ml dietyleter. De forenede, 15 organiske faser ble vasket med 40 ml 2N natronlut og 40 ml vann, tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu. 4 g råprodukt ble så rensert ved flashkromatografi på 400 g og 20 cm x 75 cm og eluert med etylacetat:cykloheksan 1:3. Man oppnådde 2,87 g tilsvarende 90% hvite krystaller med smeltepunkt 97-101°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.35–1.52 (m, 4H); 1.72–1.96 (m, 4H); 2.61–2.66 (m, 4H); 2.67 (s, 20 2H); 3.68–3.75 (m, 4H); 3.78–3.92 (m, 4H); 7.08–7.34 (m, 5H).

4-benzyl-4-morfolin-4-ylcykloheksanon (Ket-13)

Til en oppløsning av 4-(8-benzyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)morfolin (1,00 g, 3,15 mmol) i 5 ml aceton ble det satt 5 ml 6M saltsyre. Etter 24 timer ble reaksjonsoppløsningen tilsatt ytterligere 2,5 ml 6M saltsyre og omrørt i ytterligere 3 dager ved romtemperatur, deretter ble blandingen gjort alkalisk med 25% kaliumkarbonatoppløsning til pH ~9 og så ekstrahert med 3x20 ml dietyleter. De forenede, organiske faser ble tørket med natriumsulfat og dampet inn under vakuu og man oppnådde 753 mg tilsvarende 87% av et hvittfaststoff (**Ket-13**) med smeltepunkt 124-127°C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.47–1.72 (m, 2 H); 1.98–2.14 (m, 4H); 2.48–2.68 (m, 2H); 2.70–2.77 (m, 2H); 2.78 (s, 4H); 3.72–3.81 (s, 4H); 7.12–7.36 (m, 5H).

Byggesten Ket-14:

1-klor-3-metoksy-propan

35 (Letsinger; Schnizer; J. Org. Chem.; 16; 1951; 704, 706).

3-metoksypropan-1-ol (47,1 g, 0,523 mol) ble oppløst i pyridine (41,3 g, 42,6 ml, 0,523 mol), avkjølt til 10°C og ved 10-30°C ble det under kraftig omrøring dråpevis tilsatt tionsylklorid (93,3 g, 56,9 ml, 0,784 mol). Derved oppsto det et fast bunnfall og blandingen ble så omrørt i 3 timer ved 65°C.

5

Satsen ble helt på en blanding av 130 g is og 26 ml konsentrert HCl. den vandige oppløsning ble ekstrahert med 2x20 ml eter og de forenede, organiske faser vasket med K₂CO₃-oppløsning. Ved tilsetning av tørkemidlet K₂CO₃ kunne man observere sterk gassutvikling og derfor ble oppløsningen satt hen over natten. Tørkemidlet ble filtrert fra og den organiske fase vasket med K₂CO₃-oppløsning til alkalisk reaksjon. Den organiske fase ble separert, vasket med vann og tørket over K₂CO₃, filtrert og destillert ved normaltrykk. Man oppnådde et produkt i et utbytte på 41,2 g tilsvarende 72% som farveløs væske med kokepunkt 113°C.

10

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.93 (2 H, m); 3.23 (3 H, s); 3.44 (2 H, t); 3.66 (2 H, t).

15

[8-(3-metoksy-propyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl]-dimetyl-amin

Magnesium (10,0 g, 92 mmol) og I₂ i 30 ml absolutt dietyleter ble under argon og leilighetsvis oppvarming dråpevis tilsatt en oppløsning av 1-klor-3-metoksy-propan (10,0 g, 92 mmol) i 15 ml absolutt eter. Deretter ble satsen omrørt under tilbakesløp i 60 minutter, magnesium var derved fullstendig oppløst.

20

Under isavkjøling ble det dryppet til en oppløsning av 8-dimetylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (9,68 g, 46 mmol) i 30 ml absolutt THF. Derved presipiterte et seigt bunnfall og for bedre blanding ble det tilsatt 100 ml absolutt THF. Blanding

25

Satsen ble under isavkjøling tilsatt 100 ml 20% NH₄Cl-oppløsning og 120 ml vann, den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert med 3x120 ml eter.

30

De forenede, organiske faser ble vasket med 120 ml mettet NaCl-oppløsning og 120 ml vann, tørket over Na₂SO₄ og dampet inn under vakuu. Råutbyttet var 10,8 g brun olje.

9,8 g av råproduktet ble rensset ved flashkromatografi med CHCl₃:MeOH (50:1 → 20:1 → 9:1) og man oppnådde 8,11 g, tilsvarende 75% som en gul olje.

35

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-dimetylamino-4-(3-metoksy-propyl)-cykloheksanon (Ket-14)

5 [8-(3-metoksy-propyl)-1,4-dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl]-dimetyl-amin (8,11 g, 31,5 mmol) ble oppløst i 12 ml vann, under isavkjøling tilsatt 19,5 ml konsentrert HC log omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med 2x75 ml eter. Deretter ble oppløsningen gjort alkalisk med 5N NaOH og ekstrahert med 3x75 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble vasket med 75 ml vann, tørket over
10 Na₂SO₄, filtrert og oppløsningsmidlet fjernet under vakuum, hvorved man oppnådde 6,03 g, tilsvarende 90% av en gul olje.

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.

15

Byggesten Ket-15:

8-azetidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril

Til en blanding av 8,1 ml 4N saltsyre, 4,9 ml metanol og azetidin (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) ble det, under isavkjøling, først satt 1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-on (4,84 g, 31
20 mmol) og så kaliumcyanat (4,85 g, 74,4 mmol) i 15 ml vann. Blandingen ble omrørt i 5 dager ved romtemperatur, så tilsatt 50 ml vann og så ekstrahert med 3x50 ml dietyleter. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum og man oppnådde 6,77 g, tilsvarende 98% av en olje.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.45–1.63 (m, 4H); 1.67–1.82 (m, 4H); 1.99 (q, 2H, J = 7.1 Hz);
25 3.21 (t, 4H, J = 7.1 Hz); 3.86 (s, 4H).

1-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dek-8-yl)azetidin

En 2M løsning av fenylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (12 ml, 24 mmol) ble dråpevis og under argon og isavkjøling satt en oppløsning av det nettopp fremstilte nitril
30 (2,20 g, 9,9 mmol) i 25 ml vannfri tetrahydrofuran, og så omrørt over natten ved romtemperatur. Etter tilsetning av 5 ml mettet ammoniumkloridoppløsning og 5 ml vann ble fasene separert og den vandige fase ekstrahert med 3x50 ml dietyleter. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum. Råproduktet ble rensed ved flashkromatografi over 100 g på en søyle 20 cm x 4,0 cm og rensed med
35 etylacetat:cykloheksan 1:1 hvorved det oppnådd 670 mg tilsvarende 25% farveløs olje.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.27–1.40 (m, 2H); 1.55–2.00 (m, 8H); 2.86 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.76–3.89 (m, 4H); 7.24–7.45 (m, 5H).

4-azetid-1-yl-fenylcykloheksanon (Ket-15)

En oppløsning av det nettopp fremstilte acetal (370 mg, 1,3 mmol) i 30 ml aceton, ble tilsatt 2 ml 6N saltsyre og så omrørt over natten ved romtemperatur. Etter tilsetning av 5N natronlut ble det innstilt en pH-verdi på 10 og den vandige fase ble ekstrahert med 3x20 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuum og man oppnådde 274 mg, tilsvarende 92% av et hvitt faststoff (**Ket-15**), med et ikke bestemt smeltepunkt.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.67 (td, 2H, J = 13.8, 6.9 Hz); 1.95–2.13 (m, 4H); 2.20–2.33 (m, 2H); 2.40–2.47 (m, 1H); 2.52–2.57 (m, 1H); 2.94 (t, 4H; J = 6.9 Hz); 7.28–7.47 (m, 5H).

Byggesten Ket-16:**1-(8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-yl)-1H-[1,2,3]triazol**

Til en oppløsning av 1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-on (3,9 g, 25 mmol) i 40 ml toluen, ble det satt pyrrolidin (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) og 7,14 g molekylsikt 4Å. Blandingen ble omrørt i 7 timer ved 90°C. Deretter ble oppløsningen dekantert og omsatt umiddelbart videre.

1-(8-butyl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-yl)pyrrolidin

Til en 2M oppløsning av n-butylmagnesiumklorid (25 ml, 50 mmol) i tetrahydrofuran ble under isavkjøling og argon, reaksjonsoppløsningen av det nettopp fremstilt triazolderivat (6,9 g, 25 mmol) i 38 ml toluen, tildryppet. Reaksjonsblandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter helt i 60 ml mettet ammoniumkloridoppløsning. Fasene ble separert og den vandige fase ekstrahert med 3x70 ml dietyleter. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat, dampet inn under vakuum og resten på 12 g renses ved flashkromatografi over 400 g med 20 cm x 7,6 cm søyle og eluert med etylacetat:metanol 9:1, hvorved det ble oppnådd 2,7 g tilsvarende 40% over to trinn, som en brun olje.

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).

4-butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cykloheksanon (Ket-16)

En oppløsning av det nettopp oppnådde acetal (2,70 g, 10,1 mmol) i 100 ml aceton ble tilsatt 10,0 ml vann og 14,0 ml 37% saltsyre og så omrørt over natten ved romtemperatur. Til blandingen ble det så langsomt dryppet 4M natronlut inntil det var oppnådd en

pH-verdi på 10. Blandingen ble ekstrahert med 4x40 ml dietyleter, de forenede, organiske faser tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu. 2,6 g råprodukt ble rensset ved flashkromatografi over 260 g på en søyle 30 cm x 5,6 cm og eluert med etylacetat: metanol 9:1, hvorved man oppnådde 1,06 g tilsvarende 47% brun olje (**Ket-16**).
 5 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).

Byggesten Ket-17:

10 **Metyl-[8-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl]-amin**

Under argonatmosfære gikk man ut fra 2,5M butyllitium i heksan (9,2 ml, 23,0 mmol) og det hele avkjølt til -78°C. 1-metyl-1,2,4-triazol (1,30 ml, 23 mmol) ble oppløst i 60,0 ml absolutt tetrahydrofuran og dråpevis tilsatt under isavkjøling ved -78°C. Deretter ble det omrørt i 10 minutter ved denne temperatur. Til den fremstilt oppløsning ble det hurtig dryppet 8-metylamino-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (2,12 g, 10,8 mmol)
 15 i 15 ml absolutt tetrahydrofuran i et kuldebad ved -78°C. Etter tilsetning, ble reaksjonsoppløsningen omrørt i 1 time i et kuldebad og deretter langsomt varmet opp til 0°C. Ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen omrørt over natten. Deretter ble det hydrolysert med 10 ml vann ved 0°C, den vandige fase så ekstrahert med 3x50 ml kloroform, den
 20 organiske fase vasket med 50 ml vann og 50 ml mettet NaCl-oppløsning, så tørket over Na₂SO₄ og dampet inn under vakuu. Produktet ble rensset ved flashkromatografi med kloroform:metanol 15:1 og man oppnådde 1,93 g tilvarende 71%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 (2 H, m); 1.72 (2 H, m); 1.91 (5 H, m); 2.10 (2 H, m); 3.84 (4 H, m); 4.01 (3 H, s); 7.74 (1 H, s).

25

4-metylamino-4-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-cykloheksanon (Ket-17)

Metyl-[8-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,4-dioksa-spiro[4.5]dek-8-yl]-amin (4,2 g, 16,646 mmol) ble ved romtemperatur tilsatt 330 ml 5% svovelsyre og omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Reaksjonssatsen ble tilsatt 120 ml eter. Fasene ble separert. Den
 30 vandige fase ble gjort alkalisk med 5N NaOH og ekstrahert med 4x50 ml diklormetan. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og dampet inn under vakuu til tørr tilstand. Produktet kunne oppnås som krystallinsk faststoff i et ubytte på 83% (2,89 g, 13,862 mol).

35

Indolbyggester

Byggestensyntese:

- Syntesene av jodpyridinamin er kjent i litteraturen og kan fremstilles ved ortometal-
5 ring av de tilsvarende pivaloylbeskyttede aminopyridiner i en tretrinns sekvens: J.A.
Turner, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3401; L. Estel, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org.
Chem.*, **1988**, 53, 2740; J. Malm, B. Rehn, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Het.
Chem.*, **1994**, 31, 11.
- 10 Syntesen av 4-(trietylsilyl)but-3-in-1-ol er beskrevet i litteraturen og gjennomføres ana-
logt de følgende forskrifter: B.C. Bishop, I.F. Cottrell, D. Hands, *Synthesis*, **1997**, 1315;
C. Cheng, D.R. Lieberman, R.D. Larsen, R.A. Reamer, T.R. Verhoeven, P.J. Reider,
Tet. Lett., **1994**, 6981.
- 15 Azatryptofol ble fremstilt ved palladiumformidlet Larock-heteroannulering, de trietylsi-
lylbeskyttede første trinn er kjent fra litteraturen: F. Ujjainwalla, D. Warner, *Tet. Lett.*,
1998, 5355.

