



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337127

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20063422	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.21 PCT/EP2004/14539
(22)	Inng.dag	2006.07.24	(85)	Videreføringsdag	2006.07.24
(24)	Løpedag	2004.12.21	(30)	Prioritet	2003.12.23, DE, 103 60 792
(41)	Alm.tilgj	2006.09.25			
(45)	Meddelt	2016.01.25			

(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, DE-52078 AACHEN, Tyskland
(72)	Oppfinner	Babette-Yvonne Kögel, Am Daens 28, DE-52379 LANGERWEHE-HAMICH, Tyskland Bernd Sundermann, Alte Vaalser Strasse 40B, DE-52074 AACHEN, Tyskland Beatrix Merla, Bodelschwinghstrasse 36, DE-52078 AACHEN, Tyskland Claudia Hinze, Viktoriaallee 10, DE-52066 AACHEN, Tyskland Stefan Oberbörsch, Weidenweg 10, DE-52074 AACHEN, Tyskland Klaus Linz, Robert-Koch-Strasse 38, DE-53115 BONN, Tyskland Hans Schick, Prenzlauer Allee 32, DE-10405 BERLIN, Tyskland Helmut Sonnenschein, Seumestrasse 14, DE-10245 BERLIN, Tyskland Birgitta Henkel, Ahornallee 19, DE-12555 BERLIN, Tyskland Elmar Friderichs, Zehntweg 24, DE-52223 STOLBERG, Tyskland Werner Englberger, Sonnenweg 1, DE-52223 STOLBERG, Tyskland Sven Frommann, Frankenberger Strasse 8, DE-52066 AACHEN, Tyskland Derek Saunders, Försterstrasse 19, DE-52072 AACHEN, Tyskland Wolfgang Schröder, Auf der Hörn 92, DE-52074 AACHEN, Tyskland Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge
(74)	Fullmektig	

(54)	Benevnelse	Spirosykliske sykloheksanderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, legemidler inneholdende derivatene samt anvendelse av derivatene for fremstilling av legemidler
(56)	Anførte publikasjoner	
(57)	Sammendrag	EP 0466548 A1

Oppfinnelsen vedrører spirosykliske sykloheksanderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, legemidler som inneholder disse forbindelser, samt anvendelse av spirosykliske sykloheksanderivater for fremstilling av legemidler.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører spiroykliske sykloheksanderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, legemidler som inneholder disse forbindelser, samt anvendelse av spiroykliske sykloheksanderivater for fremstilling av legemidler.

- 5 Heptadekapeptidet nociseptin er en endogen ligand for ORL1 (opioidreseptorlignende)-reseptorer (Meunier et al., Nature 377, 1995, s 532-535) som hører til familien av opioidreseptorer og finnes i mange områder av hjernen og ryggmargen og som fremviser en høy affinitet for ORL1-reseptoren. ORL1-reseptoren er homolog til μ -, χ - og δ -opioidreseptorene og aminosyresekvensen av nociseptinpeptidet fremviser en sterk
- 10 likhet med aminosyresekvensen av det kjente opioidpeptidet. Den ved nociseptinet induerte aktivering av reseptoren fører ved hjelp av koblingen med $G_{i/o}$ -proteinene til en inhibering av adenylatsyklasen (Meunier et al., Nature 377, 1995, s 532-535).

- Nociseptinpeptidet viser etter intercerebroventrikulær tilførsel en pronociseptiv og
- 15 hyperalgetisk aktivitet i forskjellige dyremodeller (Reinscheid et al., Science 270, 1995, s 792-794). Disse resultater kan forklares som hemming av den stressinduserte analgesi (Mogil et al., Neuroscience 75, 1996, s 333-337). I denne sammenheng kunne også en anxiolytisk aktivitet av nociseptinet påvises (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 94, 1997, 14854-14858).

20

- På den annen side kunne det i forskjellige dyremodeller, spesielt etter intratekal tilførsel, også påvises en antinociseptiv effekt av nociseptin. Nociseptin virker antinociseptivt i forskjellige smertemodeller, for eksempel i "Tail Flick"-testen (hale-vekkrykkings-testen) i mus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116). I modeller for neuro-
- 25 patiske smerter kunne likeledes en antinociseptiv virkning av nociseptin påvises, som i og for seg er spesielt interessant ettersom virkningen av nociceptin da øker etter aksotomi av spinalnerve. Dette står i motsetning til de klassiske opioider hvis virkning under disse betingelser avtar (Abdulla og Smith, J. Neurosci., 18, 1998, s 9685-9694).

