

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2008 (28.08.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/101660 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)

(74) Anwälte: BÜLLE, Jan usw.; Kutzenberger & Wolff,
Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/001271

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Februar 2008 (19.02.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 009 319.7
22. Februar 2007 (22.02.2007) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

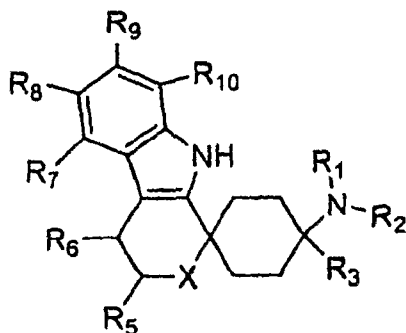
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHUNK, Stefan [DE/DE]; Augustastraße 9, 52070 Aachen (DE). SAUNDERS, Derek [GB/DE]; Försterstraße 19, 52072 Aachen (DE). HARLFINGER, Stephanie [DE/DE]; Aachener Strasse 401, 50933 Köln (DE). STEUFMEHL, Sonja [DE/DE]; Altwyk 10, 52441 Linnich (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE CYCLOHEXAN-DERIVATE



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to spirocyclic cyclohexane derivatives of formula (I), methods for the production thereof, medicaments containing these compounds and the use of spirocyclic cyclohexane derivatives for producing medicaments. R¹ and R² form a pyrrolidine or an azetidine ring, which results in an increased metabolic stability.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate (I), Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln. R¹ und R² bilden einen Pyrrolidin- oder Azetidinring. Dadurch wird eine erhöhte metabolische Stabilität erreicht.

WO 2008/101660 A1

Spirocyclische Cyclohexan-Derivate

5

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

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

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

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt
30 werden. Nociceptin wirkt antinociceptiv in verschiedenen Schmerzmodellen, beispielsweise im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen, die insofern besonders interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von

Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, J. Neurosci., 18, 1998, S. 9685-9694).

5 Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 10 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von 15 Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher- 20 Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

25 Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen aber gerade im Bereich der Schmerztherapie aber auch anderen der genannten Indikationen Opioidrezeptoren wie der μ -Rezeptor, aber auch die anderen Subtypen dieser Opioidrezeptoren, nämlich δ und κ eine große Rolle. Entsprechend 30 ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung an diesen Opioidrezeptoren zeigen.

In WO 2004043967 werden spirocyclische Cyclohexan-Derivate offenbart, die eine hohe Affinität zum ORL1-Rezeptor, aber auch zum μ -Opioid-Rezeptor aufweisen.

WO 2004043967 offenbart generisch Verbindungen, bei denen R¹ und R² einen Ring bilden, es werden jedoch keine Beispielverbindungen mit diesem Strukturelement offenbart. Es werden dort ausschließlich Beispielverbindungen offenbart, worin R¹ und R² H oder CH₃ bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R¹ und R² H bedeutet. Diese Verbindungen weisen, wie anhand von entsprechenden Daten
5 gezeigt, eine außerordentlich hohe Affinität zum μ -Opioid- bzw. zum ORL1-Rezeptor auf.

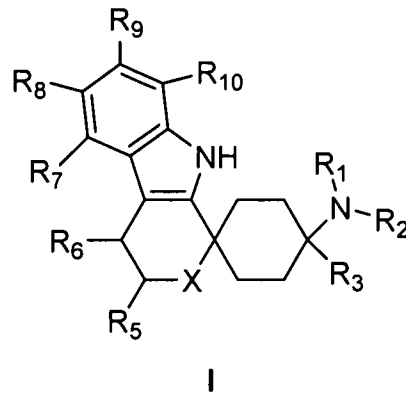
Metabolische Stabilität ist eine entscheidende Eigenschaft für die Wirksamkeit einer
10 Verbindung und damit auch für den Erfolg einer Arzneimittelentwicklung. Die Verbindungen, die in WO 2004043967 als Beispielverbindungen offenbart sind, werden im Organismus unter anderem über N-Demethylierung abgebaut. Diese Metaboliten sind ihrerseits wieder biologisch aktiv.

15 In der Arzneimittelentwicklung müssen aktive Metabolite umfassend untersucht werden. Es ist daher vorteilhaft, Verbindungen zu entwickeln, die weniger Metaboliten bilden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen,
20 die in hohem Maße auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und eine höhere metabolische Stabilität aufweisen als die in WO 2004043967 offenbarten Verbindungen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass bestimmte Verbindungen, die zwar
25 generisch in WO 2004043967 beschrieben sind, jedoch nicht anhand von Beispielverbindungen offenbart wurden, eine höhere metabolische Stabilität aufweisen als die offenbarten Beispielverbindungen.

Gegenstand der Erfindung sind daher spirocyclische Cyclohexan-Derivate der
30 allgemeinen Formel I,



, worin

5 R^1 und R^2 gemeinsam einen Ring bilden und für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ stehen

oder

10 R^1 und R^2 H bedeuten;

R^3 für C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über

15 C_{1-3} -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^5 für $=\text{O}$; H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} ; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

25 R^6 für H; F, Cl, NO_2 , CF_3 , OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} , $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$, CN, COOR^{13} , $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder

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

5

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

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

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

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

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

wobei R^{16} H; C_{1-5} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

X für O, S, SO, SO_2 oder NR^{17} steht;

5

R^{17} für H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR^{12} oder SO_2R^{12} ,

10

wobei R^{12} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$ bedeutet;

15

20

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

25

Bei der Zusammenfassung verschiedener Reste, beispielsweise R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} sowie der Zusammenfassung von Resten an deren Substituenten, wie z. B. OR^{13} , SR^{13} , SO_2R^{13} oder $COOR^{13}$, kann ein Substituent, z.B. R^{13} , für zwei oder mehrere Reste, beispielsweise R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} , innerhalb einer Substanz unterschiedliche Bedeutungen annehmen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den ORL1-Rezeptor und den μ -Opioid-Rezeptor.

Die Ausdrücke " C_{1-8} -Alkyl" " C_{1-5} -Alkyl" und " C_{1-3} -Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen bzw. mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-

Atomen bzw. 1, 2 oder 3 C-Atomen, d.h. C₁₋₈-Alkanyle, C₂₋₈-Alkenyle und C₂₋₈-Alkinyle bzw. C₁₋₅-Alkanyle, C₂₋₅-Alkenyle und C₂₋₅-Alkinyle bzw. C₁₋₃-Alkanyle, C₂₋₃-Alkenyle und C₂₋₃-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-Dimethylethyl, 1,1-Dimethylpropyl, Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexyl, Hexenyl, Hexinyl, Heptyl, Heptenyl, Heptinyl, Octyl, Octenyl oder Octinyl umfaßt. Besonders bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und n-Butyl.

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

Unter dem Begriff (CH₂)₃₋₆ ist -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- und CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- zu verstehen.

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung carbocyclische Ringsysteme mit bis zu 14 Ringgliedern mit mindestens einem aromatischen Ring, aber ohne Heteroatome in nur einem der Ringe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Phenanthrenyle, Fluoranthenyle, Fluorenyle, Indanyle und Tetralinyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Besonders vorteilhaft sind Phenyl- oder Naphthyl-Reste.

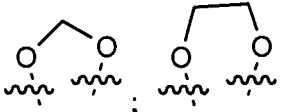
Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems mit bis zu 14 Ringgliedern sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indoly, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indoliziny, Chinoliny, Isochinoliny, Chinazoliny, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann.

Im Zusammenhang mit Definitionen von Substituenten bedeutet „Alkyl“ „C₁₋₅-Alkyl“, soweit „Alkyl“ nicht näher spezifiziert ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl" und „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Cycloalkyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Cycloalkyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, PO(O-C₁₋₆-Alkyl)₂ =O, =S, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an

gleichen Atomen mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Ggf. kann ein Substituent auch seinerseits substituiert sein; so umfaßt -OAlkyl u.a. auch $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$. Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung ist es, wenn Alkyl oder Cycloalkyl substituiert sind mit F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 oder $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Ganz besonders bevorzugt ist es, wenn Alkyl oder Cycloalkyl substituiert sind mit OH, OCH_3 oder OC_2H_5 .

In Bezug auf "Aryl" oder "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- vier- oder fünffache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-OH, $\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, $\text{N}(\text{Cycloalkyl})_2$, $\text{N}(\text{Alkyl-OH})_2$, NO_2 , SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Heteroaryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{-Heteroaryl}$,

Heteroaryl, ; $\text{C}(=\text{O})\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{-Cycloalkyl}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{CO}_2\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHAryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Cycloalkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl-Aryl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Alkyl-Heteroaryl})_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Cycloalkyl})_2$, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, SO_2NH_2 , SO_3H , CF_3 ; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heteroaryl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugt im Sinne dieser Erfindung ist es, wenn Aryl oder Heteroaryl substituiert sind mit F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 oder $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

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

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

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders

bevorzugt sind das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch
verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,
Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure,
Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure,
5 Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure,
Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -
Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

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

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

25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,

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

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

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

Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

10 R^1 und R^2 gemeinsam einen Ring bilden und für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ stehen.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexan-Derivate, worin R^1 und R^2 einen Ring bilden und gemeinsam $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ bedeuten.

15 Weiterhin bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin

20 R^3 für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert; C_{1-5} -Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C_{4-6} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, 1,2,4 Triazolyl oder Benzimidazolyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

25 Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin R^3 Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Thienyl, Pyridyl, Thiazolyl, Imidazolyl, 1,2,4 Triazolyl, Benzimidazolyl oder Benzyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit F, Cl, Br, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 oder $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, Allyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl Cyclopentyl oder Cyclohexyl
30 steht, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OH, OCH_3 oder OC_2H_5 ,

wobei Thienyl, Pyridyl, Thiazolyl, Imidazolyl, 1,2,4 Triazolyl und Benzimidazolyl vorzugsweise unsubstituiert sind;

insbesondere

5 Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit F, Cl, CN, CH₃; Thienyl; Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OCH₃, OH oder OC₂H₅, insbesondere mit OCH₃.

Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

10 der Rest R⁵ für H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂OPhenyl, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann, oder CH₂OH steht.

15 Besonders bevorzugt sind substituierte Cyclohexan-Derivate, worin R⁵ für H steht.

Bevorzugt sind auch substituierte Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, worin R⁶ H; Methyl, Ethyl, CF₃, Benzyl oder Phenyl bedeuten kann, wobei der Benzyl- oder Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, 20 OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann .

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexanderivate, worin R⁶ H bedeutet.

25 Bevorzugt sind weiterhin spirocyclische Cyclohexan-Derivate, worin R⁷ R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ Thienyl, Pyrimidinyl, Pyridyl, N(CH₃)₂ oder NO₂ bedeuten

vorzugsweise

30 einer der Reste R⁷ R⁸, R⁹ und R¹⁰ für H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH₃, COOH, COOCH₃, NH₂, NHCH₃ oder N(CH₃)₂ oder NO₂ steht, während die übrigen Reste H sind,

oder

zwei der Reste R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; C_{1-5} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, NH_2 , $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 stehen, während die übrigen Reste H sind.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexanderivate, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H, F, OH, Cl oder OCH_3 stehen.

Verbindungen, bei denen X für O steht, sind besonders bevorzugt. Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, X für NR^{17} steht.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen aus der Gruppe:

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

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

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (4:3) (Unpolareres Diastereomer)

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1)

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

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

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Polareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Unpolareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

1-(4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-3',4'-dihydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (Polareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(thiophen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-
pyrano[3,4-b]indol] 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat (1:1) (Unpolareres
Diastereomer)
gegebenenfalls auch als Gemisch.

5

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

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine vergleichbare Affinität zum μ -
Opioid- bzw. zum ORL1-Rezeptor auf wie die Verbindungen, die als
Beispielverbindungen in WO 2004043967 offenbart sind. Im Vergleich zu diesen
Verbindungen sind sie jedoch metabolisch stabiler und eignen sich daher besonders
für die Arzneimittelentwicklung.

20

25

30

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

penetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate können auch in parenteralen
5 Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom
10 Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,001 bis 0,5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders
15 bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem spirocyclischen Cyclohexan-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff, insbesondere ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

20 In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer vor.

25 Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

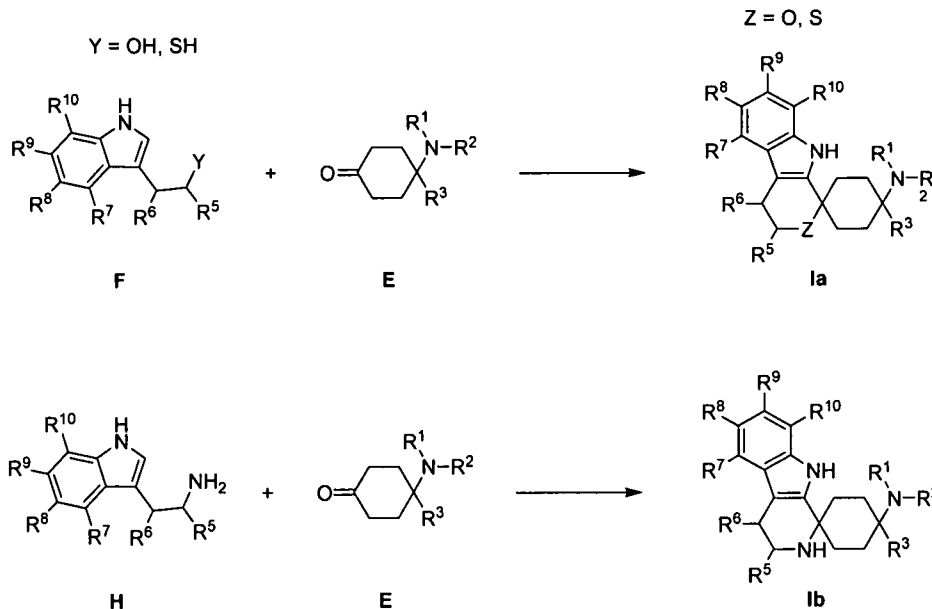
Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet ist dabei ein,

Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, wobei ein Cyclohexanonderivat der allgemeinen Formel E mit einem Indolderivat der allgemeinen Formel F oder H umgesetzt wird.

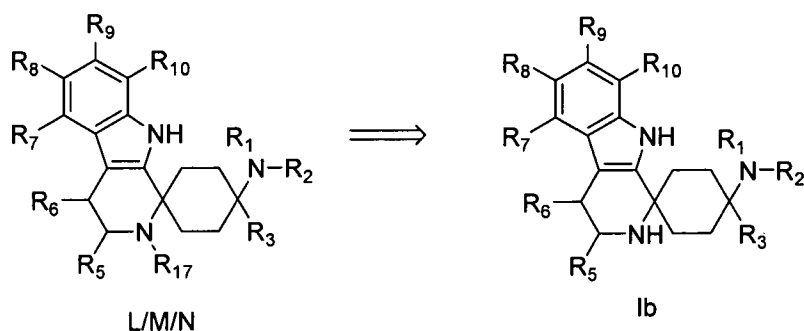
5



- 10 Tryptophole des Typs F (Y = O) können in Reaktionen von Typ der Oxa-Pictet-Spengler-, und Tryptamine des Typs H in Reaktionen von Typ der Pictet-Spengler-Reaktion, mit Ketonen unter Zugabe von mindestens einem geeigneten Reagens aus der Gruppe Säuren, Säureanhydride, Ester oder schwach sauer reagierende Salze oder Lewissäuren unter Bildung von Produkten der Formel I zur Reaktion gebracht
- 15 werden. Für X = SH verläuft die Reaktion analog.
- Bevorzugt kommt dabei mindestens ein Reagens aus der Gruppe Carbonsäuren, Phosphorsäuren oder Sulfonsäuren oder deren jeweiligen Anhydride, Carbonsäuretrialkylsilylester, sauer reagierende Salze, Mineralsäuren oder Lewissäuren ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid,
- 20 Indium(III)chlorid, Titan-tetrachlorid, Aluminium(III)chlorid, oder unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetallsalzes, vorzugsweise unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltriflats (Übergangsmetalltrifluormethansulfonats), besonders bevorzugt unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltrifluormethansulfonats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Scandium(III)trifluormethansulfonat,
- 25 Ytterbium(III)trifluormethansulfonat und Indium(III) trifluormethansulfonat, ggf. unter

Zusatz von Celite, mit festphasengebundenen Reaktanden oder Reagenzien, bei erhöhter oder erniedrigter Temperatur, mit oder ohne Mikrowelleneinstrahlung, ggf. in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise, chlorierten oder unchlorierten, vorzugsweise aromatischen, Kohlenwasserstoffen, Acetonitril; in etherischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Diethylether oder THF; oder in Nitromethan, in geeigneten Fällen auch in Alkoholen oder Wasser, zum Einsatz.

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

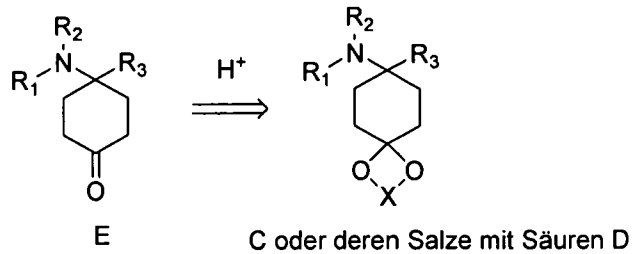


Sekundäre Amine des Typs Ib können nach dem Fachmann bekannten Verfahren zu Verbindungen des Typs **L/M/N** acyliert, sulfonyliert oder carbamoyliert werden.

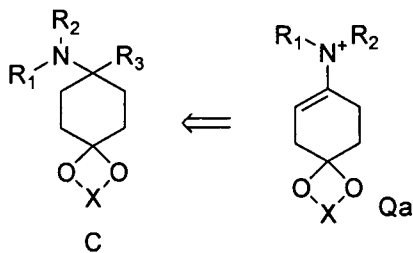
Bevorzugt werden diese Reaktionen bei erhöhter Temperatur, besonders bevorzugt unter Mikrowelleneinstrahlung, durchgeführt.

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

Synthese der Ketonbausteine



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

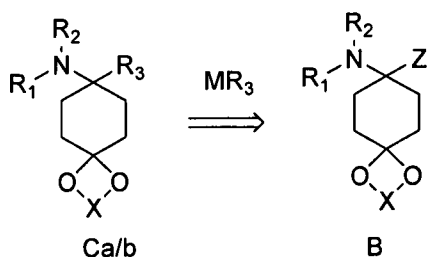


10

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

15

Die Herstellung von Iminen ist aus der Literatur bekannt.