Generelle byggester:

20

Trietyl(4-(trietylsilyl)but-3-inyloksy)silan

- 3-butin-1-ol (34,99 g, 0,50 mol) ble oppløst i 1,2 l THF under nitrogen og avkjølt til
-30°C. Til denne oppløsning ble det i løpet av 15 minutter dryppet n-BuLi (640 ml, 1,02
mol, 1,6M oppløsning i n-heksan), på en slik måte at temperaturen ikke steg over -20°C.
25 Etter 1 time ved -20°C ble det i løpet av 30 minutter dråpevis satt en oppløsning av trie-
tylklorsilan (171,4 ml, 1,02 mol) i 300 ml THF. Kjølbadet ble fjernet og reaksjonsopp-
løsningen omrørt i 15 timer ved romtemperatur. Under isbadavkjøling, ble reaksjons-
blandingen quenched med 1% vandig Na₂CO₃-oppløsning og ekstrahert med 2x500 ml
heksan. De forenede, organiske faser ble vasket med 300 ml mettet NaCl-oppløsning og
30 tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en
rotasjonsfordamper og resten renses destillativt ved p = 0,05 mbar og en topptemperatur
på 115-110°C og man oppnådde trietyl(4-(trietylsilyl)but-3-inyloksy)silan (88,9 g,
60%).

4-(trietylsilyl)but-3-in-1-ol

- 35 Trietyl(4-(trietylsilyl)but-3-inyloksy)silan (32,99 g, 110,66 mmol) ble oppløst i 336 ml
MeOH, tilsatt 62 ml 2N HCl og blandingen så omrørt i 4 timer ved romtemperatur. Der-

etter ble det til oppløsningen satt 250 ml heksan og 200 ml H₂O, hvoretter den vandige fase ble ekstrahert med 3x100 ml heksan. De forenede, organiske faser ble vasket med 100 ml H₂O og så med 50 ml mettet NaCl-oppløsning og deretter tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper.

5 Søylekromatografi av resten med heksan:eter 4:1 og så eter, ga 4-(trietylsilyl)but-3-in-1-ol (19,6 g, 96%) som farveløs olje.

Byggesten Ind-1:

N-(pyridin-2-yl)pivalamid

10 Under nitrogen, ble 2-aminopyridin (25,00 g, 265,6 mmol) tatt opp i 425 ml DCM og så tilsatt NEt₃ (46,00 ml, 332 mmol). Oppløsningen ble avkjølt til -5°C, dråpevis tilsatt en oppløsning av trimetylacetylklorid (35,95 ml, 292,20 mmol) i 50 ml DCM, og så omrørt i ytterligere 15 minutter ved -5°C. Deretter ble blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Suspensjonen ble så vasket med 200 ml H₂O og så med fortennet NaHCO₃-

15 oppløsning hvoretter den organiske fase ble tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet og fjerning av oppløsningsmidlet på en rotasjonsfordamper ble resten på 48,30 g omkrystallisert fra 100 ml heksan i kokevarme. Man oppnådde N-(pyridin-2-yl)pivalamid (42,80 g, 91%) i form av farveløse krystaller.

N-(3-jodpyridin-2-yl)pivalamid

20 N-(pyridin-2-yl)pivalamid (14,25 g, 80 mmol) og TMEDA (29,80 ml, 200 mmol) ble oppløst i 400 ml THF under nitrogen og dråpevis og ved -75°C tilsatt n-BuLi (125 ml, 200 mmol, 1,6M oppløsning i n-heksan). Blandingene ble omrørt først 15 minutter ved -75°C og så i 2 timer ved -10°C. Etter ny avkjøling til -75°C, ble det dryppet til en opp-

25 løsning av jod (50,76 g, 200 mmol) i 200 ml THF hvoretter reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Det hele ble varmet opp til 0°C og quenched med mettet, vandig natriumtiosulfatoppløsning. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x150 ml DCM og de forenede, organiske faser tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet og fjerning av oppløsningsmidlet på en rotasjonsfordamper, ble resten rensset ved søylekromatografi

30 med eter:cykloheksan 3:1 og det ble oppnådd N-(3-jodpyridin-2-yl)pivalamid (14,80 g, 61%).

3-jodpyridin-2-amin

N-(3-jodpyridin-2-yl)pivalamid (13,80 g, 45,36 mmol) ble tatt opp 394 ml 24 vekt-%

35 H₂SO₄ hvoretter blandingen ble omrørt i 60 minutter under tilbakeløp. Etter avkjøling til romtemperatur, ble det hele nøytralisert med 4N NaOH og fast NaHCO₃, den vandige fase så ekstrahert med 3x200 ml DMC og de forenede, organiske faser tørket over

MgSO₄. Etter filtrering ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Man oppnådde 3-jodpyridin-2-amin (9,70 g, 97%) som fløtefarvet faststoff.

2-(2-(trietylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol

5 Under nitrogen ble en blanding av 3-jodpyridin-2-amin (0,46 g, 2,09 mmol), 4-(trietylsilyl)but-3-in-1-ol (0,58 g, 3,14 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocenpalladium(II)diklorid-diklormetan (0,083 g, 0,105 mmol), litiumklorid (0,086 g, 2,09 mmol) og natriumkarbonat (0,44 g, 4,18 mmol) omrørt i 21 ml DMF i 15 timer ved 100°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, tilsatt EtOAc/eter 1:1 og så
10 helt i H₂O. Tofasesuspensjonen ble filtrert over filterjord. Etter separering av fasene ble den vandige fase ekstrahert to ganger med EtOAc. De organiske faser ble forenet og vasket med H₂O og med mettet NaCl-oppløsning og så tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Søylekromatografi av resten med n-heksan:EtOAc = 2:1 → n-heksan:EtOAc = 1:1, ga 2-(2-
15 (trietylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (0,46 g, 80%).

2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (Ind-1)

2-(2-(trietylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (1,00 g, 3,62 mmol) ble omrørt med TBAF (10,86 ml, 10,86 mmol; 1M oppløsning i THF) i 6 timer ved 50°C og så i 10
20 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble fjernet på en rotasjonsfordamper og resten renses søylekromatografisk med DCM:MeOH = 9:1 → 1:1. Man oppnådde 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (0,46 g, 79%) som et hvitt faststoff.

Byggesten Ind-2

2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)etanol (Ind-2)

2-(2-(trietylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)etanol (1,99 g, 7,24 mmol) ble oppløst i 17 ml THF og ved 0°C ble det tilsatt TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol; 1M oppløsning i THF). Blandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C og så varmet opp til romtemperatur. Man gjennomførte en ny tilsetning av TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol, 1M oppløsning i THF) og
30 5 dråper H₂O. Etter 2 dager ved romtemperatur, ble det tilsatt 20 ml H₂O og den vandige fase ble ekstrahert med 3x60 ml DCM. De organiske faser ble renses og vasket med 2x200 ml NaCl-oppløsning og så tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper og resten renses søylekromatografisk med DCM:MeOH 4:1. Man oppnådde 2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)etanol
35 (0,60 g, 51%) som farveløs olje som størknet etter en viss tid.

Byggesten Ind-3**N-(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid**

Under nitrogen ble 5-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (15 g, 92,5 mmol) tatt opp i 190 ml DCM og tilsatt NEt_3 (16 ml, 115,7 mmol). Oppløsningen ble avkjølt til -5°C , dråpevis
5 tilsatt en oppløsning av trimetylacetylklorid (12,5 ml, 101,8 mmol) i 65 ml DCM og så omrørt i ytterligere 15 minutter i et isbad. Deretter ble blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Suspensjonen ble vasket med 150 ml H_2O og så med fortynnet NaHCO_3 -oppløsning og den organiske fase så tørket over MgSO_4 . Etter filtrering av tørkemidlet og fjerning av oppløsningsmidlet ble en rotasjonsfordamper, ble resten
10 krystallisert. Det ble oppnådd N-(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid (20,8 g, 91).

N-(3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid

N-(5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid (22 g, 89,4 mmol) og TMEDA (33,3 ml, 223,4 mmol) ble oppløst i 400 ml THF under nitrogen og så dråpevis og ved -75°C til-
15 satt n-BuLi (139,6 ml, 223,4 mmol; 1,6M oppløsning i n-hexan). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved -75°C . Under opprettholdelse av temperaturen ble det dryppet til en oppløsning av jod (56,7 g, 223,4 mmol) i 280 ml THF hvoretter reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Det hele ble varmet opp til 0°C og reaksjonen så quenched med mettet, vandig natriumtiosulfatoppløsning. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x150
20 ml DCM og de forenede, organiske faser tørket over MgSO_4 . Etter filtrering av tørkemidlet og fjerning av oppløsningsmidlet på en rotasjonsfordamper, ble restene rensset ved søylekromatografi med eter:cykloheksan 1:1 og på denne måte ble det oppnådd N-(3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid (13 g, 39,1%).

3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-amin

N-(3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-yl)pivalamid (16,8 g, 45,1 mmol) ble tatt opp i 392 ml 24 vekt-% H_2SO_4 og blandingen omrørt i 60 minutter under tilbakeløp. Etter avkjø-
ling til romtemperatur, ble det hele nøytralisert med 4N NaOH og fast NaHCO_3 hvoretter den vandige fase ble ekstrahert med 3x200 ml DCM og de forenede, organiske faser
30 tørket over MgSO_4 . Etter filtrering, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Man oppnådde 3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (13 g, 100%) som et fløtefarvet faststoff.

2-(2-(triethylsilyl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol

Under nitrogen, ble en blanding av 3-jod-5-(trifluormetyl)pyridin-2-amin (13 g, 45,1 mmol), 4-(triethylsilyl)but-3-in-1-ol (12,4 g, 67,7 mmol), 1,1'-
35 bis(difenylfosfino)ferrocen-palladium(II)diklorid-diklormetan (1,78 g, 2,26 mmol), li-

tiumklorid (1,86 g, 45,1 mmol) og natriumkarbonat (9,54 g, 90,3 mmol) i 460 ml DMF omrørt i 15 timer ved 100°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, tilsatt 2 l EtOAc:eter 1:1 og det hele helt i 2 l H₂O. Tofasesuspensjonen ble filtrert over filterjod. Etter separering av fasene ble den vandige fase ekstrahert med 2x1 l EtOAc. De
 5 organiske faser ble rensset og vasket med H₂O og mettet NaCl-oppløsning og så tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Søylekromatografi av resten med tert-butylmetyler:n-heksan 2:3...?. Til slutt ble den oppnådde blandingsfraksjon tatt opp i 4x20 ml diklormetan og suget av fra det hvite, krystallinske faststoff. De første tre fraksjonerte bunnfall ble forenet 2-(2-
 10 (trietylsilyl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (3,8 g, 24,4%.

2-(5-(trifluormetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (Ind-3)

2-(2-(trietylsilyl)-5-(trifluormetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (3,8 g, 11,0 mmol) ble omrørt med TBAF (33,1 ml, 33,1 mmol; 1M oppløsning i THF) i 6 timer ved
 15 50°C og så i 10 timer ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble fjernet på en rotasjonsfordamper. Man oppnådde 2-(5-(trifluormetyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (2,4 g, 94,5%).

Byggesten Ind-4

S-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etyl etantioat

Under beskyttelsesgass ble trifenylfosfin (3,56 g, 13,57 mmol) oppløst i 20 ml absolutt THF. Den klare oppløsning ble avkjølt til -5°C. Under omrøring ble det i 20 ml THF oppløst diisopropylazodikarboksylat (2,75 g, 13,6 mmol) dryppet til i løpet av 15 minutter. Derved oppsto det et hvitt bunnfall. Suspensjonen ble omrørt i 30 minutter ved
 25 5°C. Deretter ble det dryppet til en blanding av **Ind-1** (1100 mg, 6,78 mmol) og tioeddiksyre (965 µl, 13,57 mmol), oppløst i 20 ml THF, i løpet av 30 minutter. Reaksjonen var lett eksoterm. Temperaturen ble så holdt i nok 1 time ved -5°C. Ved langsom oppvarming til romtemperatur, gikk suspensjonen over til en klar oppløsning. Etter 18 timers omrøring ved 23°C, ble THF destillert av i utstrakt grad. Den oppnådde stoffblan-
 30 ding (8,5 g, brun olje) ble fortynnet med 30 ml etylacetat og ekstrahert med 1x10 ml og 3x5 ml 1N saltsyre. Til de forenede, vandige faser ble det forsiktig satt 25 ml mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med 3x10 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og oppløsningsmidlet destillert under vakuu. S-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etyl etantioat
 35 ble oppnådd som et hvitt faststoff (1,12 g, 75%).