- 30 ORL1-reseptoren deltar også ved regulering av ytterligere fysiologiske og patofysiologiske prosesser. Til disse hører blant annet læring og hukommelsesdannelse (Manabe et al., Nature, 394, 1997, s 577-581), høreevne (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, s 1858-1864), så vel som tallrike, ytterligere prosesser. I en oversiktsartikkel av Calo et al. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) gis en oversikt over de indikasjoner eller biolog-
- 35 iske prosesser hvori ORL1-reseptoren spiller en rolle eller med høy sannsynlighet kunne spille en rolle. Blant annet nevnes: analgesi, stimulering og regulering av næringsopptak, innvirkning på μ -agonister som morfin, behandling av abstinenssymptomer,

redusering av henfallenhetspotensialet av opioider, anxiolyse, modulasjon av bevegelsesaktiviteten, hukommelsesforstyrrelser, epilepsi; modulasjon av neurotransmitterfrigivelse, spesielt av glutamat, serotonin og dopamin, og dermed neurodegenerative sykdommer; påvirkning av det kardiovaskulære system, utløsning av en ereksjon, diurese, antinatriurese, elektrolytt-omsetning, arterielt blodtrykk, "wasserspeicher-Krankheiten", intestinal motilitet (diaré), relakserende virkninger på åndedrettsveiene, urinlatingsrefleks (urininkontinens). Videre drøftes anvendelsen av agonister og antagonist som anoretika, analgetika (også i kotilførsel med opioider) eller nootropika.

10

Tilsvarende mangfoldig er anvendelsesmulighetene av forbindelser som bindes til ORL1-reseptoren og aktiverer eller inhiberer disse. I tillegg til disse spiller imidlertid nettopp i området av smerteterapi imidlertid også andre av de nevnte indikasjoner opioidreseptorer som μ -reseptoren, men også de andre subtyper av disse opioidreseptorer, nemlig δ - og χ -reseptoren, en stor rolle. Tilsvarende er det gunstig når forbindelsen også viser en virkning på disse opioidreseptorer.

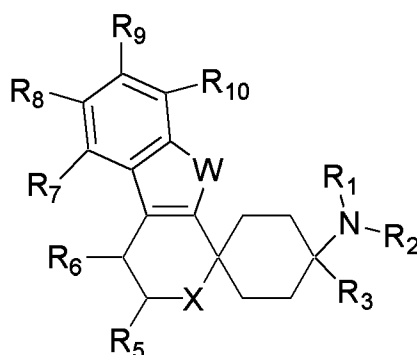
15

Oppgaven for den foreliggende oppfinnelse var å stille legemidler som virker på nociseptin/ORL1-reseptorsystemet til disposisjon og som dermed er egnet for legemidler spesielt for behandling av forskjellige sykdommer som står i forbindelse med dette system ifølge teknikkens stand, henholdsvis for innsats ved de der nevnte indikasjoner.

20

Gjenstanden for oppfinnelsen er følgelig spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I

25



I

hvor

30

3

	R^1 og R^2	uavhengig av hverandre står for H; eller mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;
	eller restene	
5	R^1 og R^2	sammen står for $(CH_2)_{3-6}$,
	R^3	står for enkelt substituert eller usubstituert heteroaryl; utvalgt fra gruppen bestående av en 5-, 6- eller 7-leddet syklisk aromatisk
10		rest med fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, der substituentene er utvalgt fra F, Cl, Br, I eller mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;
	W	står for NR^4 , O eller S; og
15		R^4 står for H;
	R^5	står for H;
20	R^6	står for H; mettet eller umettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;
	R^7 , R^8 , R^9 og R^{10}	står uavhengig av hverandre for H, F, Cl, Br, I, eller OR^{13} ; idet
25	R^{13}	betyr H; henholdsvis mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl; usubstituert aryl utvalgt fra fenyl eller naftyl eller heteroaryl utvalgt fra gruppen bestående av en 5-, 6- eller 7-leddet
30		syklisk aromatisk rest med fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel; eller usubstituert aryl bundet ved C_{1-3} -alkyl, der aryl er som definert over;
	X	står for O, S eller NR^{17} ;
35	R^{17}	står for H; COR^{12} eller SO_2R^{12} ,

- 5 R^{12} står for henholdsvis mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl; mettet, usubstituert C_{3-8} -sykloalkyl; usubstituert fenyl; benzotienyl usubstituert eller enkelt substituert med Cl; via C_{1-3} -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller rettkjedet bundet fenyl, usubstituert, enkelt eller flere ganger substituert med F, Cl eller O- C_{1-5} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert; via C_{1-3} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet bundet C_{3-8} -sykloalkyl, mettet, usubstituert; via C_{1-3} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet bundet tienyl, usubstituert; eller $NR^{14}R^{15}$;
- 15 R^{14} og R^{15} betyr uavhengig av hverandre H; eller usubstituert eller enkelt eller flere ganger substituert fenyl bundet ved C_{1-3} -alkyl, der substituentene er valgt fra Cl;

20 i form av racematet; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerene eller diastereomerene eller en av de enkelte enantiomer eller diastereomer; basene og/eller saltene av fysiologisk tålbare syrer eller kationer.

Ved sammenfatning av de forskjellige rester, for eksempel R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} , så vel som sammenfatning av restene på deres substituent, som for eksempel OR^{13} , kan en substituent, for eksempel R^{13} , for to eller flere rester, for eksempel R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} , innenfor en substans anta forskjellige betydninger.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremviser god binding til ORL1-reseptoren, men også til andre opioidreseptorer.