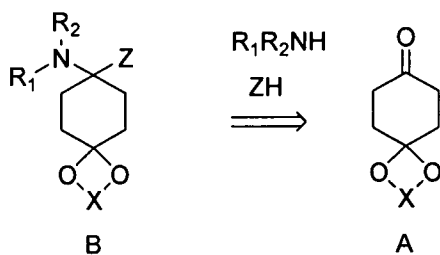
20

Allgemein können Acetale **C** auch durch Substitution von geeigneten Abgangsgruppen Z in Strukturen der Formel **B** erhalten werden. Geeignete

Abgangsgruppen sind bevorzugt Cyanogruppen; 1,2,3-Triazol-1-yl-Gruppen. Weitere geeignete Abgangsgruppen sind 1*H*-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl-Gruppen und Pyrazol-1-yl-Gruppen (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

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

Ein weiterer besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **C** ist die Umsetzung von Aminotriazolen **B** mit entsprechenden Organometallverbindungen, vorzugsweise Grignardverbindungen, vorzugsweise in Ethern, vorzugsweise bei RT. Die Organometallverbindungen sind entweder käuflich erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.



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

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

25 Ein weiterer besonders bevorzugter Weg zu Verbindungen der Struktur **B** ist die Umsetzung von Ketonen mit 1,2,3-Triazol und dem entsprechenden Amin in Gegenwart unter wasserentziehenden Bedingungen, vorzugsweise unter Verwendung eines Wasserabscheiders bei erhöhter Temperatur in einem inerten Lösungsmittel oder unter Verwendung von Molsieb oder einem anderen Trockenmittel.

Analog lassen sich **B** analoge Strukturen mit Benzotriazol- oder Pyrazol- statt Triazolgruppen einführen.

Verbindungen der allgemeinen Formeln F und H sind entweder kommerziell
5 erhältlich, oder ihre Herstellung ist aus dem Stand der Technik bekannt oder in für den Fachmann offensichtlicher Weise aus dem Stand der Technik ableitbar.

Insbesondere relevant sind hierfür die folgenden Zitate: Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al.,
10 Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 – 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; **1919**; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, **1988**;
15 1244-1250; Bac et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2819; Ma et al. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4525; Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, **1999**, 5 – 8.

Beispiele

20 Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

25 Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat und „DCM“ Dichlormethan. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „Zers.“ Zersetzung, „RT“ Raumtemperatur,
30 „abs.“ absolut (wasserfrei), „rac.“ racemisch, „konz.“ konzentriert, „min“ Minuten, „h“ Stunden, „d“ Tage, „Vol.%“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

10 **Ketobaustein 1:** 4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexanon

1. Stufe: 8-Azetidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril

Zu einer Mischung von 4 N Salzsäure (8,1 ml), Methanol (4,9 ml) und Azetidin (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) wurde unter Eiskühlung zuerst 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-on (4,84 g, 31 mmol) und danach Kaliumcyanid (4,85 g, 74,4 mmol) in Wasser (15 ml) gegeben. Die Mischung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser (50 ml) versetzt und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 6,77 g (98 %), Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,45–1,63 (m, 4H); 1,67–1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 3,21 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 3,86 (s, 4H).

25 2. Stufe: 1-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)azetidin

Eine 2 M Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (12 ml, 24 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 8-Azetidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril (2,20 g, 9,9 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) versetzt und danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 ml) und Wasser (5 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet

und i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (100 g, 20 × 4,0 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 670 mg (25 %), farbloses Öl

5 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).

3. Stufe: 4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexanon (Ketobaustein 1)

10 Eine Lösung von 1-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)azetidin (370 mg, 1,3 mmol) in Aceton (30 ml) wurde mit 6 N Salzsäure (2 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 5 N Natronlauge wurde pH 10
15 eingestellt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Ausbeute: 274 mg (92 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: nicht bestimmbar

20 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).

Ketobaustein 2: 4-Pyrrolidin-4-yl-4-phenylcyclohexanon

25 1. Stufe: 8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril

Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (17 ml) und Methanol (10 ml) wurde unter Eiskühlung Pyrrolidin (22,5 ml, 0,306 mol), Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal (10,0 g, 0,064 mol) und Kaliumcyanid (10,0 g, 0,15 mol) hinzugefügt. Die Mischung
30 wurde 74 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach der Zugabe von Wasser (80 ml) mit Diethylether (4 × 70 ml) extrahiert. Nach dem Einengen wurde der Rückstand in Dichlormethan (70 ml) aufgenommen und mit Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Die organische Phase wurde eingeengt und das Ketal 8-

Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 65–67 °C in einer Ausbeute von 68 % (10,2 g) erhalten.

2. Stufe: 4-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydrochlorid

5

Zu einer 1,82M Phenylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (70 ml, 0,127 mol) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min das Aminonitril 8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril (10,0 g, 42,6 mmol), gelöst in THF (90 ml), hinzugefügt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung (100 ml) zugegeben und dann mit Diethylether (3 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (70 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (70 ml) ausgeschüttelt und eingeengt. Es blieb ein gelber Kristallbrei (11,8 g) zurück, der außer der dem gewünschten Produkt noch das Ketal 8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril enthielt. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylketon (70 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit ClSiMe_3 (8 ml, 0,063 mol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h konnte das Hydrochlorid 4-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydrochlorid in einer Ausbeute von 43 % (5,9 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

20

3. Stufe: 4-Pyrrolidin-4-yl-4-phenylcyclohexanon (Ketobaustein 2)

Das Hydrochlorid 4-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydrochlorid (5,8 g, 17,9 mmol) wurde in 7,5N Salzsäure (16 ml) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 × 50 ml), die wäßrige Phase unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht, mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert und eingeengt. Das Keton 4-Pyrrolidin-4-yl-4-phenylcyclohexanon konnte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 75–79 °C und einer Ausbeute von 96 % (4,1 g) isoliert werden.

30

Ketobaustein 3: 4-Butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon

1. Stufe: 1-(8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-1*H*-[1,2,3]triazol

Zu einer Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-on (3,9 g, 25 mmol) in Toluol (40 ml) wurden Pyrrolidin (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-Triazol (2,07 g, 30 mmol) und Molsieb 4 Å (7,14 g) gegeben. Das Gemisch wurde 7 h bei 90 °C gerührt.
5 Anschließend wurde die Lösung dekantiert und sofort weiter umgesetzt.

2. Stufe: 1-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin

10 Zu einer 2 M Lösung von *n*-Butylmagnesiumchlorid (25 ml, 50 mmol) in Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung und Argon die Reaktionslösung soeben hergestellten Triazol-Derivates (ca. 6,9 g, 25 mmol) in Toluol (38 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in gesättigte Ammoniumchloridlösung (60 ml) gegossen. Die Phasen wurden
15 getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand (12 g) durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7,6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.

20 *Ausbeute:* 2,70 g (40 % über zwei Stufen), braunes Öl
*¹H-NMR (DMSO-*d*₆):* 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).

25 3. Stufe: 4-Butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon (Ketobaustein 3)
Eine Lösung von 1-(8-Butyl-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin (2,70 g, 10,1 mmol) in Aceton (100 ml) wurde mit Wasser (10,0 ml) und 37 % Salzsäure (14,0 ml)
30 versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zum Gemisch wurde anschließend langsam 4 M Natronlauge getropft, bis pH 10 erreicht war. Das Gemisch wurde mit Diethylether (4 × 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt

(2,6 g) wurde durch Flashchromatographie (260 g, 30 × 5,6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,06 g (47 %), braunes Öl

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).

10 **Ketobaustein 4:** 4-Benzyl-4-(4-methoxybenzylamino)cyclohexanon

1. Stufe: (1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yliden)-(4-methoxybenzyl)amin

15 Eine Lösung von 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-on (4,69 g, 30 mmol) und 4-Methoxybenzylamin (5,35 g, 5,06 ml, 39 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (45 ml) wurde mit Molsieb 4 Å (6 g) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Für analytische Zwecke wurde ein aliquoter Teil der Lösung entnommen und i. Vak. eingeeengt.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,76–1,87 (m, 2H); 1,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,53 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,79 (s, 3H); 4,00 (s, 4H); 4,49 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

Die Probe enthält 4-Methoxybenzylamin.

25 Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, und die Reaktionslösung ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe eingesetzt.

2. Stufe: (8-Benzyl-1,4-dioxaspiro [4,5]dec-8-yl)(4-methoxybenzyl)amin

30 In einem ausgeheizten Kolben wurde eine 2 M Lösung von Benzylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (10 ml, 20 mmol) mit einer 0,6 M Lösung von (1,4-Dioxaspiro[4,5]dec-8-yliden)-(4-methoxybenzyl)amin in Tetrahydrofuran (17 ml, 10 mmol) unter Argon und Eis-Kühlung langsam tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Eis-Wasser-

Kühlung zu 20 % Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) getropft. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (20 ml) und Wasser (20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (3,7 g) wurde durch Flashchromatographie (370 g, 22 × 7,5 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1 : 2) mit 1% Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 1,27 g (34 %), gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃): 1,53–1,66 (m, 6H); 1,89–2,03 (m, 2H); 2,77 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 6,82–6,88 (m, 2H); 7,12–7,37 (m, 7H). Ein austauschbares Proton wurde nicht identifiziert.

3. Stufe: 4-Benzyl-4-(4-methoxybenzylamino)cyclohexanon (Ketobaustein 4)

Zu einer Lösung von (8-Benzyl-1,4-dioxaspiro [4,5]dec-8-yl)(4-methoxybenzyl)amin (1,2 g, 3,3 mmol) in Aceton (17 ml) wurde 6 M Salzsäure (7 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 25 % Kaliumcarbonat-Lösung basisch (pH~9) gestellt und mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf ca. 10 ml eingengt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 790 mg (74 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 122–124 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 0,96 (br s, 1H); 1,76 (dt, 2H, J = 13,6, 4,6 Hz); 1,84–1,97 (m, 2H); 2,10–2,24 (m, 2H); 2,65–2,80 (m, 2H); 2,86 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,87 (s, 2H); 6,85–6,91 (m, 2H); 7,12–7,36 (m, 7H).

