

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Januar 2008 (24.01.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/009416 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 491/14 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/006326

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2007 (17.07.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2006 033 114.1 18. Juli 2006 (18.07.2006) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZEMOLKA, Saskia**
[DE/DE]; Victoriastrasse 56, 52066 Aachen (DE).
SCHUNK, Stefan [DE/DE]; Augustastrasse 9, 52070
Aachen (DE). **BERGRATH, Ellen** [DE/DE]; Ringstrasse
33, 52146 Würselen (DE). **KÖGEL, Babette-Yvonne**
[DE/DE]; Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich
(DE). **ENGLBERGER, Werner** [DE/DE]; Sonnenweg 1,
52223 Stolberg (DE). **LINZ, Klaus** [DE/DE]; Huppen-
bergstrasse 36B, 53343 Wachtberg (DE). **SCHICK, Hans**
[DE/DE]; Parkstrasse 36, 13086 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **GRÜNENTHAL GMBH**;
Stabsstelle Patente, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

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

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SPIROCYCLIC AZAINDOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SPIROCYCLISCHE AZAINDOL-DERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to substituted azaindole derivatives, to methods for the production thereof, to medicaments containing said compounds and to the use of substituted azaindole derivatives for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Azaindolderivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von substituierten Azaindolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.



WO 2008/009416 A1

5

Spirocyclische Azaindol-Derivate

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

10

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien.

Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung

chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und

zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische μ -Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam und von größter Bedeutung für die Schmerztherapie. Es kann jedoch von Vorteil sein, wenn neben dem μ -Opioid-Rezeptor auch andere Opioid-Rezeptoren, insbesondere der ORL-1-Rezeptor, beeinflusst werden, da die reinen μ -Opiode auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Obstipation und Atemdepression aufweisen, aber auch zu

Abhängigkeit führen können. Auch die Opioid-Rezeptoren δ , κ und ORL-1 sind am

Schmerzgeschehen beteiligt (Opioids: Introduction, S. 127-150, Further Opioid Receptors, 455-476 in: Analgesics – From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application, Wiley VCH, 2002).

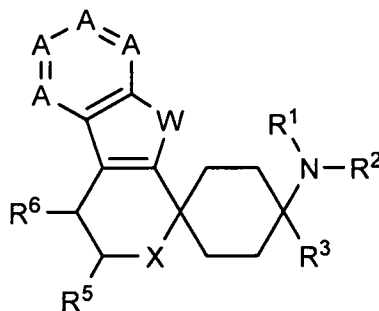
Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugsserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-

Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

Aus dem Stand der Technik (WO 04043967) sind strukturell verwandte Verbindungen bekannt, die eine hohe Affinität zum ORL-1-Rezeptor und zum μ -Opioid-Rezeptor besitzen. Bei diesen Verbindungen ist jedoch der aromatische Heterocyclus ein Indolring, bei dem kein Kohlenstoff-Atom durch ein Stickstoff-Atom ersetzt sein kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, weitere Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Opioid-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den damit zusammenhängenden Indikationen geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte spirocyclische Azaindol-Derivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

A für N oder CR⁷⁻¹⁰ steht, wobei A mindestens einmal und höchstens zweimal für N steht

W für NR⁴ steht

X für NR¹⁷, O oder S steht

R¹ und R², unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃.

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

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

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

R³ für C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R⁴ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR¹²; SO₂R¹² steht,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 R¹⁷ für H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹² steht

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den μ -Opioid-Rezeptor und den ORL-1-Rezeptor.

15 Die Ausdrücke „C₁₋₈-Alkyl“, „C₁₋₃-Alkyl“, „ und „C₁₋₅-Alkyl“ umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 8 bzw. 1 bis 3 C-Atomen bzw. 1-5 C-Atomen, d.h. C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-Alkinylen bzw. C₁₋₃-Alkanylen, C₂₋₃-Alkenylen und C₂₋₃-Alkinylen bzw. C₁₋₅-Alkanylen, C₂₋₅-Alkenylen und C₂₋₅-Alkinylen. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinylen
20 mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 1,1,3,3-Tetramethylbutyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl
25 (-CH-C $\equiv$ CH, -C $\equiv$ C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Heptenyl, Heptinyl, Octenyl und Octinyl umfasst. Besonders vorteilhaft sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, sec-Butyl, iso-Butyl.

30 Der Ausdruck „Cycloalkyl“ oder „C₃₋₈-Cycloalkyl“ bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber
35 auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl,

Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyll enthält. Besonders bevorzugt ist Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

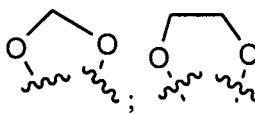
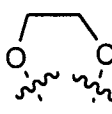
Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, u.a. Phenyle und Naphthyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein, sodass der Arylrest ein aromatisches Ringsystem von höchstens 20 C-Atomen bildet. Jeder dieser C₆₋₂₀-Aryl-Reste kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, welche jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, enthält. Besonders vorteilhaft ist der Phenyl-Rest.

Der Ausdruck „Heteroaryl“ steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bicyclischen oder polycyclischen Systems mit insgesamt bis zu 20 Ringgliedern sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyll, Chinolinyll, Isochinolinyll, Chinazolinyll, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Triazolyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Thienyl, Indolyl, Benzothienyl, Pyrrolyl, Triazolyl und Isoxazolyl, besonders bevorzugt Pyridyl, Thienyl, Benzothienyl und Triazolyl.

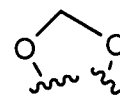
Der Ausdruck "über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl oder Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₃-Alkyl und Aryl bzw. Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und der Aryl- bzw. Heteroaryl-Rest über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I gebunden ist. Besonders vorteilhaft im Sinne dieser Erfindung sind Benzyl und Phenethyl.

Im Zusammenhang mit "Alkyl" oder „Cycloalkyl“ versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, S-Benzyl, OCF₃, O-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, =O, C₁₋₆-Alkyl, Benzyl, O-Benzyl, O-Phenyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet "einfach oder mehrfach substituiert" im Zusammenhang mit Alkyl die Substitution mit COOCH₃, OCH₃, OH, COOC₂H₅, F oder Cl.

In Bezug auf "Aryl" und „Heteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋

6-Alkyl, O-C₁₋₆-Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, ;  CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-Alkyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für "Aryl" und „Heteroaryl“ sind dabei bevorzugte

Substituenten -F, -Cl, -CF₃, -O-CH₃, OH, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Nitro, *tert.*-Butyl, und -CN. Besonders bevorzugt sind -F und -Cl.



Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Bevorzugt ist das Hydrochlorid, das Citrat, das Hemicitrat und das Methansulfonat. Besonders bevorzugt ist das Methansulfonat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Maleinsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1λ⁶-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-

Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Hippursäure, Phosphorsäure und/oder Asparaginsäure. Bevorzugt sind Citronensäure, Methansulfonsäure und Salzsäure. Besonders bevorzugt ist die Methansulfonsäure.

- 5 Unter dem Begriff $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bzw. $(\text{CH}_2)_{4-5}$ ist $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ bzw. $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ zu verstehen.

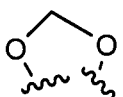
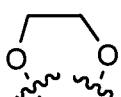
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,

- 10 worin die Reste A, W, X und R^{1-17} die oben angegebene Bedeutung haben

wobei

- 15 die vorstehend genannten C_{1-8} -Alkyle, C_{1-5} -Alkyle, C_{1-3} -Alkyle bzw. C_{1-3} -Alkylene bzw. C_{3-8} -Cycloalkylreste jeweils einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-OH, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{Alkyl-OH})_2$, NO_2 , SH, $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, $\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{Alkyl-OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$, CO_2H , $\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$, CF_3 , OCF_3 , C_{1-6} -Alkyl substituiert sein können,

- 20 die vorstehend genannten Aryl- oder Heteroaryl-Reste jeweils einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-OH, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{Alkyl-OH})_2$, NO_2 , SH, $\text{S}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, $\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{Alkyl-OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$, CO_2H ,

$\text{CO}_2-\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$, CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_{1-6}\text{Alkyl}$, ;  oder Phenoxy substituiert sein können,

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

- 30 Die nachfolgend als bevorzugt beschriebenen Reste und Gruppen bzw. Substituenten können in den erfindungsgemäßen Verbindungen mit der breitesten Bedeutung der übrigen Reste, aber auch mit bevorzugten Bedeutungen anderer Reste und Gruppen bzw. Substituenten kombiniert werden.

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

R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R¹ und R² unabhängig voneinander für CH₃ oder H stehen, wobei R¹ und R² nicht gleichzeitig H bedeuten

oder R¹ und R² für (CH₂)₃ stehen.

Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R¹ und R² für CH₃ stehen.

Weiterhin bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin

R³ für Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenen C₅- oder C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl, Triazolyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

insbesondere

R³ Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Triazolyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₃-Alkyl-

Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R³ für Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl, Phenethyl, Thiophenyl, Pyridyl, Triazolyl, Benzothiophenyl oder Benzyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, steht, besonders bevorzugt für Propyl, 3-Methoxypropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 3-Fluorphenyl, Benzo[1,3]-dioxolyl, Thienyl, Benzothiophenyl, 4-Chlorbenzyl, Benzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Methylbenzyl, 2-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 3-Methylbenzyl, 2-Methylbenzyl, 3-Fluorbenzyl, 2-Fluorbenzyl, 1-Methyl-1,2,4-triazolyl oder Phenethyl.

Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R³ Butyl, Ethyl, 3-Methoxypropyl, Benzothiophenyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 3-Fluorphenyl, Benzo[1,3]-dioxolyl, Benzyl, 1-Methyl-1,2,4-triazolyl, Thienyl oder Phenethyl bedeutet.

R⁴ steht vorzugsweise für H.

Außerdem bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁵ für H, C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder COOR¹³ steht.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁵ für CH₃, CH₂OH, COOH oder COOCH₃ steht.

Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁵ H bedeutet.

Bevorzugt sind auch spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁶ für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl oder über eine C₁₋₃-Alkylgruppe verknüpftes Aryl steht.

Besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁶ für H, CH₃, Phenyl oder Benzyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R⁶ für H steht.

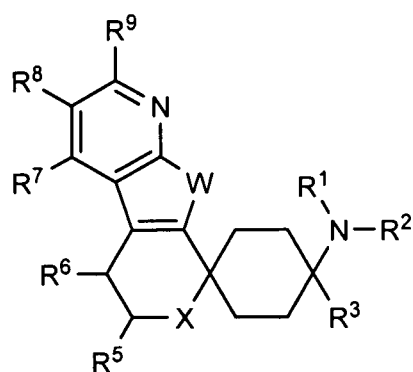
Darüber hinaus sind auch spirocyclische Azaindol-Derivate bevorzugt, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl; Pyridyl, O-Benzyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 stehen.

- 5 Besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H, F, OH, CH_3 , Cl, OCH_3 , Br oder NO_2 stehen.

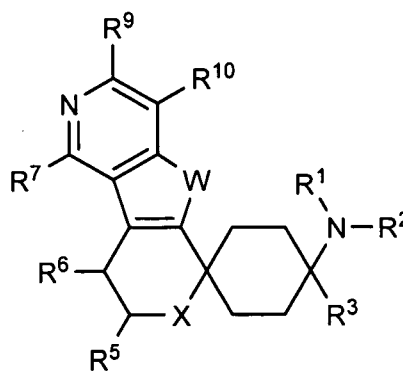
Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Azaindol-Derivate, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} für H stehen.

- 10 Bevorzugt sind auch substituierte Azaindol-Derivate der allgemeinen Formel I, worin A einmal N bedeutet und die übrigen Reste A die Bedeutung CR^{7-9} oder CR^{8-10} oder CR^7 und CR^{9-10} oder CR^{7-8} und CR^{10} annehmen.

- 15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln Ia und Ib:



Ia



Ib

- 20 worin X, W und die Reste R^1 - R^{10} die in der breitesten Definition aufgeführten sowie die in den als bevorzugt bezeichneten Definitionen beschriebenen Bedeutungen annehmen können.

- 25 Ganz besonders bevorzugt sind substituierte Azaindol-Derivate aus der Gruppe

(1) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]

- 30 (2) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat

- (3) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]
- (4) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat
- 5 (5) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]
- (6) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)
- (7) 4-(Methylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 10 (8) 4-(Methylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)
- (9) 4-(Dimethylamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 15 (10) 4-(Dimethylamino)-4-(Benzothiophen-2-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- (12) 4-(Dimethylamino)-4-(3-fluorophenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)
- (13) 4-(Dimethylamino)-4-(3-methylphenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 20 (14) 4-(Dimethylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- (15) 4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 25 (17) 4-(Dimethylamino)-4-Ethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3)
- (18) 4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3)
- (19) 4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 30 (20) 4-(Dimethylamino)-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- (21) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)
- 35 (22) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(23) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

(24) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

5 (25) 4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(26) 4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

10 (27) 4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(28) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(29) 4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

15 (30) 4-Butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:1)

(31) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

20 (32) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

(33) 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

(34) 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

25

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

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

35 Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen spirocyclischen Azaindol-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen
5 oder Säften, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die
10 Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße spirocyclische Azaindol-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die
15 Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclische Azaindol-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen spirocyclischen Azaindol-Derivate können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den
20 erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der
25 Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,01 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Azaindol-Derivats appliziert.

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

In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes
35 spirocyclisches Azaindol-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Der ORL-1-Rezeptor und der μ -Opioid-Rezeptor wurden insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Azaindol-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz,
5 insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

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

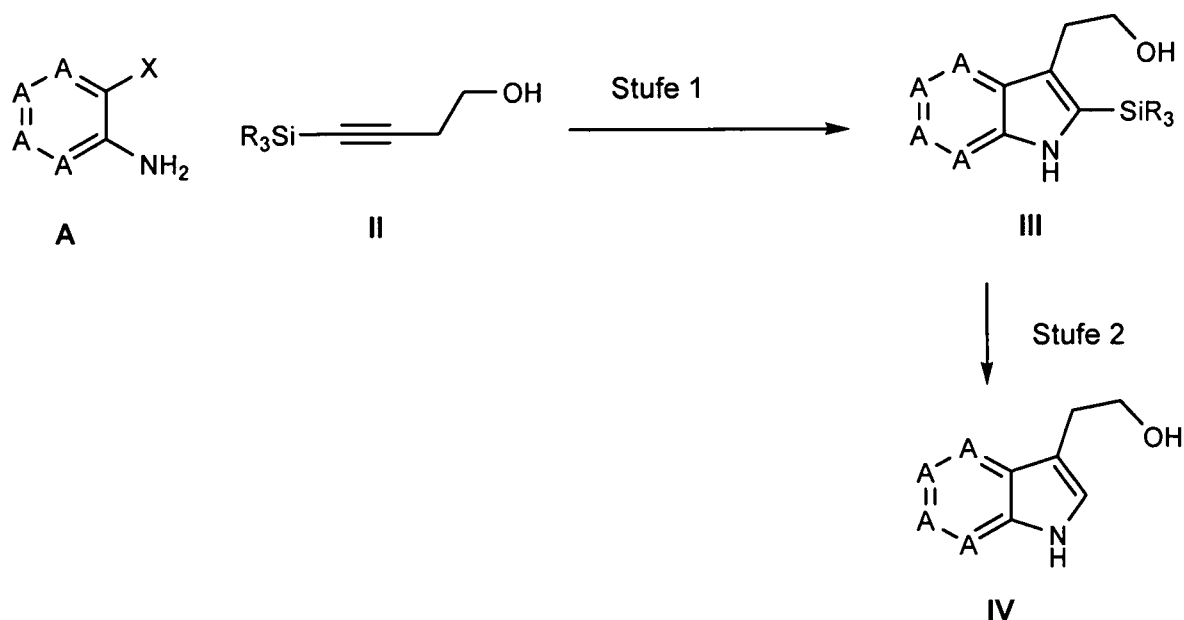
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Azaindol-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen,
15 Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz,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

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

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

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Azaindol-Derivats wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

