



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312069

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 471/20, A 61 K 31/44

Patentstyret

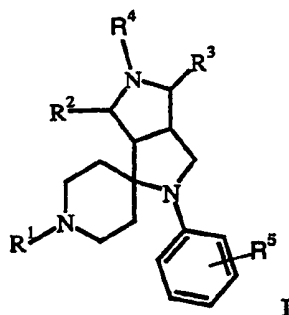
(21) Søknadsnr	19992872	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1999.06.11	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1999.06.11	(30) Prioritet	1998.06.12, EP, 98110803
(41) Alm. tilgj.	1999.12.13		1998.12.18, EP, 98124119
(45) Meddelt dato	2002.03.11		

(71) Patenthaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, CH
(72) Oppfinner	Geo Adam, Schopfheim, DE Frank Dautzenberg, Müllheim, DE Sabine Kolczewski, Lörrach, DE Stephan Röver, Inzlingen, DE Jürgen Wichmann, Steinen, DE
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Spiro(piperidin-4,1'-pyrrolo(3,4-c)pyrroler, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, og medikament inneholdende disse**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med den generelle formel

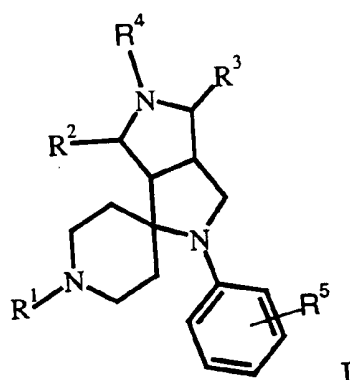


hvor

substituentene er beskrevet i søknaden og de farmasøytisk akseptable syre-addisjonssalter derav.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen er anvendelig for behandling av sykdommer relatert til orfanin FQ (OFQ) reseptoren, hvilke innbefatter psykiatriske, neurologiske og fysiologiske forstyrrelser, så som angst og stressforstyrrelser, depresjon, trauma, hukommelsestap på grunn av Alzheimer's sykdom eller andre dementia, svikt i gjenkjenning og læring, epilepsi og kramper, akutte og/eller kroniske smerte-tilstander, og symptomer ved opphør av vane-dannende druger, kontroll av vannbalanse, Na⁺-utskillelse, arterielle blodtrykksforstyrrelser og metabolske forstyrrelser så som fedme.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser med den generelle formel



hvor

R^1 er C_{5-12} -cykloalkyl, eventuelt substituert med lavere alkyl; dekahydro-naftalen-1-yl; dekahydro-naftalen-2-yl; indan-1-yl eller indan-2-yl, eventuelt substituert med lavere alkyl; dekahydro-azulen-2-yl; bicyklo[6.2.0]dek-9-yl; acenaften-1-yl; bicyklo[3.3.1]non-9-yl; 2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl; 2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl; oktahydro-inden-2-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl; naftalen-lavere alkyl-1-yl; naftalen-lavere alkyl-2-yl; acenaften-1-yl; og 5-isopropyl-2-metyl-bicyklo[3.1.0]heks-3-yl;

R^2 , R^3 er hydrogen; hydroksy; lavere alkyl; =O; eller fenyl, eventuelt substituert med lavere alkyl, halogen eller alkoksy;

R^4 er hydrogen; lavere alkyl; $-(CH_2)_nCH(OH)CF_3$; $-(CH_2)_nC_{3-6}$ -cykloalkyl; fenyl; benzyl; tetrahydrofuran-3-yl; $-(CH_2)_nOCH_2C_6H_5$; $-(CH_2)_nmorfolinyl$; 3-metyl-oksetan-3-yl-metyl; $-(CH_2)_nCH_2OH$; $S(O)_2$ -lavere alkyl; $-C(O)$ -lavere alkyl; $-C(O)CF_3$; $-C(O)(CH_2)_nOCH_3$; $-(CH_2)_nC(O)N(lavere\ alkyl)_2$; $-S(O)_2heteroaryl$; $-C(O)heteroaryl$; $-S(O)_2-fenyl$; $-S(O)_2-N(lavere\ alkyl)_2$; $-C(O)-C_{3-6}$ -cykloalkyl; $-C(O)O-fenyl$; eller $-C(O)O-lavere\ alkyl$; hvori heteroaryl er valgt blant tionyl, pyridyl eller furyl,

R^5 er hydrogen; halogen; lavere alkyl; trifluormetyl eller lavere alkoksy;

n er 0 til 3;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Forbindelsene med formel I og deres salter er karakterisert ved verdifulle terapeutiske egenskaper. Det har overraskende blitt funnet at forbindelsene ifølge
5 den foreliggende oppfinnelse er agonister og/eller antagonister for orfanin FQ (OFQ) reseptoren. Følgelig er de anvendelige ved behandling av psykiatriske, neurologiske og fysiologiske sykdommer, spesielt, men ikke begrenset til, lindring av symptomer ved angst- og stressforstyrrelser, depresjon, trauma, hukommelses-
tap på grunn av Alzheimer's sykdom eller demens, svikt i kognisjon og læring,
10 epilepsi og kramper, akutte og/eller kroniske smertetilstander, symptomer ved stopp av tilvenningslegemidler, kontroll av vannbalanse, Na⁺-utskillelse, arterielle blodtrykksforstyrrelser og metabolske forstyrrelser så som overvekt.

I de følgende henvisninger er disse indikasjoner beskrevet:

- Nociceptin/orfanin FQ og den opioidreseptorlignende ORL1-reseptor, Eur. J. Pharmacol., 340: 1-15, 1997;

- Orfanopiodreseptoren og dens endogene ligande nociceptin/orfanin FQ, Trends Pharmacol. Sci., 18:293-300, 1997;

- Orfanin FQ er et funksjonelt anti-opioidpeptid, Neuroscience, 75:333-337, 1996;

20 - Orfanin FQ/nociceptin-mangel ved antinociceptive, hyperalgetiske eller allodyniske effekter ved akutte termale eller mekaniske tester etter intracerebro-ventrikulær eller intratekal administrering til mus eller rotter, Eur. J. pain, 2: 267-280, 1998;

25 - Orfanin FQ virker som et anksiolitikum for å svekke adferdsreaksjoner på stress, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 94: 14854-14858, 1997;

- Orfanin FQ, en agonist av orfanopiodreseptoren ORL1, stimulerer føring hos rotter, Neuroreport, 8: 369-371, 1996;

- Lettelse av langtidspotensiering og hukommelse hos mus som mangler nociceptinreseptorer, Nature, 394, 577-581, 1998;

30 - Fordeling av nociceptin/orfanin FQ-reseptortranskript i menneskers sentralnervesystem og immunceller, J. Neuroimmuno. 81: 184-192, 1998.

OFQ, et heptadekapeptid, er blitt isolert fra rottehjerne og er en naturlig ligande til en G-proteinkoblet reseptor (OFQ-R), funnet i høye nivåer i hjernevev. OFQ viser agonistaktivitet ved OFQ-R både in vitro og in vivo.

Julius (Nature 377, 476 (1995)) omtaler oppdagelsen av OFQ og bemerker at dette peptid deler den høyeste sekvenshomologi med dynorfin A, en etablert endogen ligande for opioidreseptorer. OFQ inhiberer adenylatcyklase i CHO(LC 132⁺) celler i kultur og induserer hyperalgesi ved intra-cerebroventrikulær administrering til mus. Resultatmønsteret viser at dette heptadekapeptid er en endogen agonist for LC 132-reseptoren, og den synes å ha pro-nociceptive egenskaper. Det er blitt beskrevet at ved injeksjon intra-cerebroventrikulært i mus, nedsetter OFQ lokomotiv aktivitet og induserer hyperalgesi, og det er blitt sluttet at OFQ kan virke som en hjerne-neurotransmitter for å modulere nociceptiv og lokomotiv adferd.

Gjenstander for den foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formel I og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, racemiske blandinger og deres tilsvarende enantiomere, fremstilling av de ovenfor nevnte forbindelser, medikamenter som inneholder dem og deres fremstilling, samt anvendelsen av de ovenfor nevnte forbindelser til fremstilling av et medikament for kontroll eller forebygging av sykdommer, spesielt sykdommer og forstyrrelser av den ovenfor omtalte type, eller ved fremstilling av tilsvarende medikamenter.

De følgende definisjoner av de generelle betegnelser som brukes i den foreliggende oppfinnelse, gjelder uavhengig av om de aktuelle betegnelser står alene eller i kombinasjon, så som lavere alkyl eller lavere alkoksy.

Slik det her brukes, angir betegnelsen "lavere alkyl" en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer, for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, i-butyl, 2-butyl, t-butyl og lignende. Foretrukne lavere alkylgrupper er grupper med 1 til 4 karbonatomer.

Betegnelsen "cykloalkyl" angir en mettet karbocyklisk gruppe inneholdende fra 5 til 12 karbonatomer, foretrukket er cykloheksyl, cyklooktyl, cyklononyl og cyklodecyl.

Betegnelsen "halogen" angir klor, jod, fluor og brom.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" omfatter salter med uorganiske og organiske syrer som er velkjent på området for farmasøytiske formål, slik som saltsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, maur-syre, fumarsyre, maleinsyre, eddiksyre, ravsyre, vinsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

Foretrukne forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse, er slike med formel I hvori R¹ er C₅₋₁₂-cykloalkyl, eventuelt substituert med lavere alkyl, for eksempel de følgende forbindelser:

- (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-
5 4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-
4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;
- (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-
4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- 10 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-butyl-2'-fenyl-heksahydro-
15 spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,4'SR,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- 20 (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-
4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-
25 4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;
- (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;
- 30 (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
- (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aS,6'aR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aR,6'aS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

5 (3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-(2-hydroksy-etyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-2-[1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-N,N-dimetyl-acetamid;

10 (3'aRS,6'aRS)-[1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-3-yl-metanon;

(3'aRS,6'aSR)-2'-(3-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;

(3'aS,6'aR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

15 (3'aS,6'aR)-1-cyklodecyl-2'-(2-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

20 (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-(1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon;

(3'aRS,6'aSR)-(1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon;

25 (3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-tiofen-2-yl-metanon.

Ytterligere foretrukket er forbindelser med formel I, hvori R¹ er dekahydro-natalen-2-yl.

Eksempler på slike forbindelser er

30 blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-deka-hydronaftalen-2-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-deka-hydronaftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol]-4',6'-dion;

blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1-[2RS,4aSR,-
5 8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol]-4',6'-dion;

blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol]-4',6'-dion; og

10 blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol].

Andre foretrukne forbindelser med formel I er for eksempel

blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-metyl-1-[(RS)-4-metyl-
15 indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aS,6'aR)-5'-etyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

20 (3'aS,6'aR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

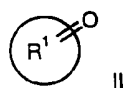
(3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-
25 metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]; og

blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol].

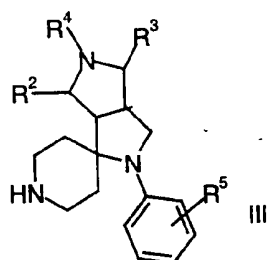
De foretrukne forbindelser med formel I og deres farmasøytisk akseptable
30 salter kan fremstilles ved kjente metoder på området, for eksempel ved fremgangsmåtene som er beskrevet nedenunder, som omfatter

a) reduktiv aminering av en forbindelse med formel



5 med en forbindelse med formel

10

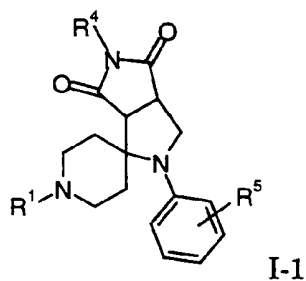


hvor R^1 - R^5 har den ovenfor angitte betydning,
eller

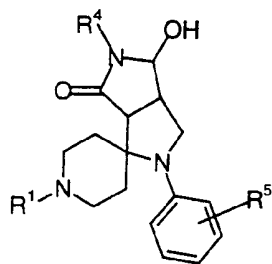
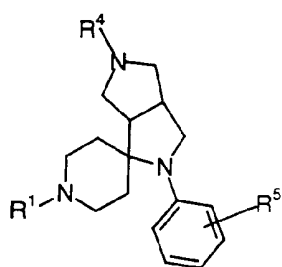
b) reduksjon av en forbindelse med formel

15

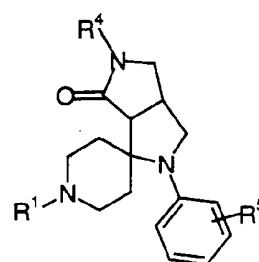
20



til en forbindelse med én av formlene



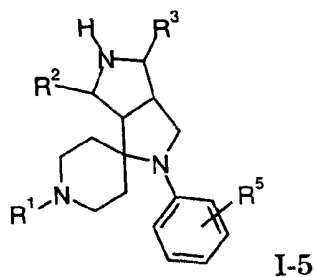
eller



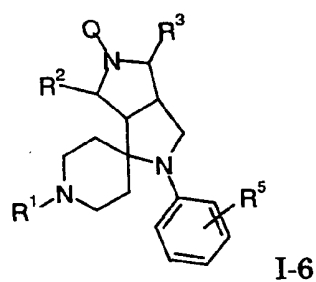
hvor R^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger,

eller

c) acylering eller sulfonylering av en forbindelse med formel



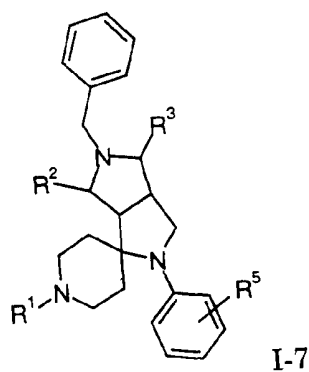
10 til en forbindelse med formel



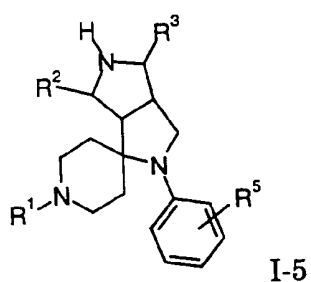
20 hvori R^1 - R^3 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger og Q er $-S(O)_2$ -lavere alkyl;
 $-C(O)$ -lavere alkyl; $-C(O)CF_3$; $-C(O)(CH_2)_nOCH_3$; $-C(O)N$ (lavere alkyl) $_2$; $-S(O)_2$ -
heteroaryl; $-C(O)$ -heteroaryl; $-S(O)_2$ -fenyl; $-C(O)-C_{3-6}$ -cykloalkyl; eller $-C(O)O$ -
lavere alkyl og n er 0 til 3,

eller

25 d) debenzylering av en forbindelse med formel

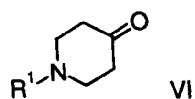


til en forbindelse med formel

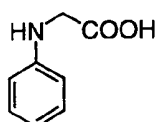


10
hvor R^1 - R^3 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger, unntatt at R^2 og R^3 ikke er =O eller hydroksy,

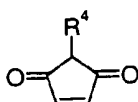
e) omsetning av et keton med formel



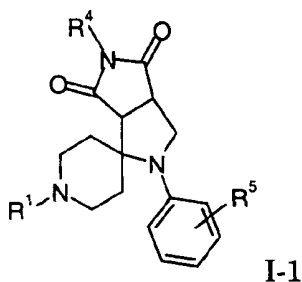
med N-fenylglycin med formel



og oppfangning av de dannede azometin-ylider med formel



30 i en forbindelse med formel



5
10 hvori substituentene har de ovenfor angitte betydninger, eller, om ønsket, omdannelse av en racemisk blanding til dens enantiomere komponenter og derved oppnå optisk rene forbindelser, og omdannelse av en forbindelse med formel I til et farmasøytisk akseptabelt syre-

15 addisjonssalt.