Ketobaustein 5: 4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)cyclohexanon

1. Stufe: (1-(8-(3-Fluorphenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)azetidin

Eine 1M Lösung von 3-Fluorphenylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (250 ml, 250 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 8-Azetidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril (13,9 g, 62,53 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (70 ml) versetzt und danach bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Anschließend wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (150 ml) zugegeben und 20 min kräftig gerührt. Danach wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde so in einer Ausbeute von 18 g (99 %) als gelbes Öl erhalten.

2. Stufe: ((1-(8-(3-Fluorphenyl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)azetidin Hydrochlorid

Das soeben erhaltene Rohprodukt (18 g, 61,8 mmol) wurde in Ethylmethylketon (100 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit ClSiMe_3 (30 ml, 0,237 mol) versetzt und im offenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt. Da auch nach 24 h kein Hydrochlorid ausgefallen war, wurde der Ansatz bis zur Trockne eingeengt (20 g braunes Öl, 99 %) und ohne weitere Reinigung für die Ketalspaltung eingesetzt.

3. Stufe: 4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)cyclohexanon (Ketobaustein 5)

Eine Lösung des soeben erhaltenen Hydrochlorids (20 g, 61 mmol) in Wasser (50 ml) wurde mit konz. Salzsäure (50 ml) und Aceton (50 ml) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch anschließende Zugabe von 5N Natronlauge wurde pH 11 eingestellt und dann die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt (15 g) wurde durch Säulenchromatographie [Kieselgel 60 (150 g); Ethylacetat (1000 ml)] gereinigt. Das gewünschte Keton wurde so in einer Ausbeute von 6 g (40 %) erhalten.

Ketobaustein 6: 4-(Azetidin-1-yl)-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanon

Stufe 1: 1-(8-(Thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)azetidin

Eine katalytische Menge Iod wurde zu Magnesium (5,1 g) in 50 ml Diethylether gegeben. Nach 10 Minuten wurde diese Reaktionsmischung mit einer Lösung aus 2-Bromthiophen (5,7 g) in 10 ml THF versetzt. Nach anspringen der Grignard Reaktion wurde 2-Bromthiophen (15 ml) gelöst in 50 ml THF tropfenweise zugegeben und nach Beendigung der Zugabe für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zu dieser Reaktionsmischung wurde 8-Azetidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carbonitril (12 g) gelöst in 60 ml THF tropfenweise bei 60-70 °C unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsfortschritt dünn-schichtchromatographisch (50% EtOAc/Hexan) verfolgt.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (50 ml) gequenchet und abschließend mit Ethylacetat (2x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Silica, 5-10% EtOAc/Hexan). Das gewünschte Produkt wurde als brauner Feststoff erhalten (10,2g, 68%).

Stufe 2: 4-(Azetidin-1-yl)-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanon (Ketobaustein 6)

Zu einer Lösung von 1-(8-(Thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)azetidin (10 g) in 100 ml Methanol wurden bei 0°C 50 ml 6N Salzsäure gegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie (75% EtOAc/Hexan) kontrolliert.

Nach vollständigem Umsatz wurde das Methanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (150 ml) versetzt und mit Ethylacetat (2x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in kaltem Wasser (150 ml) aufgenommen, die Lösung für 1 Stunde gerührt und abschließend filtriert.

Der zurückbehaltene Feststoff wurde in Ethylacetat aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das gewünschte Produkt (6.5g, 78%) in Form eines braunen Feststoffs erhalten.

Beispiel A-1

**N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-azetidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1) (Eines von 2
5 möglichen Diastereomeren)**

Eine Lösung von 4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexanon (Ketobaustein 1) (270 mg, 1,18 mmol) und 5-Fluortryptophol (211 mg, 1,18 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (30 ml) wurde bei 5–10 °C mit Trifluormethansulfonsäure (235 mg, 138 µl, 1,57 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach
10 Zugabe von 0,5 M Natronlauge (10 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (280 mg) wurde durch Flashchromatographie (18 g, 20 × 2,0 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:1)
15 und 1 % Triethylamin gereinigt.

Ausbeute: 119 mg (29 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 249–257 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,63–1,78 (m, 6H); 2,12 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 2,23–2,35 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 2,97 (t, 4H, J = 6,7 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,86 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 10,1, 2,5 Hz); 7,26–7,45 (m, 6H); 11,01 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15,4; 22,0; 46,2; 56,1; 58,7; 71,6; 102,3 (d, J = 23 Hz); 105,3 (d, J = 5 Hz); 108,2 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 10 Hz); 126,4; 126,6; 127,5; 132,4;
25 140,4; 141,9; 156,7 (d, J = 230 Hz).

Eine Lösung von soeben erhaltenen Spiroethers (119 mg, 0,3 mmol) in heißem Isopropanol (60 ml) wurde mit Citronensäure (72 mg, 0,37 mmol) in Isopropanol (5 ml) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag A-1 wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 120 mg (82 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 189–194 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,68-1,83 (m, 6H); 2,13-2,35 (m, 4H); 2,59-2,76 (m, 4H); 3,11 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,30-7,37 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H), 10,95 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15,4; 22,1; 26,3 (2 C); 30,3 (2 C); 43,1; 46,7 (2 C); 57,0; 58,8; 71,4; 72,2; 102,4 (d, J = 24 Hz); 105,5 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 112,0 (d, J = 11 Hz); 126,7 (d, J = 10 Hz); 126,8; 127,7 (2 C); 132,4; 139,7; 141,8; 156,8 (d, J = 230 Hz); 171,4; 175,3,

10 **Beispiel A-2**

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

15 Eine Lösung von 4-Pyrrolidin-4-yl-4-phenylcyclohexanon (Ketobaustein 2) (486 mg, 2 mmol) und 5-Fluortryptophol (358 mg, 2 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) wurde bei 5-10 °C mit Trifluormethansulfonsäure (399 mg, 232 µl, 2,66 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,5 M Natronlauge (10 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit 20 Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (596 mg) wurde durch Flashchromatographie (18 g, 20 × 1,5 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:9→2:1) und jeweils 1 % Triethylamin gereinigt. Es wurden 2 Fraktionen erhalten.

25 Fraktion 1:

Ausbeute: 390 mg (48 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: > 260 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,60-1,90 (m, 10H); 2,23 (t, 3H, J = 13,1 Hz); 2,39 (d, 3H, J = 12,9 Hz); 2,64 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 3,89 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,5 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,20-7,27 (m, 1H); 7,31-7,40 (m, 5H); 10,85 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,1; 23,3; 29,2; 30,5; 44,3; 56,5; 58,7; 71,7; 103,1 (d, J = 23 Hz); 106,2 (d, J = 4 Hz); 109,0 (J = 26 Hz); 112,6 (d, J = 10 Hz); 126,1; 126,3;

126,7; 126,8; 127,0; 127,3; 127,5 (d, J = 10 Hz); 132,4; 140,8; 141,9; 157,5 (d, J = 231 Hz).

Fraktion 2:

5 *Ausbeute*: 140 mg (17 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 188–191 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,59 (br s, 4H); 1,76–1,88 (m, 1H); 2,08–2,20 (m, 2H); 2,34–2,48 (m, 3H); 2,52–2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J = 18,5 Hz); 2,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 3,47 (dd, 2H, J = 13,1, 7,3 Hz); 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 6,22 (s, 1H); 6,77–6,84 (m, 10
1H); 6,81 (dt, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz); 7,12–7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 10,07 (s, 1H).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J = 24 Hz); 107,9 (d, J = 6 Hz); 108,7 (d, J = 26 Hz); 111,4 (d, J = 10 Hz); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J = 10 Hz); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J = 231 Hz).

15

Fraktion 1 und Fraktion 2 sind identische Verbindungen.

20 Eine Lösung der soeben erhaltenen Fraktion 1 (230 mg, 0,57 mmol) in siedenden Isopropanol (180 ml) wurde mit Citronensäure (138 mg, 0,71 mmol) in heißem Isopropanol (10 ml) versetzt. Dabei fiel innerhalb weniger Sekunden ein dicker, weißer Niederschlag A-2 aus, der nach dem Abkühlen abfiltriert wurde.

Ausbeute: 150 mg (45 %), weißer Feststoff

25 *Schmelzpunkt*: 263–270 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1,65 (br s, 4H); 1,76 (d, 2H; J = 12,5 Hz); 1,88 (t, 2H, J = 13,6 Hz); 2,24 (t, 2H, J = 12,4 Hz); 2,43 (d, 2H, J = 12,9 Hz); 2,52–2,68 (m, 8H); 2,72 (d, 2H, J = 15,3 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,94, 2,47 Hz); 7,22–7,30 (m, 1H); 7,31–7,46 (m, 5H); 10,79 (s, 1H).

30 ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 22,1; 29,1; 30,4; 43,0; 44,9; 57,6; 58,8; 71,6; 72,2; 102,3; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,9 (d, J = 11 Hz); 126,6; 126,8; 127,5; 132,4; 140,0; 141,7; 156,7 (d, J = 231 Hz); 171,3; 175,1,

Beispiel A-3

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (4:3) (Unpolareres Diastereomer)

5

Der Ketobaustein 2 (4-Pyrrolidin-4-yl-4-phenylcyclohexanon) (243 mg, 1 mmol) wurde zusammen mit Tryptophol (161 mg, 1 mmol) in absolutem Dichlormethan (50 ml) vorgelegt. Anschließend erfolgte die Zugabe von Methansulfonsäure (0,13 ml, 2 mmol). Der Ansatz wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei keine Fällung beobachtet wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 1N NaOH (20 ml) versetzt und eine Stunde gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und eingengt. Dabei wurde der gewünschte Spiroether als Diastereoisomerengemisch erhalten (303 mg, 78 %).