5

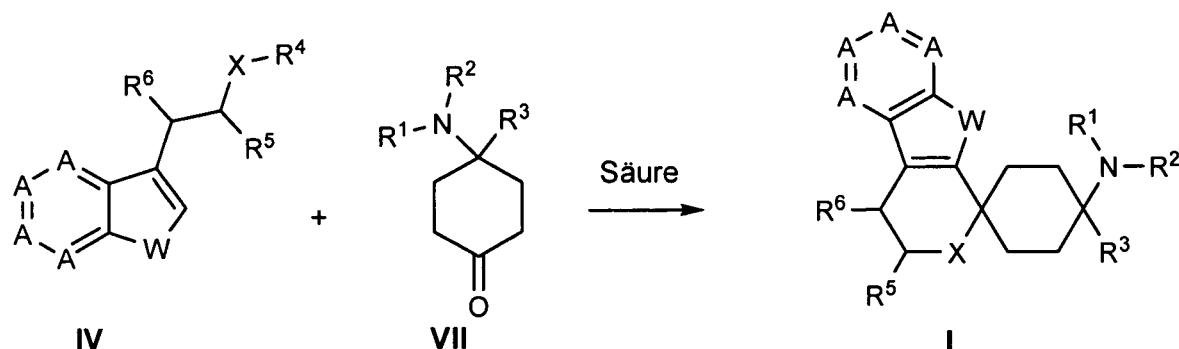


In Stufe 1 werden Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel **A**, worin X für einen Halogen-Rest oder einen Sulfonsäureester, besonders bevorzugt für Iod, Brom oder Trifluormethansulfonat, steht, im Sinne einer Indolsynthese nach Larock mit Alkinen der allgemeinen Formel **II** in einem Reaktionsmedium, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol, Dioxan, Chloroform, Dichlormethan, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Acetonitril, Diethylether, Wasser und entsprechenden Mischungen, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dimethylformamid, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Wasser und entsprechenden Mischungen, vorzugsweise unter Zusatz wenigstens eines Palladiumkatalysators, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Palladium(II)-dichlorid $[\text{PdCl}_2]$, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-acetat $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2]$, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$, Palladium(II)-acetat $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$; Ac = Acetat], Bis(acetonitril)-palladium(II)-chlorid $[(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$, Bis(benzonitril)-palladium(II)-chlorid $[(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2]$ und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium $[(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}]$, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$, $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ und $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, ggf. in Gegenwart wenigstens eines Phosphins, vorzugsweise eines Phosphins ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triphenylphosphin, Tri-(tert-butyl)-phosphin, Triphenylarsin und Tri-(ortho-toluy)-phosphin, besonders bevorzugt in Gegenwart von Triphenylphosphin, ggf. unter Zusatz wenigstens eines anorganischen

Salzes, bevorzugt unter Zusatz von Lithiumchlorid oder Tetrabutylammoniumchlorid, ggf. unter Zusatz wenigstens einer anorganischen Base, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumacetat, Natriumhydrogencarbonat und Cäsiumcarbonat, und/oder Zusatz wenigstens einer organischen Base ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Triethylamin, Diisopropylamin, Diisopropylethylamin und [1,4]-Diazabicyclo-[2.2.2]octan bei Temperaturen von vorzugsweise -70°C bis 300°C , besonders bevorzugt von -70°C bis 150°C , zu Verbindungen der allgemeinen Formel **III** umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel **A** sind kommerziell erhältlich oder aus der Literatur bekannt. Exemplarisch sind Synthesen zu Verbindungen der allgemeinen Formel **A** im Beispielteil beschrieben.

In Stufe 2 werden Verbindungen der allgemeinen Formel **III** in einem Reaktionsmedium vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methanol, Ethylacetat, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol, Dioxan, Chloroform, Dichlormethan, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Toluol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Acetonitril, Diethylether, Wasser und entsprechenden Mischungen, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol, Ethylacetat, Pyridin, Wasser und entsprechenden Mischungen, in Gegenwart von Fluorid, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tetra-n-butylammoniumfluorid, Flusssäure (HF, HF-Pyridin), Kalium- und/oder Natriumfluorid, Cäsiumfluorid oder in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure, vorzugsweise HCl, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Bortrifluorid bei Temperaturen von vorzugsweise -70°C bis 300°C , besonders bevorzugt von -70°C bis 150°C , zu Verbindungen der allgemeinen Formel **IV** umgesetzt.



Zur Herstellung der spirocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel **VIII** werden Ketone der allgemeinen Formel **VII** mit Heteroaromaten der allgemeinen Formel **IV** unter

Zusatz wenigstens einer organischen Säure oder deren Trimethylsilylester vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure oder einer anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bortrifluorid, Indium(III)chlorid, Titan-tetrachlorid, Aluminium(III)chlorid oder unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetallsalzes, vorzugsweise unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltriflats (Übergangsmetalltrifluormethansulfonats), besonders bevorzugt unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetalltrifluormethansulfonats ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Scandium(III)trifluormethansulfonat, Ytterbium(III)trifluormethansulfonat und Indium(III) trifluormethansulfonat, in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise, Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitroethan, bei Temperaturen von 0 bis 150 °C ggf. unter Verwendung von Mikrowellen umgesetzt.

Die Synthesen der Cyclohexanon-derivate mit der allgemeinen Formel VII sind in der Literatur bekannt (WO04043967, WO0290317, US 4065573, Lednicer et al., *J. Med. Chem.*, 23, 1980, 424-430).

Beispiele

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

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Abkürzungen:

d	Tage
DCM	Dichlormethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
Ether	Diethylether
EtOAc	Essigsäureethylester
H ₂ O	Wasser
MeOH	Methanol
NEt ₃	Triethylamin
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
Bsp	Beispiel

5 **Mikrowelle:** Biotage Initiator, 2,45 GHz.

Ketonbausteine

10 Allgemeine Bausteine

8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril:

Variante 1:

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

15 Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (50 ml) und Methanol (30 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wäßrige Dimethylaminlösung (116 ml, 0,92 mol), Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal (30 g, 0,192 mol) und Kaliumcyanid (30 g, 0,46 mol) hinzugefügt. Die Mischung wurde 74 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach der Zugabe von Wasser (80 ml) mit Diethylether (4 × 100 ml) extrahiert. Nach dem Einengen wurde der
20 Rückstand in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Die organische Phase wurde eingeeengt und das Ketal als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 86–88 °C in einer Ausbeute von 97 % (40 g) erhalten.

Variante 2: **8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril**

25 Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (50 ml) und Methanol (30 ml) wurde unter Eiskühlung 40-proz. wässrige Dimethylamin-Lösung (116 ml, 0,92 mol), Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal (30,0 g, 0,192 mol) und Kaliumcyanid (30,0 g, 0,46 mol) hinzugefügt. Die Mischung wurde 72 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend nach der Zugabe von Wasser (80 ml) mit Ether (4 x 100 ml) extrahiert. Nach dem Einengen der Lösung wurde der
30 Rückstand in Dichlormethan (200 ml) aufgenommen und mit Magnesiumsulfat über Nacht getrocknet. Die organische Phase wurde eingeeengt und das Ketal als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 38,9 g (96 %)

Schmelzpunkt: 86–88 °C

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

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

8-Methylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril

Zu einem Gemisch aus 4N Salzsäure (12.5 ml) und Methanol (7.5 ml) wurde unter Eiskühlung 40%-ige wässrige Methylamin-Lösung (29.0 ml, 0.23 mol), Cyclohexan-1,4-dion-monoethylenketal (7.50 g, 0.048 mol) und Kaliumcyanid (7.50 g) hinzugefügt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 7 d gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 ml) wurde mit Ether (4 x 25 ml) extrahiert. Nach dem Einengen der Lösung wurde der Rückstand in Dichlormethan (50 ml) aufgenommen und mit MgSO₄ über Nacht getrocknet. Die organische Phase wurde eingeeengt und das Ketal als Öl erhalten, welches durchkristallisierte.

Ausbeute: 7.05 g (80 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.54 (2 H, m); 1.71 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.30 (3 H, d); 2.72 (1 H, q); 3.86 (4 H, s).

Baustein Ket-1:**Dimethyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid**

Zu einer 1,82 M Phenylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (109 ml, 0,198 mol) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (21 g, 0,1 mol), gelöst in THF (210 ml), hinzugefügt und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung (150 ml) zugegeben und mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) ausgeschüttelt und eingeeengt. Es blieb ein gelbes Öl (25,2 g) zurück. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylether (280 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit ClSiMe₃ (18,8 ml, 0,15 mol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h konnte Dimethyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid in einer Ausbeute von 35 % (10,5 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (Ket-1)

Dimethyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid (10,5 g, 35,2 mmol) wurde in 7,5N Salzsäure (36 ml) gelöst und 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 x 50 ml). Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht, mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert und eingeeengt. 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (**Ket-1**) konnte so als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 104–108 °C in einer Ausbeute von 97 % (7,4 g) isoliert werden.

Baustein Ket-2:

Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid

2-Iodthiophen (22,9 g, 109 mmol) wurde unter Argon in THF (80 ml) gelöst und innerhalb von 30 min bei 0 °C mit 2M Isopropylmagnesiumchlorid (35,7 ml, 72 mmol) in THF versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h bei 3–5 °C wurde 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril (10 g, 47,6 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (20 ml), hinzugefügt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung (85 ml) und Extraktion mit Diethylether (3×100 ml). Die organische Phase wurde mit Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) ausgeschüttelt und eingeeengt. Es konnte ein dunkelbraunes Öl (21,3 g) erhalten werden. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylketon (140 ml) gelöst und mit ClSiMe₃ (9,1 ml, 71,4 mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h wurde Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid als weiße, kristalline Verbindung in einer Ausbeute von 60 % (8,74 g) isoliert.

4-Dimethylamino-4-thiophen-2-ylcyclohexanon (Ket-2)

Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid (8,68 g, 28,6 h beendeter Hydrolyse) wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 × 50 ml). Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht, mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert und eingeeengt. **Ket-2** wurde so als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 108–110 °C in einer Ausbeute von 89 % (5,66 g) erhalten.

Baustein Ket-3:**4-Cyano-4-phenylheptandisäure-dimethylester**

Phenylacetonitril (11,7 g, 0,1 mol) und Methylacrylat (47 ml, 0,5 mol) wurden in *tert*-Butanol (60 ml) vorgelegt und bis zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Heizquelle entfernt. Das in *tert*-Butanol (23 ml) gelöste Triton B (Benzyltrimethylammoniumhydroxid, 40-proz. in Methanol, 15,2 ml) wurde erst langsam, später zügig zugetropft. Nach dem Zutropfen wurde der Ansatz 4 h unter Rückfluß gekocht. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. – Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Toluol (100 ml) und Wasser (70 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser (1 × 70 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 × 50 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel wegen der starken Geruchsbelästigung im Abzug destilliert. Die Reinigung erfolgte durch eine Kugelrohrdestillation bei einem Druck von $7,8 \times 10^{-2}$ mbar und einer Temperatur von 235 °C. Der gewünschte 4-Cyano-4-phenylheptandisäure-dimethylester konnte in einer Ausbeute von 21,45 g (72 %) als farblose, zähflüssige Substanz isoliert werden.

5-Cyano-2-oxo-5-phenylcyclohexancarbonsäure-methylester

4-Cyano-4-phenylheptandisäure-dimethylester (14,45 g, 0,05 mol) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (350 ml) gelöst. Anschließend wurde portionsweise Natrium-*tert*-butylat (9,6 g, 0,1 mol) zugegeben. Bei dieser Zugabe verfärbte sich die Reaktionsmischung orange. Danach wurde der Ansatz 5 h unter Rückfluß gekocht. Während des Kochens entstand eine beigefarbende, breiartige Suspension. Über Nacht wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Unter Eiskühlung wurde 2,5N Essigsäure (170 ml) langsam zum Reaktionsgemisch zugetropft. Anschließend wurde der Ansatz mit Toluol (100 ml) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 × 70 ml), Wasser (3 × 50 ml) und Natriumchloridlösung (1 × 70 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 10,7 g (83 %) als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 75–80 °C gewonnen werden.

4-Cyano-4-phenylcyclohexanon

5-Cyano-2-oxo-5-phenylcyclohexancarbonsäure-methylester (7,71 g, 0,03 mol) wurde in 10-proz. H₂SO₄ und konzentrierter Essigsäure (240 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 100 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde durch DC verfolgt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz unter Eiskühlung mit Wasser (400 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 100 ml) extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase gründlich mit Wasser (6 × 100 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (10 × 100 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 × 100 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das gewünschte Produkt konnte in einer Ausbeute von 5,46 g (92 %) mit einem Schmelzpunkt von 106–107 °C isoliert werden.

8-Cyano-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan

4-Cyano-4-phenylcyclohexanon (5,97 g, 30 mmol) wurde in Toluol (200 ml) aufgenommen und mit Ethylenglykol (4 ml, 71,6 mmol) versetzt. Nach Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (86 mg, 0,5 mmol) wurde der Ansatz am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde DC-chromatographisch verfolgt. Nach 20 h war im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar. Nach Abkühlung wurde die Toluol-Lösung mit Wasser (5 × 30 ml) und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung (3 × 20 ml) ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer fällt das gewünschte Ketal in einer Ausbeute von 6,8 g (94 %) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 108–110 °C an.

8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure

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

- 5 8-Cyano-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (4,86 g, 20 mmol) wurde in Ethylenglykol (40 ml) gelöst, mit NaOH (4 g, 100 mmol) versetzt und anschließend unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt. Nach 20 h war kein Nitril mehr nachweisbar. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Eis (ca. 100 g) versetzt, mit Ether (40 ml) überschichtet und durch langsame Zugabe von halbkonzentrierter HCl (50 ml)
- 10 angesäuert. Die wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert (3 x 30 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen (2 x 30 ml), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Durch Umkristallisation des anfallenden Feststoffs aus Toluol wurde die gewünschte Carbonsäure als kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 134–139 °C in einer Ausbeute von 3,1
- 15 g (59 %) gewonnen.

8-Isocyanato-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan

- 8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (3 g, 11,5 mmol) wurde in Anisol (30 ml) vorgelegt. Die erhaltene Suspension wurde im Eis-Kochsalzbad auf eine Temperatur von 0
- 20 °C gekühlt und mit Triethylamin (2,25 ml, 16 mmol) versetzt. Es entstand eine klare Lösung, die weitere 15 min bei 0 °C gerührt wurde. Anschließend wurde das Gemisch innerhalb von 5 min mit Phosphorsäurediphenylesterazid (2,5 ml, 11,5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei 0 °C gerührt, innerhalb weiterer 20 min auf RT kommen gelassen und anschließend in einem Ölbad 2 h lang auf 100 °C (Badtemperatur) erhitzt. Zur
- 25 Aufarbeitung wurde das Anisol im Ölpumpenvakuum abdestilliert. Die chromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel mit Toluol. Das gewünschte Produkt wurde als kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 38–41 °C in einer Ausbeute von 2,7 g (91 %) erhalten.

Methyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin

- 30 LiAlH₄ (535 mg, 14,08 mmol) wurde unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in trockenem THF (4 ml) suspendiert. Das 8-Isocyanato-8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (2,29 g, 8,8 mmol, gelöst in 40 ml trockenem THF) wurde innerhalb von 20 min zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung zunächst vorsichtig mit wäßrigem
- 35 THF (1 ml H₂O in 3 ml), dann mit 1,7 ml 15-proz. Natronlauge und schließlich mit 5 ml H₂O versetzt. Der Ansatz wurde 20 min gerührt und anschließend über Kieselgur filtriert. Das nach mehrmaligen Waschen des Filterkuchens mit Ethylacetat erhaltene

Lösungsmittelgemisch wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Das gewünschte Produkt wurde in einer Ausbeute von 2,1 g (97 %) als viskoses Öl erhalten.

4-Methylamino-4-phenylcyclohexanon (Ket-3)

(Upjohn_Lednicer, US4065573A1, 1977)

Methyl-(8-phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)amin (2,1 g, 8,4 mmol) wurde mit einem Gemisch aus konz. HCl (15 ml) und Wasser (8 ml) übergossen und 5 Tage bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (20 ml) verdünnt und mit Ether (3 × 30 ml) extrahiert. Die etherische Phase wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde anschließend mit 2N NaOH basisch gemacht und mit Dichlormethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Das Keton **Ket-3** konnte durch chromatographische Reinigung an Kieselgel mit Ethylacetat/Ethanol (4 : 1) in einer Ausbeute von 1,38 g (81 %) als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 32–38°C erhalten werden.

Baustein Ket-4: 2-(Chlormethyl)thiophen

Thiophen (50 g) wurde mit conc. HCl-Lösung (25 ml) versetzt und das Gemisch auf 0-5 °C gekühlt. Unter einem ständigen HCl-Gasstrom wurde nun wässrige Formaldehyd-Lösung (54.8 ml, 40 %) tropfenweise über einen Zeitraum von 4 h bei 0-15 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 10 min bei RT gerührt und dann mit Ethylacetat (500 ml) versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3×250 ml) und Wasser extrahiert (1×250 ml) und über Na₂SO₄ getrocknet. Vakuumdestillation bei 100 °C–110 °C (Ölbadtemperatur) lieferte (60 °C Kopftemperatur) das gewünschte Produkt (8 mm Hg).

Ausbeute: 24 g (30%), farbloses Öl.