Ifølge fremgangsvariant a), utføres den reduktive aminering av en keto-forbindelse med formel II med et amin med formel III ved røring med et dehydratiseringsmiddel i nærvær av molekylsikter (4Å), i et inert løsningsmiddel, såsom toluen eller tetrahydrofuran (THF), ved tilbakeløpstemperatur. En alternativ

20 metode er dehydratiseringen i nærvær av en sur katalysator under fjerning av vann, for eksempel ved azeotrop fjerning av vann, eller med tetraisopropyl-ortotitanat i THF.

Det oppnådde enamin- eller imin-mellomprodukt reduseres deretter med et reduksjonsmiddel, så som metallhydrider eller hydrogen i nærvær av en hydro-

25 generingskatalysator, fortrinnsvis med natriumcyanoborhydrid i et protisk løsningsmiddel, for eksempel i en blanding av THF og etanol ved sur pH.

Eksempler på tilsvarende ketoforbindelser med formel II er de følgende:

2-indanon, bicyklo[6.2.0]dek-9-on eller C₅₋₁₂-cykloalkanon, eventuelt substituert med lavere alkyl.

30 Ifølge fremgangsmåtevariant b), reduseres en forbindelse med formel I-1 til en forbindelse med formlene I-2, I-3 og I-4. Denne fremgangsmåten utføres på vanlig måte med et reduksjonsmiddel, fortrinnsvis et metallhydrid, så som litium-aluminiumhydrid eller natriumborhydrid i et aprotisk løsningsmiddel, for eksempel i dietyleter, tetrahydrofuran eller diklormetan.

I henhold til fremgangsmåtevariant c), acyleres eller sulfonyleres en forbindelse med formel I-5 med et tilsvarende syreklorid, syreanhydrid, sulfonylklorid, karbamoylklorid eller karbonylklorid i nærvær av trietylamin i et løsningsmiddel, så som diklormetan. Denne reaksjonen utføres på vanlig måte.

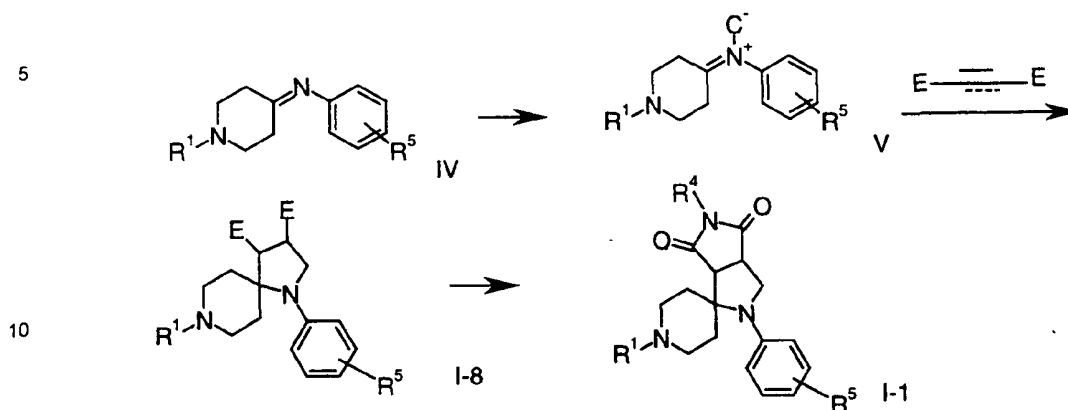
5 Fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel I-5 i henhold til fremgangsmåtevariant d), utføres på vanlig måte med katalytiske mengder av 10% Pd/C med hydrogen ved 1 atm. i metanol og iseddik, fortrinnsvis i et forhold på 10:1.

10 Fremgangsmåten ifølge variant e) utføres ved omsetning av et keton med et lite overskudd av N-fenylglycin i et inert løsningsmiddel som for eksempel toluen, ved høyere temperaturer i nærvær av en base, så som trietylamin, og oppfangning av de dannede azometin-ylider in situ med den ønskede dipolarofile forbindelse med formel I-1.

15 Racemiske blandinger kan omdannes i sine enantiomere komponenter på vanlig måte, for eksempel ved preparativ HPLC eller gjennom diastereomere salter.

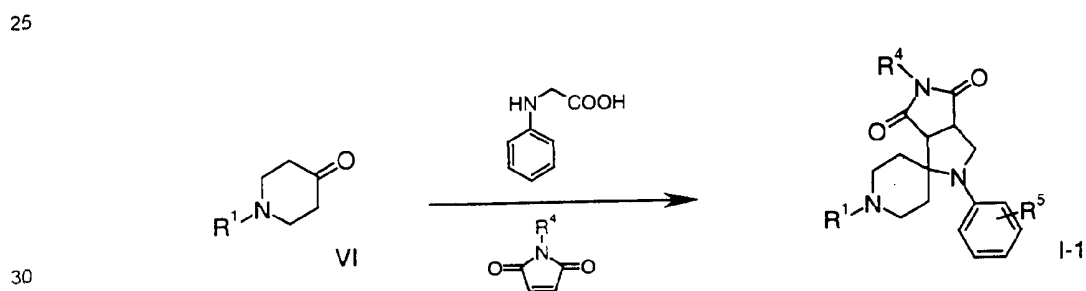
Saltdannelsen utføres ved romtemperatur ifølge metoder som er i og for seg kjente og som enhver fagmann på området er familiær med. Ikke bare salter med uorganiske syrer, men også salter med organiske syrer kommer i betraktning. 20 Hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater, citrater, acetater, maleater, suksinater, metansulfonater, p-toluensulfonater og lignende er eksempler på slike salter.

Forbindelsene med formel II, III og IV, som anvendes som utgangsmaterialer, er kjente forbindelser eller kan fremstilles ved i seg selv kjente 25 metoder.

Skjema 1

I dette skjema har R^1 , R^4 og R^5 de ovenfor angitte betydninger og E er en
 15 elektrontiltrekkende gruppe, for eksempel er E/E $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})-$.

Cykloaddisjonen med azometinylider er beskrevet i Doepp et al., Chem.
 Ber. 121, 1988, 1651-1655. Fremgangsmåten utføres ved å behandle et imin med
 ekvimolare mengder av (trimetylsilyl)metyl-trifluormetansulfonat og cesiumfluorid i
 et inert løsningsmiddel, fortrinnsvis 1,2-dimetoksyetan. Azometinylidet oppfanges
 20 in situ med en dipolarofil, for eksempel med N-metylmaleimid, dimetylmaleat eller
 dimetylacetylendikarboksylat. En annen egnet metode for å fremstille disse
 forbindelser er beskrevet i Tsuge et al., Chem. Lett., 1986, S. 973.

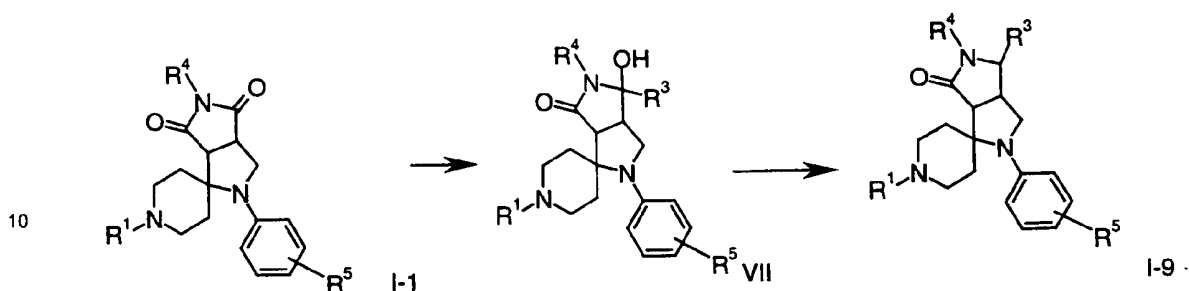
Skjema 2

Denne fremgangsmåten utføres ved å omsette et keton med formel VI med
 et lite overskudd av N-fenylglycin i et inert løsningsmiddel, så som toluen, ved

høyere temperaturer i nærvær av en base, så som trietylamin, og oppfangning av de dannede yliden in situ med den ønskede dipolarofil.

Skjema 3

5



Skjema 3 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I-9, hvori en forbindelse med formel I-1 behandles med et Grignard-reagens (R^3MgCl eller R^3MgBr) i et inert løsningsmiddel, så som dietyleter eller tetrahydrofuran. Den resulterende forbindelse med formel VII reduseres deretter med natriumcyanoborhydrid i en løsning av metanol og trifluoreddiksyre.

Som tidligere nevnt, har forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk anvendelige syreaddisjonssalter verdifulle farmakodynamiske egenskaper. Det har blitt funnet at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er agonister og/eller antagonister for OFQ-reseptoren og har effekter i dyremodeller for psykiatriske, neurologiske og fysiologiske forstyrrelser, så som angst, stress-tilstander, depresjon, trauma, hukommelsestap på grunn av Alzheimer's sykdom eller andre dementia, svikt i gjenkjennelse og læring, epilepsi og kramper, akutte og/eller kroniske smertetilstander, symptomer ved tilbaketrekning av tilvenningsdruger, kontroll av vannbalanse, Na^+ -utskillelse, arterielle blodtrykksforstyrrelser og metabolske forstyrrelser så som overvekt.

Forbindelsene ble testet på farmakologisk aktivitet ifølge metodene som er gitt i det følgende:

Metoder for OFQ-R-bindingsmåling

Cellekultur

HEK-293-celler tilpasset for suspensjonsvekst (293s) ble dyrket i HL-medium pluss 2% FBS. Cellene ble transfektert med rotte-OFQ-reseptor-cDNA (LC132), FEBS Lett., 347, 284-288, 1994, klonet i ekspresjonsvektoren pCEP4 (Invitrogen, SanDiego, CA, USA) ved bruk av lipofektin (Life Technologies, Bethesda, MD, USA). Transfektete celler ble selektert i nærvær av hygromycin (1000 U/ml) (Calbiochem, SanDiego, CA, USA). Sammenslåtte resistente celler ble testet på OFQ-R-ekspresjon ved binding av [³H]-OFQ (Amersham PLC, Buckinghamshire, England). Disse celler (293s-OFQ-R) ble ekspandert for kultur i stor skala og membranpreparering.

Membranpreparering

293s-OFQ-R-celler ble høstet ved sentrifugering, vasket tre ganger med fosfatbufret saltvann (PBS) før gjenoppslemming i buffer A (50 mM Tris-HCl, pH 7,8, 5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA) og oppripping med en vevshomogenisator (30 sekunder, innstilling 4, Pt 20, Kinematica, Kriens-Lucern, Sveits). En total membranfraksjon ble oppnådd ved sentrifugering ved 49.000 x g ved 4°C. Denne fremgangsmåte ble gjentatt to ganger, og klumpen ble gjenoppslemmet i buffer A. Alkvoter ble lagret ved -70°C, og proteinkonsentrasjoner ble bestemt ved bruk av BCATM Protein Assay Reagent (Pierce, Rockford, IL) ved å følge fabrikantens anbefalinger.

Bindingsmålinger

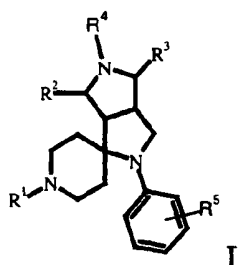
[³H]-OFQ-konkurransestudier ble utført med 77 µg membranprotein i et sluttmålevolum av 0,5 ml buffer A pluss 0,1% BSA og 0,01% bacitracin (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Tyskland) i 1 time ved romtemperatur. 50 nM ikke-markert OFQ ble brukt til å definere den ikke-spesifikke binding. Målingene ble avsluttet ved filtrering gjennom Whatman GF/C-filtre (Unifilter-96, Canberra Packard S.A., Zurich, Sveits) forbehandlet med 0,3% polyetylenimin (Sigma, St. Louis, MO, USA) og 0,1% BSA (Sigma) i 1 time. Filterne ble vasket 6 ganger med 1 ml iskald 50 mM Tris-HCl pH 7,5. Den bibeholdte radioaktivitet ble tellet på en

Packard Top-Count mikroplatescintillasjonsteller etter tilsetning av 40 μ l Microscint 40 (Canberra Packard). Virkningen av forbindelsene ble bestemt ved å bruke 6 konsentrasjoner in triplo, og bestemt to ganger. IC_{50} -verdier ble bestemt ved kurvetilpasning, og disse verdier ble overført i K_i -verdier ved metoden til

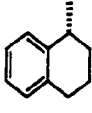
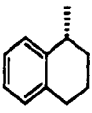
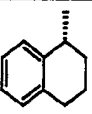
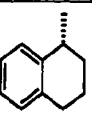
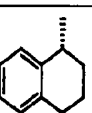
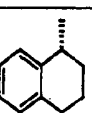
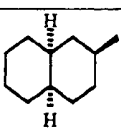
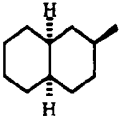
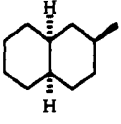
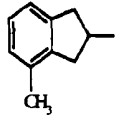
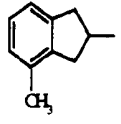
- 5 Cheng og Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22, 3099, 1973.