2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etantiol-hydroklorid (Ind-4)

Under argon, ble 20 ml metanol avkjølt til 0°C. Deretter ble acetylklorid (3 ml, 42 mmol) langsomt dryppet til. Reaksjonen var eksoterm. Temperaturen ble holdt under 15°C ved tildryppingen. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. S-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etyl etantioat (600 mg, 2,724 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol:diklormetan 1:1 og så dryppet til i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 timer ved 23°C. Oppløsningsmidlet ble filtrert av. Den organiske rest ble suspendert i 5 ml cykloheksan, filtrert og vasket med 3x1 ml cykloheksan. Det beigefarvede **Ind-4** ble antagelig oppnådd som hydroklorid i en mengde av 578 mg tilsvarende 99%, med smeltepunkt 138-150°C.

10

Byggesten Ind-5

S-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)etyl etantioat

Under beskyttelsesgass ble trifenyfosfin (3,83 g, 14,6 mmol) oppløst i 20 ml absolutt THF. Den klare oppløsning ble avkjølt til -5°C. Under omrøring ble det i 20 ml THF oppløste diisopropylazodikarboksylat (2,18 g, 10,78 mmol) dryppet til i løpet av 15 minutter. Derved dannet det seg et hvitt presipitat. Suspensjonen ble omrørt i 30 minutter ved -5°C. Deretter ble en blanding av **Ind-2** (1700 mg, 5,38 mmol, renhet ca. 51% (g/g)) og tioeddiksyre (765 µl, 10,75 mmol) oppløst i 20 ml THF, dryppet til i løpet av 30 minutter. Reaksjonen var lett eksoterm. Temperaturen ble så holdt i ytterligere 1 time ved -5°C. Ved langsom oppvarming til romtemperatur, oppsto det fra suspensjonen en klar oppløsning. Etter 65 timers omrøring ved 23°C, ble THF destillert av i utstrakt grad. Den oppnådde substansblanding på 7,3 g som brun olje, ble fortynnet med 30 ml etylacetat og ekstrahert med 1x10 ml og 3x5 ml 1N saltsyre. Til de forenede, vandige faser ble det forsiktig satt 60 ml natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med 3x10 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat. Etter filtrering, ble oppløsningsmidlet destillert av under vakuu. S-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)etyl etantioat ble oppnådd som brun lje (1,05 g, 82%).

20

25

2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)etantiol-hydroklorid (Ind-5)

Under argon ble 30 ml metanol avkjølt til under 0°C. Deretter ble acetylklorid (3 ml, 42 mmol) langsomt dryppet til. Reaksjonen var eksoterm. Temperaturen ble ved tildryppingen holdt under 15°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. S-2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)etyl etantioat (1,05 g, 4,77 mmol) ble oppløst i 10 ml metanol og så dryppet til i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble så omrørt i 18 timer ved 23°C. Oppløsningsmidlet ble destillert av. Den oransjefarvede rest ble suspendert i 10 ml dietyleter, filtrert og vasket med 3x1 ml dietyleter. Det beigefarvede

35

Ind-5 ble antagelig oppnådd som hydroklorid i en mengde av 975 mg, tilsvarende 95%, og med et smeltepunkt 182-195°C.

Eksempler

5

Eksempel 1:

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol), 1 diastereomer

Man gikk ut fra ketonet **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) i 4 ml diklormetan som ultratørre stoffer. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og vasket med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,47 ml, 2,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet i 2x20 minutter til 120°C med mikrobølger. Deretter ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. 0,71 g av det oppnådde faststoff ble tilsatt 7 ml metanol og blandingen så omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble suget av, vasket med litt metanol og tørket og man oppnådde 0,17 g, tilsvarende 78%, av et fløtefarvet faststoff. ¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.65-2.8 (m, 16H), 3.17 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 6.93-6.8 (m, 1H), 7.40-7.70 (bm, 4H), 7.76 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.40 (s, 1H).

Eksempel 2:

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]7-aza-indol)]; metansulfonat, diastereomerblanding

Man gikk ut fra keton **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) i ultratørr 4 ml diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde det en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,26 ml, 1,36 mmol). Blandingen ble oppvarmet i 2x10 minutter ved 90°C under mikrobølger. Deretter ble det på ny tilsatt trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,26 ml, 1,36 mmol) og blandingen oppvarmet i 1x10 minutter, så 1x20 minutter til 120°C under mikrobølger.

Reaksjonsblandingen ble så tilsatt 2N NaOH og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde fast-

stoff ble tilsatt 7 ml metanol og blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket og tørket (0,14 g, 63%). For felling av metansulfonatet, ble faststoffet (0,14 g, 0,39 mmol) slemmet opp i 2 ml diklormetan og tilsatt 0,028 ml metansulfonsyre. Til den nå klare oppløsning ble det etter 1 minutt satt 0,5 ml aceton og dråpevis eter inntil det oppsto en blanding som kunne omrøres. Det hele ble omrørt i 30 minutter ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet suget av under utelukkelse av luft, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuu ved 50°C og man oppnådde et utbytte på 0,16 g, tilsvarende 90% av en diastereomerblending på ca. 6:1.

10 **Eksempel 3:**

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], diastereomerblending

Man gikk ut fra keton **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-2** (0,10 g, 0,62 mmol) i 4 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,47 ml, 2,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet i 40 minutter til 120°C under mikrobølger. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 2N NaOH og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde faststoff ble tilsatt 7 ml metanol og blandingen omrørt i 48 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, ettervasket med litt metanol og så tørket og man oppnådde 0,06 g tilsvarende 28% av et fløtefarvet faststoff som diastereomerblending ca. 5:1.

25 ¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: diastereomer 1: 1.63 (t, 2H), 2.13 (bd, 2H), 2.16 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.11 (bd, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.63 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.33 (bs, 1H), Ytterligere topper diastereomer 2: 1.74-1.80 (bt, 4H), 2.06 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.8 (bs, 1H)

30

Eksempel 4:

4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; metansulfonat, 1 diastereomer

35 Man gikk ut fra keton **Ket-2** (0,13 g, 0,62 mmol) og 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,47 mmol). Blandingen ble omrørt i 5 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av tetra-

hydrofuran ble blandingen gjort basisk med 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning (pH 11) og omrørt i 20 minutter ved romtemperatur. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger med tetrahydrofuran. De forenede, organiske faser ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde faststoff ble tilsatt 3 ml metanol og så omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med noe metanol og tørket under oljepumpevakuum ved 50°C (0,09 g, 43%). For felling av metansulfonatet ble faststoffet (0,07 mg, 0,19 mmol) slemmet opp i 2 ml diklormetan og så ved romtemperatur tilsatt 0,014 ml metansulfonsyre. Suspensjonen ble etter 5 minutter tilsatt 10 ml eter. Etter 30 minutters omrøring ved romtemperatur, ble faststoffet suget av under lufttettlukkelse, vasket med eter og tørket ved 50°C under oljepumpevakuum. Utbytte i eksempel 4 var 0,07 g, tilsvarende 79%.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.87-1.98 (m, 4H), 2.26-2.35 (m, 5H), 2.59-2.65 (m, 8H), 2.71 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 9.55 (bs, 1H), 11.60 (s, 1H).

Eksempel 5:

4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], 1 diastereomer

Man gikk ut fra keton **Ket-2** (0,13 g, 0,62 mmol) og **Ind-2** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,47 mmol). Blandingen ble omrørt i 6 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av tetrahydrofuran ble blandingen gjort basisk med 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning ved rundt pH = 11 og så omrørt i 20 minutter ved romtemperatur. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger med eddiksyreetyleter. De forenede, organiske faser ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Søylekromatografisk rensing av resten med diklormetan:metanol 19:1 ga eksempel 5 (0,05 g, 22%).

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.84 (bt, 2H), 2.01 (bd, 2H), 2.29 (bt, 2H), 2.5 (s, 6H overlappet fra DMSO), 2.60 (bd, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 12.37 (bs, 1H).

Eksempel 6:**4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra **Ket-1** (0,27 g, 1,23 mmol) sammen med **Ind-1** (0,20 g, 1,23 mmol) i 4 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (1,1 ml, 4,9 mmol). Blandingen ble varmet opp i 40 minutter til 120°C under mikrobølger. Til reaksjonsblandingen ble det så satt 1M Na₂CO₃-oppløsning til pH = 11 og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff ble det satt 7 ml metanol og blandingen så omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket (0,257 g, 57%).

15

For fellingen av sitratet, ble faststoffet (0,1 g, 0,27 mmol) slemmet opp i 6 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,053 g sitronsyre i 1,4 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, porsjonsvis vasket med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C hvorved man oppnådde 0,109 g av forbindelsen ifølge eksempel 6, tilsvarende 71%.

20

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.68-1.89 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 8H), 2.50-2.58 (q, 3H), 2.68 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.43-7.64 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.40 (s, 1H).

Eksempel 7:**4-(metylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra keton **Ket-3** (0,125 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) i 4 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble oppvarmet i 30 minutter ved 120°C med mikrobølger. Reaksjonsblandingen ble så tilsatt 2N NaOH-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Søylekromatografisk rensing av resten med diklormetan:metanol

35

4:1 ga 4-(metylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,06 g, 28%).

For felling av sitratet ble 4-(metylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,053 g, 0,15 mmol) i 4 ml varm etanol slemmet opp og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,032 g sitronsyre i 1 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,07 g (85%) av produktet ifølge eksempel 7.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.76-1.83 (bt, 2H), 1.87-1.93 (bd, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.16-2.25 (bt, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.54 (d, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.70 (bt, 2H), 3.98 (bt, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.77 (d, 1H) 8.08 (d, 1H), 11.46 (s, 1H). Bredt signal ved 8.5-12.0.

15 **Eksempel 8:**

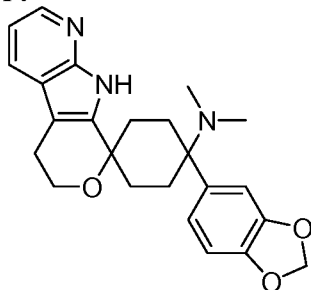
4-(metylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3), 1 diastereomer

Man gikk ut fra keton **Ket-4** (0,13 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 15 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av tetrahydrofuran, ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger med tetrahydrofuran. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff ble det satt 5 ml metanol og blandingen omrørt i 18 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med noe metanol, tørket under oljepumpevakuum (0,118 g, 54%). For felling av sitratet, ble faststoffet (0,112 g, 0,32 mmol) slemmet opp i 4 ml etanol og det ble tilsatt en nokså varm oppløsning av 0,066 g sitronsyre i 1,5 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde som forbindelse eksempel 8 0,117 g, tilsvarende 68%.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.86-1.99 (m, 4H), 2.14 (s, 3H) 2.18 (bd, 2H), 2.31 (bd, 2H), 2.47 (d, 1.4 H), 2.54 (d, 1.4 H), 2.69 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 11.51 (s, 1H). Bredt signal ved 8.0-12.0.

Eksempel 9:

4-(dimetylamino)-4-benzo[1,3-dioksol]-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer



5

Man gikk ut fra keton **Ket-5** (0,16 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 15 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av tetrahydrofuran, ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert to ganger med tetrahydrofuran. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff, ble det satt 5 ml metanol og blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket ved oljepumpevakuum ved 50°C (0,052 g, 21%). For felling av sitratet ble faststoffet (0,047 g, 0,11 mmol) slemmet opp i 4 ml varm etanol og tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,024 g sitronsyre i 1 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,061 g tilsvarende 88%.

10

15

20

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.7-1.78 (t, 2H), 1.83-1.90 (d, 2H), 2.09-2.17 (m, 2H), 2.32-2.41 (m, 6H) 2.53 (d, 2H), 2.58 (d, 2H), 2.68 (t, 4H), 3.96 (t, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 11.42 (bs, 1H).

25

Eksempel 10:

4-(dimetylamino)-4-(benzotiofen-2-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer

30

Man gikk ut fra keton **Ket-6** (0,17 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 7

dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av tetrahydrofuran, ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff ble det satt 5 ml metanol og blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket under oljepumpevakuum ved 50°C (0,158 g, 61%). For felling av sitratet, ble faststoffet (0,154 g, 0,37 mmol) slemmet opp i 4 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,071 g sitronsyre i 2,5 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,193 g, tilsvarende 85%.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.89-2.03 (m, 4H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.39 (bs, 6H), 2.56-2.62 (m, 3H), 2.65-2.71 (m, 5H); 3.96 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 11.43 (bs, 1H).