30 Uttrykkene " C_{1-5} -alkyl" og " C_{1-3} -alkyl" omfatter mettede eller umettete hydrokarbonrester, som kan være forgrenet eller rettkjedet usubstituert. Derved fremviser alkenylene minst en C-C-dobbelbinding og alkinylene minst en C-C-trippelbinding. Fordelaktig er alkyl valgt fra gruppen som omfatter metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, iso-butyl, sek.-butyl, tert.-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-heksyl, 2-heksyl; etylenyl (vinyl), etinyl, propenyl ($-CH_2CH=CH_2$,

-CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH₃), 1,1-dimetyletyl, 1,1-dimetylpropyl, butenyl, butinyl, pentenyl og pentinyl.

Uttrykket "sykloalkyl" eller "C₃₋₈-sykloalkyl" betyr sykliske hydrokarboner med 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer, idet hydrokarbonene er mettede og usubstituerte. Med hensyn til sykloalkyl omfatter begrepet mettede sykloalkyler. Fordelaktig er C₃₋₈-sykloalkyl valgt fra gruppen som inneholder syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl og syklooktenyl, men også tetrahydropyranyl, dioksanyl, dioksolanyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolinonyl og pyrrolidinyl.

Med begrepet (CH₂)₃₋₆ forstås -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- og CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-.

Uttrykket "heteroaryl" står for en 5-, 6- eller 7-leddet syklisk, aromatisk rest, som inneholder minst 1, eventuelt også 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer, idet heteroatomene er like eller forskjellige og heterosyklusen kan være usubstituert eller en eller flere ganger substituert; i tilfellet av substitusjon på heterosyklusen kan substituentene være like eller forskjellige og foreligge i enhver vilkårlig og mulig posisjon av heteroarylet. Heterosyklusen kan også være del av et bi- eller polysyklisk system. Foretrukne heteroatomer er nitrogen, oksygen og svovel. Det er foretrukket at heteroarylresten er valgt fra gruppen inneholdende pyrrolyl, indolyl, furyl (furanyl), benzofuranyl, tienyl (tiofenyl), benzotienyl, benzotiadiazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benzodioksolanyl, benzodioksanyl, ftalazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazoyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, indazolyl, purinyl, indolizinyl, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolinyl, karbazolyl, fenazinyl, fenotiazinyl eller oksadiazolyl, idet bindingen til forbindelsene med den generelle struktur I kan skje over ethvert vilkårlig og mulig ringledd av heteroarylrester.

Med begrepet salt skal det forstås enhver form av virkestoffet ifølge oppfinnelsen hvor dette antar, henholdsvis er gitt, en ionisk form og er koblet med et motion (et kation eller anion), henholdsvis befinner seg i løsning. Blant disse skal også forstås komplekser av virkestoffet med andre molekyler og ioner, spesielt komplekser som er kompleksdannet ved hjelp av ioniske vekselvirkninger. Spesielt forstår man blant disse (og dette er også en foretrukket utførelsesform av denne oppfinnelse) fysiologisk tålbare salter, spesielt fysiologisk tålbare salter med kationer eller baser og fysiologisk tålbare

salter med anioner eller syrer eller også et med en fysiologisk tålbare syre eller et fysiologisk tålbart kationdannet salt.

Med begrepet det fysiologisk tålbare salt med anioner eller syrer forstår man i oppfinnelsens mening minst en av forbindelsene ifølge oppfinnelsen - oftest, for eksempel på nitrogenatomet, protonert - som kation med minst et anion, som spesielt ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr er fysiologisk tålbare. Spesielt forstår man dermed i oppfinnelsens mening det med en fysiologisk tålbare syre dannet salt, nemlig salter av det angjeldende virkestoff med uorganiske henholdsvis organiske syrer, som spesielt ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr er fysiologisk tålbare. Eksempler på fysiologisk tålbare salter av bestemte syrer er salter av: saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, sakkarinsyre, monometylsebacinsyre, 5-oksoprolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzosyre, 2,4,6-trimetylbenzosyre, α -liponsyre, acetylglysin, hippursyre og/eller asparaginsyre. Spesielt foretrukket er hydrokloridsaltet, citratet og hemicitratet.

Med begrepet av det med en fysiologisk tålbare syre dannet salt forstår man i oppfinnelsens mening salter av det angjeldende virkestoff med uorganiske henholdsvis organiske syrer, som spesielt ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr er fysiologisk tålbare. Særlig foretrukket er hydrokloridet og citratet. Eksempler på fysiologisk tålbare syrer er: saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, sakkarinsyre, monometylsebacinsyre, 5-oksoprolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzosyre, 2,4,6-trimetylbenzosyre, α -liponsyre, acetylglysin, acetylsalisylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre.

Med begrepet det fysiologisk tålbare salt med kationer eller baser forstår man i oppfinnelsens mening salter av minst én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen - oftest en (deprotonert) syre - som anion med minst et foretrukket uorganisk kation, som spesielt ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr er fysiologisk tålbare. Særlig foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetallene, men også ammoniumsalter, spesielt da (mono-) eller (di-)natrium-, (mono-) eller (di-)kalium-, magnesium- eller kalsiumsalter.