10

15

Das soeben erhaltene Spiroether Diastereoisomerengemisch (303 mg, 0,78 mmol) wurde 15 min mit Methanol (60 ml) ausgerührt, der Rückstand durch Filtration abgetrennt (248 mg) und aus 2-Propanol (150 ml) umkristallisiert. Es fällt zunächst der unpolarere Spiroether aus (89 mg). Das Filtrat wurde eingengt und wiederum ein Diastereoisomerengemisch zurückbehalten (103 mg).

20

Der soeben erhaltene reine unpolarere Spiroether (89 mg, 0,23 mmol) wurde mit Ethanol (45 ml) versetzt und auf 60 °C erwärmt. Zu dieser Suspension wurde Citronensäure in Ethanol (48 mg, 0,25 mmol, 5 ml) gegeben und 10 min bei 60 °C und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Das unpolarere Citrat A-3 wurde abgesaugt und als farbloser Feststoff (75 mg, 17 %) mit einem Schmelzpunkt von 259 °C isoliert.

25

Beispiel A-4:

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1, Polareres Diastereomer)

30

Das unter Beispiel A-3 zurückbehaltene Spiroether Diastereoisomerengemisch (103 mg, 0,285 mmol) wurde in Ethanol (80 ml) bei 60 °C gelöst und in der Wärme mit

Citronensäure in Ethanol (54 mg, 0,28 mmol, 5 ml) versetzt. Es wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und das zunächst ausgefallene unpolarere Citrat (85 mg, 19 %) durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wurde auf 2 ml eingeeengt, mit Diethylether (40 ml) versetzt, und der ausgefallene farblose Feststoff abgesaugt. Das polarere Citrat A-4 wurde dabei in einer Ausbeute von 16 % (73 mg) und mit einem Schmelzpunkt von 179–180 °C gewonnen.

Beispiel A-5

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

Eine Lösung von 4-Butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon (Ketobaustein 3) (1,06 g, 4,7 mmol) und 2-(5-Fluor-1*H*-3-yl)ethanol (854 mg, 4,7 mmol) in wasserfreiem Dichlormethan (60 ml) wurde unter Eiskühlung und Argon mit Trifluormethansulfonsäure (949 mg, 552 µL, 6,3 mmol) versetzt und ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde weitere Trifluormethansulfonsäure (300 mg, 174 µL, 2 mmol) zugesetzt und erneut ein Tag bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0,5 *M* Natronlauge (48 ml) versetzt und 20 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt (1,8 g) wurde durch Flashchromatographie (180 g, 20 × 5,6 cm) mit Chloroform / Methanol (95:5) gereinigt.

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,35–1,41 (m, 4H); 1,46–1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H, J = 14,6 Hz), 1,89–1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H, J = 14,6, 6,0 Hz), 2,35–2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,78 (dt, 2H, J = 14,6, 3,5 Hz); 3,10 (dt, 2H, J = 13,0, 6,9 Hz), 3,63 (dt, 2H, J = 12,2 und 6,6 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,81 (dt, 1H, J = 9,2 und 2,5 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 9,7, 2,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,8, 4,5 Hz); 10,36 (br s, 1H); 11,04 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0; 102,4 (d, $J = 23$ Hz); 106,1 (d, $J = 4$ Hz); 109,2 (d, $J = 10$ Hz); 112,4 (d, $J = 10$ Hz); 126,3 (d, $J = 10$ Hz); 132,4; 139,8; 157,5 (d, $J = 233$ Hz).

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

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

10 Eine Lösung von Fraktion 1 (350 mg, 0,83 mmol) in Chloroform (20 ml) wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

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

Schmelzpunkt: 70 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,21–1,38 (m, 4H); 1,38–1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H, $J = 12,8$ Hz); 1,74 (d, 2H, $J = 12,8$ Hz); 1,74–1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H, $J = 13,5, 2,9$ Hz); 2,04 (dt, 2H, $J = 13,2, 3,2$ Hz); 2,69 (t, 4 H, $J = 5,8$ Hz); 2,74 (t, 2 H, $J = 5,4$ Hz); 3,99 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz); 6,87 (dt, 1H, $J = 9,1, 2,5$ Hz); 7,11 (dd, 1H, $J = 9,5, 2,4$ Hz); 7,23 (dd, 1H, $J = 8,7, 4,3$ Hz); 7,90 (s, 1H).

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7; 72,4; 103,2 (d, $J = 24$ Hz); 107,1 (d, $J = 5$ Hz); 109,4 (d, $J = 26$ Hz); 111,2 (d, $J = 10$ Hz); 127,6 (d, $J = 10$ Hz); 132,0; 141,7; 157,8 (d, $J = 234$ Hz).

25 Eine Lösung des soeben erhaltenen gelben Feststoffs (freie Base der Fraktion 1) (180 mg, 0,46 mmol) in heißen Ethanol (15 ml) wurde mit einer heißen Lösung von Citronensäure (90 mg, 0,46 mmol) in Ethanol (1,2 ml) versetzt. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus, der nach dem Abkühlen abfiltriert wurde.

30 *Ausbeute*: 137 mg (50 %), weißer Feststoff (A-5) *Schmelzpunkt*: 198–199 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0,92 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz); 1,20–1,40 (m, 4H); 1,44–1,64 (m, 4H); 1,71 (br d, 2H, $J = 12,7$ Hz); 1,90 (br s, 6H); 2,12 (br t, 2H, $J = 12,7$ Hz); 2,57 (d, 2H, $J = 15,0$ Hz); 2,63 (t, 2H, $J = 4$ Hz); 2,66 (d, 2H, $J = 15,0$ Hz); 3,07 (br s, 4H); 3,89 (t,

2H, $J = 5,1$ Hz); 6,87 (dt, 1H, $J = 9,1, 2,4$ Hz); 7,15 (dd, 1H, $J = 9,9, 2,3$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $J = 8,5, 4,4$ Hz); 10,64 (s, 1H); ca. 11–12 (sehr br s, 2–3H).

5 **Beispiel A-6:**

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

10 **Stufe 1: 4-Benzyl-6'-fluor-N-(4-methoxybenzyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)**

Zu einer Lösung von 4-Benzyl-4-(4-methoxybenzylamino)cyclohexanon (Ketobaustein 4) (760 mg, 2,35 mmol) und 2-(5-Fluor-1*H*-indol-3-yl)ethanol (421 mg, 2,35 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wurde unter Eis-Wasser-Kühlung
15 Trifluormethansulfonsäure (458 mg, 266 μ l, 3,05 mmol) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde noch 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit 0,5 *M* Natronlauge (24 ml) versetzt und danach bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige mit
20 Dichlormethan (3 \times 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 1,07 g (94 %), weißer Feststoff

25 *Schmelzpunkt:* 76–79 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,52 (d, 2H, $J = 13$ Hz); 1,71–1,95 (m, 4H), 2,07 (dt, 2H, $J = 13,1$, und 3,3 Hz); 2,74 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz); 2,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,99 (t, 2H, $J = 5,34$ Hz); 6,81–6,97 (m, 3H); 7,06–7,41 (m, 10H), 7,96 (br s, 1H).

30 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 22,7; 30,7 (4); 44,9; 45,5; 53,6; 54,4; 55,5; 59,9, 72,5, 103,4 (d, $J = 24$ Hz); 107,4; 109,7 (d, $J = 25$ Hz); 111,5 (d, $J = 10$ Hz); 114,2 (2); 126,5; 127,7 (d, $J = 10$ Hz); 128,4 (2); 129,3 (2); 130,7 (2); 132,3; 133,3; 137,7; 141,5; 158,1 (d, $J = 233$ Hz); 159,1.

Zu einer heißen Lösung des soeben hergestellten Spiroethers (120 mg, 0,25 mmol) in Ethanol (1 ml) wurde eine Lösung von Citronensäure (96 mg, 0,5 mmol) in Ethanol (0,5 ml) gegeben. Nach der Abkühlung wurde die Lösung mit Diethylether (20 ml) versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethanol und Diethylether gewaschen und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (41 %), weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 135–141 °C

*¹H-NMR (DMSO-*d*₆):* 1,53–1,84 (m, 6H); 1,95–2,15 (m, 2H); 2,62 (q, 4H, J = 15,3 Hz); 2,55–2,65 (m, 2H); 2,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 3,97 (s, 2H); 6,86 (dt, 1H, J = 9,3, 2,5 Hz); 6,98 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,20–7,37 (m, 7H); 7,48 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 10,66 (s, 1H).

Stufe 2: 4-Benzyl-6'-fluor-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (A-6)

Eine Lösung der freien Base des 6'-Fluor-4',9'-dihydro-N-(4-methoxybenzyl)-4-benzyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin Citrats (200 mg, 0,4 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) und Methanol (20 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (40 mg) versetzt und 7 h bei 3 bar und 40 °C hydriert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch durch einen Faltenfilter filtriert, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Das Rohprodukt (186 mg) wurde durch Flashchromatographie (20 g, 21 × 2 cm) mit Methanol gereinigt.

Ausbeute: 136 mg (64 %), beigefarbener Feststoff Schmelzpunkt 198–205 °C (Zers.)

*¹H-NMR (DMSO-*d*₆):* 1,21–1,38 (m, 2H); 1,52–1,82 (m, 5H); 1,91–2,42 (m, 3H); 2,46–2,71 (m, 4H); 3,82 (t, 2H, J = 5,0 Hz); 6,78–6,89 (m, 1 H); 7,04–7,31 (m, 7H); 11,0 (s, 0,7H); 11,07 (s, 0,3H).

*¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):* 22,0; 28,0; 28,7; 29,7; 29,9 (2); 31,6; 43,5; 50,0; 50,9; 58,7; 58,8; 71,6; 71,7; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,4 (d, J = 4 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,7 (d, J = 10 Hz); 126,5 (d, J = 10 Hz); 127,7 (2); 130,6 (2C); 132,0; 132,2; 137,3; 137,9; 141,9; 156,6 (d, J = 231 Hz).

Beispiel A-7

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Polareres Diastereomer)

Der Ketobaustein 5 (742 mg, 3 mmol) und Tryptamin (481 mg, 3 mmol) wurden in MeOH (30 ml) gelöst. Die klare gelbe Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde MeOH am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 1,2-Dichlorethan (30 ml) gelöst. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure (3 ml, 40 mmol) wurde der Ansatz 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde durch DC kontrolliert. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz unter Eiskühlung mit 5N NaOH (50 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Nach Zugabe von MeOH (20 ml) fiel ein weißer Feststoff aus (630 mg), der ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren darstellte. Die beiden Diastereoisomeren konnten durch Säulenchromatographie [Kieselgel 60 (20 g); MeOH (200 ml)] getrennt werden.

Das polarere Produkt (A-7) wurde in einer Ausbeute von 355 mg (30 %) mit einem Schmelzpunkt von 186–188 °C erhalten.

¹³C-NMR (101 MHz; DMSO-d₆) δ ppm: 16,1; 22,8; 25,2; 30,4; 32,1; 34,3; 38,6; 46,0; 51,4; 59,4; 106,6; 110,8; 113,0; 113,2; 114,4; 114,6; 117,2; 117,9; 120,0; 123,7; 126,9; 129,5; 129,6; 135,4; 141,3; 141,4; 161,3; 163,7.

Das unpolare Produkt wurde in einer Ausbeute von 110 mg (9 %) mit einem Schmelzpunkt von 277–281 °C erhalten.

¹³C-NMR (101 MHz; DMSO-d₆) δ ppm: 15,4; 22,8; 26,3; 30,4; 31,2; 34,3; 38,5; 46,3; 51,0; 56,5; 106,4; 111,0; 112,9; 113,1; 113,3; 113,5; 117,2; 117,9; 120,0; 122,7; 127,0; 129,0; 129,1; 135,6; 141,9; 144,1; 160,8; 163,2.

30

Beispiel A-8

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Unpolareres Diastereomer)

Bei Beispiel A-8 handelt es sich um das im Beispiel A-7 erhaltene unpolarere Diastereomer.

5 **Beispiel A-9**

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

Der Ketobaustein 5 (495 mg; 2 mmol) und Tryptophol (322 mg; 2 mmol) wurden in trockenem Dichlormethan (20 ml) gelöst. Bei einer Temperatur von 0 °C wurde Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (465 µl, 2,4 mmol) zugegeben. Die rotbraune Suspension wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz unter Eiskühlung mit 5N NaOH (50 ml) versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Durch Zugabe von MeOH (20 ml) fiel ein weißer Feststoff aus, der eins von zwei möglichen Diastereoisomeren enthielt. Die Mutterlauge enthielt keinen Spiroether mehr.

20 A-9 wurde so in einer Ausbeute von 240 mg (31 %) mit einem Schmelzpunkt von 270–274 °C erhalten.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,64–1,78 (m, 6H), 2,09 (d, J = 13,81 Hz, 2H), 2,22–2,40 (m, 2H), 2,66 (t, J = 5,40 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,83 Hz, 4H), 3,87 (dd, J = 12,39 Hz, 2H), 6,93–6,98 (m, 1H), 7,01–7,09 (m, 1H), 7,12–7,23 (m, 3H), 7,33–7,40 (m, 2 H), 7,42–7,50 (m, 1H), 10,88 (s, 1H)

Beispiel A-10

30 **1-(4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-3',4'-dihydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (Polareres Diastereomer)**

Zimtsäurechlorid (371 mg, 2,23 mmol) wurde unter Argon in abs. Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und bei Raumtemperatur mit der freien Base des polareren Spiroamin A-7 (290 mg, 0,744 mmol), gelöst in abs. Tetrahydrofuran (15 ml), innerhalb von 20

min versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1,5 h wurde die trübe Reaktionslösung mit Wasser (10 ml) verdünnt, unter Eiskühlung mit 1N Natronlauge (10 ml) versetzt und 2 h gerührt. Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt. Dabei fiel ein Feststoff aus, der durch Filtration abgetrennt und mit Wasser (3 × 5 ml) gewaschen wurde. Es wurde ein Rohprodukt (350 mg) isoliert, das chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat (600 ml)]. Das polarere Amid A-9 wurde so in einer Ausbeute von 192 mg (50 %) mit einem Schmelzpunkt von 120–126 °C erhalten .

¹³C-NMR (101 MHz; DMSO-D₆) δ ppm: 22,5; 29,2; 32,6; 37,8; 41,2; 59,4; 60,4; 105,3; 111,0; 113,0; 113,2; 114,4; 114,7; 117,3; 118,3; 120,4; 123,0; 123,7; 126,5; 127,8; 128,7; 129,3; 135,1; 135,4; 139,4; 139,6; 139,7; 140,4; 161,1; 163,5; 170,2.

Beispiel A-11

4-(Azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(thiophen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

Der Ketonbaustein 6 (706 mg, 3 mmol) wurde zusammen mit 5-Fluortryptophol (537 mg, 3 mmol) in Dichlormethan (50 ml) vorgelegt. Anschließend erfolgte unter Eiskühlung die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester (0,64 ml, 3,3 mmol), gelöst in Dichlormethan (2 ml). Der Ansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 ml) und 2N NaOH (10 ml) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Zur weiteren Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde die organische Phase abgetrennt und die verbliebene wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 x 20 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand (1,2 g) wurde säulenchromatographisch gereinigt [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat (500 ml)]. Das unpolarere Diastereoisomer wurde in einer Ausbeute von 166 mg (14 %) als hellgelbes Öl erhalten. Das polarere Diastereoisomer wurde in einer Ausbeute von 10 mg (< 1 %) als gelbes Öl erhalten.

Zur Herstellung des Citrates wurde der soeben erhaltene unpolarere Spiroether (160 mg, 0,4 mmol) in heißem Isopropanol (40 ml) gelöst und mit einer ebenfalls heißen,

isopropanolischen Citronensäure-Lösung (80 mg, 0,4 mmol in 3 ml) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung 16 h im Kühlschrank gelagert. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt. Das gewünschte Citrat wurde so in einer Ausbeute von 193 mg (78 %) als weißer Feststoff (*Schmelzpunkt*: 174–176 °C) erhalten.

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 14,9, 22,0, 28,5, 30,2, 38,9, 42,8, 46,5, 56,8, 58,8, 71,5, 72,3, 102,3, 102,5, 105,5, 108,2, 108,5, 111,9, 112,0, 123,8, 124,3, 126,5, 126,7, 132,4, 141,6, 145,5, 155,6, 157,9, 171,2, 174,8.

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Messung der ORL1-Bindung

Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptorbindungsassay mit ³H-Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ³H-Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 µg Membranprotein je 200 µl Ansatz in 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂ und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei RT und anschließende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als nanomolarer K_i-Wert in oder % Inhibition bei c=1 µM angegeben.

Messung der µ-Bindung

Die Rezeptoraffinität zum humanen µ-Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten spirocyclischen Cyclohexan-Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 µg Protein pro 250 µl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen µ-Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart



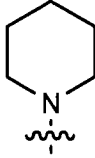
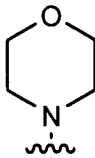
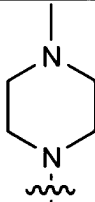
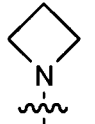
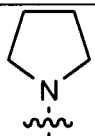
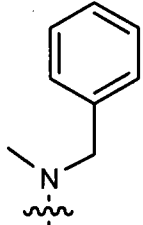
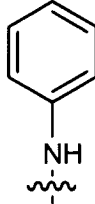
von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [³H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 µl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer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

In einigen Fällen wurde auf die Bestimmung des Ki-Wertes verzichtet und nur die Hemmung bei einer Testkonzentration von 1 µM bestimmt.

Vergleichsuntersuchungen

Es wurden jeweils Verbindungen miteinander verglichen, die den gleichen Grundkörper aufwiesen und sich nur in den Resten R¹ und R² unterscheiden. Aufgrund der hohen Affinität der Dimethyl- bzw. Monomethylverbindungen aus WO 2004043967 zum µ-Opioid-Rezeptor und zum ORL1-Rezeptor werden die Affinitäten als Ki-Wert oder als % Hemmung bei einer Testkonzentration von 1 µM angegeben. Diese Testkonzentration ist besonders niedrig und eignet sich zur Detektion von besonders affinen Verbindungen.