Eksempel 12:

4-(dimetylamino)-4-(3-fluorfenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3), 1 diastereomer

Man gikk ut fra keton **Ket-7** (0,145 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 7 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av diklormetan, ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff ble det satt 5 ml metanol og blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket under oljepumpevakuum ved 50°C (0,054 g, 23%). For felling av sitratet, ble faststoffet (0,054 g, 0,14 mmol) slemmet opp i 3 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,027 g sitronsyre i 1 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,048 g tilsvarende 59% av forbindelsen ifølge eksempel 12.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.69 (bt, 2H), 1.85 (bd, 2H), 2.09 (bt, 2H), 2.20 (bs, 6H), 2.51-2.55 (d, 1.5H), 2.56-2.62 (d, 1.5H), 2.63 (m, 2H) 2.67 (t, 2H), 3.95 (t,

2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 11.37 (s, 1H).

Eksempel 13:

5 **4-(dimetylamino)-4-(3-metylfenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra keton **Ket-8** (0,142 g, 0,62 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 7
10 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av diklormetan, ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde
15 faststoff, ble det satt 5 ml metanol og blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket under oljepumpevakuum ved 50°C (0,117 g, 50%). For felling av sitratet, ble faststoffet (0,112 g, 0,30 mmol) slemmet opp i 4 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,057 g sitronsyre i 2 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter
20 ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde tittelforbindelsen i en mengde av 0,118 g, tilsvarende 70%.
¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.73 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.3 (bs, 6 H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.58 (m, 3H), 2.67-2.69 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.32 (bm, 1), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 11.41 (s, 1H).

25

Eksempel 14:

4-(dimetylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1), 1 diastereomer

Man gikk ut fra keton **Ket-9** (0,3 g, 0,185 mmol) sammen med **Ind-1** (0,10 g, 0,62
30 mmol) under nitrogen i 4 ml ultratørr diklormetan. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Blandingen ble omrørt i 5 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av diklormetan ble blandingen gjort basisk med 1M Na₂CO₃-oppløsning og omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av
35 tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Søylekromatogra-

fisk rensing av resten med diklormetan:metanol 4:1 ga 4-(dimetylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,026 g, 12%).

For felling av sitratet, ble faststoffet (0,02 g, 0,06 mmol) slemmet opp i 2 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,012 g sitronsyre i 1 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket porsjonsvis med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,021 g av eksempel 14 tilsvarende 67%.

10 **Eksempel 15:**

4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluormetyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer

Man gikk ut fra ketonet **Ket-10** (0,319 g, 1,30 mmol) sammen med **Ind-3** (0,3 g, 1,30 mmol) i 3,4 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyl-trifluormetansulfonat (0,01 ml, 5,2 mmol). Satsen ble varmet opp i 10 minutter til 120°C i mikrobølgeapparaturen. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde, skumlignende faststoff ble rensert ved søylekromatografi over Kieselgel KG 60 med diklormetan:metanol 9:1. Man oppnådde 4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluormetyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,14 g, 23,5%).

For felling av sitratet, ble faststoffet (0,140 g, 0,306 mmol) oppløst i 2 ml varm etanol og det ble tilsatt 0,058 g sitronsyre og 10 ml dietyleter. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,173 g, tilsvarende 87% av eksempel 15.

Eksempel 17:**4-(dimetylamino)-4-etyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3), diastereomerblanding**

Man gikk ut fra **Ket-12** (0,25 g, 1,48 mmol) sammen med **Ind-1** (0,24 g, 1,48 mmol) i
5 3,3 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum
og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluor-
metansulfonat (1,14 ml, 5,92 mmol). Satsen ble oppvarmet til 120°C i 20 minutter i
mikrobølgeapparatet. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig
NaHCO₃-oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert
10 og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske eks-
trakter ble vasket med vann og mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter
filtrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det
oppnådde faststoff ble det satt 5 ml metanol og blandingen ble omrørt i 2 timer ved
romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket under
15 høyvakuum ved 50°C. Man oppnådde et fløtefarvet faststoff (0,07 g, 15,1%).

Faststoffet (0,07 g, 0,22 mmol) ble slemmet opp i 2 ml varm etanol og det ble tilsatt en
likeledes oppvarmet oppløsning av 0,043 g sitronsyre i 1 ml etanol. Oppløsningen ble
omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Den klare oppløsning ble dampet inn til tørr til-
20 stand og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,083 g tilsvarende 62%
av forbindelse 17.

Eksempel 18:**4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
25 pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra **Ket-10** (0,227 g, 0,925 mmol) sammen med **Ind-1** (0,15 g, 0,925
mmol) i 3,6 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket med et septum
og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluor-
metansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Satsen ble omrørt i 10 dager ved romtemperatur.
30 På grunn av ufullstendig omsetning, ble blandingen varmet opp 2x15 minutter til 120°C
i mikrobølgeapparatet. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig
Na₂CO₃-oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og
den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De vandige, organiske ekstrak-
ter ble vasket med vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet, ble opp-
35 løsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff ble det satt 7
ml metanol og blandingen omrørt i 1 time ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av,
vasket med litt metanol og tørket. Man oppnådde et fløtefarvet faststoff (0,15 g, 41,4%).

Faststoff (0,144 g, 0,37 mmol) ble slemmet opp i 3 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,071 g sitronsyre i 2 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Deretter ble det sugd av et bunnfall, dette ble vasket med etanol og to ganger med eter og tørket ved 60°C i høyvakuum og man oppnådde 0,184 g
5 tilsvarende 73% av forbindelse 18.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.74-1.83 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 4H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.52-2.58 (d, 3H), 2.58-2.65 (d, 3H), 2.65-2.75 (m, 5H), 2.79 (bs, 5H), 3.94 (t, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 11.70 (s, 1H).

10

Eksempel 19:

4-benzyl-4-morfolin-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer

Man gikk ut fra **Ket-13** (0,252 g, 0,925 mmol) sammen med **Ind-1** (0,15 g, 0,925
15 mmol) i 3,6 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og vasket med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltri-
fluormetansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Satsen ble omrørt i 10 dager ved romtemperatur. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med
20 vann og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Til det oppnådde faststoff, ble det satt 7 ml metanol og blandingen omrørt i 2 timer ved romtemperatur. Faststoffet ble sugd av, vasket med litt metanol og tørket under høyvakuum ved 50°C (0,248 g, 64,2%, fløtefarvet faststoff).

25

Faststoffet (0,234 g, 0,56 mmol) ble slemmet opp i 5 ml varm etanol og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,108 g sitronsyre i 3 ml etanol. Oppløsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av, vasket med litt etanol og to ganger med eter og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,280 g,
30 tilsvarende 82% av forbindelse 19.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO)δ ppm: 1.35-1.55 (bs, 2H), 1.87 (bm, 4 H), 2.20 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 10 H), 3.13 (bm, 2 H), 3.58 (bm, 4H), 3.92 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 11.66 (s, 1H).

35

Eksempel 20:**4-(dimetylamino)-4-(3-metoksypropyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra **Ket-14** (0,197 g, 0,925 mmol) sammen med **Ind-1** (0,15 g, 0,925
 5 mmol) i 3,6 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et
 septum og vasket med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilylt-
 rfluormetansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Satsen ble omrørt i 13 dager ved romtem-
 peratur. Satsen ble varmet opp 2x15 minutter til 120°C i mikrobølgeapparatet. Deret-
 ter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning og det hele om-
 10 rørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre
 ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og
 tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemidlet ble oppløsningsmidlet fjernet på en
 rotasjonsfordamper. Den oppnådde olje ble rensert ved hjelp av søylekromatografi over
 Kieselgel KG 60 med diklormetan:metanol 4:1 og oppnås som 0,1 g tilsvarende 30,2%,
 15 av et fløtefarvet faststoff.

For felling av sitratet ble faststoffet (0,095 g, 0,27 mmol) suspendert i 2 ml varm etanol
 og det ble tilsatt en likeledes varm oppløsning av 0,051 g sitronsyre i 2ml etanol. Opp-
 løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Deretter ble bunnfallet sugd av,
 20 vasket med litt etanol og to ganger med eter og så tørket under høyvakuum ved 60°C,
 hvorved man oppnådde 0,111 g, tilsvarende 76% av forbindelse 20.

Eksempel 21:**4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-
 25 b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra keton **Ket-1** (247 mg, 1,1 mmol) sammen med **Ind-1** (184 mg, 1,1
 mmol) oppløst i 20 ml diklormetan. Deretter gjennomførte man tilsetning av trifluor-
 metansulfonsyre (363 mg, 0,215 ml, 2,42 mmol), hvorved satsen ble mørkfarvet. Det
 hele ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. For opparbeiding ble det til reaksjons-
 30 blandingen satt 8 ml 1N NaOH og det hele omrørt i 10 minutter. Farven vekslet derved
 fra mørkerød til lysebrun. Det presipiterte et farveløst faststoff. Faststoffet, i en mengde
 av 126 mg, ble sugd av og vasket med 5 ml diklormetan. Fasene i filtratet ble separert.
 Den vandige fase ble ekstrahert med 2x10 ml diklormetan. De forenede, organiske faser
 ble tørket over natriumsulfat, filtrert og dampet inn under vakuum. Man oppnådde 491
 35 mg lysebrunt faststoff. Til råproduktet ble det satt 10 ml etylacetat og derved presipiter-
 et farveløst faststoff. Dette ble sugd av i en mengde av 119 mg og vasket med 10 ml

etylacetat. De to faststoffer var identiske og ble forenet (245 mg, 62%) og hadde et smeltepunkt på 266-274°C.

Faststoffet (215 mg, 0,59 mmol) ble varmet opp i 70 ml etanol til koking. Til den uklare
 5 oppløsning ble det satt sitronsyre (274 mg, 1,43 mmol), oppløst i 5 ml varm etanol. Oppløsningen ble klar. Etter 20 timers omrøring ved romtemperatur, ble det presipiterte, farveløse bunnfall sugd av og vasket med 10 ml etanol og man oppnådde således ek-

sempel 21 i et utbytte på 88%, tilsvarende 288 mg.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.01 (t, J = 7.01 Hz, 1.5H), 1.53-1.78 (m, 2H),
 10 1.78-1.93 (m, 2H), 2.00-2.41 (m, 8H), 2.42-2.61 (m, 5H), 2.61-2.82 (m, 3H), 3.40 (d, J = 6.83 Hz, 1H), 3.85-4.02 (m, 2H), 6.87-7.02 (m, 1H), 7.41-7.58 (m, 3H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 18.5, 21.6, 26.2, 31.1, 37.4, 44.0, 56.0, 59.0,
 70.8, 71.3, 104.3, 114.9, 118.6, 125.5, 128.6, 128.8, 129.1, 138.7, 141.8, 148.5, 171.1,
 15 176.4.

Eksempel 22:

4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer

20 Man gikk ut fra ketonet **Ket-2** (268 mg, 1,2 mmol) som sammen med azatryptofol **Ind-1** (195 mg, 1,2 mmol) ble oppløst i 20 ml 1,2-diklorethan. Deretter ble det tilsatt trifluormetansulfonsyre (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), hvorved satsen ble farvet mørkelilla. Det ble omrørt i tilsammen 40 timer ved romtemperatur. For opparbeiding, ble reaksjonsblandingen innstilt til pH 11 med 8 ml 1N NaOH og det hele så omrørt i 15
 25 minutter. Farven gikk deretter i retning av lysebrun og det presipiterte et lysebrunt faststoff. Faststoffet, i en mengde av 140 mg, ble sugd av og vasket med 15 ml metanol. Derved forsvant produktfarven. Filtratfasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x10 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og dampet inn under vakuum. Den faste rest ble omrørt i 10
 30 minutter med 10 ml metanol, så sugd av og man oppnådde 58 mg og det hele så vasket med 10 ml metanol. De to faststoffer var identiske og ble forenet (198 mg, 45%).

Faststoffet (123 mg, 0,33 mmol) ble oppvarmet i 90 ml etanol til koking. Til den uklare oppløsning ble det satt sitronsyre (152 mg, 0,79 mmol), oppløst i 5 ml varm etanol.

35 Oppløsningen ble klar. Den ble kokt i ytterligere 5 minutter og så avkjølt til romtemperatur og så ble den dampet inn til omtrent det halve volum under vakuum. Deretter ble oppløsningen omrørt i 20 timer ved romtemperatur, hvorved det presipiterte et farveløst

bunnfall. Dette ble suget av og vasket med 10 ml etanol og man oppnådde **eksempel 22** i et utbytte på 54% tilsvarende 100 mg, med et smeltepunkt 278-283°C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)δ ppm: 1.75-1.99 (m, 4H), 2.03-2.36 (m, 8H), 2.36-2.78 (m, 8H), 3.85-4.05 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.16-7.34 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 1H),
 5 7.73-7.84 (m, 1H), 8.04-8.15 (m, 1H), 11.51 (s, 1H).