Med begrepet med et fysiologisk tålbart kation dannet salt forstår man i oppfinnelsens mening salter av minst en av de angjeldende forbindelser som anion med minst et uorganisk kation, som spesielt ved anvendelse i mennesker og/eller pattedyr er fysiolo-

gisk tålbart. Særlig foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetallene, men også ammoniumsalter, spesielt da (mono-) eller (di-)natrium-, (mono-) eller (di-)kalium-, magnesium- eller kalsiumsalter.

- 5 For en foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen gjelder at

R^7, R^8, R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 .

- 10 For en ytterligere foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen, gjelder at

R^1 og R^2 står uavhengig av hverandre for H; eller C_{1-4} -alkyl, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert;

15

R^5 og R^6 står i det enkelte tilfelle for H, og/eller

R^7, R^8, R^9 og R^{10} står uavhengig av hverandre for H; OC_{1-3} -alkyl, forgrenet eller rettkjedet, mettet, usubstituert F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 .

20

Ifølge oppfinnelsen er også spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I, foretrukket, hvori

W står for NR^4 , og X betyr O,

25

R^1 og R^2 står uavhengig av hverandre for H; C_{1-4} -alkyl, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert,

R^5 og R^6 står i det enkelte tilfelle for H, og/eller

30

R^7, R^8, R^9 og R^{10} står uavhengig av hverandre for H; OC_{1-3} -alkyl, forgrenet eller rettkjedet, mettet, usubstituert; F, Cl, Br, I, OH, eller OCH_3 .

- 35 For en særlig foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen, gjelder at

R^1 og R^2 avhengig av hverandre betyr H eller CH_3 , idet R^1 og R^2 ikke samtidig betyr H.

For en spesielt foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater
5 ifølge oppfinnelsen, gjelder at

R^3 betyr tienyl eller pyridyl.

For en helt spesielt foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater
10 ifølge oppfinnelsen, gjelder at

resten R^5 står for H,

resten R^6 står for H,

15

restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} står for H; eller

en av restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 ,

20 idet de øvrige restene betyr H, eller

to av restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 , idet de øvrige restene betyr H.

For en utførelsesform gjelder at R^1 og R^2 betyr CH_3 og R^3 betyr tienyl eller pyridyl.

25

Spesielt foretrukket er videre forbindelser hvor W betyr NR^4 , X betyr O og R^4 betyr H.

For en helt spesielt foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksanderivater
ifølge oppfinnelsen, gjelder at

30

R^1 og R^2 uavhengig av hverandre betyr H eller CH_3 , spesielt CH_3 ,

R^3 betyr pyridyl eller tienyl,

35 og/eller restene R^5 , R^6 , R^7 , R^9 og R^{10} betyr H og resten R^8 betyr H eller F.

Særlig spesielt foretrukket er spirosykliske sykloheksanderivater fra gruppen

- 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren,
- 2-acetyl-1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diaza-
- 5 fluoren,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2-oksa-9-
- tiafluoren,
- 10 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-
- indol-hemicitrat; mer ikke-polar diastereoisomer,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-
- indolcitrat; mer polar diastereoisomer,
- 15 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
- dimetansulfonat; mer polar diastereomer,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
- 20 citrat; mer ikke-polar diastereomer,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
- hemicitrat; mer ikke-polar diastereomer,
- 25 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
- citrat; mer polar diastereomer,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
- fluorindol-hemicitrat; mer ikke-polar diastereomer,
- 30 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
- fluorindol-citrat; mer polar diastereomer,
- 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
- 35 fluorindol-dimetansulfonat; mer polar diastereomer,

1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-hemicitrat; mer ikke-polar diastereomer,

1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
5 citrat,

1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluor-indolcitrat,

10 1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-citrat,

1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluor-indolcitrat,

15

eventuelt også som blanding.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen virker for eksempel på den i sammenheng med forskjellige sykdommer relevante ORL1-reseptor, slik at de egner seg som farmasøytiske
20 virkestoff i et legemiddel. En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er følgelig legemidler inneholdende i det minste et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen, samt eventuelt egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere virkestoffer.

25 Legemidlene ifølge oppfinnelsen inneholder i tillegg til minst et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen eventuelt egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer, så vel som også bærermaterialer, fyllstoffer, løsningsmidler, fortynningsmidler, fargestoffer og/eller bindemidler og kan tilføres som flytende legemiddelformer i form av injeksjonsløsninger, dråper eller eliksirer, som halvfast legemiddelformer i form av
30 granulater, tabletter, pellets, plastre, kapsler, plaster/sprayplaster eller aerosoler. Valget av hjelpestoffer etc., så vel som de mengder av disse som skal anvendes, avhenger av om legemidlet skal tilføres oralt, peroralt, parenteralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt, bukkalt, rektalt eller lokalt, for eksempel på huden, slimhinnene eller i øynene. For den orale tilførsel egner seg preparater i form av
35 tabletter, dragéer, kapsler, granulater, dråper, eliksirer og siruper, for den parenterale, topiske og inhalative tilførsel egner seg løsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare tørrpreparater, så vel som spraypreparat. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge

oppfinnelsen i en depotform, i oppløst form eller i en plassform, eventuelt under tilsetning av hudpenetrasjonsfremmende midler, er egnede perkutane tilførselspreparater. Oralt eller perkutant anvendbare preparatformer kan frigi de spiroykliske heksanderivater ifølge oppfinnelsen med depotvirkning. De spiroykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i parenterale langtidsdepotformer som for eksempel implantater eller implanterte pumper. I prinsippet kan legemidlene ifølge oppfinnelsen tilsettes andre ytterligere kjente virkestoffer kjent for den fagkyndige.