2-(Thiophen-2-yl)acetonitril

Eine Lösung von 2-(Chlormethyl)thiophen (22 g) in DCM (60 ml) wurde mit einer Mischung aus Wasser (90 ml) und NaCN (12.2 g) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 35-40 °C für 18 h refluxiert. Das Gemisch wurde auf RT abgekühlt und die DCM-Phase abgetrennt. Es wurde mit DCM (2×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand bei 140-150 °C (Ölbadtemperatur) destilliert (Kopftemperatur: 115-120 °C). Anschließend chromatographische Reinigung (SiO₂, 5 % EtOAc/n-Hexan) lieferte das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 9.2 g (45 %), hellbraunes Öl.

Ethyl 3-brompropionat

Eine Lösung von Ethylacrylat (200 g) in Ether (400 ml) wurde auf 0-5 °C gekühlt. In einem separaten Reaktionsgefäß wurde über einen Zeitraum von 3 h Brom (278 ml) zu Tetralin (213 ml) getropft und das sich entwickelnde HBr-Gas zur Ethylacrylatlösung geleitet.

Das Reaktionsgemisch wurde für 12 h gerührt. Der Ether wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand bei 70 °C destilliert (9 mm Hg).

Ausbeute: 360 g (99 %), farbloses Öl.

Ethyl 5-cyano-2-oxo-5-(thiophen-2-yl)cyclohexancarboxylat

Eine Lösung von 2-(Thiophen-2-yl)acetonitril (10 g) in Toluol (300 ml) wurde mit Ethyl-3-brompropionat (33.8 g) versetzt und die Mischung auf -10 °C gekühlt. NaNH₂ (27 g) wurde über einen Zeitraum von 1 h portionsweise hinzugefügt (die Temperatur wurde unter 0°C gehalten). Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und für 1 h refluxiert (111

°C). Schließlich wurde das Gemisch auf 0-5 °C gekühlt und mit AcOH / water (50 ml/100 ml) versetzt. Die Toluolphase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit Toluol extrahiert (3×200 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 5 % Na₂CO₃-Lösung (1×150 ml) und Wasser (1×100 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 12 g (55 %), dunkelbraunes Öl.

4-Cyano-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanon

Ethyl 5-cyano-2-oxo-5-(thiophen-2-yl)cyclohexancarboxylat (12 g) in Essigsäure (120 ml) wurde mit konz. HCl (60 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h refluxiert (110 °C-120 °C). Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und mit 2N NaOH-Lösung (200 ml) neutral (pH~7) gestellt.

Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×150 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (1×300 ml) und gesättigter NaHCO₃-Lösung (1×300 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, 15 % EtOAc/n-Hexan).

Ausbeute: 37 g (43 %), hellgelber Feststoff.

8-Cyano-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan

Eine Lösung von 4-Cyano-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanon (15 g) in Benzol (120 ml) wurde mit Ethylenglycol (9.08 g) und p-Toluolsulfonsäure (0.0139 g) versetzt und das Reaktionsgemisch für 4 h bei 110 °C am Wasserabscheider (Dean-Stark Apparatur) unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und die organische Phase mit wässriger Natriumbicarbonat-Lösung (1×150 ml), Wasser (1×150 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (1×150 ml) gewaschen. Nach Trocknung über Na₂SO₄ wurden die Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 16.5 g(90 %), hellgleber Feststoff.

8-(Thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure

8-Cyano-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (20 g) in Ethylenglycol (240 ml) wurde mit KOH (22.48 g) versetzt und das Reaktionsgemisch für 16 h bei 140-150 °C am Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde auf RT und dann bei 0-5°C mit Ether überschichtet (500 ml). Eiswasser (250 ml) und HCl (30 ml) wurden hinzugefügt und der pH-Wert der wässrigen Phase auf pH~2 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (1×300 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (1×300 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 20.5 g(95 %), gelber Feststoff.

8-Isocyanato-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan

Zu einer Lösung von 8-(Thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (26 g) in Toluol (221 ml) wurden TEA (14.1 ml) und DPPA (32.38 g) zugesetzt und das Reaktionsgemisch für 30 min auf 60-70 °C erhitzt. Toluol wurde dann unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (nasses SiO₂, 1. Lauf : 10 %EtOAc/n-Hexan, 2. Lauf: 10% EtOAc/Hexan).

Ausbeute: 14 g (54 %), hellgrünes Öl.

N-Methyl-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amin

8-Isocyanato-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (4 g) wurde in trockenem THF (140 ml) gelöst und die Lösung auf 0-10°C gekühlt. LAH (4 g) wurde über einen Zeitraum von 30 min portionsweise hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für weitere 30 min auf 60 °C erwärmt. Das Gemisch wurde auf 0-10 °C gekühlt und mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (100 ml) versetzt. Das Gemisch wurde nun über Celite filtriert und mit Ethylacetat (3×150 ml) gewaschen. Nach Entfernung der Lösungsmittel wurde das Rohprodukt in Ethylacetat (200 ml) aufgenommen und für 3 min bei 0-10 °C gerührt. Die Ethylacetat-Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase mit gesättigter NaOH-Lösung basisch (pH~10-14) gestellt und mit Ethylacetat (3×200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Ausbeute: 7.5 g(56 %), farbloser Feststoff.

4-Methylamino-4-thiophen-2-ylcyclohexanon (Ket-4)

N-Methyl-8-(thiophen-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-amin (2 g, 7,9 mmol) wurde mit einem Gemisch aus konz. HCl (15 ml) und Wasser (8 ml) versetzt und 5 Tage bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit Ether

extrahiert. Die etherische Phase wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde anschließend mit 2N NaOH basisch gemacht und mit Dichlormethan (3 x 30 ml) extrahiert. Die so erhaltene organische Phase wurde mit Na₂SO₄ getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie [Kieselgel 60 (50 g); 500 ml Ethylacetat/Ethanol (5 : 1)] gereinigt und **Ket-4** in einer Ausbeute von 1,4 g (85 %) als Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 72–74°C erhalten.

Baustein Ket-5:

(8-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (5.25 g, 25 mmol) in abs. THF (75 ml) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 1M 3,4-(Methylenedioxy)phenyl-magnesiumbromid-Lösung in Toluol/THF (1:1) (62.5 ml, 62.5 mmol) bei 5-10 °C getropft und anschließend bei RT 20 h gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung 20 %-ige Ammoniumchlorid-Lösung (20 ml) und Wasser (25 ml) zugegeben und das Gemisch mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Es verblieb ein farbloses Öl (11.26 g), welches in Ethylmethylketon (35 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit Trimethylchlorsilan (4.75 ml, 37.5 mmol) versetzt wurde. Es wurde im offenen Kolben 5 h bei RT gerührt. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, der abgesaugt und an der Luft getrocknet wurde.

Ausbeute : 2.7 g (32 %).

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

4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-4-dimethylamino-cyclohexanon (Ket-5)

(8-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (2.70 g, 7.91 mmol) wurde mit 6N Salzsäure (10 ml) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert, die wässrige Lösung unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt, die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute (Ket-5): 1.99 g (96 %), farblose Kristalle.

Schmelzpunkt: 122–124 °C.

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

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

Baustein Ket-6:

5 2-Iod-benzo[b]thiophen

In einem 500 ml Dreihalskolben wurde unter Argonatmosphäre Butyllithium 1.6M in Hexan (112.5 ml, 180 mmol) und abs. Ether (70 ml) vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt.

Anschließend Benzothiophen (20.1 g, 150 mmol) in abs. Ether (40 ml) gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 2.5 h im Eisbad

10 nachgerührt. Der Reaktionsansatz stand über Nacht im Kühlschrank. In einem 500 ml Dreihalskolben wurden unter Argonatmosphäre Iod (75.0 g) und abs. Ether (50 ml) vorgelegt und Die Lösung der Lithium-Verbindung unter Eiskühlung zugetropft. Der Ansatz wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, mit Wasser hydrolysiert, mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend
15 wurde die Reaktionslösung i. Vak. eingengt und mittels Flash-Chromatographie mit Cyclohexan gereinigt.

Ausbeute: 24.1 g (62 %), halbfeste, hellbraune Kristalle

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

20 **(8-Benzo[b]thiophen-2-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid** In einem 100 ml Dreihalskolben wurde Mg (238 mg) in abs. Ether (2 ml) unter Argon vorgelegt, dazu wurde langsam 2-Iod-benzo[b]thiophen (2.51 g, 9.6 mmol) in abs. Ether (8 ml) zugetropft. Nach Zugabe von abs. Ether (10 ml) wurde der Ansatz 5 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde im Eisbad abgekühlt und bei 10 °C tropfenweise das 8-
25 Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (1.03 g, 4.9 mmol) in THF (10 ml) zugegeben. Der Ansatz rührte bei Raumtemperatur über Nacht, das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit NH₄Cl-Lösung (5 ml) und Wasser (7 ml) versetzt und mit Ether (3 x 30 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser (30 ml) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt.
30 *Ausbeute:* 1.99 g (66 %)

Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylketon (19 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit Trimethylchlorsilan (1.63 ml, 12.8 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

35 *Ausbeute:* 600 mg (35 %)

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

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

5

4-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-dimethylamino-cyclohexanon (Ket-6)Das (8-

Benzo[b]thiophen-2-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (0.60 g, 1.7 mmol) wurde in Wasser (0.8 ml) gelöst, mit konzentrierter Salzsäure (1.04 ml, 151 mmol)

versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die

10 Reaktionsmischung mit Diethylether (2 x 25 ml) extrahiert und die wässrige Phase mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht, mit Dichlormethan (3 x 25 ml) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute (Ket-6): 0.44 g (95 %)

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

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

20 **Baustein Ket-7:**

Variante 1:

[8-(3-Fluorphenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (19,8 g,

94 mmol) in THF (100 ml) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 0,5M 3-

25 Fluorphenylmagnesiumbromid-Lösung in THF (3, 750 ml, 375 mmol) hinzugefügt und dann

16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter

Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung (150 ml) und Wasser (60 ml) zugegeben und

mit Diethylether (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 ml) und

gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) ausgeschüttelt und eingengt. Es blieb ein braunes Öl (26,5

30 g) zurück, das außer der Phenylverbindung 4 noch das Ketal 2 enthielt. Das Rohprodukt

wurde in Ethylmethylether (156 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit ClSiMe₃ (17,8 ml, 141

mmol) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h konnte das Hydrochlorid in einer Ausbeute

von 55 % (16,3 g) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 275–278 °C isoliert

werden.

35

Variante 2: **[8-(3-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin**

Hydrochlorid

Eine Lösung von 1-Brom-3-fluorbenzol (5.00 g, 28.6 mmol) in abs. Ether (15 ml) wurde zu einer Suspension von Magnesium (694 mg, 28.6 mmol) in abs. Ether (10 ml) so getropft, dass der Ether siedete. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min bei RT nachgerührt, das Magnesium war danach vollständig gelöst. Die Reaktionslösung wurde im Eisbad abgekühlt und bei 10 °C tropfenweise 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (3.00 g, 14.3 mmol) in abs. THF (30 ml) zugegeben. Der Ansatz rührte bei Raumtemperatur über Nacht, das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit 20 %iger NH₄Cl-Lösung (20 ml) und Wasser (30 ml) versetzt und mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser (50 ml) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylether (25 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit ClSiMe₃ (3.2 ml, 25 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 2.8 g (62 %)

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

Variante 1: 4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanon (Ket-7)

[8-(3-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin Hydrochlorid (7,2 g, 22,75 mmol) wurde in Wasser (9,6 ml) gelöst, mit konzentrierter Salzsäure (14 ml, 455 mmol) versetzt und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 x 50 ml), die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht, wobei das Produkt ausfiel. Das Keton **Ket-7** konnte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 83–88 °C und einer Ausbeute von 50 % (6,05 g) isoliert werden.

Variante 2:

4-Dimethylamino-4-(3-fluor-phenyl)-cyclohexanon (Ket-7)

[8-(3-Fluor-phenyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin Hydrochlorid (2.80 g, 8.86 mmol) wurde in Wasser (3.7 ml) gelöst, mit konzentrierter Salzsäure (5.5 ml) versetzt und bei RT 4 d gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Ether (2 x 10 ml) extrahiert, die wässrige Lösung unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt, die Reaktionsmischung mit Dichlormethan (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (20:1) gereinigt.

Ausbeute (Ket-7): 676 mg (32 %), farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 62–67 °C

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

Baustein Ket-8:

Dimethyl-(8-m-tolyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin Hydrochlorid

- 5 In einem 500 ml Dreihalskolben wurde 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (8.4 g, 40 mmol) in abs. THF (150 ml) unter Argon und Eiskühlung vorgelegt. Bei 0 °C wurde innerhalb von 15 min m-Tolylmagnesiumbromid, 1M Lösung in THF (100 ml, 100 mmol) zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt.
- 10 Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit Ammoniumchlorid-Lösung (20 %ig, 37 ml) und Wasser (50 ml) versetzt und mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Die Rohausbeute betrug 11.25 g (braunes Öl).
- 15 Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylketon (60 ml) gelöst und bei 0 °C mit Trimethylchlorsilan (7.6 ml, 60 mmol) versetzt. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit wenig kaltem Ethylmethylketon nachgewaschen.
- 20 Ausbeute: 5.64 g (45 %), weißer Feststoff.
Schmelzpunkt: 230–234 °C.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.19 (2 H, t); 1.67 (2 H, d); 2.13 (2 H, t); 2.44 (9 H, m); 2.89 (2 H, d); 3.87 (4 H, m); 7.43 (4 H, m); 10.82 (1 H, bs).
- 25 **4-Dimethylamino-4-m-tolyl-cyclohexanon (Ket-8)**
Dimethyl-(8-m-tolyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin Hydrochlorid (2.76 g, 10 mmol) wurde in Wasser (4.2 ml) gelöst, mit konzentrierter Salzsäure (6.15 ml) versetzt und 76 h bei RT gerührt.
- 30 Die Lösung wurde mit Ether extrahiert (2 x 25 ml), die Etherphase wurde verworfen. Zu der wässrigen Lösung wurde 5N NaOH getropft bis sie alkalisch war. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 x 25 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser nachgewaschen (25ml), über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt.
Ausbeute Ket-8: 1.69 g (73 %), gelbes Öl
¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.05 (10 H, m); 2.35 (3 H, s); 2.52 (2 H, m); 2.62 (2 H, m); 7.12 (1 H, m); 7.23 (3 H, m).
- 35

Baustein Ket-9:

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

8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (10.5 g, 50 mmol) wurde in THF (150 ml) unter Eiskühlung und Argon vorgelegt. Innerhalb von 15 min wurde 2M Butylmagnesiumchlorid in THF (62.5 ml, 125 mmol) zugetropft und 16 h bei RT gerührt.

Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit 20 %-iger Ammoniumchlorid-Lösung (37 ml) und Wasser (50 ml) versetzt und mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser (1 x 50 ml) und gesättigte Natriumchlorid-Lösung (1 x 50 ml) gewaschen, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt.

Das Rohprodukt (2.05 g) wurde in Ethylmethylketon (75 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit ClSiMe₃ (9.5 ml, 75 mmol) versetzt und 6 h bei RT gerührt. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

Ausbeute: 3.1 g (22 %)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3 H, t); 1.31 (4 H, m); 1.56 (2 H, m); 1.75 (8 H, m); 2.64 (6 H, s); 3.87 (4 H, s); 9.87 (1 H, s).

Variante 1:**4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (Ket-9)**

8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (3.10 g, 11.1 mmol) wurde in H₂O (4.7 ml) und konz. HCl (7 ml) vorgelegt und 24 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Ether (1 x 15 ml) extrahiert, die wässrige Phase unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch eingestellt und mit Dichlormethan (3 x 20 ml) extrahiert. Die org. Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 1.96 g (89 %), Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.88 (3 H, t); 1.23 (4 H, m); 1.40 (2 H, m); 1.68 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.31 (2 H, m); 2.22 (6 H, s); 2.42 (2 H, m).

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

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

Zu einer Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (38,3 g, 0,182 mol) in abs. Tetrahydrofuran (420 ml) wurde unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung langsam 2M *n*-Butylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (228 ml, 0,456 mol) unter Argon hinzugefügt. Dabei sollte die Reaktionstemperatur nicht über 10 °C steigen. Anschließend wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es entstand eine braune klare Lösung. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung (0 bis 10 °C) gesättigte Ammoniumchloridlösung (150 ml) zugetropft. Dabei entstand ein weißer Feststoff, der durch Zugabe von Wasser (ungefähr 250 ml) gelöst wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit

Diethylether (4 × 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es blieb ein gelbes Öl (44,5 g) zurück, das außer der gewünschten Butylverbindung noch das Edukt Nitril enthielt. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylether (275 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit ClSiMe_3 (32 ml, 0,245 mol) versetzt und im offenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt. Das Hydrochlorid wurde durch mehrmalige Filtration im Abstand von 2 h abgetrennt. Nach einer Reaktionszeit von 6–8 h konnte (8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid in einer Ausbeute von 82 % (41,8 g) als weißer Feststoff isoliert werden.