Eksempel 23:

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1), ikke-polar diastereomer

10

Eksempel 24:

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1), polar diastereomer

15

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (ikke polar og polar diastereomer)

20

Ketonet **Ket-1** (267 mg, 1,23 mmol) og 5-azatryptofol (**Ind-2**) (200 mg, 1,23 mmol) ble oppløst i 40 ml absolutt 1,2-diklorethan, det ble tilsatt trifluormetansulfonsyre (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) og det hele omrørt i 16 timer ved romtemperatur. I reaksjonskolben ble det avsatt en gul olje. Det ble tilsatt ytterligere trifluormetansulfonsyre (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) og det hele varmet opp i 5 timer under tilbakesløp. Til satsen ble det ved romtemperatur satt 30 ml vann og 10 ml 1N natronlut og det hele omrørt i 30 minutter. Fasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 3x30 ml 1,2-diklorethan. De organiske faser ble forenet, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten var 455 mg beigefarvet faststoff som ble separert kromatografisk over 120 g Kieselgel 60 med 500 ml etylacetat:metanol 4:1, 500 ml etylacetat:metanol 1:1, 300 ml metanol. Man oppnådde 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-5]-5-aza-indol)] (ikke-polar diastereomer) som farveløst faststoff i et utbytte på 30% tilsvarende 133 mg. Den polare diastereomer var forurenset (158 mg, 35%).

25

30

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1), ikke-polar diastereomer (eksempel 23)

35

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (ikke-polar diastereomer) (120 mg, 0,332 mmol) ble oppløst i 15 ml etanol ved 60°C og deretter ble det tilsatt 2 ml av en etanolisk oppløsning av sitronsyre (140 mg, 0,73 mmol). Etter 22 timer, ble det tilsatt 20 ml dietyleter. Etter 30 minutter ble det farveløse faststoff separert ved filtrering og vasket med 3 ml etanol:etylacetat 1:1 og 2

ml dietyleter. **Eksempel 23** ble oppnådd i et utbytte på 56% tilsvarende 102 mg, med et smeltepunkt 273-277°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1.80–2.04 (m, 2H), 2.18–2.4 (m, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.57 (dd, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 7.15–7.3 (m, 6H), 8.24 (d, 1H), 8.94 (s, 1H) 12.17 (s, 1H).

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1), polar distereomer (eksempel 24)

Til 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (polar diastereomer, forurenset) (140 mg, 0,38 mmol) ble oppløst i 7 ml etanol og det ble tilsatt sitronsyre (163 mg, 0,85 mmol) oppløst i 2 ml etanol. Det skjedde umiddelbart en felling. Etter 2 timer ble det separert 103 mg farveløst faststoff ved filtrering og dette vasket med 2x2 ml etanol og 2 ml dietyleter. Til filtratet ble det satt 10 ml dietyleter hvorefter det dannede bunnfall ble separert og vasket med 2x2 ml dietyleter i en mengde av 38 mg. De to faststofffraksjoner ble forenet og det ble tilsatt natronlut og 107 mg triklormetan. Til det resulterende faststoff ble det satt 30 ml etanol med sitronsyre (124 mg, 0,65 mmol), oppløst i 3 ml etanol. Etter 20 minutter ble det separert et faststoff og dette vasket med 2x3 ml etanol og 2x2 ml dietyleter (59 mg). Til filtratet ble det satt 30 ml dietyleter og det hele omrørt i 16 timer ved romtemperatur. Ved filtrering og vasking med 2x2 ml dietyleter isolerte man et farveløst faststoff i et utbytte på 0,040 g tilsvarende 25%, med et smeltepunkt på 122-127°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1.63 (t, 2H), 1.92 (d, 2H), 2.13–2.27 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.57 (dd, 4H), 2.68–2.83 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.49–7.63 (m, 3H), 7.66–7.73 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 11.50 (s, 1H).

Eksempel 25:

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), ikke-polar diastereomer

Eksempel 26:

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), polar diastereomer

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar og polar diastereomer)

Ketonet **Ket-9** (462 mg, 2,34 mmol) ble sammen med azatryptofol **Ind-1** (380 mg, 2,34 mmol) oppløst i 40 ml 1,2-dikloretan. Deretter skjedde tilsetning av trifluormetansul-

fonsyre (773 mg, 0,457 ml, 5,15 mmol), hvorved satsen ble avfarvet. Det ble tilsammen omrørt i 4 dager ved romtemperatur. For opparbeiding ble reaksjonsblandingen tilsatt 10 ml vann, innstilt til pH 11 med 10 ml 1N NaOH og omrørt i 15 minutter. Deretter ble fasene separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x10 ml diklormetan. De forenede, 5 organiske ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og dampet inn under vakuum. Til den brune, oljeaktige rest ble det satt 10 ml metanol, hvorved det ble presipitert et farveløst faststoff. Dette ble sugd av og vasket med 10 ml metanol. Det dreide seg her- ved om 4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro- pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar diastereoisomer) (39 mg, 5%, ubetydelig for- 10 urensset). Moderlutten ble dampet inn og separert kromatografisk over 50 g Kieselgel 60 med 1200 ml etylacetat, 500 ml etylacetat:metanol 4:1, 500 ml 1:1. Man oppnådde 239 mg gult faststoff som ble omrørt med 25 ml kloroform, 5 ml 1N NaOH og 10 ml vann i 30 minutter. Deretter ble fasene separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x10 ml kloroform. De forenede, organiske ekstrakter ble så tørket over natriumsulfat, filtrert og 15 dampet inn under vakuum. Den gule, halvfaste rest (230 mg, 30%) var den polare di- astereoisomer, som inneholdt ca. 24% av det ikke-polare produkt. Separeringen skjedde via sitratdannelse.

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), ikke-polar diastereomer (eksempel 25)

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar diastereoisomer) (27 mg, 0,08 mmol) ble oppløst i 20 ml etanol under lett oppvarming og deretter ble det tilsatt sitronsyre (37 mg, 0,192 mmol), oppløst i 5 ml varm etanol. Etter 20 timers omrøring ved romtemperatur, ble den klare oppløs- 25 ning dampet inn nesten fullstendig og så ble det tilsatt 5 ml dietyleter. Det begynte å presipitere et farveløst faststoff som ble sugd av og man oppnådde 38 mg tilsvarende 88% av eksempel 25 med smeltepunkt 86-95°C.

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), polar diastereomer (eksempel 26)

4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar distereoisomer) (forurenset med ikke-polar diastereomer, 230 mg, 0,67 mmol) ble oppløst i 20 ml etanol under lett oppvarming og det ble tilsatt si- 35 tronsyre (310 mg, 1,62 mmol) oppløst i 5 ml varm etanol. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur, ble den klare oppløsning dampet inn til rundt en tredjedel av sitt volum og det ble tilsatt 10 ml dietyleter. Et farveløst faststoff presipiterte, dette ble sugd av og man oppnådde 91 mg tilsvarende 25% av eksempel 26 med smeltepunkt 95-103°C.

Eksempel 27:**4-benzyl-4-morfolino-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluormetyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

5 Man gikk ut fra **Ket-13** (0,593 g, 2,17 mmol) sammen med **Ind-3** (0,5 g, 2,17 mmol) i 11 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (1,68 ml, 8,69 mmol). Satsen ble oppvarmet i 10 minutter til 120°C i en mikrobølgeapparat. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig Na₂CO₃-
10 oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble vasket med vann og mett med NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter frafiltrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde, skumlignende faststoff ble rensert ved søylekromatografi over Kiesel KG 60 med
15 diklormetan:eddikester 9:1. Man oppnådde 4-benzyl-4-morfolin-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluormetyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,12 g, 8,2%) som et fløtefarvet faststoff.

Faststoffet (0,120 g, 0,25 mmol) ble oppløst i 15 ml varm etanol og det ble tilsatt 0,051
20 g sitronsyre og 10 ml dietyleter. Oppløsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble fjernet på en rotasjonsfordamper. Resten ble krystallisert med 10 ml n-heksan:etanol 9,5:0,5. Faststoffet ble sugd av og tørket under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,173 g eksempel 27 tilsvarende 100%.

Eksempel 28:**4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluormetyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Man gikk ut fra **Ket-1** (0,283 g, 1,30 mmol) sammen med **Ind-3** (0,3 g, 1,30 mmol) i 3,4 ml ultratørr diklormetan. Mikrobølgebeholderen ble lukket ved hjelp av et septum
30 og spylt med nitrogen. Deretter skjedde en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (1,01 ml, 5,2 mmol). Satsen ble varmet opp i 10 minutter til 120°C i mikrobølgeapparat. Deretter ble det til reaksjonsblandingen satt 1M vandig Na₂CO₃-oppløsning og det hele omrørt i 20 minutter. Den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert tre ganger med diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter
35 ble vasket med vann og mett med NaCl-oppløsning og tørket over MgSO₄. Etter frafiltrering av tørkemidlet, ble oppløsningsmidlet fjernet på en rotasjonsfordamper. Det oppnådde,

skumlignende faststoff ble rensset ved søylekromatografi over Kieselgel KG 60 med diklormetan:metanol 9:1 (0,116 g, 20,7%).

For felling av sitratet ble faststoffet (0,100 g, 0,23 mmol) oppløst i 2 ml varm etanol og det ble tilsatt 0,058 g sitronsyre og 45 ml dietyleter. Det hele ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Faststoffet ble sugd av og tørket i 5 timer under høyvakuum ved 60°C og man oppnådde 0,108 g eksempel 28 tilsvarende 75%.

Eksempel 29:

10 **4-(azetidin-1-yl)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Ketonet **Ket-15** (275 mg, 1,2 mmol) ble sammen med azatryptofol **Ind-1** (195 mg, 1,2 mmol) oppløst i 30 ml diklormetan. Deretter skjedde tilsetning av trifluormetansulfonsyre (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), hvorved satsen ble mørkfarvet. Det hele ble omrørt i 20 timer ved romtemperatur. For opparbeiding ble det til reaksjonsblandingen satt 15 10 ml 1N NaOH og 10 ml vann og det hele omrørt i 10 minutter. Farven vekslet derved mellom mørkerød og lysebrun. Filtratfasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x10 ml diklormetan. De forenede, organiske faser ble tørket over natriumsulfat, filtrert og dampet inn under vakuum. Man oppnådde et gult faststoff som ble omrørt 20 med 5 ml diklormetan i 10 minutter, så sugd av og vasket med 5 ml diklormetan og man oppnådde 116 mg, tilsvarende 26% diastereoisomerren forbindelse med smeltepunkt 269-274°C.

Faststoffet (101 mg, 0,27 mmol) ble oppvarmet til koking i 60 ml etanol. Til den uklare 25 oppløsning ble det satt sitronsyre (125 mg, 0,65 mmol), oppløst i 5 ml varm etanol. Oppløsningen ble klar. Etter 20 timers omrøring ved romtemperatur, ble oppløsningen dampet inn til ca. 3 ml og det ble tilsatt 5 ml dietyleter inntil krystallisering. Det oppnådde, farveløse bunnfall ble sugd av og vasket med 5 ml dietyleter og man oppnådde 80 mg tilsvarende 53% av eksempel 29 med smeltepunkt 208-212°C.

30 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1.50-1.81 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 4H), 2.04-2.25 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.56 (dd, $J = 26.01, 15.16$ Hz, 4H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.47-3.77 (m, 4H), 3.97 (t, $J = 5.08$ Hz, 2H), 6.89-7.07 (m, 1H), 7.46-7.89 (m, 6H), 8.00-8.16 (m, 1H), 11.44 (s, 1H).

35 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 15.3, 21.6, 24.2, 30.6, 44.0, 47.6, 59.0, 62.8, 71.1, 71.3, 104.2, 114.9, 118.6, 125.5, 128.5, 128.9, 132.3, 138.8, 141.8, 148.5, 171.1, 176.5.

Eksempel 30:**4-butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:1), 1 diastereomer**

Ketonet **Ket-16** (268 mg, 1,2 mmol) og 7-azatryptofol **Ind-1** (195 mg, 1,2 mmol) ble
5 oppløst i 40 ml absolutt 1,2-diklorethan og det ble tilsatt trifluormetansulfonsyre (0,117
ml, 198 mg, 1,32 mmol) og det hele så omrørt i 3 dager ved romtemperatur. Det ble
oppvarmet til 80°C i 7 timer (badtemperatur), så tilsatt trifluormetansulfonsyre (0,117
ml, 198 mg, 1,32 mmol) og det hele omrørt i 8 timer ved 80°C. Blandingen ble omrørt i
ytterligere 5 dager ved romtemperatur. Til satsen ble det satt 15 ml vann og 5 ml 1N
10 natronlut og det hele omrørt i 15 minutter. Fasene ble separert. Den vandige fase ble
ekstrahert med 2x20 ml 1,2-diklorethan. Det organiske faser ble forenet, tørket over na-
triumsulfat og dampet inn. Resten var 424 mg beigefarvet faststoff som ble tatt opp i 3
ml etylacetat:metanol 4:1. Derved begynte presipitering av et farveløst faststoff. Det ble
tilsatt 5 ml etylacetat og faststoffet separert ved filtrering. Man oppnådde 4-butyl-4-
15 (pyrrolidin-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-
indol)] (diastereomerisomerrent) i et utbytte på 12% tilsvarende 52 mg, med et smelte-
punkt på 246-250°C.