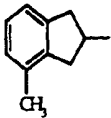
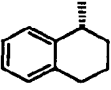
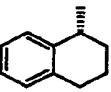
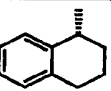
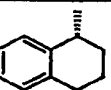
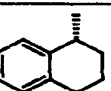
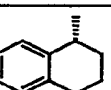
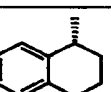
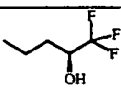
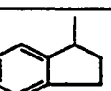
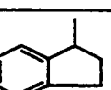
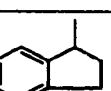
Affiniteten til OFQ-reseptoren, angitt som pK_i , er i området 7,5 til 10,0.

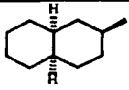
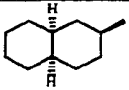
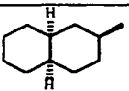
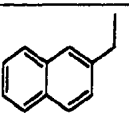
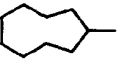
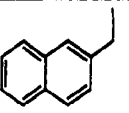
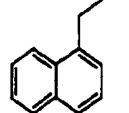
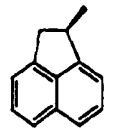
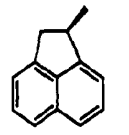
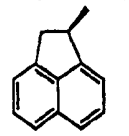
Fremstillingen av de følgende forbindelser er beskrevet i eksemplene 1-166:

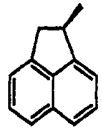
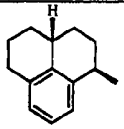
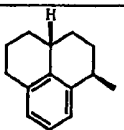
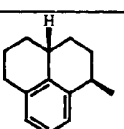
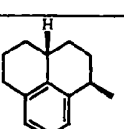
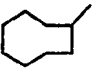
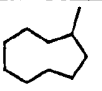
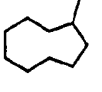
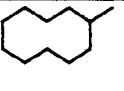


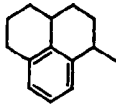
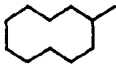
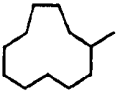
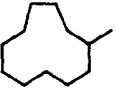
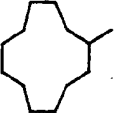
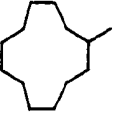
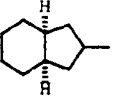
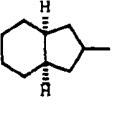
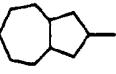
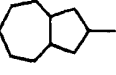
Example	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1		=O	=O	CH ₃	H
2		=O	=O	H	H
3		=O	=O	CH ₃	H
4		=O	=O	H	H

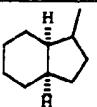
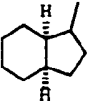
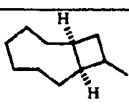
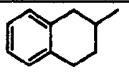
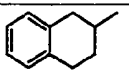
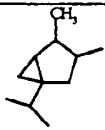
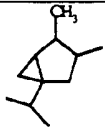
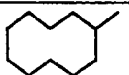
5		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
6		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
7		=O	=O	CH ₃	H
8		=O	=O	CH ₃	H
9		=O	=O	H	H
10		=O	=O	H	H
11		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
12		=O	=O	CH ₃	H
13		=O	=O	H	H
14		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
15		H ₂	H ₂	CH ₃	H

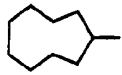
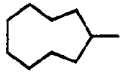
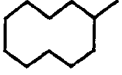
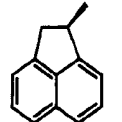
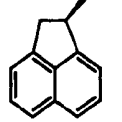
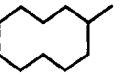
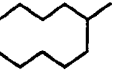
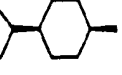
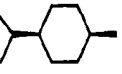
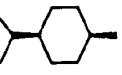
16		H ₂	H ₂	H	H
17		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
18		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
19		H ₂	H ₂	CH ₃	H
20		H ₂	H ₂	CH ₃	H
21		H ₂	H ₂	H	H
22		H ₂	H ₂	H	H
23		H ₂	H ₂		H
24		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
25		H ₂	H ₂	CH ₃	H
26		H ₂	H ₂	CH ₃	H

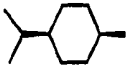
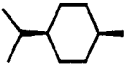
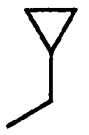
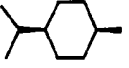
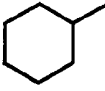
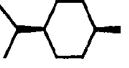
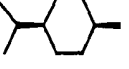
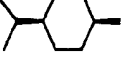
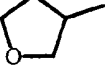
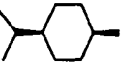
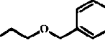
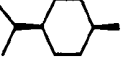
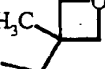
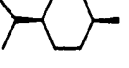
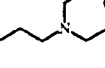
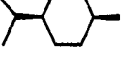
27		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
28		H ₂	H ₂	CH ₃	H
29		H ₂	H ₂	H	H
30		=O	=O	H	H
31		H ₂	H ₂	CH ₃	H
32		H ₂	H ₂	H	H
33		H ₂	H ₂	H	H
34		=O	=O	CH ₃	H
35		=O	=O	CH ₃	H
36		H ₂	H ₂	CH ₃	H

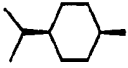
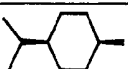
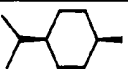
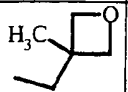
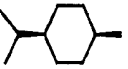
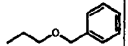
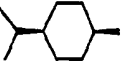
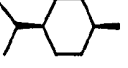
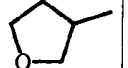
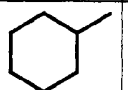
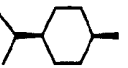
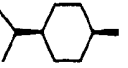
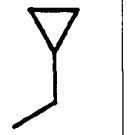
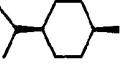
37		H ₂	H ₂	CH ₃	H
38		=O	=O	CH ₃	H
39		=O	=O	CH ₃	H
40		H ₂	H ₂	CH ₃	H
41		H ₂	H ₂	CH ₃	H
42		=O	=O	CH ₃	H
43		=O	=O	CH ₃	H
44		H ₂	H ₂	CH ₃	H
45		=O	=O	CH ₃	H
46		H ₂	H ₂	CH ₃	H
47		=O	=O	CH ₃	H

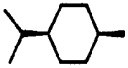
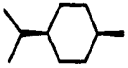
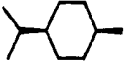
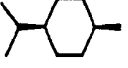
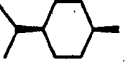
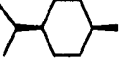
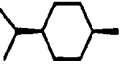
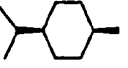
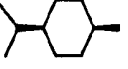
48		H ₂	H ₂	CH ₃	H
49		H ₂	H ₂	CH ₃	H
50		=O	=O	CH ₃	H
51		H ₂	H ₂	CH ₃	H
52		H ₂	H ₂	CH ₃	H
53		=O	=O	CH ₃	H
54		H ₂	H ₂	CH ₃	H
55		=O	=O	CH ₃	H
56		H ₂	H ₂	CH ₃	H
57		=O	=O	CH ₃	H
58		H ₂	H ₂	CH ₃	H

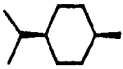
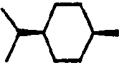
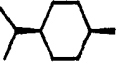
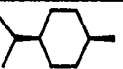
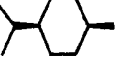
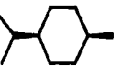
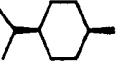
59		=O	=O	CH ₃	H
60		H ₂	H ₂	CH ₃	H
61		=O	=O	CH ₃	H
62		H ₂	H ₂	CH ₃	H
63		H ₂	H ₂	CH ₃	H
64		=O	=O	CH ₃	H
65		H ₂	H ₂	CH ₃	H
66		=O	=O	CH ₃	H
67		H ₂	H ₂	CH ₃	H
68		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
69		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H

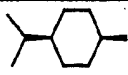
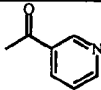
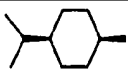
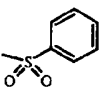
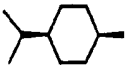
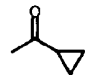
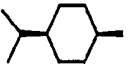
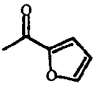
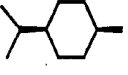
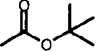
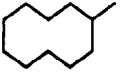
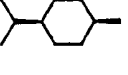
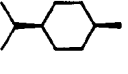
70		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
71		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
72		H ₂	H ₂	cyklo- heksyl	H
73		H _p	H ₂	CH ₃	H
74		H ₂	H ₂	CH ₃	H
75		=O	=O	benzyl	H
76		H ₂	H ₂	benzyl	H
77		=O	=O	CH ₃	H
78		=O	=O	fenyl	H
79		=O	=O	H	H

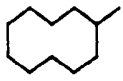
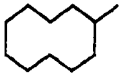
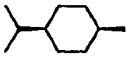
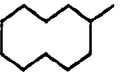
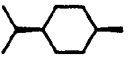
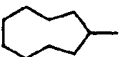
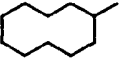
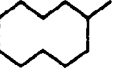
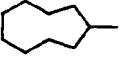
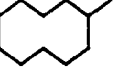
80		=O	=O	CH ₃ CH ₂	H
81		=O	=O		H
82		=O	=O		H
83		=O	=O	benzyl	H
84		=O	=O	n-butyl	H
85		=O	=O		H
86		=O	=O		H
87		=O	=O		H
88		=O	=O		H
89		H ₂	H ₂	CH ₃	H

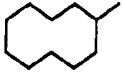
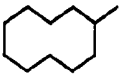
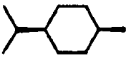
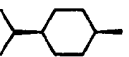
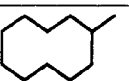
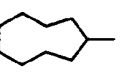
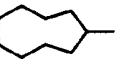
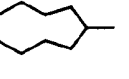
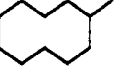
90		H ₂	H ₂	CH ₃ CH ₂	H
91		H ₂	H ₂	fenyl	H
92		H ₂	H ₂		H
93		H ₂	H ₂		H
94		H ₂	H ₂	benzyl	H
95		H ₂	H ₂		H
96		H ₂	H ₂		H
97		H ₂	H ₂	n-butyl	H
98		H ₂	H ₂		H
99		H ₂	H ₂	CH ₃	H

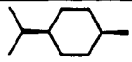
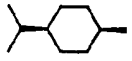
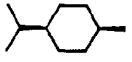
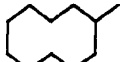
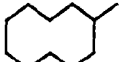
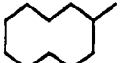
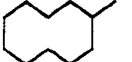
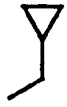
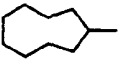
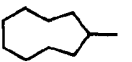
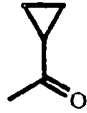
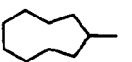
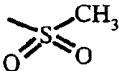
100		H ₂	H ₂	CH ₃	H
101		=O	OH	CH ₃	H
102		=O	H ₂	CH ₃	H
103		=O	 CH ₃	CH ₃	H
103		=O	 CH ₃	CH ₃	H
104		=O	 	CH ₃	H
105		H ₂	 CH ₃	CH ₃	H
106		H ₂	H ₂	H	H
107		H ₂	H ₂		H

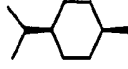
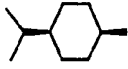
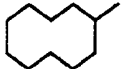
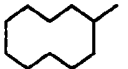
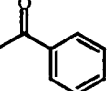
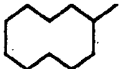
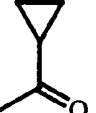
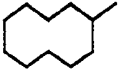
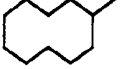
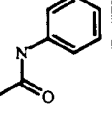
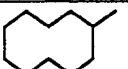
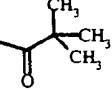
108		H ₂	H ₂		H
109		H ₂	H ₂		H
110		H ₂	H ₂		H
111		H ₂	H ₂		H
112		H ₂	H ₂		H
113		H ₂	H ₂		H
114		H ₂	H ₂		H

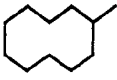
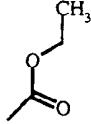
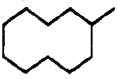
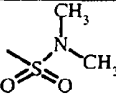
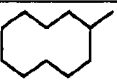
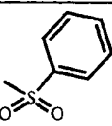
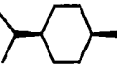
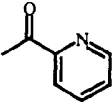
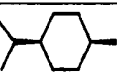
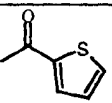
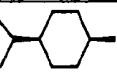
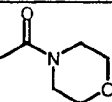
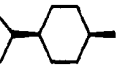
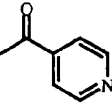
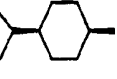
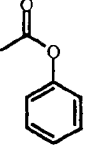
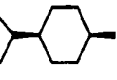
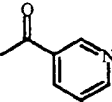
115		H ₂	H ₂		H
116		H ₂	H ₂		H
117		H ₂	H ₂		H
118		H ₂	H ₂		H
119		H ₂	H ₂		H
120		H ₂	H ₂	H	H
121		=O	=O	CH ₃	4-F
122		=O	=O	CH ₃	4-F
123		H ₂	H ₂	CH ₃	4-F