Variante 2:

4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (Ket-9)

(8-Butyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin Hydrochlorid (41,8 g, 0,15 mmol) wurde in Wasser (78 ml) gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 37-proz. Salzsäure (100 ml, 1,2 mol) versetzt. Die klare Reaktionsmischung wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 × 70 ml). Die organischen Extrakte wurden verworfen. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gemacht (ungefähr 250 ml) und kräftig gerührt. Die Lösung wurde mit Diethylether extrahiert (3 × 100 ml). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (2 × 70 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. 4-Butyl-4-dimethylamino-cyclohexanon (**Ket-9**) wurde als hellbraunes Öl in einer Ausbeute von 96 % (28,4 g) gewonnen. Die Ausbeute an Keton –bezogen auf das in der ersten Stufe eingesetzte Ketal – betrug 75 %.

Baustein Ket-10:

Dimethyl-(8-phenethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (39 g, 186 mmol) in THF (300 ml) wurde unter Argon und Eiskühlung innerhalb von 15 min 1M 2-Phenylethylmagnesiumchlorid-Lösung in THF (550 ml, 550 mmol) hinzugefügt und dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde unter Eiskühlung gesättigte Ammoniumchloridlösung (295 ml) und Wasser (120 ml) zugegeben und mit Diethylether (3 × 150 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser (100 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen und anschließend eingeeengt. Es blieb ein braunes Öl (60,4 g) zurück. Das Rohprodukt wurde in Ethylmethylether (310 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit ClSiMe_3 (35,6 ml, 282 mmol) versetzt. Nach 16 h bei RT wurde der entstandene Feststoff abgesaugt und mit Ethylmethylether gewaschen. Ausbeute : 50 g (83 %). Schmelzpunkt: 275–278 °C.

Dimethylamino-4-phenethylcyclohexanon (Ket-10)

Dimethyl-(8-phenethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)amin-hydrochlorid (50 g, 154 mmol) wurde in Wasser (60 ml) gelöst, mit konzentrierter Salzsäure (97,2 ml, 3,16 mol) versetzt und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert (2 × 100 ml) und die wäßrige Phase unter Eiskühlung mit 5N Natronlauge alkalisch gestellt, wobei ein Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt, mit H₂O (3 × 20 ml) gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute **Ket-10**: 25,3 g (67 %), gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 60 °C.

Baustein Ket-12:

Dieser Baustein wurde unter den angegebenen Reaktionsbedingungen anstatt des gewünschten Zielproduktes erhalten. Es ist offensichtlich, dass (8-Ethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-aminhydrochlorid auch gezielt aus Ethylmagnesiumbromid und 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril hergestellt werden kann.

(8-Ethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-aminhydrochlorid Eine Mischung von Ethylbromid (30.0 g, 0.3 mol) und 3-Brompyridin (16.0 g, 0.1 mol) wurde tropfenweise zu Magnesiumpulver (10.0 g) in Diethylether (50 ml) gegeben. Nach dem die Grignardbildung abgeschlossen war, wurde die graue Lösung bei 0 °C innerhalb von 15 min mit 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (10.5 g, 47.6 mmol) in THF (80 ml) versetzt und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit 20 %iger Ammoniumchlorid-Lösung (50 ml) und Wasser (50 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Diethylether (100 ml) verdünnt, die org. Phase abgetrennt und die wässr. Phase 2 x mit Et₂O (100 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden mit Wasser (50 ml) und NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 2-Butanon (200 ml) aufgenommen und bei 0 °C mit Me₃SiCl (10 ml) versetzt. Die Reaktionslösung wurde unter Luftfeuchtigkeit 5 h gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 6.8 g (64 %), hellbrauner Feststoff

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.94 (3 H, t); 1.51-1.60 (2 H, m); 1.77-1.86 (8 H, m); 2.64 (6 H, 2 s); 3.83-3.89 (4 H, m).

4-Dimethylamino-4-ethyl-cyclohexanon (Ket-12) (8-Ethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethyl-amin hydrochlorid (6.67 g, 0.026 mmol) wurde in 6N HCl (40 ml) gelöst und bei

Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit Diethylether (100 ml) extrahiert. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und erneut dreimal mit Et₂O (100 ml) extrahiert. Die vereinten org. Phasen wurden über NaSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt.

5

Ausbeute: 4.16 g (92 %), braunes Öl

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.81 (3 H, t); 1.43-1.50 (2 H, q); 1.67-1.89 (2 H, m); 1.83-1.89 (2 H, m); 1.99-2.06 (2 H, m); 2.22 (6 H, 2 s); 2.39-2.43 (4 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): 8.71; 21.99; 30.41; 36.17; 37.07; 38.66; 55.53; 210.57.

10

Baustein Ket-13:

4-(8-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)morpholin

In einem ausgeheizten Kolben wurde eine Lösung von Morpholin (958 mg, 0.96 ml, 11 mmol), 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-on (1.56 g, 10 mmol) und 1,2,3-Triazol (829 mg, 12 mmol) in Toluol (10 ml) 6 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde diese Lösung unter Argon zu einer 2 M Lösung von Benzylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (20 ml, 40 mmol) so getropft, dass die Innentemperatur unter 24 °C blieb. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach unter Eis-Wasser-Kühlung zu 20 % Ammoniumchlorid-Lösung (25 ml) getropft. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 N Natronlauge (40 ml) und Wasser (40 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt (4 g) wurde durch Flashchromatographie (400 g, 20 × 7.5 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:3) gereinigt.

15

20

Ausbeute: 2.87 g (90 %), weiße Kristalle

25

Schmelzpunkt: 97–101°C

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

4-Benzyl-4-morpholin-4-ylcyclohexanon (Ket-13)

Zu einer Lösung von 4-(8-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)morpholin (1.00 g, 3.15 mmol) in Aceton (5 ml) wurde 6 M Salzsäure (5 ml) gegeben. Nach 24 h wurde die Reaktionslösung mit weiterer 6 M Salzsäure (2.5 ml) versetzt, weitere 3 d bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 25 % Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch (pH~9) gestellt und mit Diethylether (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

30

35

Ausbeute: 753 mg (87 %), weißer Feststoff (**Ket-13**)

Schmelzpunkt: 124–127 °C

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

5 **Baustein Ket-14:**

1-Chlor-3-methoxy-propan

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

3-Methoxypropan-1-ol (47.1 g, 50 ml, 0.523 mol) wurde in Pyridin (41.3 g, 42.6 ml, 0.523 mol) gelöst, auf 10 °C abgekühlt und bei 10-30 °C unter kräftigem Rühren tropfenweise mit
10 Thionylchlorid (93.3 g, 56.9 ml, 0.784 mol) versetzt. Dabei fiel ein fester Niederschlag aus, die Mischung wurde dann 3 h bei 65 °C nachgerührt.
Der Ansatz wurde auf ein Gemisch aus Eis (130 g) und konz. HCl (26 ml) gegossen. Die wässrige Lösung wurde mit Ether (2 x 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit K₂CO₃-Lösung gewaschen. Bei Zugabe des Trocknungsmittels K₂CO₃ war starke
15 Gasbildung zu beobachten, daher wurde die Lösung über Nacht stehen gelassen.
Das Trockenmittel wurde abfiltriert und die organische Phase mit K₂CO₃-Lösung bis zur alkalischen Reaktion gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und bei Normaldruck destilliert.

Siedepunkt: 113 °C

20 *Ausbeute:* 41.2 g (72 %), farblose Flüssigkeit

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1.93 (2 H, m); 3.23 (3 H, s); 3.44 (2 H, t); 3.66 (2 H, t).

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

Magnesium (10.0 g, 92 mmol) und I₂ in abs. Diethylether (30 ml) wurden unter
25 Argonatmosphäre und zeitweiliger Erwärmung tropfenweise mit einer Lösung von 1-Chlor-3-methoxy-propan (10.0 g, 92 mmol) in abs. Ether (15 ml) versetzt. Anschließend wurde der Ansatz unter Rückfluss 60 min nachgerührt, das Magnesium war danach nicht vollständig aufgelöst.

Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von 8-Dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-
30 carbonitril (9.68 g, 46 mmol) in abs. THF (30 ml) zugetropft. Dabei fiel ein zäher Niederschlag aus, zur besseren Durchmischung wurden 100 ml abs. THF nachgegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt.

Der Ansatz wurde unter Eiskühlung mit 20%-iger NH₄Cl-Lösung (100 ml) und Wasser (120 ml) versetzt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ether (3 x
35 120 ml) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (120 ml) und Wasser (120 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Die Rohausbeute betrug 10.8 g braunes Öl.

9.8 g Rohprodukt wurden durch Flash-Chromatographie mit CHCl₃/MeOH (50:1 ⇒ 20:1 ⇒ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.11 g (75 %), gelbes Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.44 (8 H, m); 1.62 (4 H, m); 2.25 (6 H, s); 3.21 (3 H, s); 3.31 (2 H, m); 3.82 (4 H, s).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 23.99; 26.52; 28.87; 29.88; 36.97; 55.24; 57.67; 63.40; 72.62; 108.07.

4-Dimethylamino-4-(3-methoxy-propyl)-cyclohexanon (Ket-14)

[8-(3-Methoxy-propyl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-dimethyl-amin (8.11 g, 31.5 mmol) wurde in Wasser (12 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit konz. HCl (19.5 ml) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ether (2 x 75 ml) gewaschen. Anschließend wurde die Lösung mit 5N NaOH alkalisch gestellt und mit Dichlormethan (3 x 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (75 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens i. Vak. entfernt.

Ausbeute: 6.03 g (90 %), gelbes Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.44 (4 H, m); 1.68 (2 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.00 (1 H, m); 2.05 (1 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.41 (2 H, m); 3.22 (3 H, s); 3.28 (2 H, m).

¹³C-NMR (DMSO-d₆): 24.01; 26.34; 30.88; 36.15; 37.06; 55.26; 57.70; 72.55; 210.39.

Baustein Ket-15:

8-Azetidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril

Zu einer Mischung von 4 N Salzsäure (8.1 ml), Methanol (4.9 ml) und Azetidin (8.5 g, 10 ml, 149 mmol) wurde unter Eiskühlung zuerst 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (4.84 g, 31 mmol) und danach Kaliumcyanid (4.85 g, 74.4 mmol) in Wasser (15 ml) gegeben. Die Mischung wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser (50 ml) versetzt und mit Diethylether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt.

Ausbeute: 6.77 g (98 %), Öl

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

1-(8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)azetidin

Eine 2 M Lösung von Phenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran (12 ml, 24 mmol) wurde unter Argon und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung des soeben hergestellten Nitrils (2.20 g, 9.9 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) versetzt und danach bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (5 ml) und Wasser (5 ml) wurden die Phasen getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (100 g, 20 × 4.0 cm) mit Ethylacetat / Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 670 mg (25 %), farbloses Öl

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

4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexanon (Ket-15)

Eine Lösung des soeben hergestellten Acetals (370 mg, 1.3 mmol) in Aceton (30 ml) wurde mit 6 N Salzsäure (2 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 5 N Natronlauge wurde pH 10 eingestellt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt.

Ausbeute: 274 mg (92 %), weißer Feststoff (Ket-15)

Schmelzpunkt: nicht bestimmbar

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

Baustein Ket-16:

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

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

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

Zu einer 2 M Lösung von *n*-Butylmagnesiumchlorid (25 ml, 50 mmol) in Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung und Argon die Reaktionslösung soeben hergestellten Triazol Derivates (ca. 6.9 g, 25 mmol) in Toluol (38 ml) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in gesättigte Ammoniumchloridlösung (60 ml) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Diethylether (3 × 70 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak.

eingengt und der Rückstand (12 g) durch Flashchromatographie (400 g, 20 x 7.6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.70 g (40 % über zwei Stufen), braunes Öl

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.12–1.29 (m, 4H); 1.30–1.45 (m, 4H); 1.46–1.60 (m, 4H); 1.61–1.75 (m, 6H); 1.93 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 2.36 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 2.58 (br s, 2H), 3.83 (s, 4H).

4-Butyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon (Ket-16)

Eine Lösung des soeben erhaltenen Acetals (2.70 g, 10.1 mmol) in Aceton (100 ml) wurde mit Wasser (10.0 ml) und 37 % Salzsäure (14.0 ml) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zum Gemisch wurde anschließend langsam 4 M Natronlauge getropft, bis pH 10 erreicht war. Das Gemisch wurde mit Diethylether (4 x 40 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt (2.6 g) wurde durch Flashchromatographie (260 g, 30 x 5.6 cm) mit Ethylacetat / Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.06 g (47 %), braunes Öl (**Ket-16**)

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

Baustein Ket-17:

Methyl-[8-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl]-amin

Unter Argonatmosphäre wurde Butyllithium (2.5 M in Hexan, 9.2 ml, 23.0 mmol) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. 1-Methyl-1,2,4-triazol (1.30 ml, 23 mmol) wurde in abs. Tetrahydrofuran (60.0 ml) gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung bei -78 °C zugegeben. Anschließend wurde bei dieser Temperatur 10 min nachgerührt. Zu der dargestellten Lösung wurde 8-Methylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-carbonitril (2.12 g, 10.8 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (15 ml) im Kältebad bei -78°C schnell zugetropft. Nach der Zugabe wurde die Reaktionslösung 1 h im Kältebad nachgerührt und anschließend langsam auf 0 °C erwärmt. Bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C mit Wasser (10 ml) hydrolysiert, die wässrige Phase mit Chloroform (3 x 50 ml) extrahiert, die organische Phase mit Wasser (50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Produkt wurde mittels Flash-Chromatographie mit Chloroform/Methanol (15:1) gereinigt. Ausbeute: 1.93 g (71 %)

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

4-Methylamino-4-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-cyclohexanon (Ket-17)

Methyl-[8-(2-methyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]-amin (4,2 g, 16,646 mmol) wurde bei Raumtemperatur mit 5-proz. Schwefelsäure (330 ml) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Ether (120 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 5N NaOH alkalisch gemacht und mit Dichlormethan (4 × 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Das Produkt konnte als farbloser kristalliner Feststoff in einer Ausbeute von 83 % (2,89 g, 13,862 mmol) erhalten werden.

Indolbausteine

Bausteinsynthese:

Die Synthesen der Iodopyridinamine sind literaturbekannt und durch Orthometallierung der entsprechenden Pivaloyl-geschützten Aminopyridine in einer dreistufigen Sequenz darstellbar: J. A. Turner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3401; L. Estel, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2740; J. Malm, B. Rehn, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 11.

Die Synthese von 4-(Triethylsilyl)but-3-in-1-ol ist in der Literatur beschrieben und analog der folgenden Vorschriften durchgeführt worden: B. C. Bishop, I. F. Cottrell, D. Hands *Synthesis*, **1997**, 1315; C. Cheng, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, R. A. Reamer, T. R. Verhoeven, P. J. Reider *Tet. Lett.*, **1994**, 6981.

Die Azatryptophole wurden durch Palladium-vermittelte Larock-Heteroannelierung hergestellt, die Triethylsilyl-geschützten Vorstufen sind literaturbekannt: F. Ujjainwalla, D. Warner *Tet. Lett.*, **1998**, 5355.

Allgemeine Bausteine:

Triethyl(4-(triethylsilyl)but-3-inyloxy)silan

3-Butin-1-ol (34,99 g, 0,50 mol) wurde in THF (1,2 l) unter Stickstoff gelöst und auf -30°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde innerhalb von 15 min *n*-BuLi (640 ml, 1,02 mol, 1,6 M Lösung in *n*-Hexan) so hinzugetropft, dass die Temperatur -20°C nicht überstieg. Nach 1 h

bei -20°C wurde eine Lösung von Triethylchlorsilan (171,4 ml, 1,02 mol) in THF (300 ml) innerhalb von 30 min tropfenweise zugegeben. Das Kältebad wurde entfernt und die Reaktionslösung für 15 h bei RT gerührt. Unter Eisbadkühlung wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger Na₂CO₃-Lösung (1%iger) gequenscht und mit Hexan (2x 500 ml) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (300 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destillativ (p=0,05 mbar, Kopftemperatur=115-110°C) gereinigt und Triethyl(4-(triethylsilyl)but-3-inyloxy)silan (88,9 g, 60 %) erhalten.