Filtratet ble dampet inn og separert kromatografisk over 50 g Kieselgel 60 med 500 ml
20 etylacetat:metanol 4:1, 200 ml metanol og på denne måte ble det oppnådd ytterligere
produkt (107 mg, 24%).

Faststoffet (91 mg, 0,247 mmol) ble oppløst i 7 ml etanol ved 30°C og det ble tilsatt en
etanolisk oppløsning av sitronsyre (105 mg, 0,545 mmol, 3 ml). Etter 2 timer, ble det til
25 oppløsningen satt 50 ml etyleter og det hele så omrørt i 2 dager ved romtemperatur.
Derved ble det oppnådd et lysebrunt bunnfall som ble separert ved filtrering i en meng-
de av 50 mg. Filtratet ble dampet inn, tatt opp i 1 ml etanol, tilsatt 20 ml dietyleter og
omrørt i 30 minutter. Derved presipiterte det et farveløst faststoff som ble frafiltrert og
vasket med 2x2 ml dietyleter (50 mg). Begge faststoffer var identiske og utbyttet var
30 0,100 g tilsvarende 54% av eksempel 30.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.02 (t 3H), 1.25–1.53 (m, 5H), 1.63–1.75 (m,
2H), 1.79–2.08 (m 15H), 2.58–2.74 (m 6H), 3.93 (t 2H), 6.99–7.07 (m 1H), 7.79–7.86
(m 1H), 8.13–8.18 (m 1H).

Eksempel 31:**4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Ind-4 (258 mg, 1,2 mmol) ble sammen med ketonet **Ket-1** (261 mg, 1,2 mmol) oppløst i 24 ml absolutt 1,2-dikloretan under argon og det ble tilsatt trifluormetansulfonsyre (0,44 ml, 4,96 mol). Satsen ble omrørt i 1 time ved 150°C i en mikrobølgeapparat. For opparbeiding ble reaksjonsoppløsningen tilsatt 10 ml mettet natriumhydrogenkarbonat-oppløsning. Blandingen ble omrørt i ytterligere 15 minutter. Etter separering av fasene ble den vandige fase ekstrahert med 3x10 ml diklormetan. De forenede, organiske ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄ og så dampet inn. 346 mg av det oppnådde råprodukt som gult skum ble rensert søylekromatografisk over 20 g Kieselgel 60 med 500 ml cykloheksan:etylacetat 4:1, 1000 ml cykloheksan:etylacetat 1:1. Man oppnådde 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] som beigefarvet faststoff i en mengde av 87 mg, tilsvarende 19%, med smeltepunkt 246-253°C, som distereoisomerrent produkt. Fra den vandige fase, presipiterte over naten ytterligere produkt. Dette ble frafiltrert og vasket med 3x0,5 ml vann og 2x0,5 ml metanol og man oppnådde 51 mg tilsvarende 11% av et beigefarvet faststoff med smeltepunkt 262-267°C.

4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyran[3,4-b]-7-aza-indol)] (135 mg, 0,358 mmol, distereoisomerren) ble oppløst i 6 ml diklormetan og det ble tilsatt sitronsyre (78 mg, 0,406 mmol), oppløst i 12 ml etylacetat. Under tilsetningen av syren presipiterte et bunnfall. Deretter ble blandingen omrørt i 17 timer ved 23°C, så filtrert hvoretter bunnfallet ble vasket med 3x0,5 ml etylacetat, og man oppnådde 188 mg, tilsvarende 92% av et hvitt faststoff av eksempel 31 med smeltepunkt 130-136°C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2.01-2.15 (m, 4H), 2.52-2.71 (m, 7H), 2.71-2.90 (m, 5H), 2.90-3.05 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 7.79, 4.86 Hz, 1H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.81-7.88 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.40 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ ppm: 24.4, 25.2, 28.4, 34.9, 38.4, 44.7, 45.4, 70.5, 74.2, 110.0, 116.4, 121.9, 127.9, 130.7, 130.8, 130.9, 131.5, 138.8, 143.1, 148.6, 174.7, 179.0.

Eksempel 32:**4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1), 1 diastereomer**

Ind-5 (430 mg, 2,0 mmol) ble sammen med ketonet **Ket-1** (435 mg, 2,0 mmol) oppløst
 5 i 25 ml absolutt 1,2-dikloretan under argon og det ble tilsatt trifluormetansulfonsyre
 (0,533 ml, 6,0 mmol). Satsen ble omrørt i 1 time ved 150°C i en mikrobølgeapparat.
 For opparbeiding ble det til reaksjonsblandingen satt 20 ml 1N
 natriumhydroksidoppløsning. Blandingen ble omrørt i ytterligere 15 minutter. Etter
 separering av fasene, ble den vandige fase ekstrahert med 3x20 ml diklormetan. De
 10 forenede, organiske ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄ og så dampet inn. Det oppnådde
 råprodukt i en mengde av 715 mg som brunt faststoff, ble rensset søylekromatografisk
 over 30 g Kieselgel 60 med 500 ml cykloheksan:etylacetat 4:1, 600 ml
 cykloheksan:etylacetat 2:1, 1000 ml etylacetat:metanol 100:1 og 600 ml
 etylacetat:metanol 5:1. Man oppnådde 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-
 15 1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] som hvitt faststoff i en mengde
 på 320 mg, tilsvarende 42%, som diastereomerren forbindelse med smeltepunkt 163-
 168°C.

Faststoffet (233 mg, 0,617 mmol) ble oppløst i 10 ml varm isopropanol og det ble tilsatt
 20 sitronsyre (130 mg, 0,677 mmol), oppløst i 10 ml varm isopropanol. Under tilsetningen
 oppsto det et presipitat. Deretter ble blandingen omrørt i 2 timer ved 5°C, så filtrert og
 presipitatet vasket med 2x0,5 ml isopropanol og 3x0,5 ml aceton og man oppnådde 350
 mg tilsvarende 97% av et hvitt faststoff som eksempel 32 med smeltepunkt 132-140°C.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.04 (d, J = 5.87 Hz, 1.5H), 1.82-2.03 (m, 4H),
 25 2.16-2.39 (m, 7H), 2.49-2.70 (m, 5H), 2.75-2.91 (m, 2H), 2.91-3.14 (m, 4H), 3.68-3.86
 (m, 0.25H), 7.24-7.44 (m, 1H), 7.44-7.84 (m, 5H), 8.07-8.27 (m, 1H), 8.74-8.94 (m,
 1H), 11.47 (s, bred, 1H).
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 23.3, 23.5, 25.4, 27.4, 33.4, 37.5, 44.0, 44.6,
 62.0, 65.3, 71.5, 107.1, 109.8, 123.8, 126.6, 127.5, 128.6, 128.7, 131.9, 136.7, 138.1,
 30 139.3, 140.4, 171.3, 176.5.

Eksempel 33:**4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1), polar diastereomer**

Eksempel 34:

4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1), ikke-polar diastereomer

5 **4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar og polar diastereomer)**

Ketonet **Ket-17** (250 mg, 1,2 mmol) og 7-azatryptofol (**Ind-1**, 195 mg, 1,2 mmol) ble oppløst i 30 ml absolutt 1,2-dikloretan og under argon ble det tilsatt metansulfonsyre (0,467 ml, 692 mg, 7,2 mmol). Etter 17 timer ble satsen omrørt i 7 timer ved en badtemperatur på 90°C og 15 timer ved 75°C. Til reaksjonsblandingen ble det satt 15 ml
 10 1N natronlut og 10 ml vann og det hele omrørt i 15 minutter. Fasene ble separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2x20 ml 1,2-dikloretan. De organiske faser ble forenet, tørket over natriumsulfat og dampet inn. Resten var et beigefarvet faststoff som ble tatt opp i 5 ml etylacetat. Derved begynte en presipitering av et farveløst faststoff som ble separert ved filtrering og vasking med 2 ml etylacetat. Man oppnådde 130 mg 4-(1-
 15 metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] sm diastereomerisoblanding. Filtratet ble dampet inn og separert kromatografisk over 30 g Kieselgel 60 med 700 ml etylacetat:metanol 6:1 og man oppnådde 220 mg som farveløst faststoff som diastereomerisomerblanding.

20 De to fraksjoner ble kromatografert nok en gang over 20 g Kieselgel 60 med 500 ml kloroform:metanol 30:1 og derved ble det oppnådde 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar diastereoisomer) i et utbytte på 40% tilsvarende 164 mg som farveløst faststoff og med smeltepunkt 282-287°C. Den polare diastereoisomer ble oppnådd i et
 25 utbytte på 48 mg tilsvarende 11% med smeltepunkt 285-289°C.

4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1), polar diastereomer (eksempel 33)

30 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (polar diastereomer) (48 mg, 0,136 mmol) ble oppløst under oppvarming i 20 ml etanol og det ble tilsatt sitronsyre (58 mg, 0,3 mmol), oppløst i 2 ml etanol. Etter 3 dagers omrøring ved romtemperatur, ble den klare oppløsning dampet inn så og si fullstendig og til resten ble det satt 5 ml dietyleter til
 35 krystallisering og man oppnådde eksempel 33 i en mengde av 71 mg tilsvarende 96% som farveløst faststoff, med smeltepunkt 90-93°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.92 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.07-2.19 (m, 4H), 2.56-2.83 (m, 10H), 3.91 (t, J = 5.17 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.94-7.09 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.79-7.86 (m, 1H), 8.10-8.22 (m, 1H), 11.35 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 21.7, 27.0, 28.9, 29.0, 37.2, 42.8, 55.4, 59.1, 70.7, 72.3, 104.1, 115.0, 118.7, 125.7, 139.8, 141.8, 148.2, 148.9, 158.1, 171.2, 174.7.

4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], ikke-polar diastereomer (eksempel 34)

4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (ikke-polar diastereomer) (149 mg, 0,423 mmol) ble oppløst i 20 ml etanol og det ble tilsatt sitronsyre (179 mg, 0,93 mmol) oppløst i 2 ml etanol. Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur, kunne sitrat 8K/9K suges av som farveløst faststoff i et utbytte av forbindelse 34 i en mengde av 74 mg tilsvarende 91%, med smeltepunkt 192-193°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.80-2.10 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.52-2.77 (m, 8H), 3.95 (t, J = 5.27 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 6.93-7.04 (m, 1H), 7.73-7.83 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06-8.16 (m, 1H), 11.41 (s, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 21.7, 27.7, 29.0, 31.2, 38.0, 38.9, 43.4, 57.0, 59.0, 71.2, 71.8, 104.1, 114.9, 118.6, 125.5, 139.2, 141.8, 148.5, 149.3, 152.4, 171.2, 175.7.

Undersøkelser på virksomheten av oppfinnelsens forbindelser:

Måling av ORL1-binding

Cykloheksanderivatene med den generelle formel I ble undersøkt i en reseptorbindingsanalyse med ³H-nociceptin/orfanin FQ med membraner av rekombinant CHO-ORL1-celler. Dette testsystem ble gjennomført i henhold til den av Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, s. 816-824) angitte metode. Konsentrasjonen av ³H-nociceptin/orfanin FQ utgjorde ved disse forsøk 0,5 nM. Bindingsanalysene ble gjennomført i hvert tilfelle med 20 µg membranprotein pr. 200 µl sats i 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ og 1 mM EDTA. Bindingen til ORL1-reseptoren ble bestemt under anvendelse av i hvert tilfelle 1 mg WGA-SPA-kuler (Amersham-Pharmacia, Freiburg), ved 1 times inkubering av satsene ved romtemperatur og derpå følgende måling i en scintillasjonsteller Trilux (Wallac, Finland). Affiniteten er angitt i tabell 1 som nanomolar K_d-verdi eller i % inhibering ved c = 1 µM.