124		H ₂	H ₂	CH ₃	3-F
125		H ₂	H ₂	CH ₃	4-F
126		=O	=O	CH ₃	3-F
127		=O	=O	CH ₃	4-CH ₃
128		H ₂	H ₂	CH ₃	3-F
129		H ₂	H ₂	CH ₃	H
130		H ₂	H ₂	CH ₃	2-F
131		H ₂	H ₂	CH ₃	4-CH ₃
132		=O	=O	CH ₃	4-F
133		=O	=O	CH ₃	3-CH ₃

134		=O	=O	CH ₃	4-Cl
135		H ₂	H ₂	CH ₃	4-Cl
136		H ₂	H ₂	CH ₃	4-CH ₃
137		H ₂	H ₂	CH ₃	2-F
138		H ₂	H ₂	CH ₃	3-CH ₃
139		H ₂	H ₂	CH ₃	4-F
140		H ₂	H ₂	benzyl	H
141		H ₂	H ₂	H	H
142		=O	=O	H	4-F
143		=O	=O	CH ₃	4-Cl

144		H ₂	H ₂	CH ₃	4-Cl
145		=O	=O	CH ₃	4-OCH ₃
146		H ₂	H ₂	CH ₃	4-OCH ₃
147		=O	=O		4-F
148		=O	=O		4-F
149		H ₂	H ₂		4-F
150		H ₂	H ₂		4-F
151		H ₂	H ₂	t-butyl	H
152		H ₂	H ₂		H
153		H ₂	H ₂		H

154		H ₂	H ₂		4-F
155		H ₂	H ₂		3-F
156		=O	=O		H
157		H ₂	H ₂		H
158		H ₂	H ₂		H
159		H ₂	H ₂		H
160		H ₂	H ₂		H
161		H ₂	H ₂		H
162		H ₂	H ₂		H
163		H ₂	H ₂		H

164		H ₂	H ₂		H
165		H ₂	H ₂		H
166		H ₂	H ₂		H
167		H ₂	H ₂		H
168		H ₂	H ₂		H
169		H ₂	H ₂		H
170		H ₂	H ₂		H
171		H ₂	H ₂		H
172		H ₂	H ₂		4-F

Forbindelsene med formel I samt deres farmasøytisk anvendelige syre-addisjonssalter kan brukes som medikamenter, for eksempel i form av farmasøytiske preparater. De farmasøytiske preparater kan administreres oralt, for eksempel i form av tabletter, belagte tabletter, dragéer, hard- og mykgelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner. Administreringen kan imidlertid også utføres rektalt, for eksempel i form av suppositorier, eller parenteralt, for eksempel i form av injeksjonsløsninger.

Forbindelsene med formel I og deres farmasøytisk anvendelige syre-addisjonssalter kan behandles med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske eksipienter for fremstilling av tabletter, belagte tabletter, dragéer og hardgelatinkapsler. Laktose, maisstivelse eller derivater derav, talkum, stearinsyre eller dens salter, osv., kan anvendes som slike eksipienter, for eksempel for tabletter, dragéer og hardgelatinkapsler.

Egnede eksipienter for mykgelatinkapsler er for eksempel vegetabiliske oljer, voks, fett, halvfast og flytende polyoler, osv.

Egnede eksipienter for fremstilling av løsninger og siruper er for eksempel vann, polyoler, sakkarose, invert sukker, glukose, osv.

Egnede eksipienter for injeksjonsløsninger er for eksempel vann, alkoholer, polyoler, glycerol, vegetabiliske oljer, osv. Egnede eksipienter for suppositorier er for eksempel naturlige eller herdede oljer, voks, fett, halvfast eller halvt flytende polyoler, osv.

Videre kan farmasøytiske preparater inneholde conserveringsmidler, løsningsformidlere, stabilisatorer, fuktemidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, smaksmidler, salter for å variere det osmotiske trykk, buffere, maskeringsmidler eller antioksidanter. De kan også inneholde ytterligere terapeutisk verdifulle substanser.

Dosen kan variere innenfor vide grenser og vil selvfølgelig bli tilpasset de individuelle behov i hvert spesielle tilfelle. Generelt er den effektive dose for oral eller parenteral administrering 0,01 til 20 mg/kg/dag, fortrinnsvis som en dose på 0,1 til 10 mg/kg/dag for alle beskrevne indikasjoner. Den daglige dose for en voksen med 70 kg vekt, er derfor mellom 0,7 til 1400 mg/dag, fortrinnsvis er den 7 til 700 mg/dag, selv om den øvre grense kan overskrides om nødvendig.

De følgende eksempler illustrerer den foreliggende oppfinnelse uten å begrense den. Alle temperaturer er angitt i grader celsius.

Eksempel 1

Blanding av (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-[(RS)- og [(SR)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion hydroklorid (1:1)

- 5 En blanding av (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (0,51 g, 1,7 mmol), 1,3-dihydro-4-metyl-2H-inden-2-on (1,7 mmol) og molekylsikter (4 Å, 5,0 g) i toluen (120 ml), ble kokt i 16 timer. Blandingen ble filtrert mens den var varm, molekylsiktene ble vasket grundig med varm toluen, og filtratet ble inndampet. Resten ble oppløst i en
- 10 blanding av THF (45 ml) og etanol (5 ml), natriumcyanoborhydrid (1,7 mmol) ble tilsatt, og pH ble justert til 4. Reaksjonsblandingen ble rørt i 16 timer ved romtemperatur. Isvann (30 ml) og kaliumkarbonatløsning (50%, 10 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 60 ml), de organiske faser ble slått sammen, vasket med saltvann (40 ml), tørket med Na₂SO₄, og løsningsmidlene
- 15 ble avdampet. Kromatografi på kiselgel (diklormetan/metanol 2%) ga det ønskede produkt (0,65 g, 83%) som krystalliserte som sitt HCl-salt fra etylacetat og ga et fargeløst fast stoff med smp. >250°C og MS: m/e = 430,5 (M+H⁺).

Eksempel 2

- 20 Blanding av (3'aRS,6'aSR)-1'-[(RS)- og [(SR)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

- Tittelforbindelsen, smp. >230°C spaltn. og MS: m/e = 416,3 (M+H⁺), ble fremstilt ifølge den generelle metode fra eksempel 1 ut fra 1,3-dihydro-4-metyl-2H-inden-2-on og (3'aRS,6'aSR)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-
- 25 [3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 3

Blanding av (3'aRS,6'aSR)-1'-[(RS)- og [(SR)-indan-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion hydroklorid (1:1)

- 30 En blanding av (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (0,5 g, 1,7 mmol), 1-indanon (1,7 mmol) og tetraisopropyl-ortotitanat (2,1 mmol) i THF (30 ml), ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, resten ble oppløst i etanol (10 ml), natriumcyanoborhydrid ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 16 timer ved rom-

temperatur. Vann ble tilsatt, suspensjonen ble filtrert, og filtratet ble inndampet. Kromatografi på kiselgel (diklormetan/metanol 2%) ga det ønskede produkt (0,35 g, 50%) som krystalliserte som sitt HCl-salt fra etylacetat og ga et fargeløst fast stoff med smp. $>171^{\circ}\text{C}$ spaltn. og MS: $m/e = 416,2$ ($M+H^{+}$).

5

Eksempel 4

Blanding av (3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)- og [(SR)-indan-1-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, smp. $>148^{\circ}\text{C}$ spaltn. og MS: $m/e = 402,5$ ($M+H^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 3 ut fra 1-indanon og (3'aRS,6'aSR)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 5

(3'aS,6'aR)-5'-Etyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

En blanding av (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on (0,75 g, 3,2 mmol), anilin (3,2 mmol) og p-toluensulfonsyre (10 mg) i toluen (30 ml), ble kokt under separasjonsvann i 20 timer. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, og resten ble oppløst i dimetoksyetan (25 ml) og avkjølt til 0°C . Den kalde løsning ble tilsatt (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat (3,2 mmol), blandingen fikk oppvarmes og ble rørt i 2 timer ved romtemperatur. Cesiumfluorid (3,2 mmol) og N-etylmaleimid (9 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 20 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, og resten ble fordelt mellom natriumbikarbonat og diklormetan. De organiske faser ble slått sammen, tørket med Na_2SO_4 og inndampet. Kromatografi på kiselgel (etylacetat/heksan 1:2) ga det ønskede produkt (0,64 g, 45%) som et gult skum med MS: $m/e = 444,4$ ($M+H^{+}$).

Eksempel 6

(3'aR,6'aS)-5'-Etyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 222-224°C og MS: m/e = 444,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og N-etyl-maleimid og skilt fra sin diastereomer (eksempel 5) ved kromatografi på kiselgel med etylacetat/heksan (1:2).

Eksempel 7

(3'aS,6'aR)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

Tittelforbindelsen, MS: m/e = 430,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og N-metyl-maleimid.

Eksempel 8

(3'aR,6'aS)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

Tittelforbindelsen, MS: m/e = 444,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og N-etyl-maleimid og skilt fra sin diastereomer (eksempel 7) ved kromatografi på kiselgel med etylacetat/heksan (1:2).

Eksempel 9

(3'aS,6'aR)-2'-Fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

Tittelforbindelsen, MS: m/e = 416,2 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og maleimid.

Eksempel 10

(3'aR,6'aS)-2'-Fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 416,2$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og maleimid og skilt fra sin diastereomer (eksempel 9) ved kromatografi på kiselgel med etylacetat/-heksan (1:2).

Eksempel 11

Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 177-180°C og MS: $m/e = 450,4$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (2RS,4aSR,8aRS)-1-(dekahydro-naftalen-2-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og N-etylmaleimid.

Eksempel 12

Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion hydroklorid (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 168-171°C og MS: $m/e = 436,5$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (2RS,4aSR,8aRS)-1-(dekahydro-naftalen-2-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-trifluormetansulfonat og N-etylmaleimid.

Eksempel 13

Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 247-250°C spaltn. og MS: $m/e = 422,550,4$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra

(2RS,4aSR,8aRS)-1-(dekahydro-naftalen-2-yl)-piperidin-4-on, anilin, (trimetylsilyl)-metyl-triflurometan-sulfonat og maleimid.

Eksempel 14

5 Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-etyl-1-[(RS)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, smp. 165°C spaltn. og MS: m/e = 416,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 1 ut fra 1,3-dihydro-4-metyl-2H-inden-2-on og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol].

Eksempel 15

Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-metyl-1-[(RS)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

15 En blanding av (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1-[(RS)- og [(SR)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (0,49 g, 1,1 mol) og litiumaluminiumhydrid (3,4 mmol) i dietyleter (12 ml) og THF (10 ml), ble rørt i 0,5 timer ved romtemperatur og kokt i 1,5 timer til. Reaksjonsblandingen ble behandlet med vann (40 µl), natriumhydroksydløsning (15%, 40 µl) og vann (120 µl), rørt i 1 time, filtrert, og filtratet ble inndampet. Kromatografi på kiselgel

20 deaktivert med trietylamin (diklormetan/metanol 5%) ga det ønskede produkt (0,37 g, 81%) som ble krystallisert som sitt fumaratsalt fra etylacetat og ga et fargeløst, fast stoff med smp. >146°C spaltn. og MS: m/e = 402,5 (M+H⁺).

Eksempel 16

25 Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,1)

Tittelforbindelsen, smp. >181°C spaltn. og MS: m/e = 388,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)- og [(SR)-4-metyl-indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 17

(3'aR,6'aS)-5'-Etyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 416,3$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aS,6'aR)-5'-etyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 18

(3'aS,6'aR)-5'-Etyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 416,3$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aR,6'aS)-5'-etyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 19

(3'aR,6'aS)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 402,5$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aS,6'aR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 20

(3'aS,6'aR)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 402,5$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aR,6'aS)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 21

(3'aS,6'aR)-2'-Fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 388,3$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aR,6'aS)-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 22

(3'aR,6'aS)-2'-Fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 388,3$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aS,6'aR)-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 23

(3'aR,6'aS)-2'-Fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-5'-[(S)-4,4,4-trifluor-3-hydroksy-butyl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

En blanding av (3'aR,6'aS)-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] (45 mg, 0,12 mmol), (S)-toluen-4-sulfonsyre 4,4,4-trifluor-3-hydroksy-butylester (0,13 mmol) og kalium-karbonat (0,23 mmol) i 2-butanon (2 ml), ble kokt i 16 timer. Vann (10 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 10 ml). De organiske faser ble slått sammen, tørket over Na_2SO_4 , og løsningsmidlene ble avdampet. Kromatografi på kiselgel (diklormetan/metanol 2%) ga det ønskede produkt (32 mg, 54%) som et beige skum med MS: $m/e = 514,4$ ($M+H^+$).

Eksempel 24

Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-etyl-1-[(RS)-indan-1-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,75)

Tittelforbindelsen, smp. $>132^\circ C$ spaltn. og MS: $m/e = 402,530,5$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 3 ut fra 1-indanon og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol].

Eksempel 25

(3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)- eller [(SR)-indan-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:3)

Blandingen av (3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)- og [(SR)-indan-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble skilt ved kromatografi på kiselgel med diklormetan/metanol 2% i sine diastereoisomere og redusert ved å følge den generelle fremgangsmåte fra eksempel 15, hvilket ga tittelforbindelsen, smp. >128°C spaltn. og MS: m/e = 388,3 (M+H⁺).

Eksempel 26

(3'aRS,6'aSR)-1-[(SR)- eller [(RS)-indan-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Blandingen av (3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)- og [(SR)-indan-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble skilt ved kromatografi på kiselgel med diklormetan/metanol 2% i sine diastereoisomere og redusert ved å følge den generelle metode fra eksempel 15, hvilket ga tittelforbindelsen, MS: m/e = 388,3 (M+H⁺).