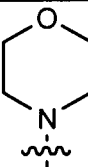
1.) R³ = Phenyl, R⁸ = F, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ = H, X = O

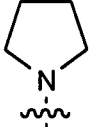
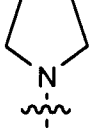
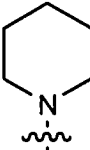
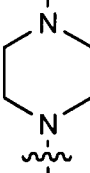
Nr.	NR ¹ R ²	% Hemmung (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) Mittel [μM]	% Hemmung (μ) [1 μM]	Ki (μ) Mittel [μM]
V-1		99	0.0032	86	0.0027
V-2		91	0.0112	100	0.0008
V-3		0		17	0.7367
V-4		2		8	
V-5		76		65	1.4100
A-1		91	0.0123	101	0.0019
A-2		56	0.3833	98	0.0018
V-6		18		39	
V-7		-8	2.9000	-16	6.9433

Die beiden Verbindungen V-1 und V-2 weisen eine sehr hohe Affinität zum μ -Opioid und zum ORL1-Rezeptor auf. Im Falle des μ -Opioid-Rezeptors liegt der K_i -Wert im niedrigen nanomolaren Bereich, im Falle des ORL1-Rezeptors im einstelligen in den niedrigen zweistelligen nanomolaren Bereich. Der Ersatz einer CH_3 -Gruppe durch einen Phenyl- oder Benzylrest führt zu Verbindungen, die nur noch eine Affinität im mikromolaren Bereich aufweisen (V-6, V-7). Im Falle des Ringschlusses zwischen den Resten R^1 und R^2 zum Piperidin-, Morpholin- oder Piperazinring geht die Affinität gleichfalls nicht verloren, sinkt jedoch auf Werte im mikromolaren Bereich. Nur im Fall des Pyrrolidins und des Azetidins bleiben die nanomolaren K_i -Werte für die μ -Opioid-Komponente erhalten. Die Verbindungen besitzen eine höhere metabolische Stabilität im Vergleich zu den Dimethyl-Verbindungen.

Wie in der oben aufgeführten Tabelle gezeigt, besitzt der N-Demethyl-Metabolit von V-1, nämlich V-2, eine ähnlich hohe Aktivität wie die Muttersubstanz V-1. Da ein aktiver Metabolit in der Arzneimittelentwicklung aufwändigen Untersuchungen unterzogen werden muss, ist die Vermeidung eines Metaboliten von Vorteil. A-1 und A-2 bilden den N-Demethyl-Metaboliten nicht. Es wurde gezeigt, dass die Umsatzraten von A-1 und A-2 im Vergleich zu V-1 an Lebermikrosomen geduziert ist. Überraschenderweise zeigen A-1 und A-2 gerade an humanen Lebermikrosomen im Vergleich zu Lebermikrosomen der Maus besonders geringe Umsatzraten.

2.) $\text{R}^3 = \text{Phenyl}$, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , $\text{R}^{10} = \text{H}$, $\text{X} = \text{O}$


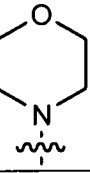
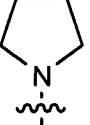
Nr.	$\text{NR}^1 \text{R}^2$	% Hemmung (ORL1) [1 μM]	K_i (ORL1) Mittel [μM]	% Hemmung (μ) [1 μM]	K_i (μ) Mittel [μM]
V-8		98	0.0002	96	0.0012
V-9		5		-3	

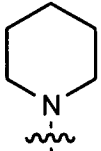
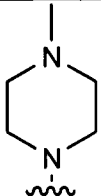
A-3	 (unpolareres Diastereomer)	95	0.0035	94	0.0011
A-4	 (polareres Diastereomer)	61	0.11	100	0.0098
V-10		-2		43	
V-11		-12		2	

Nur die Verbindung A-3, worin NR^1R^2 für Pyrrolidin steht, weist eine mit V-8 vergleichbare Affinität zum μ bzw zum ORL1-Rezeptor auf. Die übrigen Variationen an R^1 und R^2 führten zu Verschlechterungen der Affinitäten.

5

3.) $R^3 = n\text{-Butyl}$, $R^8 = F$, $R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = H$, $X = O$

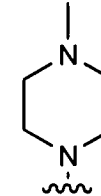
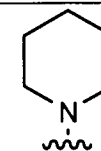
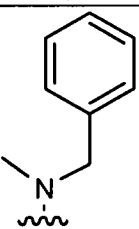
Nr.	NR^1R^2	% Hemmung (ORL1) [1 μM] oder K_i (ORL1) Mittel [μM]	% Hemmung (μ) [1 μM] oder K_i (μ) Mittel [μM]
V-12		0.0016 μM	0.0009 μM
V-13		6	39
A-5		47	94

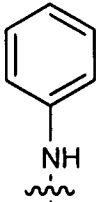
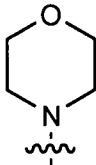
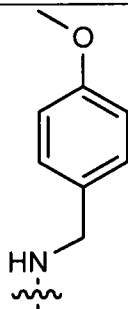
V-14		9	42
V-15		8	34

Auch in der unter 3.) aufgeführten Reihe weist neben der Verbindung V-12 ($NR^1R^2 =$ Dimethylamin) nur die Verbindung A-5 die eine sehr hohe Affinität zum μ -Opioid-Rezeptor auf.

5

4.) $R^3 = \text{Benzyl}$, $R^8 = \text{F}$, $R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = \text{H}$, $X = \text{O}$

Nr.	NR^1R^2	% Hemmung (ORL1) [1 μM]	% Hemmung (μ) [1 μM] oder K_i (μ) [μM]
A-6	NH_2	27	90
V-16 1		11	38
V-17		5	39
V-18		10	26

V-19		8	-2
V-20		-3	7
V-21		49	1,2 μM

In der unter 4.) aufgeführten Vergleichsreihe wird gezeigt, dass auch R^1 und $R^2 = \text{H}$ im Vergleich zu verschiedensten anderen Substitutionsmöglichkeiten zu sehr aktiven Verbindungen führen. Auch für diese Verbindungen gilt, dass sie Vorteile bezüglich

5 Metabolismus besitzen.

Für die folgenden Beispiele wurden ebenfalls sehr gute Affinitäten zum μ - bzw. ORL1-Rezeptor festgestellt:

Nr.	K_i (ORL1) [μM]	K_i (μ) [μM]
A-8	0,0008	0,0009
A-9	0,0048	0,0020
A-11	0,0066	0,0048

Vergleichsuntersuchungen zur metabolischen Stabilität

Die metabolische Stabilität der Beispiolverbindungen A-1 und A-2 wurde mit der Stabilität der Verbindung V-1 verglichen

5 Hierfür wurden die Substanzen in-vitro mit Lebermikrosomen (Maus, Mensch) inkubiert und ihre metabolische Stabilität wurde verglichen.

Methoden:

10 Für die Mikrosomeninkubationen wurden Stammlösungen von A-1, A-2 und V-1 zu 10 mmol/l in DMSO angesetzt, diese wurden mit Inkubationspuffer auf 10 µmol/l verdünnt. Dem Inkubationspuffer (100 mmol/l Kaliumphosphat, pH 7.4) waren 4% BSA (Rinderserumalbumin) zugesetzt worden, um die Stabilität der Substanzen in Lösung zu verbessern und unspezifische Verluste durch Adsorptionseffekte zu verhindern. Die Mikrosomen (Maus und Mensch) wurden erst kurz vor dem Versuch
15 aufgetaut und mit Inkubationspuffer auf 3 nmol/ml P450 verdünnt. Die Co-Faktorlösung (10 mmol/l NADP, 10 mmol/l Glukose-6-Phosphat) wurde in Inkubationspuffer angesetzt und 5 min bei 37°C vorinkubiert.

20 Die Inkubationsansätze fassten 250 µl: 150 µl Inkubationspuffer + 25 µl 10 µmol/l Substratlösung + 25 µl Mikrosomenverdünnung (3 nmol P450/mL), gestartet wurde die enzymatische Reaktion durch die Zugabe von 50 µl Co-Faktorlösung. Die Inkubationszeiten betragen 0,5, 10 und 15 min. bei 37°C. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von 50 µl Acetonitril abgestoppt.

25 Neben den zu untersuchenden Substanzen wurde als Positivkontrolle Verapamil mit inkubiert, um die metabolische Aktivität der eingesetzten Mikrosomen sicherzustellen.

30 Anschließend wurden 50 µl der Inkubationsansätze mit 25 µl Ammoniak alkalisiert und mit 500 µl Methyl-tert.-Butylether extrahiert. Die organische Phase wurde unter Stickstoff eingedampft und in 400 µl 50% Acetonitril/Tetrahydrofuran ():1, v/v), 50% Wasser mit 0.1% Ameisensäure aufgenommen.

Die Substanzen wurden mittels einer sensitiven und spezifischen LC-MS/MS Methode quantifiziert. Kalibrationsproben (0.1-1 µmol/L) wurden für die einzelnen Analyten in Inkubationspuffer + 4% Rinderserumalbumin angesetzt und mit den Inkubationsproben extrahiert.

5

Ergebnis:

Die metabolische Umsatzrate von A-2 mit Mikrosomen der Maus ist gegenüber der des V-1 um 22% verringert; mit humanen Mikrosomen geht die Umsatzrate auf rund 30% der des V-1 zurück. Für A-1 war mit humanen Mikrosomen kein Umsatz festzustellen, wobei die Positivkontrolle Verapamil unter denselben Bedingungen adequat umgesetzt wurde. Mit Mikrosomen der Maus geht die Rate von A-1 auf weniger als 10 % der Umsatzrate von V1 zurück.

10

Substrat [1 µmol/l]	Umsatzrate humane Mikrosomen (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]	Umsatzrate Mikrosomen der Maus (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]
V1	0.0300	0.0255
A2	0.0105	0.0200
A1	kein Umsatz feststellbar	0.0009

15

Schlussfolgerung:

Die Geschwindigkeit der NADP-abhängigen mikrosomalen Biotransformation wird bei den erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber einer methylierten Aminogruppe verringert. Das Ausmaß dieser Verringerung ist speziesabhängig und ist mit humanen Mikrosomen stärker zu beobachten als mit Mikrosomen der Maus. Außerdem nimmt auch die Ringstruktur selbst (Vierring/Fünfring) Einfluss auf die Umsatzrate.