Den virkestoffmengde som skal tilføres pasientene, varierer i avhengighet av vekten av pasienten, tilførselsmåten, indikasjonen og alvorligheten av sykdommen. Vanlig tilføres 0,00005 til 50 mg/kg, foretrukket 0,001 til 0,5 mg/kg av i det minste ett spiroyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen.

For alle de foregående former av legemidlene er det spesielt foretrukket når legemidlet ved siden av minst et spiroyklisk sykloheksanderivat ytterligere inneholder et ytterligere virkestoff, spesielt et opioid, foretrukket et sterkt opioid, spesielt morfin, eller et bedøvelsesmiddel, foretrukket heksobarbital eller halotan.

I en foretrukket form av legemidlet foreligger et inneholdt spiroyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen som ren diastereomer og/eller enantiomer, som ikke-ekvimolar eller ekvimolar blanding av diastereomerene og/eller enantiomerene.

Som det kan ses i innledningen vedrørende teknikkens stand ble ORL1-reseptoren spesielt identifisert i smertetilstander. Tilsvarende kan spiroyklisk sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen anvendes for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte, spesielt av akutt, neuropatisk eller kronisk smerte.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er følgelig anvendelsen av et spiroyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte, spesielt av akutt, visceral, neuropatisk eller kronisk smerte.

I farmakologiske undersøkelser vakte det oppmerksomhet at forbindelsene ifølge oppfinnelsen er spesielt egnet for behandling av opioidmisbruk, så vel som også som muskelrelakserende middel eller anestetikum. En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er følgelig anvendelsen av et spiroyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av abstinenssymptomer, alkohol- og/eller narkotika- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet derav, som muskel-

relakserende middel eller anestetikum, henholdsvis for kotilførsel ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, for behandling av abstinenssymptomer og/eller for redusering av henfallenhetspotensialet av opioider.

- 5 En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er anvendelsen av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et legemiddel for behandling av angsttilstander, av stress og med stressbundne syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimers sykdom, senil demens, generelle kognitive dysfunksjoner, lære- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, 10 hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritus, migrene, tunghørthet, manglende tarmmotilitet, forstyrret næringsopptak, anoreksi, fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens henholdsvis som antikonvulsive, for diurese eller anti-natriurese, anxiolyse, for modulasjon av bevegelsesaktiviteten og for modulasjon av neurotransmitterfrigivelse og behandling av dermed forbundne neurodegenerative 15 sykdommer.

- Derved kan det ved en av de i det foregående anførte anvendelser være foretrukket når et anvendt spirosyklisk sykloheksanderivat foreligger som ren diastereomer og/eller enantiomer, som racemat eller som ikke-ekvimolar eller ekvimolar blanding av 20 diastereomerene og/eller enantiomerene.

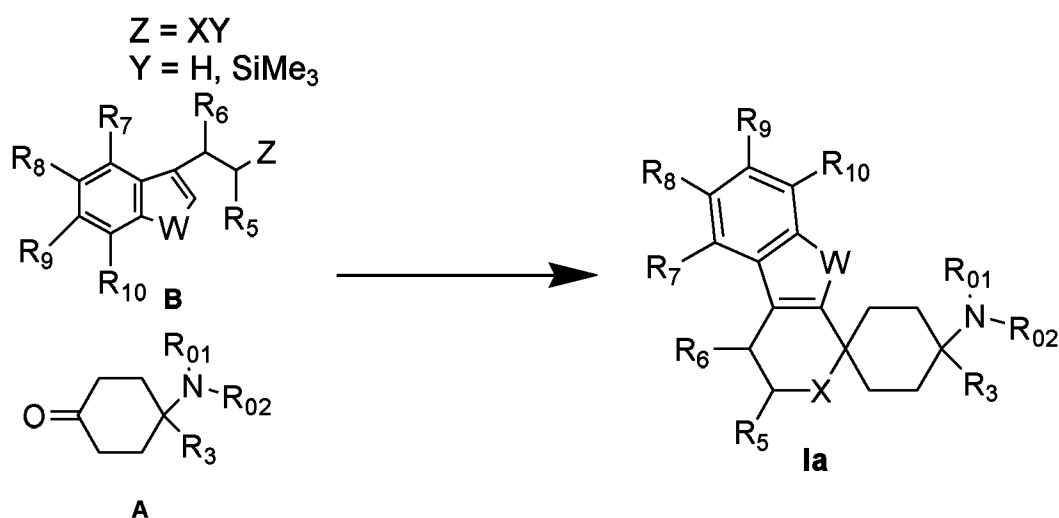
- En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av de spirosykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen som angitt i den følgende beskrivelse og eksemplene. Spesielt egnet er derved en i det følgende benevnt hoved- 25 metode, en fremgangsmåte for fremstilling av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen med de følgende trinn,