Eksempel 27

Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,3)

Tittelforbindelsen, smp. >130°C spaltn. og MS: m/e = 422,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra blandingen av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 28

Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,4)

Tittelforbindelsen, smp. >152°C spaltn. og MS: m/e = 408,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra blandingen av

(3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 29

5 Blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

Tittelforbindelsen, MS: $m/e = 394,4$ ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra blandingen av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[(2RS,4aSR,8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 30

(3'aRS,6'aSR)-1-(2-Naftalenmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion hydroklorid

15 En blanding av 2-brommetylnaftalen (1 mmol), (3'aRS,6'aSR)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (1 mmol) og natriumbikarbonat (2 mmol) i 2-butanon (10 ml), ble kokt under røring natten over. Løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, og resten ble rensset ved kromatografi på kiselgel (etylacetat), hvilket ga det ønskede produkt (0,29 g, 97%) som ble
20 krystallisert som sitt HCl-salt fra etylacetat og ga et fargeløst fast stoff med smp. $>234^{\circ}\text{C}$ spaltn. og MS: $m/e = 426,4$ ($M+H^+$).

Eksempel 31

(3'aR,6'aS)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:3,2)

25 Tittelforbindelsen, lyserødt fast stoff, smp. 178°C (spaltn.); $[\alpha]_D^{20} = +76,4^{\circ}$ ($c = 0,0772$ i MeOH) og MS: $m/e = 396,6$ ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aR,6'aS)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til
30 den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aR,6'aS)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt fra (3'aR,6'aS)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklononanon i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 32

(3'aSR,6'aRS)-1-(2-Naftalenmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

- 5 Litiumaluminiumhydrid (3,8 mmol) ble satt til en omrørt løsning av
 (3'aRS,6'aSR)-1-(2-naftalenmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo-
 [3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (0,5 mmol) i THF (10 ml). Blandingen ble rørt ved rom-
 temperatur i en halv time og deretter kokt under røring natten over. Den avkjølte
 blanding ble hydrolysert ved tilsetning av vann (0,14 ml), natriumhydroksydsløsning
 10 (0,28 ml, 15%) og vann (0,42 ml) og tørket ved tilsetning av Na₂SO₄. Filtrering og
 fjerning av løsningsmiddelet i vakuum, ga en rest som ble rensset ved kromatografi
 på kiselgel (diklormetan/metanol 5%), hvilket ga det ønskede produkt (0,11 g,
 59%) som et fargeløst fast stoff som ble krystallisert som sitt fumaratsalt fra etyl-
 acetat/etanol, hvilket ga et fargeløst fast stoff med smp. >161°C spaltn. og MS:
 15 m/e = 398,5 (M+H⁺).

Eksempel 33

(3'aSR,6'aRS)-1-(1-Naftalenmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,5)

- 20 Tittelforbindelsen, smp. 192-194°C (spaltn.) og MS: m/e = 398,5 (M+H⁺),
 ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 32 ut fra
 (3'aRS,6'aSR)-1-(1-naftalenmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo-
 [3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 34

(3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-
 [piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:3)

- 25 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 199°C (spaltn.) og MS: m/e = 452,4
 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (RS)-
 30 1-acenaften-1-yl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende
 dannelsen av fumaratet.

Eksempel 35

(3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:0,72)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 234°C (spaltn.) og MS: m/e = 452,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (RS)-1-acenaften-1-yl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 36

(3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,5)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 180°C (spaltn.) og MS: m/e = 424,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 37

(3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt, fast stoff, smp. 180°C (spaltn.) og MS: m/e = 424,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-[(RS)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 38

(3'aRS,6'aSR)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-Heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 181°C og MS: m/e = 470,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 39

(3'aSR,6'aRS)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-Heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:4)

5 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 219°C og MS: m/e = 470,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (1RS,3aRS)-1-(2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl)-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelsen av fumaratet.

Eksempel 40

(3'aSR,6'aRS)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-Heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,35)

10 Tittelforbindelsen, lyst gult, fast stoff, smp. 158°C (spaltn.) og MS: m/e = 442,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-
15 [piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 41

20 (3'aRS,6'aSR)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-Heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, gråhvitt fast stoff, smp. 184°C og MS: m/e = 442,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aSR,6'aRS)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-
25 4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 42

30 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklooktyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst gult, fast stoff, smp. 213°C (spaltn.) og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklo-

oktanon og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 43

5 (3'aRS,6'aSR)-1-Cykloheptyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,17)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 211°C (spaltn.) og MS: m/e = 396,3 (M+H⁺), ble fremstilt ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cykloheptanon og etter-
10 følgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 44

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklooktyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,27)

15 Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 235°C og MS: m/e = 382,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklooktyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

20

Eksempel 45

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 238°C (spaltn.) og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺), ble fremstilt ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklononanon og etter-
25 følgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 46

30 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,25)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 242°C (spaltn.) og MS: m/e = 396,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-

fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

5 **Eksempel 47**

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 234°C og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyclodekanon og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 48

Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:3)

Tittelforbindelsen, lyst brunt fast stoff, smp. 173°C og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av en blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 49

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 240°C og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 50

(3'aRS,6'aSR)-1-Cykloundecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 209°C og MS: m/e = 452,5 (M+H⁺),
5 ble fremstilt ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cykloundekanon og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 51

10 (3'aRS,6'aSR)-1-Cykloheptyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,4)

Tittelforbindelsen, orange fast stoff, smp. 172°C (spaltn.) og MS: m/e = 368,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cykloheptyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og
15 etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 52

20 (3'aRS,6'aSR)-1-Cykloundecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 237°C (spaltn.) og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cykloundecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel
25 15.

Eksempel 53

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklododecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

30 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 206°C og MS: m/e = 466,4 (M+H⁺), ble fremstilt ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklododekanon og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 54

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklododecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

- 5 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 220°C og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklododecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 55

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-Oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

- 10 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 204°C (spaltn.) og MS: m/e = 422,4 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cis-oktahydro-inden-2-on og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 56

- 20 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-Oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

- 25 Tittelforbindelsen, orange fast stoff, smp. 150°C (spaltn.) og MS: m/e = 394,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 57

- 30 (3'aRS,6'aSR)-1-(Dekahydro-azulen-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1) (konfigurasjon i azulenresten cis og trans)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 225°C (spaltn.) og MS: m/e = 436,4 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-

[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og dekahydro-azulen-2-on (cis-/trans-blanding) og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

5 **Eksempel 58**

(3'aRS,6'aSR)-1-(Dekahydro-azulen-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2) (konfigurasjon i azulenresten cis og trans)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 170°C (spaltn.) og MS: m/e = 408,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-(dekahydro-azulen-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (konfigurasjon i azulenresten cis og trans) og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

15 **Eksempel 59**

(3'aRS,6'aSR)-1-Bicyklo[3.3.1]non-9-yl-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,2)

Tittelforbindelsen, lyst brunt fast stoff, smp. 241°C og MS: m/e = 422,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-bicyklo[3.3.1]non-9-yl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 60

25 (3'aRS,6'aSR)-1-Bicyklo[3.3.1]non-9-yl-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, lyst brunt fast stoff, smp. 229°C og MS: m/e = 394,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-bicyklo[3.3.1]non-9-yl-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'-(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 61

(3'aRS,6'aSR)-1-(Oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-sprio-
[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,7) (blanding av
diastereoisomere; konfigurasjon i indenresten ved C3a og C7a-cis)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 160°C (spaltn.) og MS: m/e = 422,4 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cis-oktahydro-inden-2-on og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 62

(3'aRS,6'aSR)-1-(Oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-sprio-
[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,9) (blanding av
diastereoisomere; konfigurasjon i indenresten ved C3a og C7a-cis)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 190°C (spaltn.) og MS: m/e = 394,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-(oktahydro-inden-2-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (blanding av diastereoisomere; konfigurasjon i indenresten ved C3a og C7a-cis) og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 63

(3'aRS,6'aSR)-1-Bicyklo[6.2.0]dek-9-yl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-
[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,52) (blanding av diastereo-
isomere; konfigurasjon i bicyklodekanresten ved C1 og C8-cis)

Tittelforbindelsen, lyst brunt fast stoff, smp. 177°C (spaltn.) og MS: m/e = 339,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-bicyklo[6.2.0]dek-9-yl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (blanding av diastereoisomere; konfigurasjon i bicyklodekanresten ved C1 og C8-cis) og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

(3'aRS,6'aSR)-1-Bicyklo[6.2.0]dek-9-yl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (blanding av diastereoisomere;

konfigurasjon i bicyklodekanresten ved C1 og C8-cis) ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cis-bicyklo[6.2.0]dek-9-on i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

5

Eksempel 64

Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(RS)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

10 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 206°C og MS: m/e = 430,5 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-on og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

15 Eksempel 65

Blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(RS)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

20 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 166°C (spaltn.) og MS: m/e = 402,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av en blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(RS)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

25

Eksempel 66

(3'aRS,6'aSR)-1-(5-Isopropyl-2-metyl-bicyklo[3.1.0]heks-3-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:3) (blanding av diastereoisomere)

30 Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 197°C (spaltn.) og MS: m/e = 436,5 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og 5-isopropyl-2-metyl-

bicyklo[3.1.0]heks-3-on (blanding av diastereoisomere) og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 67

- 5 (3'aRS,6'aSR)-1-(5-Isopropyl-2-metyl-bicyklo[3.1.0]heks-3-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2) (blanding av diastereoisomere)

Tittelforbindelsen, orange fast stoff, smp. 182°C (spaltn.) og MS: m/e = 408,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon (3'aRS,6'SR)-1-(5-isopropyl-2-metyl-bicyklo[3.1.0]heks-3-yl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (blanding av diastereoisomere) og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 68

- 15 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-etyl-2'-fenyl- heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 235°C og MS: m/e = 452,5 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'SR)-5'-etyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyclodekanon og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 69

- 25 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-etyl-2'-fenyl- heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 232°C (spaltn.) og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'SR)-1-cyklodecyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 70

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-5'-etyl-2'-fenyl- heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 238°C (spaltn.) og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt fra (3'aRS,6'SR)-5'-etyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklononanon og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 71

10 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-5'-etyl-2'-fenyl- heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, orange fast stoff, smp. 229°C (spaltn.) og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'SR)-1-cyklononyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 72

20 (3'aRS,6'aSR)-5'-Cykloheksyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 164°C (spaltn.) og MS: m/e = 378,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'SR)-5'-cykloheksyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

(3'aRS,6'SR)-5'-Cykloheksyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold den generelle metode fra eksempel 5 ut fra N-cyklononyl-piperidin-4-on, anilin og N-cykloheksyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 73

(3'aS,6'aR)-1-[(R)-Acenaften-1-yl]-2'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 180°C (spaltn.); $[\alpha]_D^{20} = -48,5^\circ\text{C}$ (c = 0,1030 i MeOH) og MS: m/e = 424,4 ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aS,6'aR)-1-[(R)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

(3'aS,6'aR)-1-[(R)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-acenaften-1-yl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel 74

(3'aR,6'aS)-1-[(R)-Acenaften-1-yl]-2'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,6)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 150°C (spaltn.); $[\alpha]_D^{20} = +41,3^\circ\text{C}$ (c = 0,1091 i MeOH) og MS: m/e = 424,4 ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aR,6'aS)-1-[(R)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

(3'aR,6'aS)-1-[(R)-Acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-acenaften-1-yl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel 75

(3'aRS,6'aSR)-5'-Benzyl-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 174°C og MS: m/e = 514,4 ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, anilin og N-benzyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 76

(3'aRS,6'aSR)-5'-Benzyl-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

- 5 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 215°C (spaltn.) og MS: m/e = 486,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'RS,SR)-5'-benzyl-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

Eksempel 77

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion hydroklorid (1:1,6)

- 15 cis-[1-(4-Isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]fenyl-amin (2,00 g, 6,70 mmol) ble løst i 1,2-dimetoksyetan (35 ml) og behandlet ved 0°C med (trimetyl-silyl)metyltrifluormetansulfonat (1,90 g, 8,04 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 2 timer, ble N-metylmaleimid (2,10 g, 18,0 mmol), etterfulgt av cesiumfluorid (1,2 g, 8,04 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 40 timer. Det ønskede produkt (960 mg, 34%) falt ut fra reaksjonsblandingen, smp. 184°C (basisk forbindelse) og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺). HCl-saltet ble oppnådd
20 ved å behandle en eterløsning av den frie basen med et overskudd av HCl i dietyleter.

Eksempel 78

- 25 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2',5'-difenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:0,9)

Tittelforbindelsen, smp. 155°C og MS: m/e = 468,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 77 ut fra cis-[1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]fenyl-amin og N-fenylmaleimid.

Eksempel 79

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-difenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:0,9)

Tittelforbindelsen, spaltning > 200°C og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 77 ut fra cis-[1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]fenyl-amin og maleimid.

Eksempel 80

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,15)

Tittelforbindelsen, smp. 214°C og MS: m/e = 438,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 77 ut fra cis-[1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]fenyl-amin og N-etylmaleimid.

Eksempel 81

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

1,0 g (2,44 mmol) (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble oppløst i 15 ml tørt tetrahydrofuran. Trifenylfosfin (640 mg, 2,44 mmol), hydroksymetylcyklopropan (176 mg, 2,44 mmol) og dietylazodikarboksylat (425 mg, 2,44 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran, ble tilsatt i rekkefølge, og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Tetrahydrofuranet ble avdampet, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi (heksan/etylacetat/trietylamin 40:10:1). Det ønskede produkt ble oppnådd som et gult fast stoff (725 mg, 64%) som ble utfelt som sitt fumaratsalt fra dietyleter, smp. 184°C (salt) og MS: m/e = 464,4 (M+H⁺).

Eksempel 82

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1,1)

Tittelforbindelsen, spaltning >195°C og MS: m/e = 492,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-

1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cykloheksanol.

Eksempel 83

5 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 103°C og MS: m/e = 492,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og benzylalkohol.

Eksempel 84

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-butyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

15 Tittelforbindelsen, smp. 184°C og MS: m/e = 466,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og n-butanol.

Eksempel 85

20 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-5'-(tetrahydro-furan-3-yl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 188-190°C og MS: m/e = 480,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og rac-3-hydroksy-tetrahydrofuran.

Eksempel 86

30 (3'aRS,6'aSR)-5'-(2-Benzylloksy-etyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 155°C og MS: m/e = 544,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-

isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og 2-benzyl-oksetanol.

Eksempel 87

5 (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-(3-metyl-oksetan-3-ylmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, smp. 171°C og MS: m/e = 494,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og 3-hydroksy-metyl-3-metyl-oksetan.