20

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats

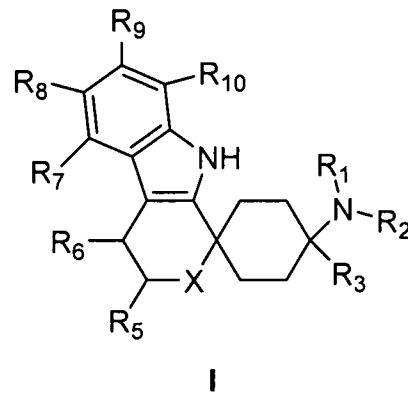
25

38 g eines der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate, hier Beispiel 3, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und

anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



5

, worin

10 R^1 und R^2 gemeinsam einen Ring bilden und für $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ stehen

oder

15 R^1 und R^2 H bedeuten;

20 R^3 für C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C_{1-3} -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

25 R^5 für $=\text{O}$; H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; COOR^{13} , CONR^{13} , OR^{13} ; C_{3-8} -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

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

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

R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für

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

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

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

Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;

oder R^{14} und R^{15} zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$ oder
5 $(CH_2)_{3-6}$ bilden,

wobei R^{16} H; C_{1-5} -Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

10 X für O, S, SO, SO_2 oder NR^{17} steht;

R^{17} für H; C_{1-5} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR^{12} oder SO_2R^{12} ,

15 wobei R^{12} H; C_{1-5} -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkyl gebundenes Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder
20 Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR^{13} ; $NR^{14}R^{15}$ bedeutet;

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

2. Spirocyclische Cyclohexanderivate gemäß Anspruch 1,

30 wobei „Alkyl substituiert“ oder „Cycloalkyl substituiert“ Alkyl oder Cycloalkyl substituiert mit F, Cl, Br, I, CN, CH_3 , C_2H_5 , NH_2 , NO_2 , SH, CF_3 , OH, OCH_3 , OC_2H_5 oder $N(CH_3)_2$ bedeutet und

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

5 3. Spirocyclische Cyclohexanderivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin R¹ und R² gemeinsam einen Ring bilden und für -CH₂CH₂CH₂- oder -CH₂CH₂CH₂CH₂- stehen.

10 4. Spirocyclische Cyclohexanderivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R³ für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder am Ring ein- oder mehrfach substituiert; C₁₋₅-Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C₄₋₆-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, 1,2,4 Triazolyl oder Benzimidazolyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

15 5. Spirocyclische Cyclohexanderivate gemäß Anspruch 4, worin R³ für Phenyl, unsubstituiert oder einfach substituiert mit F, Cl, CN, CH₃; Thienyl; Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert mit OCH₃, OH oder OC₂H₅, insbesondere mit OCH₃, steht.

20 6. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin der Rest R⁵ für H, CH₃, COOH, COOCH₃, CH₂OPhenyl, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann, oder CH₂OH steht.

25 7. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R⁶ H; Methyl, Ethyl, CF₃, Benzyl oder Phenyl bedeuten kann, wobei der Benzyl- oder Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CN, CH₃, C₂H₅, NH₂, NO₂, SH, CF₃, OH, OCH₃, OC₂H₅ oder N(CH₃)₂ substituiert sein kann .

30 8. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 3, worin R⁷ R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H; C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF₃, OH,

OCH₃, NH₂, COOH, COOCH₃, NHCH₃ Thienyl, Pyrimidinyl, Pyridyl, N(CH₃)₂ oder NO₂ bedeuten.

5 9. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin X für O steht.

10. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin X für NR¹⁷ steht.

10 11. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1 aus der Gruppe

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

15 N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (2:1)

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (4:3) (Unpolareres Diastereomer

N-{4',9'-Dihydro-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylat (1:1)

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

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

25 4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Polareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (Unpolareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (Eines von 2 möglichen Diastereomeren)

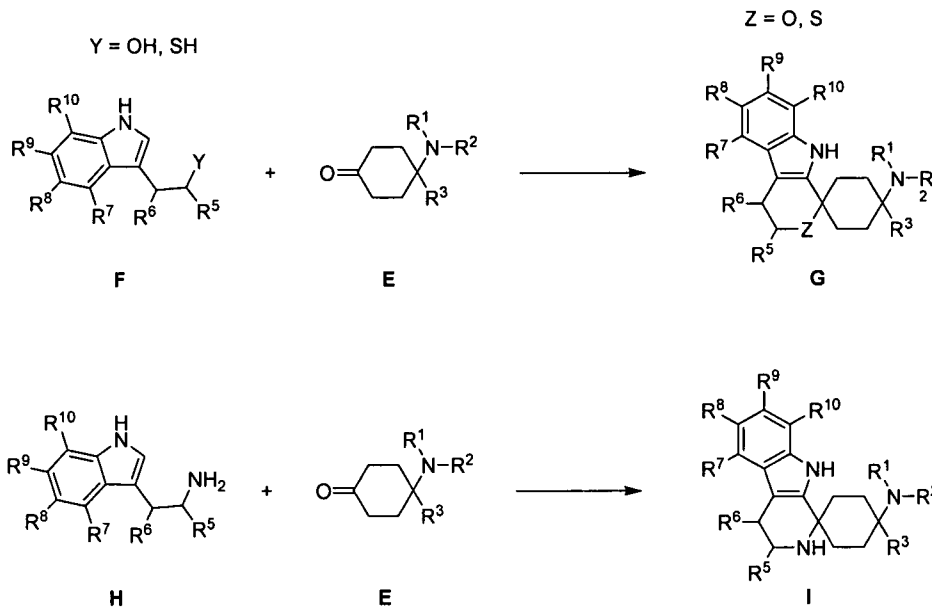
30 1-(4-(Azetidin-1-yl)-4-(3-fluorphenyl)-3',4'-dihydrospiro[cyclohexan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (Polareres Diastereomer)

4-(Azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(thiophen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cyclohexan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat (1:1) (Unpolareres Diastereomer)

5 gegebenenfalls auch als Gemisch.

12. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Edukt der allgemeinen Formel E

10



15

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

20

25

13. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X NR¹⁷ und R¹⁷ COR¹² oder SO₂R¹² bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X NH bedeutet, unter Zugabe von Base, beispielsweise Triethylamin, mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid umgesetzt wird, vorzugsweise unter Mikrowelleneinstrahlung.

5

14. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X SO oder SO₂ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X S bedeutet, mit Hilfe eines Oxidationsmittels, beispielsweise H₂O₂, oxidiert wird.

10

15. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein spirocyclisches Cyclohexan -Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

20

16. Verwendung eines spirocyclischen Cyclohexan-Derivates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

30

17. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen

kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, cardiovascularen Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, 5 Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur 10 Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/001271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D471/10 C07D495/10 C07D491/107 A61K31/407 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHS ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19 October 2006 (2006-10-19) claims page 36; compound 45 page 10, line 45 page 22, line 45	1-17
X	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application claim 1 page 7, paragraph 4	1-10, 12-17

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*8* document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search 27 Juni 2008	Date of mailing of the international search report 15/07/2008
--	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Kollmannsberger, M
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/001271

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/066183 A (GRUENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21 July 2005 (2005-07-21) claim 1 page 7, paragraph 3 -----	1-10, 12-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/001271

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006108565	A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
			EP 1868600 A1	26-12-2007
WO 2004043967	A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
			BR 0315296 A	30-08-2005
			CA 2505555 A1	27-05-2004
			CN 1735619 A	15-02-2006
			DE 10252667 A1	27-05-2004
			EP 1560835 A1	10-08-2005
			JP 2006508114 T	09-03-2006
			KR 20050074579 A	18-07-2005
			MX PA05004959 A	02-08-2005
			US 2006004034 A1	05-01-2006
			ZA 200504725 A	30-08-2006
			WO 2005066183	A
AT 390430 T	15-04-2008			
AU 2004312147 A1	21-07-2005			
CA 2550868 A1	21-07-2005			
CN 1922189 A	28-02-2007			
DE 10360792 A1	28-07-2005			
DK 1725567 T3	16-06-2008			
EP 1725567 A1	29-11-2006			
JP 2007515446 T	14-06-2007			
KR 20070014117 A	31-01-2007			
MX PA06007171 A	23-08-2006			
US 2005192333 A1	01-09-2005			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/001271

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D471/10 C07D495/10 C07D491/107 A61K31/407 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHS ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19. Oktober 2006 (2006-10-19) Ansprüche Seite 36; Verbindung 45 Seite 10, Zeile 45 Seite 22, Zeile 45	1-17
X	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27. Mai 2004 (2004-05-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Seite 7, Absatz 4	1-10, 12-17

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
27. Juni 2008	15/07/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Kollmannsberger, M
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001271

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/066183 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21. Juli 2005 (2005-07-21) Anspruch 1 Seite 7, Absatz 3	1-10, 12-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/001271

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006108565	A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
			EP 1868600 A1	26-12-2007
WO 2004043967	A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
			BR 0315296 A	30-08-2005
			CA 2505555 A1	27-05-2004
			CN 1735619 A	15-02-2006
			DE 10252667 A1	27-05-2004
			EP 1560835 A1	10-08-2005
			JP 2006508114 T	09-03-2006
			KR 20050074579 A	18-07-2005
			MX PA05004959 A	02-08-2005
			US 2006004034 A1	05-01-2006
			ZA 200504725 A	30-08-2006
			WO 2005066183	A
AT 390430 T	15-04-2008			
AU 2004312147 A1	21-07-2005			
CA 2550868 A1	21-07-2005			
CN 1922189 A	28-02-2007			
DE 10360792 A1	28-07-2005			
DK 1725567 T3	16-06-2008			
EP 1725567 A1	29-11-2006			
JP 2007515446 T	14-06-2007			
KR 20070014117 A	31-01-2007			
MX PA06007171 A	23-08-2006			
US 2005192333 A1	01-09-2005			