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

Triethyl(4-(triethylsilyl)but-3-inyloxy)silan (32,99 g, 110,66 mmol) wurde in MeOH (336 ml) gelöst, mit 2N HCl (62 ml) versetzt und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Lösung Hexan (250 ml) und H₂O (200 ml) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Hexan (3x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (100 ml) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/ Ether=4:1, dann Ether) lieferte 4-(Triethylsilyl)but-3-in-1-ol (19,6 g, 96 %) als farbloses Öl.

Baustein Ind-1

N-(Pyridin-2-yl)pivalamid

Unter Stickstoff wurde 2-Aminopyridin (25,00 g, 265,6 mmol) in DCM (425 ml) aufgenommen und mit NEt₃ (46,00 ml, 332 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf -5°C gekühlt, mit einer Lösung von Trimethylacetylchlorid (35,95 ml, 292,20 mmol) in DCM (50 ml) tropfenweise versetzt und weitere 15 min bei -5°C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde mit H₂O (200 ml), dann mit verdünnter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand (48,30 g) aus Hexan (100 ml) in der Siedehitze umkristallisiert. Es wurde N-(Pyridin-2-yl)pivalamid (42,80 g, 91 %) in Form von farblosen Kristallen erhalten.

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

N-(Pyridin-2-yl)pivalamid (14,25 g, 80 mmol) und TMEDA (29,80 ml, 200 mmol) wurden in THF (400 ml) unter Stickstoff gelöst und bei -75°C tropfenweise mit n-BuLi (125 ml, 200 mmol; 1,6 M Lösung in *n*-Hexan) versetzt. Das Gemisch wurde 15 min bei -75°C, anschließend 2 h bei -10°C gerührt. Nach erneuter Kühlung auf -75°C wurde eine Lösung von Iod (50,76 g, 200 mmol) in THF (200 ml) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 2 h gerührt. Es wurde auf 0°C erwärmt und mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x 150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Ether: Cyclohexan= 3:1) gereinigt und so N-(3-Iodpyridin-2-yl)pivalamid (14,80 g, 61 %) erhalten.

3-Iodpyridin-2-amin

N-(3-Iodpyridin-2-yl)pivalamid (13,80 g, 45,36 mmol) wurde in H₂SO₄ (24 gew%, 394 ml) aufgenommen und das Gemisch 60 min am Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 4 N NaOH und festem NaHCO₃ neutralisiert, die wässrige Phase mit DCM (3x 200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierte 3-Iodpyridin-2-amin (9,70 g, 97 %) als cremefarbener Feststoff.

2-(2-(Triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol

Unter Stickstoff wurde eine Mischung aus 3-Iodpyridin-2-amin (0,46 g, 2,09 mmol), 4-(Triethylsilyl)but-3-in-1-ol (0,58 g, 3,14 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid-dichloromethan (0,083 g, 0,105 mmol), Lithiumchlorid (0,086 g, 2,09 mmol) und Natriumcarbonat (0,44 g, 4,18 mmol) in DMF (21 ml) 15 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit EtOAc/Ether (1:1) versetzt und in H₂O gegeben. Die zweiphasige Suspension wurde über Filtererde filtriert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (2x) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit H₂O und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands (*n*-Hexan/EtOAc= 2:1, dann *n*-Hexan/EtOAc= 1:1) lieferte 2-(2-(Triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (0,46 g, 80 %).

2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (Ind-1)

2-(2-(Triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (1,00 g, 3,62 mmol) wurde mit TBAF (10,86 ml, 10,86 mmol; 1M-Lösung in THF) 6h bei 50°C und anschließend 10h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/MeOH= 9:1, dann 1:1) gereinigt. Es resultierte 2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (0,46 g, 79 %) als weißer Feststoff.

Baustein Ind-2

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

2-(2-(Triethylsilyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethanol (1,99 g, 7,24 mmol) wurde in THF (17 ml) gelöst und bei 0°C mit TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol; 1 M Lösung in THF) versetzt. Das Gemisch wurde für 1h bei 0 C gerührt und dann auf RT erwärmt. Es folgte eine erneute Zugabe von TBAF (7,96 ml, 7,96 mmol, 1 M Lösung in THF) und H₂O (5 Tropfen). Nach 2 d bei RT wurden mit 20 ml H₂O zugesetzt und die wässrige Phase DCM (3 x 60 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter NaCl-Lösung (2x20 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (DCM/ MeOH= 4:1) gereinigt. Es resultiert 2-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethanol (0,60 g, 51 %) als farbloses Öl, das mit der Zeit erstarrte.

Baustein Ind-3

N-(5-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid

Unter Stickstoff wurde 5-(Trifluoromethyl)pyridin-2-amin (15 g, 92,5 mmol) in DCM (190 ml) aufgenommen und mit NEt₃ (16 ml, 115,7 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf -5°C gekühlt, mit einer Lösung von Trimethylacetylchlorid (12,5 ml, 101,8 mmol) in DCM (65 ml) tropfenweise versetzt und weitere 15 min im Eisbad gerührt. Anschließend wurde das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde mit H₂O (150 ml), dann mit verdünnter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand kristallisiert. Es wurde N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid (20,8 g, 91 %) erhalten.

N-(3-Iodo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid

N-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid (22 g, 89,4 mmol) und TMEDA (33,3 ml, 223,4 mmol) wurden in THF (400 ml) unter Stickstoff gelöst und bei -75°C tropfenweise mit *n*-BuLi (139,6 ml, 223,4 mmol; 1,6 M Lösung in *n*-Hexan) versetzt. Das Gemisch wurde 2 h bei -75°C gerührt. Unter Beibehaltung der Temperatur wurde eine Lösung von Iod (56,7 g, 223,4 mmol) in THF (280 ml) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 2 h gerührt. Es wurde auf 0°C erwärmt und mit gesättigter wässriger Natriumthiosulfat-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x 150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Ether: Cyclohexan= 1:1) gereinigt und so N-(3-Iodo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid (13 g, 39,1 %) erhalten.

3-Iod-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amin

N-(3-Iod-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)pivalamid (16,8 g, 45,1 mmol) wurde in H₂SO₄ (24 gew%, 392 ml) aufgenommen und das Gemisch 60 min am Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 4 N NaOH und festem NaHCO₃ neutralisiert, die wässrige Phase mit DCM (3x 200 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierte 3-Iodo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amin (13 g, 100 %) als cremefarbener Feststoff.

2-(2-(Triethylsilyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol

Unter Stickstoff wurde eine Mischung aus 3-Iodo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-amin (13 g, 45,1 mmol), 4-(Triethylsilyl)but-3-in-1-ol (12,4 g, 67,7 mmol), 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)dichlorid-dichloromethan (1,78 g, 2,26 mmol), Lithiumchlorid (1,86 g, 45,1 mmol) und Natriumcarbonat (9,54 g, 90,3 mmol) in DMF (460 ml) 15 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit 2L EtOAc/Ether (1:1) versetzt und in 2 L H₂O gegeben. Die zweiphasige Suspension wurde über Filtererde filtriert. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 1L) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit H₂O und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands (tert.-Butylmethylether/*n*-Hexan = 2:3) Anschließend wurde die erhaltene Mischfraktion 4 x in jeweils 20 ml Dichlormethan aufgenommen und vom weißen kristallinen Feststoff abgesaugt. Die ersten 3 fraktionierten Niederschläge wurden vereinigt 2-(2-(Triethylsilyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (3,8 g, 24,4 %).

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

2-(2-(Triethylsilyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (3,8 g, 11,0 mmol) wurde mit TBAF (33,1 ml, 33,1 mmol; 1M-Lösung in THF) 6h bei 50°C und anschließend 10h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierte 2-(5-(Trifluoromethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol (2,4 g, 94,5 %).

Baustein Ind-4**S-2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat**

Unter Schutzgas wurde Triphenylphosphin (3,56 g, 13,57 mmol) in absolutem THF (20 ml) gelöst. Die klare Lösung wurde auf -5 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde das in THF (20 ml) gelöste Diisopropyl-azodicarboxylat (2,75 g, 13,6 mmol) innerhalb von 15 min zugetropft. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Die Suspension wurde 30 min bei -5 °C gerührt. Danach wurde eine Mischung aus dem Ind-1 (1100 mg, 6,78 mmol) und Thioessigsäure (965 µl, 13,57 mmol), gelöst in THF (20 ml), innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktion war leicht exotherm. Die Temperatur wurde anschließend noch eine Stunde bei -5 °C gehalten. Beim langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde aus der Suspension eine klare Lösung. Nach 18 h Rühren bei 23 °C wurde THF weitgehend abdestilliert. Das erhaltene Substanzgemisch (8,5 g, braunes Öl) wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit 1N Salzsäure (1 × 10 ml, 3 × 5 ml) extrahiert. Zu den vereinigten wässrigen Phasen wurde vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung (25 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. S-2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat wurde als fast weißer Feststoff (1,12 g, 75 %) erhalten.

2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanthiol-Hydrochlorid (Ind-4)

Unter Argon wurde Methanol (20 ml) auf unter 0 °C abgekühlt. Dann wurde Acetylchlorid (3 ml, 42 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion war exotherm. Die Temperatur wurde beim Zutropfen unter 15 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. S-2-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat (600 mg, 2,724 mmol) wurde in Methanol/Dichlormethan 1 : 1 (10 ml) gelöst und dann innerhalb von 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der orange Rückstand wurde in Cyclohexan (5 ml) suspendiert, filtriert und mit Cyclohexan (3 × 1

ml) gewaschen. Das beigefarbene **Ind-4** wurde vermutlich als Hydrochlorid erhalten (578 mg, 99 %, Schmelzpunkt 138–150 °C).

Baustein Ind-5

5 S-2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat

Unter Schutzgas wurde Triphenylphosphin (3,83 g, 14,6 mmol) in absolutem THF (20 ml) gelöst. Die klare Lösung wurde auf –5 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde das in THF (20 ml) gelöste Diisopropyl-azodicarboxylat (2,18 g, 10,78 mmol) innerhalb von 15 min zugetropft. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus. Die Suspension wurde 30 min bei –5 °C gerührt. Danach wurde eine Mischung aus dem **Ind-2** (1700 mg, 5,38 mmol, Reinheit ca. 51 % (g/g)) und Thioessigsäure (765 µl, 10,75 mmol), gelöst in THF (20 ml), innerhalb von 30 min zugetropft. Die Reaktion war leicht exotherm. Die Temperatur wurde anschließend noch eine Stunde bei –5 °C gehalten. Beim langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur wurde aus der Suspension eine klare Lösung. Nach 65 h Rühren bei 23 °C wurde THF weitgehend abdestilliert. Das erhaltene Substanzgemisch (7,3 g, braunes Öl) wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit 1N Salzsäure (1 × 10 ml, 3 × 5 ml) extrahiert. Zu den vereinigten wäßrigen Phasen wurde vorsichtig gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung (60 ml) zugegeben. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. S-2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat wurde als braunes Öl (1,05 g, 82 %) erhalten.

2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)ethanthiol-Hydrochlorid (Ind-5)

Unter Argon wurde Methanol (30 ml) auf unter 0 °C abgekühlt. Dann wurde Acetylchlorid (3 ml, 42 mmol) langsam zugetropft. Die Reaktion war exotherm. Die Temperatur wurde beim Zutropfen unter 15 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. S-2-(1H-Pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)ethyl ethanthioat (1,05 g, 4,77 mmol) wurde in Methanol (10 ml) gelöst und dann innerhalb von 10 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei 23 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der orange Rückstand wurde in Diethylether (10 ml) suspendiert, filtriert und mit Diethylether (3 × 1 ml) gewaschen. Das beigefarbene **Ind-5** wurde vermutlich als Hydrochlorid erhalten (975 mg, 95 %, Schmelzpunkt 182–195 °C).

Beispiel 1:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], 1 Diastereomer

Keton **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,47 ml, 2,47 mmol). Das Gemisch wurde 2x20 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2N NaOH versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff (0,71 g) wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 1): 0,17 g (78 %) , cremefarbener Feststoff.

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.65-2.8 (m, 16H), 3.17 (s, 1H), 3.96 (m, 2H), 6.93-6.8 (m, 1H), 7.40-7.70 (bm, 4H), 7.76 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.40 (s, 1H)

Beispiel 2:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat, Diastereomeregemisch

Keton **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,26 ml, 1,36 mmol). Das Gemisch wurde 2x10 min bei 90°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde erneut Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,26 ml, 1,36 mmol) hinzugefügt und das Gemisch 1x10 min, dann 1x20 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde schließlich mit 2N NaOH versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen, getrocknet (0,14 g, 63%). Zur Fällung des Methansulfonats

wurde der Feststoff (0,14 g, 0,39 mmol) in Dichlormethan (2 ml) aufgeschlämmt und mit Methansulfonsäure (0,028 ml) versetzt. Der nun klaren Lösung wurde nach 1 min Aceton (0,5 ml) und tropfenweise Ether hinzugefügt bis ein rührfähiges Gemisch resultierte. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag unter Luftausschluss abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 2): 0,16 g (90 %) , Diastereomerengemisch (ca. 6:1).

Beispiel 3:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Diastereomerengemisch

Keton **Ket-1** (0,13 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-2** (0,10 g, 0,62 mmol) in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,47 ml, 2,47 mmol). Das Gemisch wurde 40 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2N NaOH versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 3): 0,06 g (28 %), cremefarbener Feststoff (Diastereomerengemisch: ca. 5:1).

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

Beispiel 4:

4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat, 1 Diastereomer

Keton **Ket-2** (0,13 g, 0,62 mmol) und 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)ethanol **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) wurden unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,47 mmol). Das Gemisch wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran wurde das Gemisch mit 1M wässriger Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt (pH= 11) und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Tetrahydrofuran (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (3 ml) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und am Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet (0,09 g, 43%). Zur Fällung des Methansulfonats wurde der Feststoff (0,07 g, 0,19 mmol) in Dichlormethan (2 ml) aufgeschlämmt und bei Raumtemperatur mit Methansulfonsäure (0,014 ml) versetzt. Die Suspension wurde nach 5 min mit Ether (10 ml) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff unter Luftausschluss abgesaugt, mit Ether gewaschen und bei 50°C am Ölpumpenvakuum getrocknet. **Ausbeute (Bsp. 4):** 0,07 g (79 %)

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

Beispiel 5:

4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydropyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], 1 Diastereomer

Keton **Ket-2** (0,13 g, 0,62 mmol) und **Ind-2** (0,10 g, 0,62 mmol) wurden unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,47 mmol). Das Gemisch wurde 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran wurde das Gemisch mit 1M wässriger Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt (pH= 11) und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Dichlormethan : Methanol= 19:1) lieferte **Bsp. 5** (0,05 g, 22%).

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

5 **Beispiel 6:**

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3), 1 Diastereomer

10 **Ket-1** (0,27 g, 1,23 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,20 g, 1,23 mmol) in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,1 ml, 4,9 mmol). Das Gemisch wurde 40 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde schließlich mit 1M Na₂CO₃-Lösung versetzt (pH = 11) und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und
15 die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen, getrocknet
20 (0,257 g, 57%).

Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,1 g, 0,27 mmol) in heißem Ethanol (6 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,053 g) in Ethanol (1,4 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und
25 am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 6): 0,109 g (71 %).

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.68-1.89 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 8H), 2.50-2.58 (q, 3H), 2.68 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.43-7.64 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 8.06 (d, 1H),
30 11.40 (s, 1H)

Beispiel 7:

4-(Methylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

35 Keton **Ket-3** (0,125 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle

Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 30 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde schließlich mit 2N NaOH-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Dichlormethan : Methanol = 4:1) lieferte 4-(Methylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,06 g, 28%).

Zur Fällung des Citrates wurde 4-(Methylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,053 g, 0,15 mmol) in heißem Ethanol (4 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,032 g) in Ethanol (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 7): 0,07 g (85 %).

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

Beispiel 8:

4-(Methylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3), 1 Diastereomer

Keton **Ket-4** (0,13 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml, ultratrocken) vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 15 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Tetrahydrofuran (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen, im Ölpumpenvakuum getrocknet (0,118 g, 54%). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,112 g, 0,32 mmol) in heißem Ethanol (4 ml)

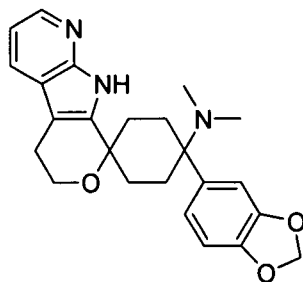
aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,066 g) in Ethanol (1,5 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

5 **Ausbeute (Bsp. 8):** 0,117 g (68 %).