Eksempel 88

15 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-(2-morfolin-4-yl-etyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, smp. 170-175°C og MS: m/e = 523,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 81 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og N-(2-hydroksyetyl)-morfolin.

Eksempel 89

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,5)

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (212 mg, 0,5 mmol) ble løst i metylenklorid (4 ml) og dietyleter (5 ml), og litiumaluminiumhydrid (55 mg, 1,45 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så i rekkefølge behandlet med 0,05 ml vann, 0,05 ml 15% natriumhydroksydløsning og 0,15 ml vann. Det faste materiale ble filtrert fra, og filtratet ble inndampet. Kolonnekromatografi (heksan/etylacetat/trietylamin 10:10:1) av resten, ga det ønskede produkt (140 mg, 70%) som ble utfelt som sitt fumaratsalt fra en blanding av metanol og dietyleter, spaltn. >165°C, MS: m/e = 396,4 (M+H⁺).

Eksempel 90

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,5)

- 5 Tittelforbindelsen, spaltn. >200°C og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 91

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2',5'-difenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,5)

- 10 Tittelforbindelsen, spaltn. >255°C og MS: m/e = 410,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2',5'-difenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.
- 15

Eksempel 92

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-(3-metyl-oksetan-3-ylmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

- 20 Tittelforbindelsen, smp. 213-215°C og MS: m/e = 466,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-(3-metyl-oksetan-3-ylmetyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

25

Eksempel 93

(3'aRS,6'aRS)-5'-(2-Benzylloksy-etyl)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,05)

- 30 Tittelforbindelsen, smp. 168-170°C og MS: m/e = 516,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-(2-benzylloksy-etyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 94

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] hydroklorid (1:2,3)

Tittelforbindelsen, spaltn. >190°C og MS: m/e = 427,4 (M+H⁺), ble fremstilt i
 5 henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo-[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 95

10 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-5'-(tetrahydro-furan-3-yl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, spaltn. >205°C og MS: m/e = 452,6 (M+H⁺), ble fremstilt i
 henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-5'-(tetrahydro-furan-3-yl)-heksahydro-spiro-
 15 [piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 96

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,18)

20 Tittelforbindelsen, spaltn. >190°C og MS: m/e = 464,5 (M+H⁺), ble fremstilt i
 henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 97

25 (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-butyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, spaltn. >220°C og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt i
 henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-butyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-
 30 c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 98

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,8)

- Tittelforbindelsen, spaltn. $>215^{\circ}\text{C}$ og MS: $m/e = 436,5$ ($M+H^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

Eksempel 99

- (3'aS,6'aR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,1)

- 3,04 g (7,68 mmol) av den racemiske blanding (3'aSR,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] ble løst i 70 ml metanol og vann (95:5), og 1,65 g (4,61 mmol) (-)-O,O-dibenzoyl-L-vinsyre ble tilsatt. Blandingen ble tilbakeløpskokt inntil fullstendig løsning, og løsningsmiddelet ble delvis destillert av inntil den første felling opptrådte. Langsom kjøling førte til utfelling av 1,3 g (22%) krystaller. Det enantiomere overskudd ble bestemt ved kiral HPLC til å være 98,6%, $[\alpha]_{589}^{20} = +101,08$, $[\alpha]_{546}^{20} = +124,22$ (fumaratsalt, $c = 0,9982$, metanol).

20

Eksempel 100

(3'aR,6'aS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,85)

- Tittelforbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden fra eksempel 99 fra den racemiske blanding (3'aSR,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og (+)-O,O-dibenzoyl-L-vinsyre. Det enantiomere overskudd ble bestemt ved kiral HPLC til å være 98,4%, $[\alpha]_{589}^{20} = +112,49$, $[\alpha]_{546}^{20} = +137,91$ (fumaratsalt, $c = 0,7947$, metanol).

30

Eksempel 101

(3'aRS,4'RS,6'aSR)- og (3'aRS,4'SR,6'aSR)-4'-Hydroksy-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on hydroklorid (1:1), blanding av diastereomere

- 5 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (846 mg, 2,0 mmol) ble løst i isopropanol (12 ml) og vann (2 ml), og natriumborhydrid (515 mg, 13,6 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 16 timer. Det faste materiale ble filtrert fra, og filtratet ble inndampet. Kolonnekromatografi (metylen-
10 klorid/metanol/ammoniumhydroksyd 250:10:1) av resten, ga det ønskede produkt (450 mg, 53%) som en fargeløs olje som ble utfelt som sitt HCl-salt fra en blanding av metanol og dietyleter, spaltn. >115°C, MS: m/e = 426,5 (M+H⁺).

Eksempel 102

- 15 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on

- (3'aRS,4'RS,6'aSR)- og (3'aRS,4'SR,6'aSR)-4'-Hydroksy-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on (blanding av diastereomere, 3,02 g, 7,10 mmol) ble løst i 30 ml diklormetan, og 8,25 g (71,0 mmol) trietylsilan og 40,5 g (355 mmol) trifluoreddiksyre ble tilsatt i
20 rekkefølge. Etter røring ved romtemperatur i 3 dager, ble reaksjonsblandingen helt i 100 ml 2N natriumkarbonatløsning og ekstrahert med diklormetan. Den organiske fase ble tørket med MgSO₄ og inndampet. Kromatografi på kiselgel (heksan/etylacetat/trietylamin 10:10:1) ga 2,6 g (89%) av det ønskede produkt
25 som et hvitt fast stoff, smp. 153°C, MS: m/e = 410,6 (M+H⁺).

Eksempel 103

- (3'aRS,4'RS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on og
30 (3'aRS,4'SR,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion (1,00 g, 2,36 mmol) ble løst i 25 ml tetrahydrofuran og behandlet ved romtemperatur med metylmagnesiumklorid-

løsning (1,73 ml, 3M i tetrahydrofuran). Etter røring i 16 timer ved romtemperatur, ble 10 ml 1N HCl og 20 ml 1N NaOH-løsning tilsatt og så ekstrahert med diklor-metan. Den organiske fasen ble tørket med MgSO_4 og inndampet. Råproduktet ble løst i 25 ml metanol og natriumcyanoborhydrid (148 mg, 2,36 mmol) og 3
 5 dråper metylenrødt (indikator) ble tilsatt. Trifluoreddiksyre ble tilsatt dråpevis inntil reaksjonsblandingen ble rødlig, og røring fortsatt i 2 timer, hvorunder ytterligere tilsetning av trifluoreddiksyre var nødvendig (blandingen måtte være rød). 1N NaOH-løsning ble tilsatt inntil pH 8-9, og metanol ble avdampet. Resten ble tatt opp i diklormetan og ekstrahert med vann. Den organiske fasen ble tørket med
 10 MgSO_4 og inndampet. Kromatografi på kiselgel (heksan/etylacetat/trietylamin 50:10:1) ga 36 mg (3,6%) rent (3'aRS,4'RS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on, spaltn. $>180^\circ\text{C}$, MS: $m/e = 424,5$ ($\text{M}+\text{H}^+$), og 207 mg (21%) rent (3'aRS,4'SR,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-
 15 heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on, smp. 135°C , MS: $m/e = 424,5$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Eksempel 104

(3'aRS,4'RS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2',4'-difenyl-
 20 heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'on fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>203^\circ\text{C}$ og MS: $m/e = 486,6$ ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 103 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og fenylmagnesiumklorid.

25

Eksempel 105

(3'aRS,4'SR,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-
 30 heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:4)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>132^\circ\text{C}$ og MS: $m/e = 410,5$ ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 89 ut fra (3'aRS,4'SR,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-6'-on.

Eksempel 106

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]

- (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] (5,5 g, 11,6 mmol) og 10% Pd/c (0,67 g) i 67 ml metanol, og 6,7 ml iseddik ble hydrogenert ved 1 atm. hydrogen i 20 timer. Pd/C ble filtrert fra, og metanol og eddiksyre avdampet sammen med toluen. Kromatografi (diklormetan/metanol/ammoniumhydroksyd 140:10:1) av resten, ga 3,77 g (85%) av det ønskede produkt, smp. 127°C og MS: m/e = 382,4 (M+H⁺).

Eksempel 107

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-(2-hydroksy-etyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

- (3'aRS,6'aRS)-5'-(2-Benzyloksi-etyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] (430 mg, 0,833 mmol) og 10% Pd/C (50 mg) i 10 ml metanol og 5 ml 2,7N HCl/MeOH ble hydrogenert ved 1 atm. hydrogen i 20 timer. Pd/C ble filtrert fra, og metanolen ble avdampet. Resten ble tatt opp i etylacetat og ekstrahert med 2N NaOH-løsning. Den organiske fasen ble tørket med MgSO₄ og inndampet. Kolonnekromatografi (diklormetan/metanol/ammoniumhydroksyd 140:10:1) ga 170 mg (48%) av det ønskede produkt, som ble felt ut som sitt fumaratsalt fra metanol og dietyleter, smp. 194°C og MS: m/e = 426,6 (M+H⁺).

Eksempel 108

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metylsulfonyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

- (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] (500 mg, 1,31 mmol) ble løst i 10 ml diklormetan og behandlet ved 0°C med trietylamin (166 mg, 1,64 mmol) og metansulfonylchlorid (158 mg, 1,38 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 1 time, ble reaksjonsblandingen fortynnet med 50 ml diklormetan og ekstrahert med vann. Den organiske fasen ble tørket med MgSO₄ og inndampet. Kromatografi på kisel-

gel (heksan/etylacetat/trietylamin 70:30:4) ga 440 mg (73%) av den ønskede forbindelse som ble utfelt som sitt fumaratsalt fra en blanding av dietyleter og metanol, spaltn. $>243^{\circ}\text{C}$, MS: $m/e = 460,5$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$).

5 Eksempel 109

(3'aRS,6'aRS)-1-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-15'-yl]-etanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>218^{\circ}\text{C}$ og MS: $m/e = 424,5$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og eddiksyreanhydrid.

Eksempel 110

(3'aRS,6'aRS)-1-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-15'-yl]-2,2,2-trifluor-etanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>190^{\circ}\text{C}$ og MS: $m/e = 478,5$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og trifluoreddiksyreanhydrid.

20

Eksempel 111

(3'aRS,6'aRS)-1-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-2-metoksy-etanon fumarat (1:1,05)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>238^{\circ}\text{C}$ og MS: $m/e = 454,6$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og metoksyeddiksyreklorid.

25

Eksempel 112

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-karboksylsyredietylamid fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. $>224^{\circ}\text{C}$ og MS: $m/e = 481,5$ ($\text{M}+\text{H}^{+}$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-

30

isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og dimetylkarbamoylchlorid.

Eksempel 113

5 (3'aRS,6'aSR)-2-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-N,N-dimetyl-acetamid fumarat (1:1,6)

Tittelforbindelsen, spaltn. >228°C og MS: m/e = 467,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og dimetylkarbamoylchlorid.

Eksempel 114

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-5'-(tiofen-2-sulfonyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

15 Tittelforbindelsen, spaltn. >254°C og MS: m/e = 528,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og 2-tiofensulfonylchlorid.

Eksempel 115

20 (3'aRS,6'aRS)-1-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-3-yl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >248°C og MS: m/e = 487,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og nikotinsyrechlorid.

Eksempel 116

30 (3'aRS,6'aRS)-5-Benzensulfonyl-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >243°C og MS: m/e = 522,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-

isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og benzensulfonylchlorid.

Eksempel 117

5 (3'aRS,6'aRS)-Cyklopropyl-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-metanon fumarat (1:1,1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >247°C og MS: m/e = 476,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og cyklopropylkarbonylchlorid.

Eksempel 118

15 (3'aRS,6'aSR)-Furan-2-yl-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-metanon fumarat (1:1,5)

Tittelforbindelsen, spaltn. >250°C og MS: m/e = 476,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og furan-2-karboksylsyrechlorid.

Eksempel 119

20 (3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-karboksylsyre tert-butylester fumarat (1:1,05)

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] (1,40 g, 3,67 mmol) ble løst i 40 ml 25 1,4-dioksan og 20 ml vann og behandlet ved romtemperatur med natriumkarbonat (620 mg, 7,34 mmol) og di-tert-butyldikarbonat (960 mg, 4,40 mmol). Etter røring ved romtemperatur i 16 timer, ble reaksjonsblandingen fortynnet med 100 ml etylacetat og ekstrahert med vann. Den organiske fasen ble tørket med MgSO₄ og inndampet. Kromatografi på kiselgel (heksan/etylacetat/trietylamin 40:10:1) ga 30 1,15 g (65%) av den ønskede forbindelse, som ble utfelt som sitt fumaratsalt fra en blanding av dietylter og metanol, spaltn. >244°C, MS: m/e = 482,5 (M+H⁺).

Eksempel 120

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 200°C og MS: m/e = 396,4 (M+H⁺),
 5 ble fremstilt ved hydrogenering av (3'aRS,6'aSR)-5'-benzyl-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 106.

Eksempel 121

10 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 244°C og MS: m/e = 456,5 (M+H⁺),
 ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, p-fluor-anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av
 15 fumaratet.

Eksempel 122

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

20 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 220°C og MS: m/e = 442,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, p-fluor-anilin og N-metylmaleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 123

25 (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 200°C (spaltn.) og MS: m/e = 414,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.
 30

Eksempel 124

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(3-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 234°C (spaltn.) og MS: m/e = 428,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(3-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 15.

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(3-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, m-fluor-anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel 125

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 236°C (spaltn.) og MS: m/e = 428,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 126

(3'aRS,6'aSR)-2'-(3-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 242°C og MS: m/e = 442,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, m-fluor-anilin og N-metylmaleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 127

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-(4-metyl-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 243°C og MS: m/e = 452,5 (M+H⁺),
 5 ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, p-metyl-anilin og N-metylmaleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 128

10 (3'aRS,6'aSR)-2'-(3-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 210°C (spaltn.) og MS: m/e = 414,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(3-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 129

20 (3'aS,6'aR)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,3)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 132°C (spaltn.); [α]_D²⁰ = -78,6° (c = 0,1044 i MeOH) og MS: m/e = 396,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aS,6'aR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aS,6'aR)-1-Cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt fra (3'aS,6'aR)-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklo-nonanon i henhold til den generelle metode fra eksempel 3.