- idet X, W, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} har den for forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen angitte betydning, 30

og

- R^{01} og R^{02} har den for forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen for R^1 og R^2 angitte betydning og i tillegg uavhengig av hverandre kan stå for en beskyttelsesgruppe: 35

13



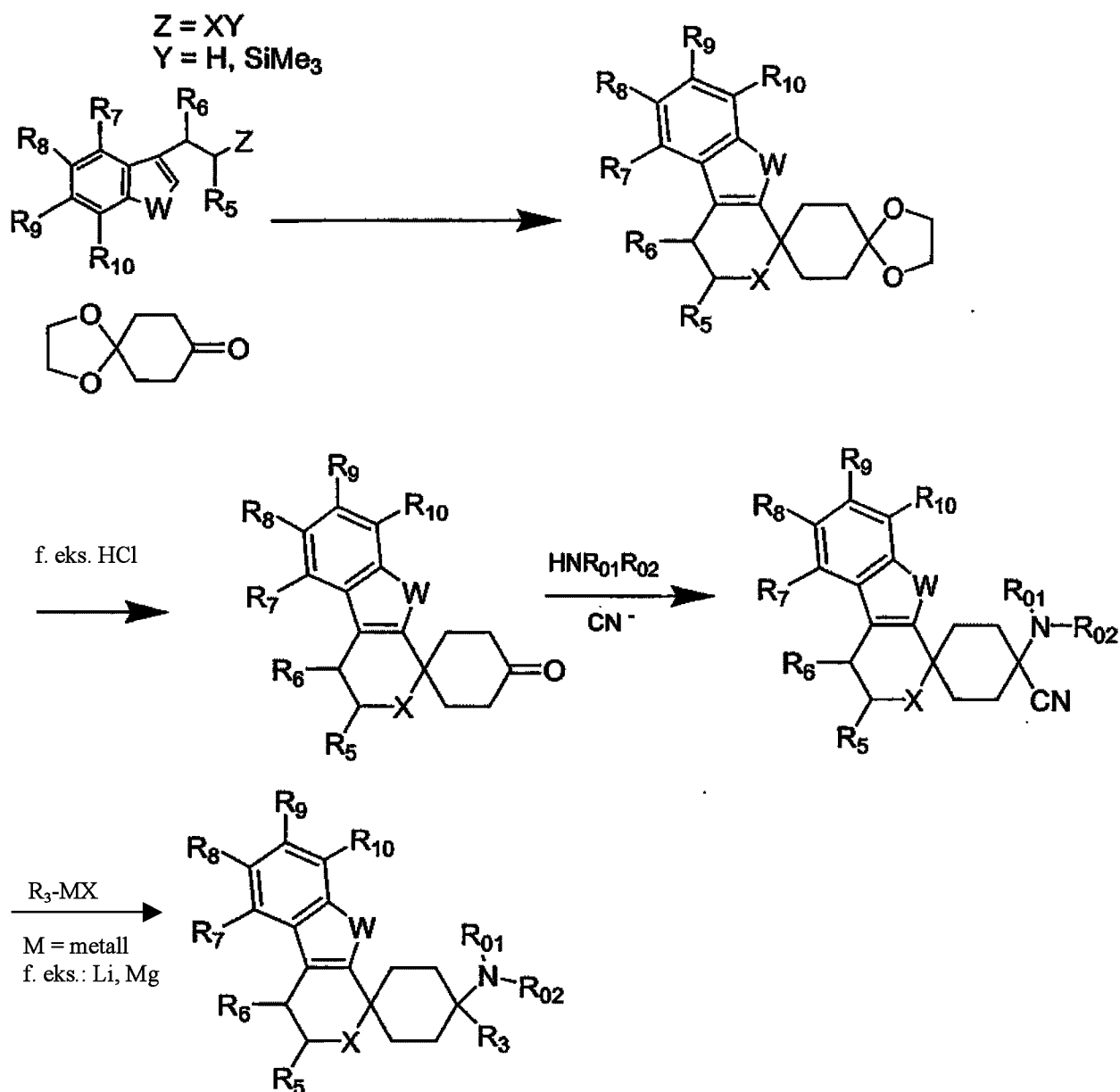
For fremstilling av forbindelsene med den generelle formel Ia omsettes ketoner med den generelle formel A med heteroaromater med den generelle formel B under tilsetning av syre eller deres trimetylsilylester, for eksempel trifluormetansulfonsyre-trimetylsilyl-
 5 ester, eddiksyre, fosforsyre, metansulfonsyre eller trifluoreddiksyre i et egnet løsningsmiddel, for eksempel dikloretan, diklormetan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitrometan.