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

10 **Beispiel 9:**

4-(Dimethylamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer



15 Keton **Ket-5** (0,16 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 15 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde
20 abgetrennt und die wässrige Phase mit Tetrahydrofuran (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit
25 wenig Methanol gewaschen und am Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet (0,052 g, 21%). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,047 g, 0,11 mmol) in heißem Ethanol (4 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,024 g) in Ethanol (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am
30 Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 9): 0,061 g (88 %).

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

Beispiel 10:

4-(Dimethylamino)-4-(Benzothiophen-2-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Keton **Ket-6** (0,17 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Tetrahydrofuran wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und am Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet (0,158 g, 61%). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,154 g, 0,37 mmol) in heißem Ethanol (4 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,071 g) in Ethanol (2,5 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 10): 0,193 g (85 %).

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

Beispiel 12:

4-(Dimethylamino)-4-(3-fluorophenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3), 1 Diastereomer

Keton **Ket-7** (0,145 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde

7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und am Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet (0,054 g, 23%). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,054 g, 0,14 mmol) in heißem Ethanol (3 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,027 g) in Ethanol (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 12): 0,048 g (59 %).

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.69 (bt, 2H), 1.85 (bd, 2H), 2.09 (bt, 2H), 2.20 (bs, 6H), 2.51-2.55 (d, 1.5H), 2.56-2.62 (d, 1.5H), 2.63 (m, 2H) 2.67 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 11.37 (s, 1H)

Beispiel 13:

4-(Dimethylamino)-4-(3-methylphenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Keton **Ket-8** (0,142 g, 0,62 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und am Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet (0,117 g, 50%). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,112 g, 0,30 mmol) in heißem Ethanol (4 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,057 g) in Ethanol (2 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend

wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 13): 0,118 g (70 %).

¹H NMR (600 MHz, D₆-DMSO) δ ppm: 1.73 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.3 (bs, 6 H), 2.43 (s, 3H), 2.56-2.58 (m, 3H), 2.67-2.69 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.32 (bm, 1), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 11.41 (s, 1H).

Beispiel 14:

4-(Dimethylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Keton **Ket-9** (0,3 g, 0,185 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,10 g, 0,62 mmol) unter Stickstoff in Dichlormethan (4 ml) ultratrocken vorgelegt. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,48 ml, 2,5 mmol). Das Gemisch wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Dichlormethan wurde das Gemisch mit 1M Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Dichlormethan : Methanol = 4:1) lieferte 4-(Dimethylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,026 g, 12%).

Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,02 g, 0,06 mmol) in heißem Ethanol (2 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,012 g) in Ethanol (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, portionsweise mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 14): 0,021 g (67 %).

Beispiel 15:

4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Keton **Ket-10** (0,319 g, 1,30 mmol) wurde zusammen mit **Ind-3** (0,3 g, 1,30 mmol) in Dichlormethan (3,4 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,01 ml, 5,2 mmol). Der Ansatz wurde 10 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde

abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene schaumige Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel KG 60; Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt. Es resultierte 4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,14 g, 23,5 %).

Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,140 g, 0,306 mmol) in heißem Ethanol (2 ml) gelöst und mit Citronensäure (0,058 g) und mit Diethylether (10 ml) versetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 15): 0,173 g (87 %).

Beispiel 17:

4-(Dimethylamino)-4-Ethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3), Diastereomerengemisch

Ket-12 (0,25 g, 1,48 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,24 g, 1,48 mmol) in Dichlormethan (3,3 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,14 ml, 5,92 mmol). Der Ansatz wird bei 120°C 20 min in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na_2CO_3 -Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (5 ml) versetzt und das Gemisch für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und im Hochvakuum bei 50°C getrocknet. Es resultierte ein cremefarbener Feststoff (0,07 g, 15,1 %).

Der Feststoff (0,07 g, 0,22 mmol) wurde in heißem Ethanol (2 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,043 g) in Ethanol (1 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wurde zur Trockne eingeeengt und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 17): 0,083 g (62 %).

Beispiel 18:

4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3), 1 Diastereomer

Ket-10 (0,227 g, 0,925 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,15 g, 0,925 mmol) in Dichlormethan (3,6 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Der Ansatz wird 10 d bei RT gerührt. Wegen unvollständiger Umsetzung wird das Gemisch 2 x 15 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und getrocknet. Es resultierte ein cremefarbener Feststoff (0,15 g, 41,4 %). Der Feststoff (0,144 g, 0,37 mmol) wurde in heißem Ethanol (3 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,071 g) in Ethanol (2 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Ethanol und 2x mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 18): 0,184 g (73 %).

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

Beispiel 19:

4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Ket-13 (0,252 g, 0,925 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,15 g, 0,925 mmol) in Dichlormethan (3,6 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Der Ansatz wurde 10 d bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die

wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mit Methanol (7 ml) versetzt und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol nachgewaschen und im Hochvakuum bei 50°C getrocknet (0,248 g, 64,2 %, cremefarbener Feststoff). Der Feststoff (0,234 g, 0,56 mmol) wurde in heißem Ethanol (5 ml) aufgeschlämmt und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,108 g) in Ethanol (3 ml) versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Ethanol und 2x mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 19): 0,280 g (82 %).

^1H NMR (600 MHz, D_6 -DMSO) δ ppm: 1.35-1.55 (bs, 2H), 1.87 (bm, 4 H), 2.20 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 10 H), 3.13 (bm, 2 H), 3.58 (bm, 4H), 3.92 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 11.66 (s, 1H).

Beispiel 20:

4-(Dimethylamino)-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydropyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Ket-14 (0,197 g, 0,925 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (0,15 g, 0,925 mmol) in Dichlormethan (3,6 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (0,715 ml, 3,70 mmol). Der Ansatz wurde 13 d bei RT gerührt. Der Ansatz wurde 2 x 15 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na_2CO_3 -Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Öl wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel KG 60; Dichlormethan : Methanol 4:1) gereinigt (0,1 g, 30,2 %, cremefarbener Feststoff). Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,095 g, 0,27 mmol) in heißem Ethanol (2 ml) suspendiert und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (0,051 g) in Ethanol (2 ml) versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig Ethanol und 2x mit Ether gewaschen und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 20): 0,111 g (76 %).

Beispiel 21:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Das Keton **Ket-1** (247 mg, 1,1 mmol) wurde zusammen mit **Ind-1** (184 mg, 1,1 mmol) in Dichlormethan (20 ml) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (363 mg, 0,215 ml, 2,42 mmol), wobei sich der Ansatz dunkel färbte. Es wurde 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 1N NaOH (8 ml) versetzt und 10 min gerührt. Die Farbe wechselte dabei von dunkelrot nach hellbraun. Es fiel ein farbloser Feststoff aus. Der Feststoff (126 mg) wurde abgesaugt und mit Dichlormethan (5 ml) gewaschen. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Es wurde ein hellbrauner Feststoff (491 mg) erhalten. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat (10 ml) versetzt, dabei fiel ein farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abgesaugt (119 mg) und mit Ethylacetat (10 ml) gewaschen. Die beiden Feststoffe waren identisch und wurden vereinigt (245 mg, 62 %) mit einem Schmelzpunkt von 266–274 °C erhalten.

Der Feststoff (215 mg, 0,59 mmol) wurde in Ethanol (70 ml) zum Sieden erhitzt. Zu der trüben Lösung wurde Citronensäure (274 mg, 1,43 mmol), gelöst in heißem Ethanol (5 ml), gegeben. Die Lösung wurde klar. Der nach 20-stündigem Rühren bei RT ausgefallene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Ethanol (10 ml) gewaschen. **Bsp. 21** wurde so in einer Ausbeute von 88 % (288 mg)

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

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

Beispiel 22:

4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Das Keton **Ket-2** (268 mg, 1,2 mmol) wurde zusammen mit dem Azatryptophol **Ind-1** (195 mg, 1,2 mmol) in 1,2-Dichlorethan (20 ml) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), wobei sich der Ansatz dunkellila färbte. Es wurde insgesamt 40 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das

Reaktionsgemisch mit 1N NaOH (8 ml) auf pH 11 eingestellt und 15 min gerührt. Die Farbe wechselte dabei nach hellbraun, und es fiel ein hellbrauner Feststoff aus. Der Feststoff (140 mg) wurde abgesaugt und mit Methanol (15 ml) gewaschen. Dabei entfärbte sich das Produkt. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit

5 Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der feste braune Rückstand wurde mit Methanol (10 ml) 10 min gerührt, dann abgesaugt (58 mg) und mit Methanol (10 ml) gewaschen. Die beiden Feststoffe waren identisch und wurden vereinigt (198 mg, 45 %).

10 Der Feststoff (123 mg, 0,33 mmol) wurde in Ethanol (90 ml) zum Sieden erhitzt. Zu der trüben Lösung wurde Citronensäure (152 mg, 0,79 mmol), gelöst in heißem Ethanol (5 ml), gegeben. Die Lösung wurde klar. Sie wurde weitere 5 min gekocht, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum auf ca. die Hälfte ihres Volumens eingeeengt.

15 Anschließend wurde die Lösung 20 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Er wurde abgesaugt und mit Ethanol (10 ml) gewaschen. **Bsp. 22** wurde in einer Ausbeute von 54 % (100 mg) mit einem Schmelzpunkt von 278–283 °C gewonnen.

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

Beispiel 23:

25 **4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1), unpolares Diastereoemer**

Beispiel 24:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1), polares Diastereoemer

30 **4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (unpolares und polares Diastereoemer)**

Das Keton **Ket-1** (267 mg, 1,23 mmol) und das 5-Azatryptophol (**Ind-2**) (200 mg, 1,23 mmol) wurden in abs. 1,2-Dichlorethan (40 ml) gelöst, mit Trifluormethansulfonsäure (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Reaktionskolben setzte sich ein helles Öl ab. Es wurde nochmals Trifluormethansulfonsäure (0,12 ml, 204 mg, 1,36 mmol) hinzugefügt und 5 h unter Rückfluß erwärmt. Der Ansatz wurde bei Raumtemperatur

mit Wasser (30 ml) und 1N Natronlauge (10 ml) versetzt und 30 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 1,2-Dichlorethan (3 × 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand war ein beigefarbener Feststoff (455 mg), der chromatographisch aufgetrennt wurde [Kieselgel 60 (120 g); Ethylacetat/Methanol 4 : 1 (500 ml), Ethylacetat/Methanol 1 : 1 (500 ml), Methanol (300 ml)]. 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (unpolareres Diastereomer) wurde als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 30 % (133 mg) gewonnen. Das polarere Diastereomer war verunreinigt (158 mg, 35 %).

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1), unpolares Diastereoemer (Bsp. 23)

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (unpolareres Diastereomer) (120 mg, 0,332 mmol) wurde bei 60 °C in Ethanol (15 ml) gelöst und mit einer ethanolischen Lösung (2 ml) von Citronensäure (140 mg, 0,73 mmol) versetzt. Nach 22 h wurde Diethylether (20 ml) hinzugegeben. Nach 30 min wurde der farblose Feststoff durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol/Ethylacetat 1 : 1 (3 ml) und Diethylether (2 ml) gewaschen. **Bsp. 23** wurde in einer Ausbeute von 56 % (102 mg) mit einem Schmelzpunkt von 273–277 °C erhalten.

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

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1), polares Diastereomer (Bsp. 24)

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)] (polareres Diastereomer, verunreinigt (140 mg, 0,38 mmol) wurde in Ethanol (7 ml) gelöst und mit Citronensäure (163 mg, 0,85 mmol), gelöst in Ethanol (2 ml), versetzt. Eine Fällung setzte sofort ein. Nach 2 h wurde ein farbloser Feststoff (103 mg) durch Filtration abgetrennt und mit Ethanol (2 × 2 ml) und Diethylether (2 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Diethylether (10 ml) versetzt, der entstandene Niederschlag abgetrennt und mit Diethylether (2 × 2 ml) gewaschen (38 mg). Die zwei Feststofffraktionen wurden vereinigt und mit Natronlauge und Trichlormethan versetzt (107 mg) Der resultierende Feststoff wurde in Ethanol (30 ml) mit Citronensäure (124 mg, 0,65 mmol), gelöst in Ethanol (3 ml), versetzt. Nach 20 min wurde ein Feststoff abgetrennt und mit Ethanol (2 × 3 ml) und Diethylether (2 × 2 ml) gewaschen (59 mg). Das Filtrat wurde mit Diethylether (30 ml) versetzt und 16 h bei

Raumtemperatur gerührt. Durch Filtration und Waschen mit Diethylether (2 × 2 ml) wurde ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute (Bsp. 24): 0,040 g (25 %), Schmelzpunkt von 122–127 °C.

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

Beispiel 25:

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), unpolares Diastereomer

Beispiel 26:

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), polares Diastereomer

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolares und polares Diastereomer)

Das Keton **Ket-9** (462 mg, 2,34 mmol) wurde zusammen mit dem Azatryptophol **Ind-1** (380 mg, 2,34 mmol) in 1,2-Dichlorethan (40 ml) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (773 mg, 0,457 ml, 5,15 mmol), wobei sich der Ansatz verfärbte. Es wurde insgesamt 4 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 ml) versetzt, mit 1N NaOH (10 ml) auf pH 11 eingestellt und 15 min gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der braune ölige Rückstand wurde mit Methanol (10 ml) versetzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfiel. Dieser wurde abgesaugt und mit Methanol (10 ml) gewaschen. Es handelte sich hierbei um 4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolareres Diastereoisomer) (39 mg, 5 %, geringfügig verunreinigt). Die Mutterlauge wurde eingeeengt und chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat (1200 ml), Ethylacetat/Methanol 4 : 1 (500 ml), 1 : 1 (500 ml)]. Es wurde ein gelber Feststoff (239 mg) erhalten, der mit Chloroform (25 ml), 1N NaOH (5 ml) und Wasser (10 ml) 30 min kräftig gerührt wurde. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der gelbe halbfeste Rückstand (230 mg, 30 %) war das polarere

Diastereoisomer, das ca. 24 % des unpolaren Produktes enthielt. Die Trennung sollte über die Citratbildung erfolgen.

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), unpolares Diastereomer (Bsp. 25)

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolares Diastereoisomer) (27 mg, 0,08 mmol) wurde in Ethanol (20 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst und mit Citronensäure (37 mg, 0,192 mmol), gelöst in heißem Ethanol (5 ml), versetzt. Nach 20-stündigem Rühren bei RT wurde die klare Lösung fast vollständig eingeeengt und mit Diethylether (5 ml) versetzt. Es begann ein farbloser Feststoff auszufallen. Dieser wurde abgesaugt.

Ausbeute (Bsp. 25): 38 mg (88 %).

Schmelzpunkt: 86–92 °C.

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), polares Diastereomer (Bsp. 26)

4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolares Diastereoisomer) (verunreinigt mit unpolaren Diastereomer, 230 mg, 0,67 mmol) wurde in Ethanol (20 ml) unter leichtem Erwärmen gelöst und mit Citronensäure (310 mg, 1,62 mmol), gelöst in heißem Ethanol (5 ml), versetzt. Nach einstündigem Rühren bei RT wurde die klare Lösung auf ca. ein Drittel ihres Volumens eingeeengt und mit Diethylether (10 ml) versetzt. Es begann ein farbloser Feststoff auszufallen. Dieser wurde abgesaugt.

Ausbeute (Bsp. 26): 91 mg, (25 %)

Schmelzpunkt: 95–103 °C.

Beispiel 27:

4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Ket-13 (0,593 g, 2,17 mmol) wurde zusammen mit **Ind-3** (0,5 g, 2,17 mmol) in Dichlormethan (11 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,68 ml, 8,69 mmol). Der Ansatz wurde 10 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über

MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene schaumige Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel KG 60; Dichlormethan : Essigester 9:1) gereinigt. Es resultierte 4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,12 g, 8,2 %) als cremefarbener Feststoff.

Der Feststoff (0,120 g, 0,25 mmol) wurde in heißem Ethanol (15 ml) gelöst und mit Citronensäure (0,051 g) und mit Diethylether (10 ml) versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Hexan / Ethanol (10 ml; 9,5 : 0,5) kristallisiert. Der Feststoff wurde abgesaugt und am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 27): 0,173 g (100 %).

Beispiel 28:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Ket-1 (0,283 g, 1,30 mmol) wurde zusammen mit **Ind-3** (0,3 g, 1,30 mmol) in Dichlormethan (3,4 ml) ultratrocken vorgelegt. Das Mikrowellengefäß wurde mittels eines Septums verschlossen und mit Stickstoff gespült. Anschließend erfolgte eine schnelle Zugabe von Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (1,01 ml, 5,2 mmol). Der Ansatz wurde 10 min bei 120°C in der Mikrowelle erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 M wässriger Na₂CO₃-Lösung versetzt und 20 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene schaumige Feststoff wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel KG 60; Dichlormethan : Methanol 9:1) gereinigt (0,116 g, 20,7 %).