Eksempel 130

(3'aS,6'aR)-1-Cyklodecyl-2'-(2-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,1)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 223°C (spaltn.) og MS: m/e = 428,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(2-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(2-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, o-fluor-anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel 131

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-(4-metyl-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 249°C og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(4-metyl-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 132

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 247°C og MS: m/e = 442,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklononyl-piperidin-4-on, p-fluor-anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 133

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-(3-metyl-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, gråhvitt fast stoff, smp. 249°C (spaltn.) og MS: m/e = 452,5 ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklononyl-piperidin-4-on, m-metyl-anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 134

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Klor-fenyl)-1-cyklodecyl-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 241°C og MS: m/e = 472,3 ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklononyl-piperidin-4-on, p-klor-anilin og N-metyl-maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 135

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Klor-fenyl)-1-cyklodecyl-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 243°C (spaltn.) og MS: m/e = 444,4 ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-klor-fenyl)-1-cyklodecyl-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 136

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-(4-metyl-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,3)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 256°C (spaltn.) og MS: m/e = 410,6 ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-metyl-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Metyl-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, p-metyl-anilin og N-metyl-maleimid.

5

Eksempel 137

(3'aRS,6'aSR)-2'-(2-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,3)

Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 160°C (spaltn.) og MS: m/e = 414,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(2-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aRS,6'aSR)-2'-(2-Fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, o-fluor-anilin og N-metyl-maleimid.

15

Eksempel 138

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metyl-2'-(3-metyl-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 219°C og MS: m/e = 424,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(3-metyl-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

25

Eksempel 139

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

30

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 225°C og MS: m/e = 414,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og

etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 140

5 (3'aRS,6'aSR)-5'-Benzyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, gråhvitt fast stoff, smp. 210°C (spaltn.) og MS: m/e = 472,4 ($M+H^+$), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-5'-benzyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aRS,6'aSR)-5'-Benzyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 fra 1-cyklononyl-piperidin-4-on, anilin og N-benzyl-maleimid.

15

Eksempel 141

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:3,5)

Tittelforbindelsen, gråhvitt fast stoff, smp. 173°C og MS: m/e = 382,4 ($M+H^+$), ble fremstilt ved hydrogenering av (3'aRS,6'aSR)-5'-benzyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 106.

Eksempel 142

25 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 246°C (spaltn.) og MS: m/e = 442,4 ($M+H^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-cyklodecyl-piperidin-4-on, p-fluor-anilin og maleimid og etterfølgende dannelse av fumaratet.

30

Eksempel 143

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Klor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

- Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 219°C og MS: m/e = 458,4 (M+H⁺),
ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-
isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, m-klor-anilin og N-metyl-maleimid og
etterfølgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 144

(3'aRS,6'aSR)-2'-(4-Klor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,1)

- Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 241°C (spaltn.) og MS: m/e =
430,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-klor-fenyl)-1-(cis-
4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-
c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den
generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 145

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-(4-metoksy-fenyl)-5'-metyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

- Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 205°C og MS: m/e = 454,5 (M+H⁺),
ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra cis-1-(4-
isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on, p-metoksy-anilin og N-metyl-maleimid etter-
følgende dannelse av fumaratet.

Eksempel 146

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-(4-metoksy-fenyl)-5'-metyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

- Tittelforbindelsen, lyst orange fast stoff, smp. 245°C (spaltn.) og MS: m/e =
426,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-2'-(4-metoksy-fenyl)-1-
(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-
c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til metoden
fra eksempel 89.

Eksempel 147

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklopropylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

5 Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 247°C (spaltn.) og MS: m/e = 496,3 (M+H⁺), ble fremstilt ved Mitsunobu-reaksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklopropyl-metanol og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 81.

10

Eksempel 148

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklobutylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

15 Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 245°C (spaltn.) og MS: m/e = 510,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved Mitsunobu-reaksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklobutyl-metanol og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 81.

20 **Eksempel 149**

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklobutylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,3)

25 Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 249°C (spaltn.) og MS: m/e = 482,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-cyklobutylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

Eksempel 150

30 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklopropylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 242°C (spaltn.) og MS: m/e = 468,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-

cyklopropylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

5 **Eksempel 151**

(3'aRS,6'aSR)-5'-tert-Butyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,5)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 220°C (spaltn.) og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-5'-tert-butyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion, og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metode fra eksempel 89.

(3'aRS,6'aSR)-5'-tert-Butyl-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 fra 1-cyklononyl-piperidin-4-on, anilin og N-tert-butyl-maleimid.

Eksempel 152

(3'aRS,6'aSR)-(1-Cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 236°C (spaltn.) og MS: m/e = 450,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med cyklopropankarbonyl-klorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 153

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklononyl-5'-metylsulfonyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 179°C (spaltn.) og MS: m/e = 460,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med metansulfonylklorid og

etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 154

5 (3'aRS,6'aSR)-5'-Cyklopropylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 209°C og MS: m/e = 454,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-5'-cyklopropylmetyl-2'-(4-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 89.

Eksempel 155

15 (3'aRS,6'aSR)-5'-Cyklopropylmetyl-2'-(3-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 235°C (spaltn.) og MS: m/e = 454,6454,6 (M+H⁺), ble fremstilt ved reduksjon av (3'aRS,6'aSR)-5'-cyklopropylmetyl-2'-(3-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 89.

Eksempel 156

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion fumarat (1:1)

25 Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 236°C (spaltn.) og MS: m/e = 478,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved Mitsunobu-reaksjon av (3'aRS,6'aSR)-1-kyklodecyl-2'-feny-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion og cyklopropyl-metanol og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 81.

Eksempel 157

(3'aRS,6'aSR)-(1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-fenyl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 203°C (spaltn.) og MS: m/e = 500,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med benzoylchlorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 158

(3'aRS,6'aSR)-(1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 225°C (spaltn.) og MS: m/e = 464,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med cyklopropylkarbonylchlorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 159

(3'aRS,6'aSR)-1-(1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-etanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, lyst gult fast stoff, smp. 200°C (spaltn.) og MS: m/e = 438,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med acetylchlorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 160

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:2,1)

Tittelforbindelsen, lyst rødt fast stoff, smp. 219°C (spaltn.) og MS: m/e = 450,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-

dion og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 89.

Eksempel 161

5 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-5'-metylsulfonyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 252°C (spaltn.) og MS: m/e = 474,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med metansulfonylchlorid og
10 etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 162

15 (3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-karboksylsyrefenylamid fumarat (1:0,8)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 202°C (spaltn.) og MS: m/e = 515,3 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med fenylisocyanat og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel
20 108.

Eksempel 163

(3'aRS,6'aSR)-1-(1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-2,2-dimetyl-propan-1-on fumarat (1:0,9)

25 Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 232°C (spaltn.) og MS: m/e = 480,5 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med pivaloylchlorid og etterfølgende dannelsen av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel
30 108.

Eksempel 164

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-karboksylsyreetyler fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 260°C (spaltn.) og MS: m/e = 468,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med etylklorformiat og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 165

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-sulfonsyredimetylamid fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 253°C (spaltn.) og MS: m/e = 503,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med N,N-dimetylsulfamoyl-klorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 166

(3'aRS,6'aSR)-1-Cyklodecyl-2'-fenyl-5'-benzensulfonyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 235°C (spaltn.) og MS: m/e = 536,4 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] med fenylsulfonylklorid og etterfølgende dannelse av fumaratet i henhold til den generelle metoden fra eksempel 108.

Eksempel 167

(3'aRS,6'aSR)-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-2-yl-metanon fumarat (1:1,12)

Tittelforbindelsen, spaltn. >240°C og MS: m/e = 487,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-

isopropyl-cykloheksyl)- 2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og 2-pikolinsyreklorid.

Eksempel 168

5 (3'aRS,6'aRS)-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-tiofen-2-yl-metanon fumarat (1:1,1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >243°C og MS: m/e = 492,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)- 2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og 2-tiofenkarbonylklorid.

Eksempel 169

(3'aRS,6'aRS)-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-morfolin-4-yl-metanon fumarat (1:1)

15 Tittelforbindelsen, spaltn. >253°C og MS: m/e = 495,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)- 2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og morfolin N-karbonylklorid.

Eksempel 170

20 (3'aRS,6'aRS)-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-4-yl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >250°C og MS: m/e = 487,5 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)- 2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og isonikotinoylklorid.

Eksempel 171

30 (3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-karboksylsyrefenylester fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >225°C og MS: m/e = 502,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-

isopropyl-cykloheksyl)- 2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og fenylklorformiat.

Eksempel 172

5 (3'aRS,6'aSR)-[1-(cis-4-Isopropyl-cykloheksyl)-2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-3-yl-metanon fumarat (1:1)

Tittelforbindelsen, spaltn. >230°C og MS: m/e = 505,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 108 ut fra (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)- 2'-(4-fluor-fenyl)-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] og nikotinsyreklorid.

Syntester av mellomprodukter

Eksempel AA

15 cis-[1-(4-Isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]fenylamid

cis-1-(4-Isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on (5,0 g, 23,4 mmol), anilin (3,3 g, 35,3 mmol) og molekylarsikter (20 g, 4A) ble rørt i 100 ml pentan ved romtemperatur i 6 dager. Molekylarsiktene ble filtrert fra, og løsningsmiddelet ble avdampet. Råproduktet ble brukt uten noen ytterligere rensing for det følgende trinn.

Eksempel AB

(3'aRS,6'SR)-1-Benzyl-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

25 Tittelforbindelsen, lyst gult skum, MS: m/e = 390,3 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra 1-benzyl-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel AC

30 (3'aRS,6'SR)-5'-Metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

Tittelforbindelsen, lyst brunt skum, MS: m/e = 300,3 (M+H⁺), ble fremstilt ved hydrogenering av (3'aRS,6'SR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1-fenyl-etyl]-

heksahydro-spiro[piperidin-4,1-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion i henhold til den generelle metode fra eksempel 106.

Eksempel AD

5 1-Cyklodecyl-piperidin-4-on

Til en løsning av cyklodecylamin (6,78 g, 44 mmol) i etanol (80 ml), sattes en løsning av kaliumkarbonat (0,60 g, 3,9 mmol) og 1-etyl-1-metyl-4-okso-piperidiniumjodid (16,2 g, 60 mmol) i vann (40 ml), og blandingen ble tilbakeløpskøkt i 100 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt i mettet NaHCO₃-løsning (120 ml)/is / (400 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 300 ml). De sammenslåtte organiske sjikt ble tørket (MgSO₄) og inndampet. Kolonnekromatografi på kiselgel (toluen/etylacetat 2:1) ga tittelforbindelsen (8,8 g, 85%) som en lys brun olje, MS: m/e = 238,4 (M+H⁺).

15 Eksempel AF

1-Cyklononyl-piperidin-4-on

Tittelforbindelsen, gul olje, MS: m/e = 223 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av cyklononylamin og 1-etyl-1-metyl-4-okso-piperidiniumjodid i henhold til den generelle metode fra eksempel AD.

20

Eksempel AF

(R)-1-(1-Fenyl-etyl)-piperidin-4-on

Tittelforbindelsen, lys brun olje, $[\alpha]_D^{20} = +13,3^\circ$ (c = 0,4286 i CHCl₃) og MS: m/e = 203 (M+H⁺), ble fremstilt ved omsetning av cyklononylamin og 1-etyl-1-metyl-4-okso-piperidiniumjodid i henhold til den generelle metode fra eksempel AD.

25

Eksempel AG

(3'aS,6'aR)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1-fenyl-etyl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

30

Tittelforbindelsen, hvitt skum, $[\alpha]_D^{20} = -143,3^\circ$ (c = 0,2855 i CHCl₃) og MS: m/e = 404,4 (M+H⁺), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1-fenyl-etyl)-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel AH

(3'aR,6'aS)-5'-Metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1-fenyl-etyl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

- Tittelforbindelsen, hvitt skum, $[\alpha]_D^{20} = +104,7^\circ$ ($c = 0,2751$ i CHCl_3) og MS:
 5 m/e = 404,5 ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 5 ut fra (R)-1-(1-fenyl-etyl)-piperidin-4-on, anilin og N-metyl-maleimid.

Eksempel AI

(3'aS,6'aR)-5'-Metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

- Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 159°C ; $[\alpha]_D^{20} = -124,0^\circ$ ($c = 0,2862$ i CHCl_3) og MS: m/e = 300,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt ved hydrogenering av
 (3'aS,6'aR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1-fenyl-etyl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion i henhold til den generelle metode fra eksempel 106.

15

Eksempel AJ

(3'aR,6'aS)-5'-Metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion

- Tittelforbindelsen, hvitt fast stoff, smp. 160°C ; $[\alpha]_D^{20} = +117,0^\circ$ ($c = 0,2862$ i CHCl_3) og MS: m/e = 300,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt ved hydrogenering av
 20 (3'aR,6'aS)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1-fenyl-etyl]-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion i henhold til den generelle metode fra eksempel 106.

Eksempel AK

(3'aRS,6'aSR)-5'-Etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol] fumarat (1:1,4)

- Tittelforbindelsen, smp. $>190^\circ\text{C}$ (spaltn.) og MS: m/e = 286,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), ble fremstilt i henhold til den generelle metode fra eksempel 15 ut fra (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion.

30

Eksempel AL**(4-Fluor-fenyl)-[1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-yliden]-amin**

cis-1-(4-Isopropyl-cykloheksyl)-piperidin-4-on (5,0 g, 23,4 mmol), 4-fluor-anilin (3,3 g, 35,3 mmol) og molekylarsikter (20 g, 4A) ble rørt i 100 ml pentan ved
5 romtemperatur i 6 dager. Molekylarsiktene ble filtrert fra, og løsningsmiddelet ble
indampet. Råproduktet ble anvendt uten noen ytterligere rensing for det etterfølgende trinn.