10 Fremstilling av egnede 4-aminosykloheksanoner er kjent fra litteraturen (Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 029 0317; US 4 065 573).

Alternativt kan fremstillingen også skje etter det følgende skjema, idet X, W, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ og R¹⁰ har den for forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen angitte
 15 betydning,

og

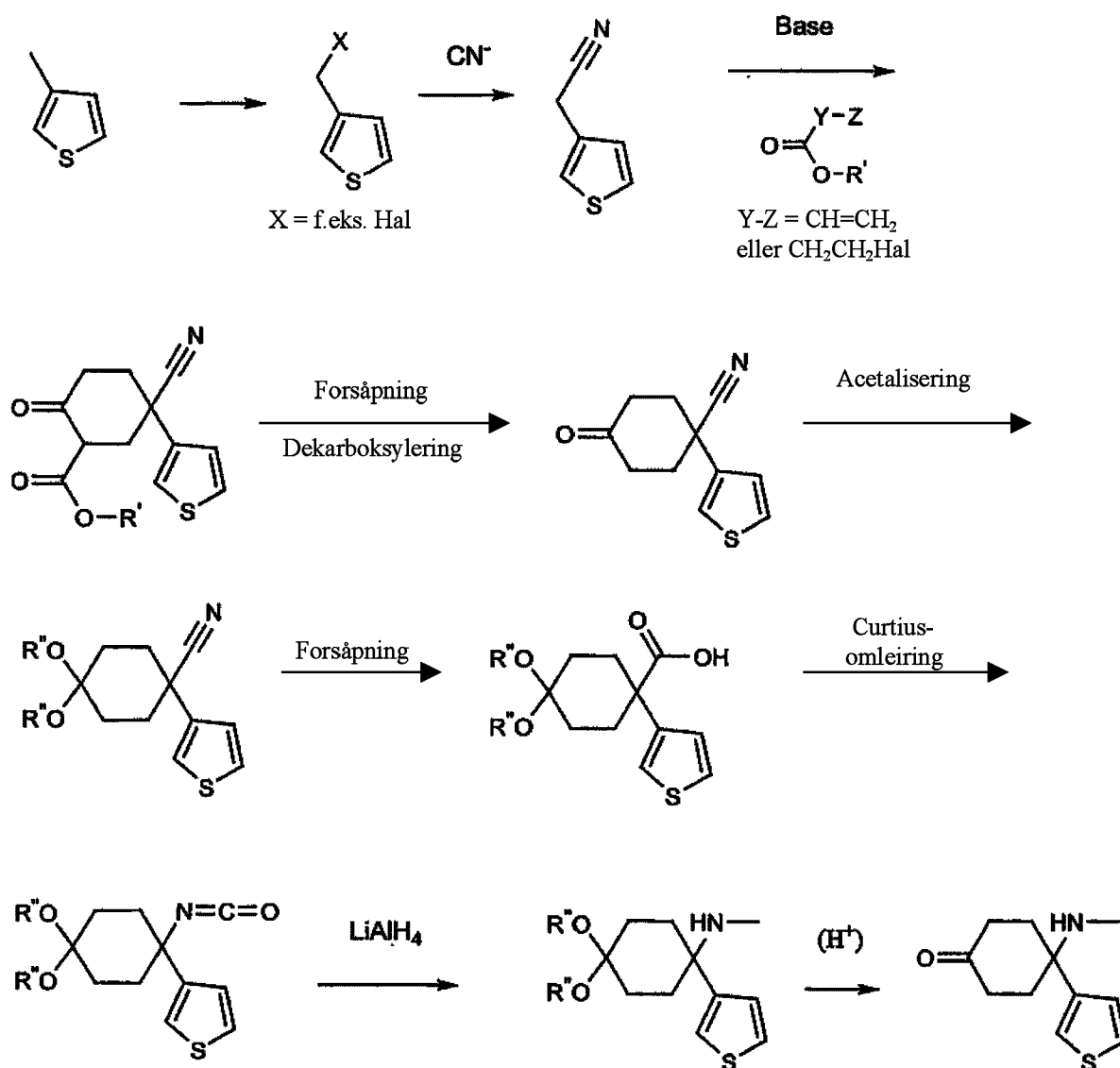
R⁰¹ og R⁰² har den for forbindelsene med formel I ifølge oppfinnelsen for R¹ og R²
 20 angitte betydning og kan i tillegg uavhengig av hverandre stå for en beskyttelsesgruppe.