Zur Fällung des Citrates wurde der Feststoff (0,100 g, 0,23 mmol) in heißem Ethanol (2 ml) gelöst und mit Citronensäure (0,058 g) und Diethylether (45 ml) versetzt. Die wurde bei Raumtemperatur 1 nachgerührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und 5 h am Hochvakuum bei 60°C getrocknet.

Ausbeute (Bsp. 28): 0,108 g (75 %).

Beispiel 29:

4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Das Keton **Ket-15** (275 mg, 1,2 mmol) wurde zusammen mit dem Azatryptophol **Ind-1** (195 mg, 1,2 mmol) in Dichlormethan (30 ml) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (397 mg, 0,235 ml, 2,64 mmol), wobei sich der Ansatz dunkel färbte. Es wurde 20 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 1N NaOH (10 ml) und Wasser (10 ml) versetzt und 10 min gerührt. Die Farbe wechselte dabei von dunkelrot nach hellbraun. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten, der mit Dichlormethan (5 ml) 10 min gerührt, dann abgesaugt und mit Dichlormethan (5 ml) gewaschen wurde (116 mg, 26 %, diastereoisomerenrein, Schmelzpunkt: 269–274 °C).

Der Feststoff (101 mg, 0,27 mmol) wurde in Ethanol (60 ml) zum Sieden erhitzt. Zu der trüben Lösung wurde Citronensäure (125 mg, 0,65 mmol), gelöst in heißem Ethanol (5 ml), gegeben. Die Lösung wurde klar. Nach 20-stündigem Rühren bei RT wurde die Lösung auf ca. 3 ml eingeeengt und mit Diethylether (5 ml) bis zur Kristallisation versetzt. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether (5 ml) gewaschen.

Ausbeute (Bsp. 29): 80 mg, (53 %)

Schmelzpunkt: 208–212 °C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.50-1.81 (m, 2H), 1.81-2.04 (m, 4H), 2.04-2.25 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 26.01, 15.16 Hz, 4H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.47-3.77 (m, 4H), 3.97 (t, J = 5.08 Hz, 2H), 6.89-7.07 (m, 1H), 7.46-7.89 (m, 6H), 8.00-8.16 (m, 1H), 11.44 (s, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 15.3, 21.6, 24.2, 30.6, 44.0, 47.6, 59.0, 62.8, 71.1, 71.3, 104.2, 114.9, 118.6, 125.5, 128.5, 128.9, 132.3, 138.8, 141.8, 148.5, 171.1, 176.5

Beispiel 30:

4-Butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:1), 1 Diastereomer

Das Keton **Ket-16** (268 mg, 1,2 mmol) und das 7-Azatryptophol (**Ind-1**, 195 mg, 1,2 mmol) wurden in abs. 1,2-Dichlorethan (40 ml) gelöst und mit Trifluormethansulfonsäure (0,117 ml, 198 mg, 1,32 mmol) versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde 7 h auf 80 °C (Badtemperatur) erhitzt, dann Trifluormethansulfonsäure (0,117 ml, 198 mg, 1,32 mmol) hinzugefügt und 8 h bei 80 °C gerührt. Das Gemisch wurde weitere 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit Wasser (15 ml) und 1N Natronlauge (5 ml) versetzt und 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 1,2-Dichlorethan (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand war ein beigefarbener Feststoff (424

mg), der in Ethylacetat/Methanol 4 : 1 (3 ml) aufgenommen wurde. Dabei begann ein farbloser Feststoff auszufallen. Es wurde Ethylacetat (5 ml) zugestzt und der Feststoff durch Filtration abgetrennt. Er wurde 4-Butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (diastereoisomerenrein) in einer Ausbeute von 12 % (52 mg) mit einem Schmelzpunkt von 246–250 °C erhalten.

Das Filtrat wurde eingeeengt und chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (50 g); Ethylacetat/Methanol 4 : 1 (500 ml), Methanol (200 ml)] und auf diese Weise weiteres Produkt gewonnen (107 mg, 24 %).

Der Feststoff (91 mg, 0,247 mmol) wurde bei 30 °C in Ethanol (7 ml) gelöst und mit einer ethanolische Lösung von Citronensäure (105 mg, 0,545 mmol, 3 ml) versetzt. Nach 2 h wurde die Lösung mit Ethylether (50 ml) versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Dabei entstand ein hellbrauner Niederschlag, der durch Filtration abgetrennt wurde (50 mg). Das Filtrat wurde eingeeengt, in Ethanol (1 ml) aufgenommen, mit Diethylether (20 ml) versetzt und 30 min gerührt. Dabei fiel ein farbloser Feststoff aus, der filtriert und mit Diethylether (2 × 2 ml) gewaschen wurde (50 mg). Beide Feststoffe waren identisch.

Ausbeute (Bsp. 30): 0,100 g (54 %).

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

Beispiel 31:

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1), 1 Diastereomer

Ind-4 (258 mg, 1,2 mmol) wurde zusammen mit dem Keton **Ket-1** (261 mg, 1,2 mmol) in abs. 1,2-Dichlorethan (24 ml) unter Argon gelöst und mit Trifluormethansulfonsäure (0,44 ml, 4,96 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 1 h bei 150 °C in der Mikrowelle gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 ml) versetzt. Das Gemisch wurde weitere 15 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (346 mg, gelber Schaum) wurde säulenchromatographisch gereinigt [Kieselgel 60 (20 g); Cyclohexan/Ethylacetat 4 : 1 (500 ml), Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1 (1000 ml)]. 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] wurde als beigefarbener Feststoff (87 mg, 19 %, Schmp.: 246–253 °C, diastereoisomerenrein) erhalten. Aus der wäßrigen Phase war über Nacht weiteres Produkt

ausgefallen. Der Feststoff wurde filtriert und mit Wasser (3 × 0,5 ml) und mit Methanol (2 × 0,5 ml) gewaschen (51 mg, 11 % beigefarbener Feststoff, , Schmelzpunkt 262–267 °C).

4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-7-
5 aza-indol)] (135 mg, 0,358 mmol, diastereoisomerenrein) wurde in Dichlormethan (6 ml)
gelöst und mit Citronensäure (78 mg, 0,406 mmol), gelöst in Ethylacetat (12 ml), versetzt.
Während der Zugabe der Säure fiel ein Niederschlag aus. Anschließend wurde die Mischung
17 h bei 23 °C gerührt, dann filtriert und der Niederschlag mit Ethylacetat (3 × 0,5 ml)
gewaschen.

10 **Ausbeute (Bsp. 31):** 188 mg (92 %), weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: 130–136 °C.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2.01-2.15 (m, 4H), 2.52-2.71 (m, 7H), 2.71-2.90 (m, 5H),
2.90-3.05 (m, 6H), 7.02 (dd, J = 7.79, 4.86 Hz, 1H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.74-7.81 (m, 2H),
15 7.81-7.88 (m, 1H), 8.08 (d, J = 4.40 Hz, 1H)

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

20 **Beispiel 32:**

**4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-
b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1), 1 Diastereomer**

Ind-5 (430 mg, 2,0 mmol) wurde zusammen mit Keton Ket-1 (435 mg, 2,0 mmol) in abs. 1,2-
Dichlorethan (25 ml) unter Argon gelöst und mit Trifluormethansulfonsäure (0,533 ml, 6,0
25 mmol) versetzt. Der Ansatz wurde 1 h bei 150 °C in der Mikrowelle gerührt. Zur Aufarbeitung
wurde die Reaktionslösung mit 1N Natriumhydroxyd-Lösung (20 ml) versetzt. Das Gemisch
wurde weitere 15 min gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige Phase mit
Dichlormethan (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über
Na₂SO₄ getrocknet und anschließend eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (715 mg,
30 brauner Feststoff) wurde säulenchromatographisch gereinigt [Kieselgel 60 (30 g);
Cyclohexan/Ethylacetat 4 : 1 (500 ml), Cyclohexan/Ethylacetat 2 : 1 (600 ml),
Ethylacetat/Methanol 100 : 1 (1000 ml), Ethylacetat/Methanol 5 : 1 (600 ml)]. 4-
(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-5-aza-
indol)] wurde als fast weißer Feststoff (320 mg, 42 %, Schmp.: 163–168 °C,
35 diastereoisomerenrein) erhalten.

Der Feststoff (233 mg, 0,617 mmol) wurde in heißem Isopropanol (10 ml) gelöst und mit Citronensäure (130 mg, 0,677 mmol), gelöst in heißem Isopropanol (10 ml), versetzt. Während der Zugabe der Säure fiel ein Niederschlag aus. Anschließend wurde die Mischung 2 h bei 5 °C gerührt, dann filtriert und der Niederschlag mit Isopropanol (2 × 0,5 ml) und Aceton (3 × 0,5 ml) gewaschen.

Ausbeute (Bsp. 32): 350 mg (97%), weißer Feststoff.

Schmelzpunkt: 132–140 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.04 (d, J = 5.87 Hz, 1.5H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.16-2.39 (m, 7H), 2.49-2.70 (m, 5H), 2.75-2.91 (m, 2H), 2.91-3.14 (m, 4H), 3.68-3.86 (m, 0.25H), 7.24-7.44 (m, 1H), 7.44-7.84 (m, 5H), 8.07-8.27 (m, 1H), 8.74-8.94 (m, 1H), 11.47 (s, broad, 1H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 23.3, 23.5, 25.4, 27.4, 33.4, 37.5, 44.0, 44.6, 62.0, 65.3, 71.5, 107.1, 109.8, 123.8, 126.6, 127.5, 128.6, 128.7, 131.9, 136.7, 138.1, 139.3, 140.4, 171.3, 176.5

Beispiel 33:

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1), polares Diastereomer

Beispiel 34:

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1), unpolares Diastereomer

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolares und polares Diastereomer)

Das Keton Ket-17 (250 mg, 1,2 mmol) und das 7-Azatryptophol (Ind-1, 195 mg, 1,2 mmol) wurden in abs. 1,2-Dichlorethan (30 ml) gelöst und unter Argon mit Methansulfonsäure (0,467 ml, 692 mg, 7,2 mmol) versetzt. Nach 17 h wurde der Ansatz 7 h bei einer Badtemperatur von 90 °C und 15 h bei 75 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1N Natronlauge (15 ml) und Wasser (10 ml) versetzt und 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 1,2-Dichlorethan (2 × 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand war ein beigefarbener Feststoff, der in Ethylacetat (5 ml) aufgenommen wurde. Dabei begann ein farbloser Feststoff auszufallen, der durch Filtration und Waschen mit Ethylacetat (2 ml) abgetrennt wurde.

Erhalten wurde 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] als Diastereoisomerengemisch (130 mg).

Das Filtrat wurde eingeeengt und chromatographisch aufgetrennt [Kieselgel 60 (30 g); Ethylacetat/Methanol 6 : 1 (700 ml)] (220 mg, farbloser Feststoff,

Diastereoisomerengemisch).

Die beiden Fraktionen wurden erneut chromatographiert [Kieselgel 60 (20 g);

Chloroform/Methanol 30 : 1 (500 ml)] und dabei 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]

(unpolareres Diastereoisomer) in einer Ausbeute von 40 % (164 mg) als farbloser Feststoff

mit einem Schmelzpunkt von 282–287 °C gewonnen. Das polarere Diastereoisomer wurde in einer Ausbeute von 11 % (48 mg) mit einem Schmelzpunkt von 285–289 °C erhalten.

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1), polares Diastereomer (Bsp. 33)

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (polares Diastereomer) (48 mg, 0,136 mmol) wurde unter Erwärmen in Ethanol (20 ml) gelöst und mit Citronensäure (58 mg, 0,3 mmol), gelöst in Ethanol (2 ml), versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde die klare Lösung fast vollständig eingeeengt und der Rückstand mit Diethylether (5 ml) bis zur Kristallisation versetzt.

Ausbeute (Bsp. 33): 71 mg (96 %), farbloser Feststoff.

Schmelzpunkt: 90–93 °C.

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

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

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], unpolares Diastereomer (Bsp. 34)

4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (unpolares Diastereomer) (149 mg, 0,423 mmol) wurde in Ethanol (20 ml) gelöst und mit Citronensäure (179 mg, 0,93 mmol), gelöst in Ethanol (2 ml), versetzt. Nach 3 d Rühren bei Raumtemperatur konnte das Citrat 8K/9K als farbloser Feststoff abgesaugt werden.

Ausbeute (Bsp. 34): 74 mg, (91 %).

Schmelzpunkt: 192–193 °C.

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

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

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Messung der ORL1-Bindung

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

Messung der µ-Bindung

Die Rezeptoraffinität zum humanen µ-Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten substituierten Cyclohexyl-1,4-diamin -Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 µg Protein pro 250 µl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen µ-Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [³H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 µl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde zusätzlich 25 µmol/l Naloxon zugegeben. Nach Beendigung

der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wurde die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 μ mol/l bestimmt und als prozentuale Hemmung (%Hemmung) der spezifischen Bindung angegeben. Teilweise wurden ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I IC_{50} Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken. Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden K_i -Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

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

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

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

Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Ratte

Die analgetische Wirksamkeit der Testverbindungen wurde im Brennstrahl (Tail-flick)-Test an der Ratte nach der Methode von D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)

untersucht. Dazu wurden weibliche Sprague Dawley mit einem Gewicht zwischen 134 und 189 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahle einer Lampe (Tail-flick Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 2,5-5 Sekunden betrug. Vor Gabe einer Testverbindung wurden die Tiere innerhalb von 30 Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzmessung wurde 20, 40 und 60 min nach intravenöser Gabe durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% MPE) bestimmt nach folgender Formel:

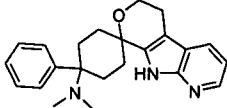
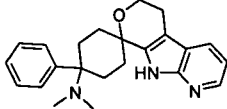
$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

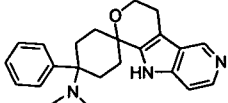
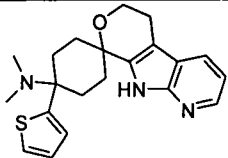
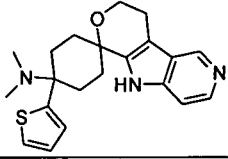
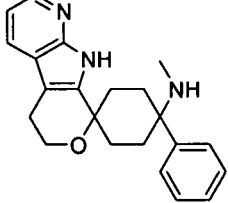
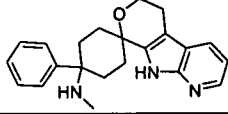
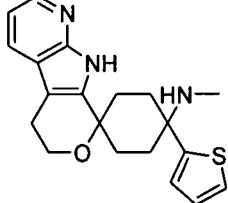
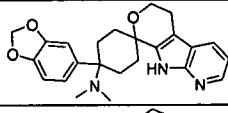
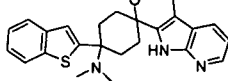
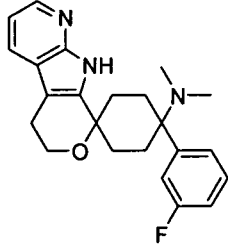
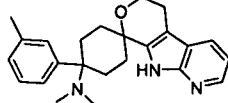
Dabei ist die T_0 die Latenzzeit vor und T_1 die Latenzzeit nach Substanzapplikation, T_2 ist die maximale Expositionszeit (12 sec).

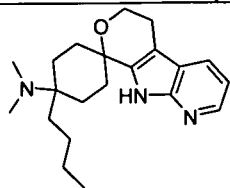
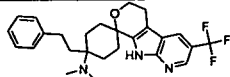
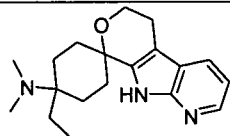
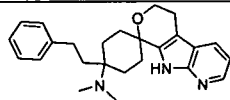
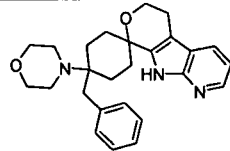
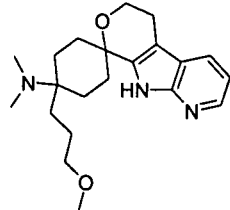
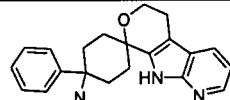
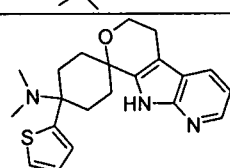
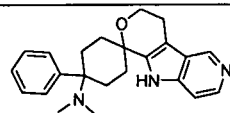
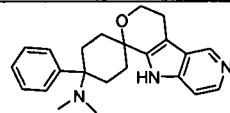
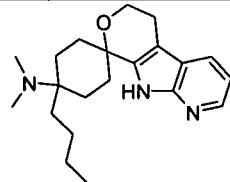
Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige Testverbindung in 3 - 5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und die ED_{50} -Werte mit Hilfe der Regressionsanalyse bestimmt. Die ED_{50} -Berechnung erfolgte im Wirkmaximum, 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.