Eksempel A

10 Tabletter med den følgende sammensetning fremstilles på den vanlige måte:

	<u>mg/tablett</u>
Aktiv substans	5
Laktose	45
15 Maisstivelse	15
Mikrokrystallinsk cellulose	34
Magnesiumstearat	1
Tablettvekt	100

20 **Eksempel B**

Kapsler med den følgende sammensetning fremstilles:

	<u>mg/kapsel</u>
Aktiv substans	10
25 Laktose	155
Maisstivelse	30
Talkum	5
Kapselfyllvekt	200

30 Den aktive substans, laktose og maisstivelse blandes først i en mixer og deretter i en knusemaskin. Blandingen tilbakeføres til mixeren, talkum tilsettes til dette og blandes grundig. Blandingen fylles med maskin i hardgelatinkapsler.

Eksempel C

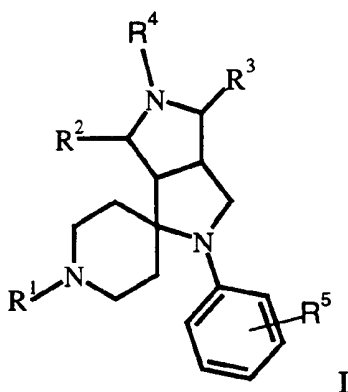
Suppositorier med den følgende sammensetning fremstilles:

5		<u>mg/supp.</u>
	Aktiv substans	15
	Suppositoriemasse	1285
	Totalt	1300

- 10 Suppositoriemassen smeltes i en glass eller stålkjele, blandes grundig og kjøles til 45°C. Derpå tilsettes finpulverisert aktiv substans til dette og røres inntil det er fullstendig dispergert. Blandingen helles i suppositorieformer av passende størrelse, får avkjøle, suppositoriene fjernes deretter fra formene og pakkes hver for seg i vokspapir eller metallfolie:

Patentkrav

1. Forbindelser med den generelle formel



hvor

R^1 er C_{5-12} -cykloalkyl, eventuelt substitueret med lavere alkyl; dekahydro-naftalen-1-yl; dekahydro-naftalen-2-yl; indan-1-yl eller indan-2-yl, eventuelt substitueret med lavere alkyl; dekahydro-azulen-2-yl; bicyklo[6.2.0]dek-9-yl; acenaften-1-yl; bicyklo[3.3.1]non-9-yl; 2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl; 2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl; oktahydro-inden-2-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-yl; naftalen-lavere alkyl-1-yl; naftalen-lavere alkyl-2-yl; acenaften-1-yl; og 5-isopropyl-2-metyl-bicyklo[3.1.0]heks-3-yl;

R^2 , R^3 er hydrogen; hydroksy; lavere alkyl; =O; eller fenyl, eventuelt substitueret med lavere alkyl, halogen eller alkoksy;

R^4 er hydrogen; lavere alkyl; $-(CH_2)_nCH(OH)CF_3$; $-(CH_2)_nC_{3-6}$ -cykloalkyl; fenyl; benzyl; tetrahydrofuran-3-yl; $-(CH_2)_nOCH_2C_6H_5$; $-(CH_2)_n$ morfolinyl; 3-metyl-oksetan-3-yl-metyl; $-(CH_2)_nCH_2OH$; $S(O)_2$ -lavere alkyl; $-C(O)$ -lavere alkyl; $-C(O)CF_3$; $-C(O)(CH_2)_nOCH_3$; $-(CH_2)_nC(O)N(lavere\ alkyl)_2$; $-S(O)_2$ heteroaryl; $-C(O)$ heteroaryl; $-S(O)_2$ -fenyl; $-S(O)_2-N(lavere\ alkyl)_2$; $-C(O)-C_{3-6}$ -cykloalkyl; $-C(O)O$ -fenyl; eller $-C(O)O$ -lavere alkyl, hvor heteroaryl er valgt blandt tionyl, furyl eller pyridyl;

R^5 er hydrogen; halogen; lavere alkyl; trifluormetyl eller lavere alkoksy;

n er 0 til 3;

racemiske blandinger og deres tilsvarende enantiomere og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

5 2. Forbindelse ifølge krav 1,

karakterisert ved at R¹ er C₅₋₁₂-cykloalkyl, eventuelt substituert med lavere alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2,

10 karakterisert ved at den er

(3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;

15 (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

20 (3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-butyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cyklopropylmetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

25 (3'aRS,4'SR,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-4',5'-dimetyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

30 (3'aRS,6'aSR)-1-cyklodecyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-5'-etyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;

(3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-benzyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

5 (3'aRS,6'aSR)-4-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-cykloheksyl-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aS,6'aR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aR,6'aS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-
10 spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aRS)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-(2-hydroksy-etyl)-2'-fenyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-2-[1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-N,N-dimetyl-acetamid;

15 (3'aRS,6'aRS)-[1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-pyridin-3-yl-metanon;

(3'aRS,6'aSR)-2'-(3-fluor-fenyl)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-5'-metyl-
heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-4',6'-dion;

(3'aS,6'aR)-1-cyklononyl-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-
20 pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aS,6'aR)-1-cyklodecyl-2'-(2-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-(4-fluor-fenyl)-5'-metyl-heksahydro-
spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

25 (3'aRS,6'aSR)-1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-(1-cyklononyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon;

(3'aRS,6'aSR)-1-(cis-4-isopropyl-cykloheksyl)-2'-fenyl-heksahydro-
30 spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl]-tiofen-2-yl-metanon; eller

(3'aRS,6'aSR)-(1-cyklodecyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-
pyrrolo[3,4-c]pyrrol]-5'-yl)-cyklopropyl-metanon;

4. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at R¹ er dekahydro-naftalen-2-yl.

5. Forbindelse ifølge krav 4,
5 karakterisert ved at den er
blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-deka-
hydronaftalen-2-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-
pyrrol];
blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-deka-
10 hydronaftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-pyrrol];
blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[2RS,4aSR,8aRS)-
dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-
pyrrol]-4',6'-dion;
blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-metyl-1-[2RS,4aSR,-
15 8aRS)-dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-
pyrrolo[3,4-c]-pyrrol]-4',6'-dion;
blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-1-[2RS,4aSR,8aRS)-
dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-
pyrrol]-4',6'-dion; eller
20 blanding av (3'aSR,6'aRS)- og (3'aRS,6'aSR)-5'-etyl-1-[2RS,4aSR,8aRS)-
dekahydro-naftalen-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]-
pyrrol].

6. Forbindelse ifølge krav 1,
25 karakterisert ved at den er
blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-5'-metyl-1-[(RS)-4-metyl-
indan-2-yl]-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-4-metyl-indan-2-yl]-
2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
30 (3'aS,6'aR)-5'-etyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksa-
hydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];
(3'aS,6'aR)-5'-metyl-2'-fenyl-1-[(R)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl]-heksa-
hydro-spiro[piperidin-4,1'-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-acenaften-1-yl]-5'-metyl-1'-fenyl-heksahydro-spiro-[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol];

(3'aRS,6'aSR)-1-[(1RS,3aRS)-2,3,3a,4,5,6-heksahydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol]; eller

5 blanding av (3'aRS,6'aSR)- og (3'aSR,6'aRS)-1-[(RS)-2,3-dihydro-1H-fenalen-1-yl]-5'-metyl-2'-fenyl-heksahydro-spiro[piperidin-4,1'(2'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrol].

7. Medikament,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t det inneholder én eller flere forbindelser ifølge hvert av kravene 1 til 6 og farmasøytisk akseptable eksipienter.

8. Medikament ifølge krav 7, for behandling av sykdommer relatert til orfanin FQ (OFQ) reseptoren,

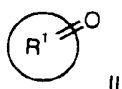
15 k a r a k t e r i s e r t v e d a t de innbefatter psykiatriske, neurologiske og fysiologiske forstyrrelser, så som angst- og stressforstyrrelser, depresjon, trauma, hukommelsestap på grunn av Alzheimer's sykdom eller andre dementia, svikt i gjenkjennelse og læring, epilepsi og kramper, akutte og/eller kroniske smertetilstander, og symptomer ved tilbaketrekning av vanedannende medikamenter,

20 kontroll av vannbalanse, Na⁺-utskillelser, arterielle blodtrykksforstyrrelser og metabolske forstyrrelser så som fedme.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel I som definert i krav 1,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d

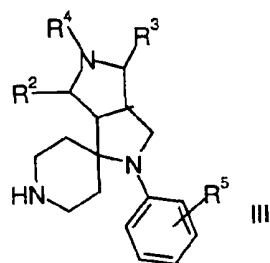
a) reduktiv aminering av en forbindelse med formel



30

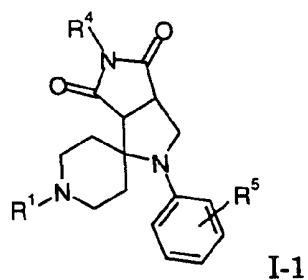
med en forbindelse med formel

5



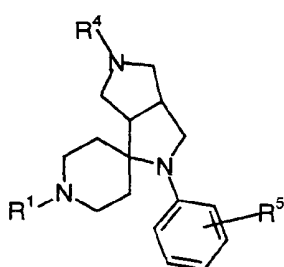
- hvor R^1 - R^5 har den i krav 1 angitte betydning,
 eller
 b) reduksjon av en forbindelse med formel

15

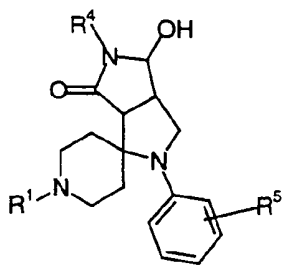


20

til en forbindelse med én av formlene

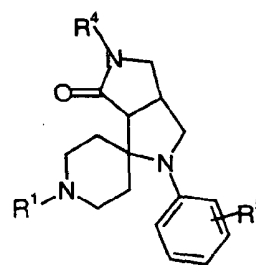


I-2



I-3

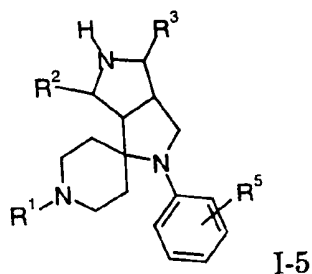
eller



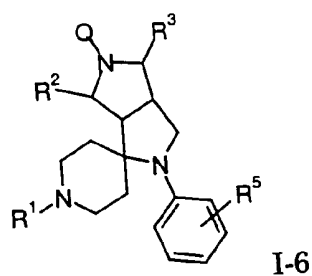
I-4

- hvor R^1 , R^4 og R^5 har de i krav 1 angitte betydninger,
 eller
 c) acylering eller sulfonylering av en forbindelse med formel

30



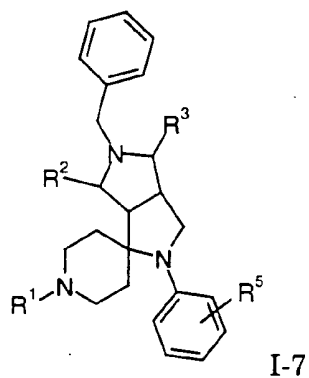
til en forbindelse med formel



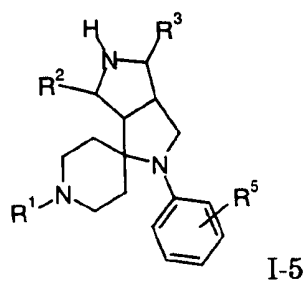
hvor R^1 - R^3 og R^5 har de ovenfor angitte betydninger og Q er $-S(O)_2$ -lavere alkyl;
 $-C(O)$ -lavere alkyl; $-C(O)CF_3$; $-C(O)(CH_2)_nOCH_3$; $-C(O)N$ (lavere alkyl) $_2$; $-S(O)_2$ -
 20 heteroaryl; $-C(O)$ -heteroaryl; $-S(O)_2$ -fenyl; $-C(O)-C_{3-6}$ -cykloalkyl; eller $-C(O)O$ -
 lavere alkyl og n er 0 til 3,

eller

d) debenzylering av en forbindelse med formel

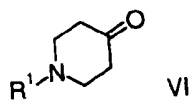


til en forbindelse med formel

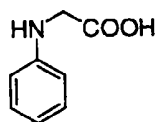


10 hvori R¹-R³ og R⁵ har de ovenfor angitte betydninger, unntatt at R² og R³ ikke er
=O eller hydroksy,

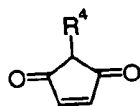
e) omsetning av et keton med formel



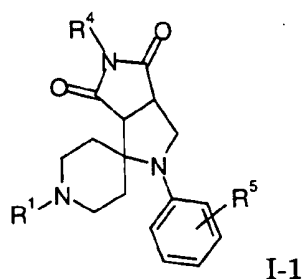
med N-fenylglycin med formel



og oppfanging av de dannede azometin-ylider med formel



i en forbindelse med formel



5

- 10 hvori substituentene har de i krav 1 angitte betydninger,
 eller, om ønsket,
 omdannelse av en racemisk blanding i dens enantiomere komponenter som
 derved gir optisk rene forbindelser, og
 omdannelse av en oppnådd forbindelse med formel I i et farmasøytisk akseptabelt
 15 syreaddisjonssalt.

20

10. Forbindelse ifølge hvert av kravene 1 til 6,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er fremstilt ved fremgangsmåten som er krevet i
 krav 9 eller ved en ekvivalent metode.

25

11. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvert av kravene 1 til 6, for fremstilling
 av et medikament for behandling av sykdommer relatert til orfanin FQ (OFQ)
 reseptoren, hvilke innbefatter psykiatriske, neurologiske og fysiologiske
 forstyrrelser, så som angst og stressforstyrrelser, depresjon, trauma,
 25 hukommelsestap på grunn av Alzheimer's sykdom eller andre dementia, svikt i
 gjenkjennelse og læring, epilepsi og kramper, akutte og/eller kroniske smerte-
 tilstander, og symptomer ved opphør av vanedannende druger, kontroll av
 vannbalanse, Na⁺-utskillelse, arterielle blodtrykksforstyrrelser og metabolsike
 forstyrrelser så som fedme.

30