Måling av μ -bindingen

Reseptoraffiniteten til human μ -opiatreseptoren ble bestemt i en homogen sats i mikrotiterplater. For dette formål, ble fortynningsrekker av de i hvert tilfelle aktuelle, substituerte cykloheksyl-1,4-diaminderivater inkubert med et reseptormembranpreparat (15-
 5 40 μ g protein pr. 250 μ l inkuberingssats) av CHO-K1-celler som uttrykker den humane μ -opiatreseptor (RB-HOM-reseptormembranpreparat fra firma NEN, Zaventem, Belgia) i nærvær av 1 nmol/l av den radioaktive ligand [3 H]-nalokson (NET719, firma NEN, Zaventem, Belgia) samt av 1 mg WGA-SPA-kuler (hvetegermagglutinin SPA-kuler fra firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Tyskland) i et totalvolum på 250 μ l i 90 minutter
 10 ved romtemperatur. Som inkuberingsbuffer ble det anvendt 50 mmol/l Tris-HCl supplemert med 0,05 vekt-% natriumazid og med 0,6 vekt-% bovin serumalbumin. For bestemmelse av ikke-spesifikk binding, ble det i tillegg tilsatt 25 μ mol pr. liter nalokson. For avslutning av 90 minutters inkuberingstiden ble mikrotiterplatene sentrifugert i 20 minutter ved 1000 g og radioaktiviteten målt i en β -teller (Microbeta-Trilux, firma
 15 PerkinElmer Wallac, Freiburg, Tyskland). Bestemt prosentual fortregning av den radioaktive ligand fra sin binding til human μ -opiatreseptor med en konsentrasjon av prøvesubstansen på 1 μ mol/l og dette er angitt som prosentual hemming eller inhibering (% inhibering) av den spesifikke binding. Delvis ble, ved å gå ut fra prosentual fortregning ved forskjellige konsentrasjoner, av den angjeldende forbindelse, den generelle formel I
 20 IC_{50} -inhiberingskonsentrasjon, beregnet, som nemlig bevirker en 50% fortregning av den radioaktive ligand. Ved omregning ved hjelp av Cheng-Prusoff-ligningen, oppnådde man K_i -verdien for det angjeldende stoff.

Analgesiprøving i haleslagtesten hos mus

25 Mussene ble i hvert tilfelle enkeltvis satt i et testbur og halebasis utsatt for en fokusert varmemstråle ved hjelp av en elektrisk lampe (Tail-flick-type 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Lampeintensiteten ble innstilt slik at tiden fra innkobling av lampen inntil plutselig vekktrekking av halen (smertelatens) ved ikke-behandlede mus, utgjorde 3 til 5 sekunder. Før applikering av oppløsinger inneholdende oppfinnelsen forbindelser hhv. de
 30 angjeldende sammenligningsoppløsninger, ble musene testet på forhånd to ganger i løpet av 5 minutter og middelveidien av disse målinger beregnet som førtestmiddelverdi.

Oppløsningene av oppfinnelsen forbindelse med den generelle formel I samt sammenligningsoppløsningene ble så applikert intravenøst. Smertemålingen skjedde i hvert tilfelle
 35 10, 20, 40 hhv. 60 minutter etter intravenøs applikering. Den analgetiske virkning ble bestemt som økning av smertelatensen (% av den maksimalt mulige, anti-nociceptive effekt) i henhold til følgende formel:

74

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

der tiden T_0 er latenstiden før applikering, tiden T_1 er latenstiden etter applikering av kombinasjonen av aktive bestanddeler og tiden T_2 er den maksimale eksponeringsvarighet (12 sekunder).

5

Analgesiprøving i haleslagtesten hos rotter

Den analgetiske virksomhet av testforbindelsene ble undersøkt i en brennstråle (haleslag) -test på rotter i henhold til metoden ifølge D'Amour og Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). For dette ble Sprague Dawley-hunnrotter med en vekt mellom 134 og 189 g anvendt. Dyrene ble satt i spesielle testbur og halebasis utsatt for en fokusert varmestråle med en lampe (Tail-flick type 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Lampeintensiteten ble innstilt slik at tiden fra innkobling av lampen til plutselig vekkrykking av halen (smertelatens) hos ikke-behandlede dyr, utgjorde 2,5-5 sekunder. Før administrering av testforbindelse, ble dyrene testet på forhånd to ganger i løpet av 30 minutter og middelverdien av disse målinger ble beregnet som førtestmiddelverdi. Smertemålingen ble gjennomført 20, 40 hhv. 60 minutter etter intravenøs inngivelse. Den analgetiske virkning ble beregnet som økning av smertelatensen (% MPE) i henhold til følgende formel:

15

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

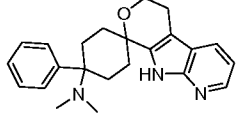
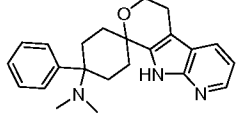
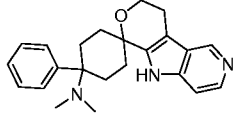
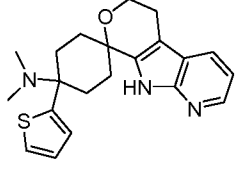
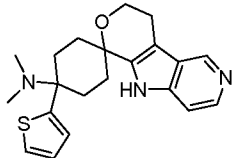
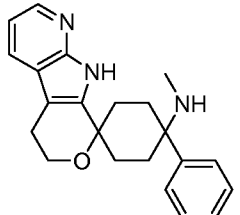
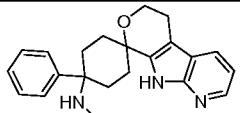
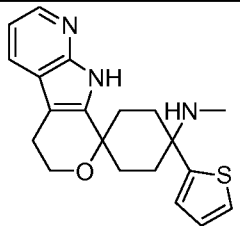
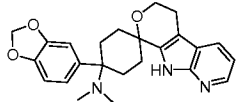
20 Derved er T_0 latenstiden før og T_1 latenstiden etter substansapplikering, T_2 er den maksimale eksponeringstid (12 sekunder).

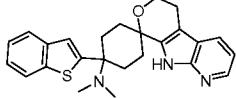
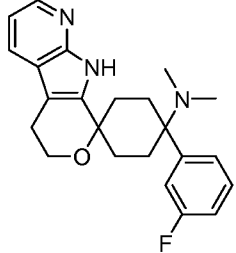
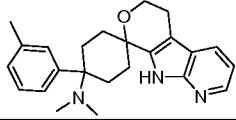
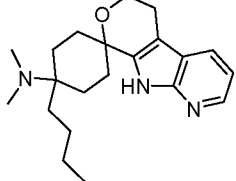
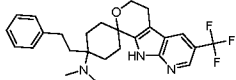
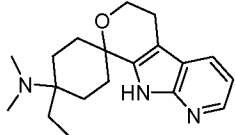
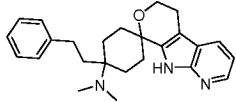
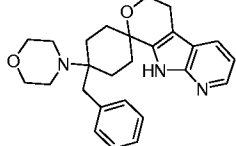
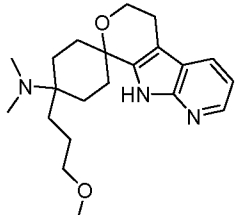
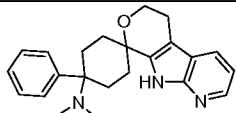
For bestemmelse av doseavhengigheten ble de angjeldende testforbindelser bestemt i 3-5 logaritmisk stigende doser som i hvert tilfelle inkluderte terskel- og maksimal virkedose, og ED_{50} -verdiene bestemt ved hjelp av regressjonsanalyse. ED_{50} -beregningen 25 skjedd i virkemaksimum, 20 minutter etter intravenøs forbindelsesadministrering.

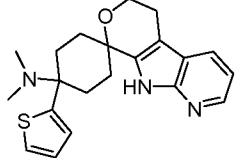
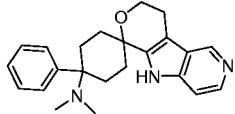
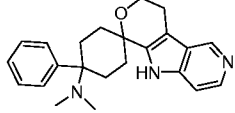
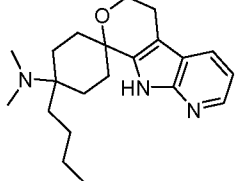
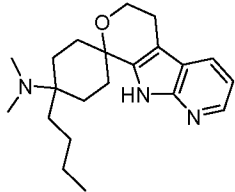
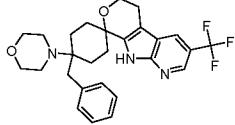
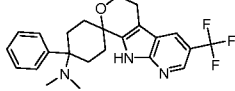
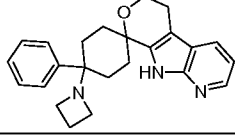
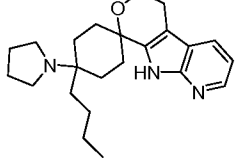
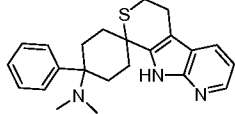
Den følgende tabell viser eksempelforbindelser som baser uten angivelse av hvilken diastereomer det dreier seg om; i de tilfeller der eksempelforbindelsen ble fremstilt som salt eller isolert som en polar eller ikke-polare distereomer, kan dette hentes fra den angjeldende syntesebeskrivelse. 30

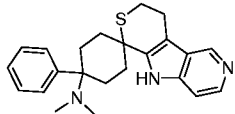
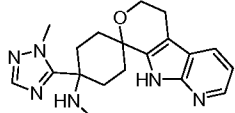
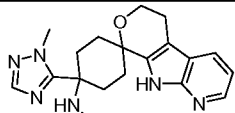
De spesielle K_i -verdier er angitt i den følgende tabell. Man bestemte ikke K_i -verdien for alle forbindelser. Som eksempel ble to forbindelser undersøkt i haleslagtesten.

35

Eksem- pel	Struktur (eventuelt uten motion og angi- velse av diastereo- meren	ORL1- reseptor, Ki-verdi [μM]	μ - opiodreseptor, Ki-verdi [μM]	Haleslag
1		0.0147	0.0123	
2		0.0053	0.0044	Rotte i.v. ED ₅₀ : 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$
3		0.0197	0.0147	
4		0.0060	0.0118	Mus, i. v. 72% MPE ved 464 $\mu\text{g}/\text{kg}$
5		0.1800	0.3033	
6		0.0237	0.0250	
7		2.3950	0.6367	
8		0.0657	0.0483	
9		0.1533	0.0773	

Eksem- pel	Struktur (eventuelt uten motion og angi- velse av diastereo- meren	ORL1- reseptor, Ki-verdi [μM]	μ - opiodreseptor, Ki-verdi [μM]	Haleslag
10			0.0567	
12		0.0683	0.0317	
13		0.2800	0.0817	
14				
15			0.0380	
17		0.0870	0.0010	
18		0.6633	0.0014	
19			2.9067	
20			0.0835	
21		0.0280	0.0190	

Eksem- pel	Struktur (eventuelt uten motion og angi- velse av diastereo- meren	ORL1- reseptor, Ki-verdi [μ M]	μ - opiodreseptor, Ki-verdi [μ M]	Haleslag
22		0.0167	0.0337	
23		0.0023	0.0019	
24				
25			0.0006	
26			0.0061	
27				
28		2.6367	0.6375	
29				
30				
31				

Eksempel	Struktur (eventuelt uten motion og angivelse av diastereomeren)	ORL1-reseptor, Ki-verdi [μM]	μ -opiodreseptor, Ki-verdi [μM]	Haleslag
32				
33				
34				

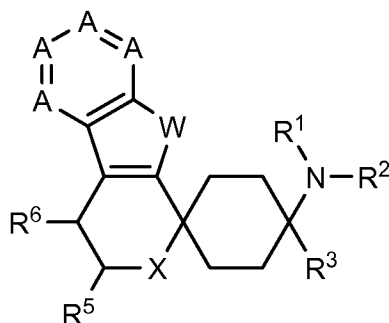
Parenteral oppløsning av et spirocyklisk derivat ifølge oppfinnelsen

3 g av et spirocyklisk azaindolderivat ifølge oppfinnelsen, her eksempel 1, ble oppløst i
 5 1 l vann for injeksjonsformål ved romtemperatur og så inntilt ved tilsetning av vannfri glukose for injeksjonsformål til isotone betingelser.

P a t e n t k r a v

1.