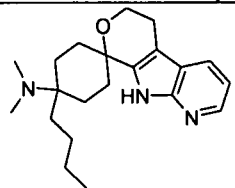
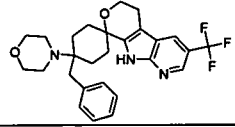
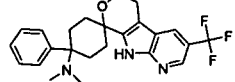
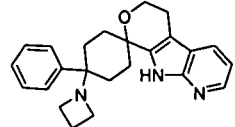
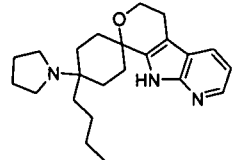
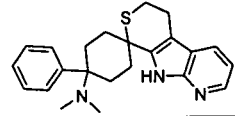
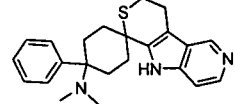
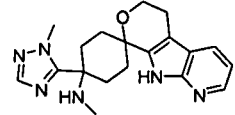
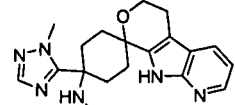
Die folgende Tabelle bildet die Beispielverbindungen als Basen ohne Angabe, um welches Diastereomer es sich handelt, ab; in den Fällen, in denen die Beispielverbindung als Salz dargestellt wurde oder ein polareres und unpolareres Diastereomer isoliert wurde, kann dies der jeweiligen Synthesebeschreibung entnommen werden.

Die bestimmten K_i -Werte sind in der folgenden Tabelle angegeben. Es wurden nicht für alle Verbindungen K_i -Werte bestimmt. Beispielhaft wurden zwei Verbindungen im Tail-flick-Test untersucht.

Beispiel	Struktur (ggf ohne Gegenion und Bezeichnung des Diastereomers)	.ORL1-Rezeptor, K_i -Wert [μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, K_i -Wert [μ M]	Tail-flick
1		0.0147	0.0123	
2		0.0053	0.0044	Ratte, i. v. ED_{50} : 15 μ g/kg

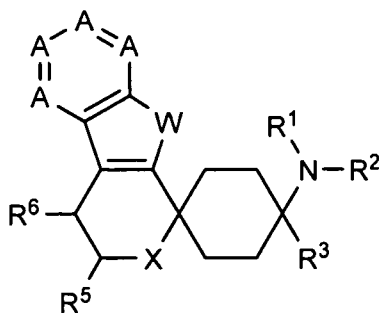
Beispiel	Struktur (ggf ohne Gegenion und Bezeichnung des Diastereomers)	.ORL1-Rezeptor, Ki-Wert [μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, Ki-Wert [μ M]	Tail-flick
3		0.0197	0.0147	
4		0.0060	0.0118	Maus, i. v. 72% MPE bei 464 μ g/kg
5		0.1800	0.3033	
6		0.0237	0.0250	
7		2.3950	0.6367	
8		0.0657	0.0483	
9		0.1533	0.0773	
10			0.0567	
12		0.0683	0.0317	
13		0.2800	0.0817	

Beispiel	Struktur (ggf ohne Gegenion und Bezeichnung des Diastereomers)	.ORL1-Rezeptor, Ki-Wert [μM]	μ -Opioid-Rezeptor, Ki-Wert [μM]	Tail-flick
14				
15			0.0380	
17		0.0870	0.0010	
18		0.6633	0.0014	
19			2.9067	
20			0.0835	
21		0.0280	0.0190	
22		0.0167	0.0337	
23		0.0023	0.0019	
24				
25			0.0006	

Beispiel	Struktur (ggf ohne Gegenion und Bezeichnung des Diastereomers)	.ORL1-Rezeptor, Ki-Wert [μ M]	μ -Opioid-Rezeptor, Ki-Wert [μ M]	Tail-flick
26			0.0061	
27				
28		2.6367	0.6375	
29				
30				
31				
32				
33				
34				

Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen-Derivats

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

Patentansprüche**1. Spirocyclische Azaindol-Derivate der allgemeinen Formel I,**

I

worin

A für N oder CR⁷⁻¹⁰ steht, wobei A mindestens einmal und höchstens zweimal für N steht

W für NR⁴ steht

X für NR¹⁷, O oder S steht

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

oder die Reste R¹ und R² zusammen für CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹⁰CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ stehen,

wobei R¹⁰ H; C₁₋₅-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenes Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C(O)Phenyl, C(O)Heteroaryl, C(O)C₁₋₅-Alkyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für C₁₋₈-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach

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

5 R⁴ für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR¹²; SO₂R¹² steht,

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

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

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

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

35 R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander für
H, F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃, OR¹³, SR¹³, SO₂R¹³, SO₂OR¹³, CN, COOR¹³, NR¹⁴R¹⁵; C₁₋₅-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl,

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

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

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

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

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

R¹⁷ für H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR¹² oder SO₂R¹² steht

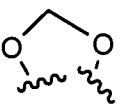
in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

2. Spirocyclische Azaindolderivate gemäß Anspruch 1,
wobei

die genannten C₁₋₈-Alkyle, C₁₋₅-Alkyle, C₁₋₃-Alkyle bzw. C₁₋₃-Alkylene und C₃₋₈-Cycloalkylreste jeweils einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆-Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-

Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-Alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-Alkyl substituiert sein können,

die genannten Aryl- oder Heteroaryl-Reste jeweils einfach oder mehrfach mit F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-C₁₋₆-Alkyl, NH-C₁₋₆-Alkyl-OH, N(C₁₋₆Alkyl)₂, N(C₁₋₆-Alkyl-OH)₂, NO₂, SH, S-C₁₋₆-Alkyl, OH, O-C₁₋₆-Alkyl, O-C₁₋₆Alkyl-OH, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁₋₆-

Alkyl, CF₃, OCF₃, C₁₋₆-Alkyl,  oder Phenoxy substituiert sein können.

3. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR¹¹CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

wobei R¹¹ H; C₁₋₅-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet.

4. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 3, worin R¹ und R² für CH₃ stehen.

5. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R³ Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Triazolyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₃-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

6. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 5, worin R³ Butyl, Ethyl, 3-Methoxypropyl, Benzothiophenyl, Phenyl, 3-Methylphenyl, 3-Fluorphenyl, Benzo[1,3]-dioxolyl, Benzyl, 1-Methyl-1,2,4-triazolyl, Thienyl oder Phenethyl bedeutet.

7. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R⁵ für H, C₁₋₅-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder COOR¹³ steht.

8. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 7, worin R⁵ H bedeutet.

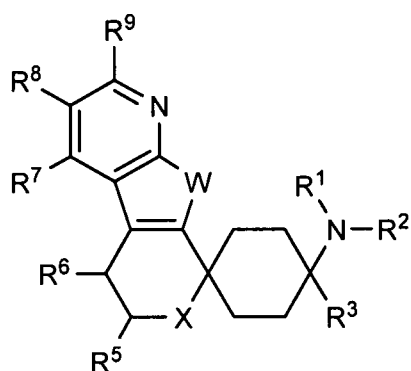
9. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, worin R^6 für H, C_{1-5} -Alkyl, Aryl oder über eine C_{1-3} -Alkylgruppe verknüpftes Aryl steht.

10. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 9, worin R^6 für H steht.

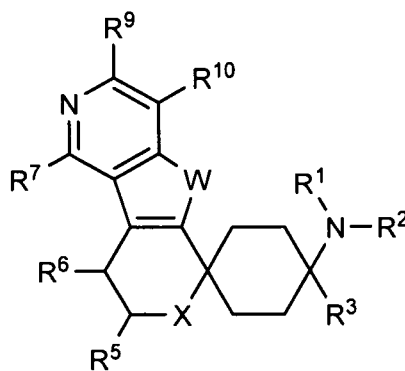
11. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander für H; Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl; Pyridyl, O-Benzyl, F, Cl, Br, I, CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 , $COOH$, $COOCH_3$, $NHCH_3$ oder $N(CH_3)_2$ oder NO_2 stehen.

12. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 11, worin R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} für H stehen.

13. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1-12, worin die allgemeine Formel I die Bedeutung einer der allgemeinen Formeln Ia oder Ib annimmt



Ia



Ib

und die Gruppen X und W sowie die Reste R^1 - R^{10} die in den Ansprüchen 1-12 angegebenen Bedeutungen haben.

14. Spirocyclische Azaindol-Derivate gemäß Anspruch 1 aus der Gruppe

(1) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]

(2) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat

(3) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]

(4) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Methansulfonat

(5) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)]

5 **(6)** 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)

(7) 4-(Methylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

10 **(8)** 4-(Methylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)

(9) 4-(Dimethylamino)-4-benzo[1,3-dioxol]-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(10) 4-(Dimethylamino)-4-(Benzothiophen-2-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

15 **(12)** 4-(Dimethylamino)-4-(3-fluorophenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (4:3)

(13) 4-(Dimethylamino)-4-(3-methylphenyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

20 **(14)** 4-(Dimethylamino)-4-(but-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

(15) 4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(17) 4-(Dimethylamino)-4-Ethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3)

25 **(18)** 4-(Dimethylamino)-4-Phenylethyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:3)

(19) 4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

30 **(20)** 4-(Dimethylamino)-4-(3-methoxypropyl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(21) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(22) 4-(Dimethylamino)-4-thiophen-2-yl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

35 **(23)** 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

(24) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

(25) 4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

5 (26) 4-Butyl-4-(dimethylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(27) 4-Benzyl-4-morpholino-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

10 (28) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(3-trifluoromethyl-5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(29) 4-(Azetidin-1-yl)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

(30) 4-Butyl-4-(pyrrolidin-1-yl)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (2:1)

15 (31) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; Citrat (1:1)

(32) 4-(Dimethylamino)-4-phenyl-spiro[cyclohexan-1,6'-(5,6,8,9-Tetrahydro-thiopyrano[3,4-b]-5-aza-indol)], Citrat (1:1)

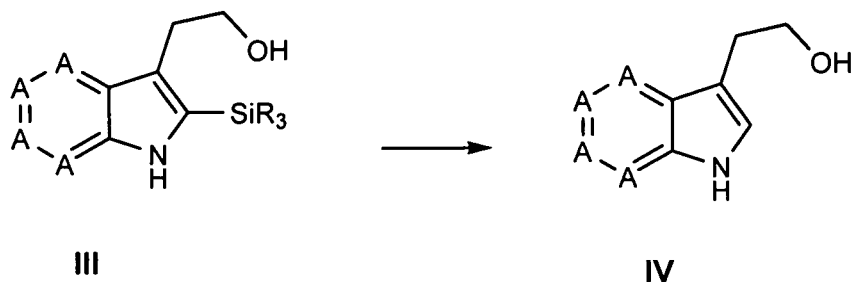
20 (33) 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

(34) 4-(1-Methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-4-(methylamino)-spiro[cyclohexan-1,8'-(5,6,8,9-Tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)], Citrat (1:1)

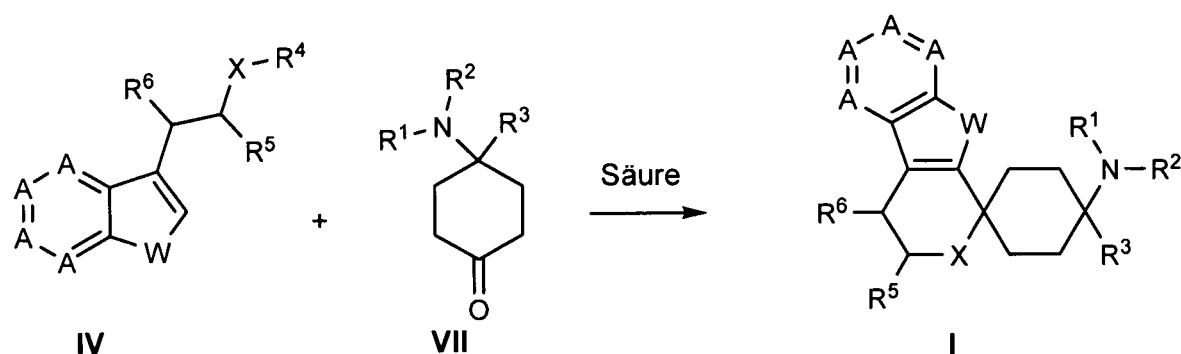
25 in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren.

15. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Azaindol-Derivaten der allgemeinen Formel I, indem Verbindungen der allgemeinen Formel III in einem Reaktionsmedium in Gegenwart von Fluorid oder in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure, vorzugsweise HCl, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Bortrifluorid bei Temperaturen von vorzugsweise -70 °C bis 300 °C, zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt werden,

35



die anschließend unter Zusatz wenigstens einer organischen Säure oder deren Trimethylsilylester oder einer anorganischen Säure oder unter Zusatz wenigstens eines Übergangsmetallsalzes mit Ketonen der allgemeinen Formel VII,



in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie beispielsweise, Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitroethan, bei Temperaturen von 0 bis 150 °C ggf. unter Verwendung von Mikrowellen umgesetzt wird.

16. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes Azaindolderivat gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

17. Verwendung eines substituierten Azaindolderivat gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate,

insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

18. Verwendung eines substituierten Azaindolderivats gemäß Anspruch 1 zur Herstellung
5 eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress
verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz,
Katalepsie, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als
Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamenten-
mißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären
10 Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit,
mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht,
lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz,
Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem
opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese,
15 Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-
Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur
Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von
Opioiden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D491/14 A61K31/438 A61P25/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/063769 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 14 July 2005 (2005-07-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/066183 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21 July 2005 (2005-07-21) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. * & * document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 November 2007		Date of mailing of the international search report 06/12/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weisbrod, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/006326

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19 October 2006 (2006-10-19) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 10 October 2001 (2001-10-10) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/006326

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043967 A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
		BR 0315296 A	30-08-2005
		CA 2505555 A1	27-05-2004
		CN 1735619 A	15-02-2006
		DE 10252667 A1	27-05-2004
		EP 1560835 A1	10-08-2005
		JP 2006508114 T	09-03-2006
		KR 20050074579 A	18-07-2005
		MX PA05004959 A	02-08-2005
		US 2006004034 A1	05-01-2006
		ZA 200504725 A	30-08-2006
WO 2005063769 A	14-07-2005	AR 046794 A1	21-12-2005
		CA 2550892 A1	14-07-2005
		DE 10360793 A1	28-07-2005
		EP 1697379 A1	06-09-2006
		JP 2007515447 T	14-06-2007
		US 2005187281 A1	25-08-2005
WO 2005066183 A	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		US 2005192333 A1	01-09-2005
WO 2006108565 A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
EP 1142587 A	10-10-2001	AU 1691500 A	31-07-2000
		CA 2356269 A1	06-07-2000
		WO 0038720 A1	06-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/006326

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D491/14 A61K31/438 A61P25/04

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K A61P

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/043967 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; AULENBACHER OTTO [DE]; SUND) 27. Mai 2004 (2004-05-27) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/063769 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 14. Juli 2005 (2005-07-14) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
A	WO 2005/066183 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21. Juli 2005 (2005-07-21) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.	1-18
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. November 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/12/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 2006/108565 A (GRUENENTHAL GMBH [DE]; FRIDERICHs ELMAR [DE]; KOEGEL BABETTE-YVONNE [D]) 19. Oktober 2006 (2006-10-19) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18
A	EP 1 142 587 A (MEIJI SEIKA KAISHA [JP]) 10. Oktober 2001 (2001-10-10) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele. -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/006326

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004043967 A	27-05-2004	AU 2003296563 A1	03-06-2004
		BR 0315296 A	30-08-2005
		CA 2505555 A1	27-05-2004
		CN 1735619 A	15-02-2006
		DE 10252667 A1	27-05-2004
		EP 1560835 A1	10-08-2005
		JP 2006508114 T	09-03-2006
		KR 20050074579 A	18-07-2005
		MX PA05004959 A	02-08-2005
		US 2006004034 A1	05-01-2006
		ZA 200504725 A	30-08-2006
WO 2005063769 A	14-07-2005	AR 046794 A1	21-12-2005
		CA 2550892 A1	14-07-2005
		DE 10360793 A1	28-07-2005
		EP 1697379 A1	06-09-2006
		JP 2007515447 T	14-06-2007
		US 2005187281 A1	25-08-2005
WO 2005066183 A	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		US 2005192333 A1	01-09-2005
WO 2006108565 A	19-10-2006	DE 102005016460 A1	19-10-2006
EP 1142587 A	10-10-2001	AU 1691500 A	31-07-2000
		CA 2356269 A1	06-07-2000
		WO 0038720 A1	06-07-2000