Spirocycliske azaindolderivater, k a r a k t e r i s e r t v e d d e n
5 generelle formel I,



I

der

10 A er N eller CR⁷⁻¹⁰, der A minst en gang og høyst to ganger står for N,

W står for NR⁴,

X står for NR¹⁷, O eller S,

15 R¹ og R² uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller rett, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C₁₋₃-alkyl bundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger, eller usubstituert;

20 eller restene R¹ og R² sammen står for CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂R¹¹CH₂CH₂ eller (CH₂)₃₋₆,

25 hvorved R¹¹ er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; aryl, eller heteroaryl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C(O)fenyl, C(O)heteroaryl, C(O)C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle substituert eller usubstituert;

30

R³ er C₁₋₈-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, en eller flere ganger substituert eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle en eller flere ganger substituert eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller en eller flere ganger substituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, heteroaryl eller C₃₋₈-
 5 cykloalkyl, i hvert tilfelle usubstituert eller en eller flere ganger substituert;

R⁴ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert eller usubstituert; via en C₁₋₃-alkylgruppe bundet aryl, heteroaryl eller cykloalkyl, i hvert tilfelle
 10 substituert en eller flere ganger eller usubstituert; COR¹², SO₂R¹²,

hvorved R¹² er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet, substituert en eller flere ganger eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i
 15 hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, i hvert tilfelle substituert en eller flere ganger eller usubstituert; OR¹³; NR¹⁴R¹⁵;

R⁵ er =O, H; COOR¹³, CONR¹³, OR¹³, C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

R⁶ er H, F, Cl, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en
 30 eller flere ganger;

eller R⁵ og R⁶ sammen danner (CH₂)_n der n = 2, 3, 4, 5 eller 6, hvorved enkelte hydrogenatomer også kan være erstattet med F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, CN eller C₁₋₅-alkyl;

R⁷, R⁸, R⁹ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er
 35 H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵, C₁₋₅-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller hete-

roaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

5 hvorved R¹³ er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

10

R¹⁴ og R¹⁵ uavhengig av hverandre er H; C₁₋₅-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller C₃₋₈-cykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; aryl, eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller via C₁₋₃-alkylbundet aryl, C₃₋₈-cykloalkyl eller heteroaryl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

15

eller R¹⁴ og R¹⁵ sammen danner CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁶CH₂CH₂ eller (CH₂)₃₋₆,

20

hvorved R¹⁶ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger;

R¹⁷ er H, C₁₋₈-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet; COR¹² eller SO₂R¹²,

25

i form av rasemater; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerene og diastereomerene eller en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og saltene av fysiologisk godtagbare syrer.

30

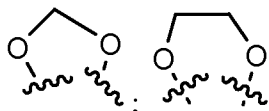
2. Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

de nevnte C₁₋₈-alkyl-, C₁₋₅-alkyl-, C₁₋₃-alkyl hhv. C₁₋₃-alkylen- og C₃₋₈-cykloalkylrester i hvert tilfelle kan være substituert en eller flere ganger med F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alkyl,

35

de nevnte aryl- eller heteroarylrester kan være substituert i hvert tilfelle en eller flere ganger med F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-alkyl, NH-C₁₋₆-alkyl-OH, N(C₁₋₆-alkyl)₂, N(C₁₋₆-alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-alkyl, OH, O-C₁₋₆-alkyl, O-C₁₋₆-alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-alkyl,

5



eller fenoksy.

10 3.

Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i - s e r t v e d at R¹ og R² uavhengig av hverandre står for H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; eller restene R¹ og R² sammen danner en ring og betyr CH₂CH₂OCH₂CH₂,

15 CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ eller (CH₂)₃₋₆,

der R¹¹ er H; C₁₋₅-alkyl, mettet eller umettet, rett eller forgrenet, usubstituert eller substituert en eller flere ganger.

20 4.

Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at R¹ og R² står for CH₃.

5.

25 Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i - s e r t v e d R³ betyr propyl, butyl, pentyl, heksyl, fenyl, furyl, tiofenyl, naftyl, benzyl, benzofuranyl, indolyl, indanyl, benzodioksanyl, benzodioksolanyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, triazolyl eller benzotiofenyl, usubstituert eller substituert en eller flere ganger; via en mettet, uforgrenet C₁₋₃-alkylgruppe bundet fenyl, furyl eller 30 tiofenyl, i hvert tilfelle usubstituert eller substituert en eller flere ganger.

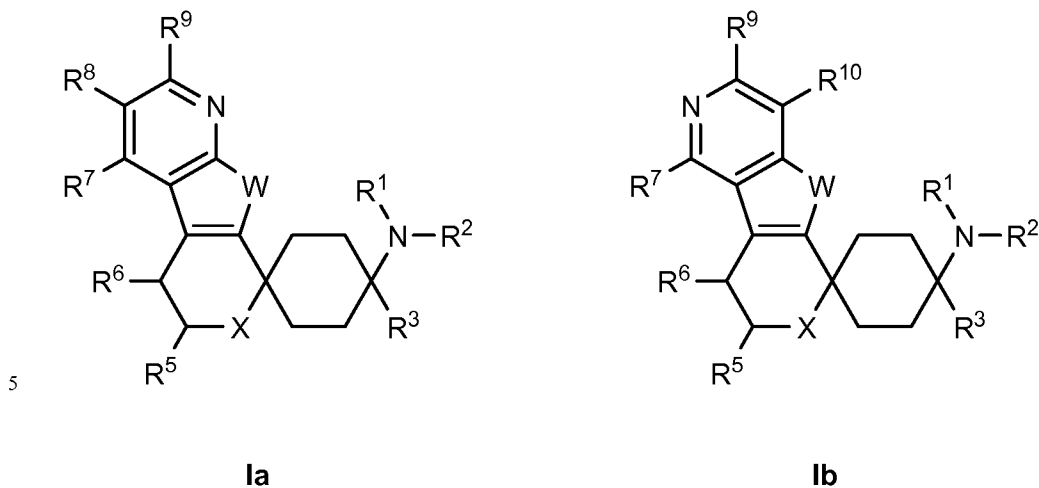
6.

35 Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at R³ er butyl, etyl, 3-metoksypropyl, benzotiofenyl, fenyl, 3-metylfenyl, 3-fluorfenyl, benzo[1,3]-dioksolyl, benzyl, 1-metyl-1,2,4-triazolyl, tienyl og fenetyl.

7.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at R^5 står for H, C_{1-5} -alkyl, rett eller forgrenet, usubstituert eller
substituert en eller flere ganger, eller $COOR^{13}$.
- 5
8.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t
v e d at R^5 betyr H.
- 10
9.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at R^6 er H, C_{1-5} -alkyl, aryl eller en via en C_{1-3} -alkylgruppe
tilknyttet aryl.
- 15
10.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t
v e d at R^6 er H.
- 11.
- 20
11.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre er H; metyl, etyl, propyl, butyl,
pyridyl, O-benzyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ eller
 $N(CH_3)_2$ eller NO_2 .
- 25
12.
Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t
v e d at R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} er H.

13.

Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at den generelle formel har betydningen av de generelle formeler

Ia eller Ib

og gruppene X og W samt restene R¹-R¹⁰ har den i kravene 1-12 angitte betydning.

10 14.

Spirocykliske azaindolderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at de er valgt fra gruppen bestående av:

- (1) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]
- 15 (2) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; metansulfonat
- (3) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]
- (4) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; metansulfonat
- 20 (5) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]
- (6) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3)
- 25 (7) 4-(metylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (8) 4-(metylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3)

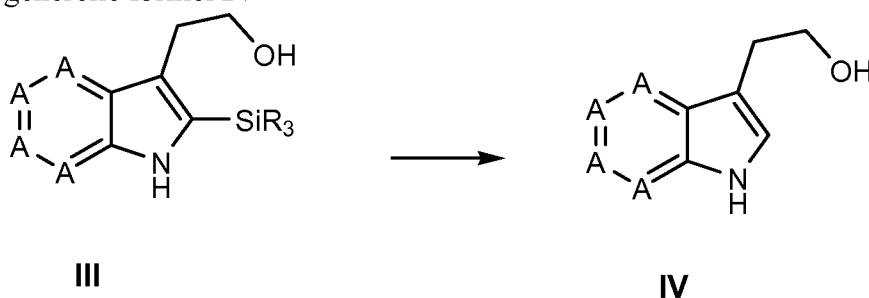
- (9) 4-(dimetylamino)-4-benzo[1,3-dioksol]-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (10) 4-(dimetylamino)-4-(benzotiofen-2-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 5 (12) 4-(dimetylamino)-4-(3-fluorofenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (4:3)
- (13) 4-(dimetylamino)-4-(3-metylfenyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (14) 4-(dimetylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
10 pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (15) 4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (17) 4-(dimetylamino)-4-etyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3)
- 15 (18) 4-(dimetylamino)-4-fenyletyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:3)
- (19) 4-benzyl-4-morfolino-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (20) 4-(dimetylamino)-4-(3-metoksypropyl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-
20 pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (21) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (22) 4-(dimetylamino)-4-tiofen-2-yl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 25 (23) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (24) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (25) 4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-
30 b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (26) 4-butyl-4-(dimetylamino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (27) 4-benzyl-4-morfolino-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- 35 (28) 4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(3-trifluorometyl-5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)

- (29) 4-(azetidin-1-yl)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (30) 4-butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (2:1)
- 5 (31) 4-(dimetyl-amino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; sitrat (1:1)
- (32) 4-(dimetyl-amino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,6'-(5,6,8,9-tetrahydro-tiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], sitrat (1:1)
- (33) 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metyl-amino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1)
- 10 (34) 4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(metyl-amino)-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], sitrat (1:1),

i form av rasemater, enantiomerer, diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller
 15 diastereomerer eller en enkelt enantiomer eller diastereomer, baser og/eller salter av fysiologisk godtagbare syrer.

15.

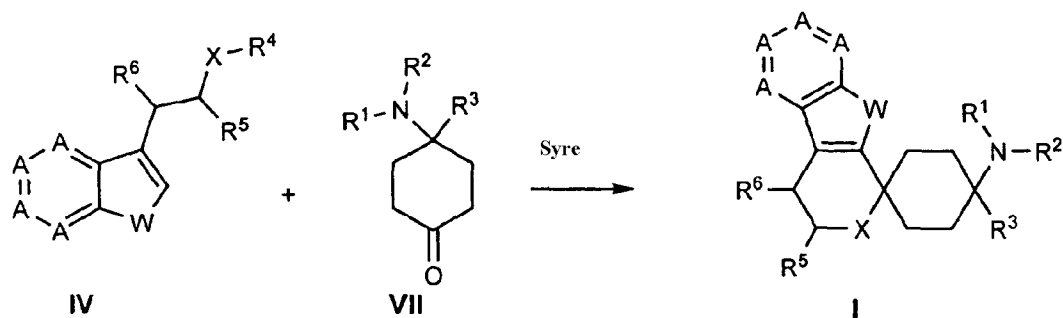
Fremgangsmåte for fremstilling av spirocykliske azaindolderivater med den generelle
 20 formel I, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelser med den generelle formel III omsettes i et reaksjonsmedium i nærvær av fluorid eller i nærvær av en organisk eller uorganisk syre, fortrinnsvis HCl, eddik- eller trifluoreddiksyre, bort-
 rifluorid, ved temperaturer fra fortrinnsvis -70°C til +300°C, til forbindelser med den generelle formel IV



25

som så under tilsetning av minst en organisk syre eller en trimetylsilylester derav eller
 en uorganisk syre eller under tilsetning av minst et overgangsmetallsalt omsettes med
 ketoner med den generelle formel VII,

87



i et egnet oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding med f.eks. diklormetan, diklorethan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitroetan, med temperaturer fra 0°C til +150°C, eventuelt under anvendelse av mikrobølger.

5

16.

Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder i det minste et substituert azaindolderivat ifølge krav 1, eventuelt i form av et rasemat, de rene stereoisomerer og særlig enantiomerer og distereomerer, i et hvilket som helst blandingsforhold; i form av sine syrer eller baser eller i form av sine salter, særlig de fysiologisk godtagbare salter eller salter av fysiologisk godtagbare syrer eller kationer; eller i form av sine solvater, særlig hydrater, samt eventuelt inneholdende egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere aktivbestanddeler.

15 17.

Anvendelse av et substituert azaindolderivat ifølge krav 1, eventuelt i form av sitt rasemat, de rene stereoisomerer og særlig enantiomerer og diastereomerer, i et hvilket som helst blandingsforhold, i form av sine syrer eller sine baser eller i form av sine salter, særlig i form av fysiologisk godtagbare salter eller salter av fysiologisk godtagbare syrer eller kationer; eller i form av sine solvater og særlig hydrater, for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte og særlig akutt, neuropatisk eller kronisk smerte.

18.

Anvendelse av et substituert azaindolderivat ifølge krav 1, for fremstilling av et legemiddel for behandling av angsttilstander, av stress og med stress forbundne syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimer's sykdom, senil demens, katalepsi, generelle kognitive dysfunksjoner, lære- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), avvenningsfenomener, alkohol- og/eller rusgift- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet, seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritt, migrene, dårlig hørsel,

30

manglende tarmmotilitet, forstyrret næringsopptak, anoreksi, fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens hhv. som muskelrelaksant, antikonvulsivum, eller anestetikum, hhv. for koadministrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, for diurese eller antinatriurese, anksiolyse, 5 for behandling av neurodegenerative sykdommer forbundet med modulering av neurotransmittfrigivelse og for behandling av avvenningsfenomener og/eller reduksjon av avhengighetspotensialet for opioider.