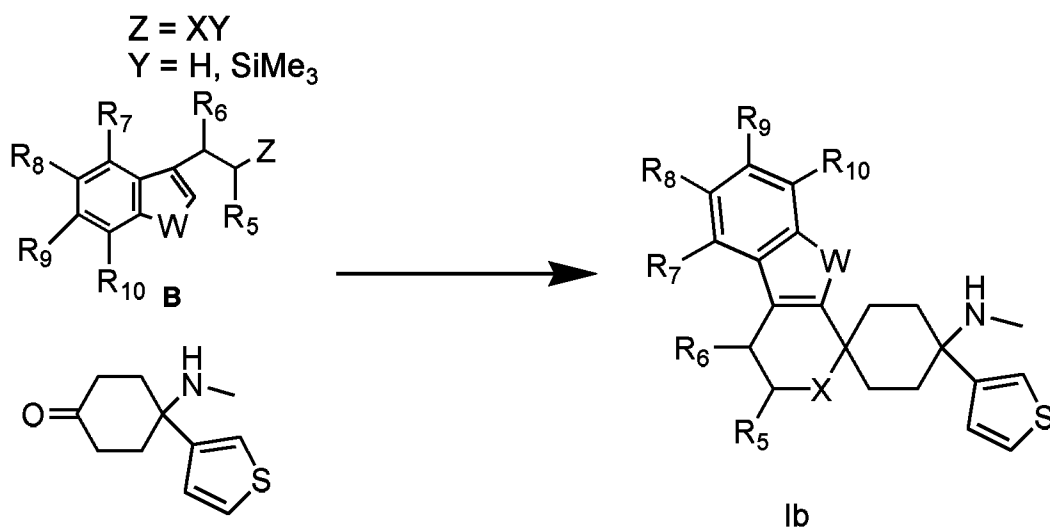
- 5 Spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I, hvori X betyr NR^{17} og R^{17} betyr COR^{12} eller SO_2R^{12} , kan erholdes ved omsetning av spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I, hvor X betyr NH, ved omsetning av et anhydrid eller et syreklorid under tilsetning av en base, for eksempel trietylamin. Foretrukket finner denne reaksjon sted under mikrobølgeinnstråling.
- 10 Spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I, hvori X betyr SO eller SO_2 , kan erholdes ved omsetning av spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I, hvor X betyr S, med et oksidasjonsmiddel, for eksempel H_2O_2 .

Spirosykliske sykloheksanderivater hvor R^3 står for 3-tienyl og R^1 står for CH_3 og R^2 står for H, kan fremstilles ifølge den følgende beskrivelse, idet R' og R'' uavhengig av hverandre står for en beskyttelsesgruppe:

5



16



I denne prosess blir det i metylgruppen av 3-metyltiofenet ved hjelp av metoder kjent for den fagkyndige, for eksempel ved bromering med N-bromsuksinimid i et inert
 5 løsningsmiddel som for eksempel benzen, under tilsetning av en initiator som for eksempel benzoylperoksid og eventuelt under oppvarming, innført en avgående gruppe som for eksempel et halogen, foretrukket brom.

Det således erholdte produkt for eksempel 3-brommetyltiofen, overføres under anvend-
 10 else av en cyanidkilde, som for eksempel natriumcyanid, for eksempel i nærvær av et kvaternært ammoniumsalt som for eksempel tetrabutylammoniumbromid, eventuelt under oppvarming, i det tilsvarende nitril.

Det således erholdte tiofen-3-yl-acetonitril blir i nærvær av en akrylester eller en 3-
 15 brompropionsyreester i overskudd, foretrukket med 2,3 mol-ekvivalenter 3-brompropionsyreetyler, så vel som i nærvær av en base, for eksempel natriumamid, omsatt i et aprotisk løsningsmiddel, for eksempel toluen, idet det eventuelt kan oppvarmes.

Den således erholdte 5-cyano-2-okso-5-tiofen-3-yl-sykloheksankarboksylysyreester kan
 20 forsåpes og dekarboksyleres etter metoder kjent for den fagkyndige, foretrukket ved oppvarming i en blanding av konsentrert saltsyre og iseddik under tilbakeløp.

Ketogruppen i det således erholdte 4-okso-1-tiofen-3-yl-sykloheksankarbonitril kan ved
 hjelp av for den fagkyndige kjente metode forsynes med en beskyttelsesgruppe, fore-
 25 trukket ved acetalisering, særlig foretrukket ved omvandlig i etylendioksybeskyttelsesgruppen, helt spesielt foretrukket ved oppvarming av ketonet i toluen i nærvær av

etylenglykol og en sur katalysator, for eksempel para-toluensulfonsyre, under oppvarming, foretrukket under tilbakeløp.

Det således erholdte 8-tiofen-3-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karbonitril kan ved hjelp
 5 av metoder kjent for den fagkyndige ved forsåpning av nitrilgruppen, overføres i den
 tilsvarende karboksylsyre, for eksempel i basisk medium, foretrukket med natrium-
 hydroksid i etylenglykol under tilbakeløp. Den således erholdte 8-tiofen-3-yl-1,4-
 dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karboksylsyre kan ved hjelp av metoder kjent for den fag-
 kyndige, overføres i det tilsvarende isocyanat, foretrukket ved omsetninger som forløper
 10 på samme måte som en Curtius-omleiring. Foretrukket blir da karboksylsyren med
 azidofosforsyredifenylester i nærvær av trietylamin i anisol under oppvarming til
 tilbakeløp, overført i isocyanatet.

Det således erholdte 8-isocyanato-8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan kan for
 15 eksempel med litiumaluminiumhydrid i et aprotisk løsningsmiddel, foretrukket tetra-
 hydrofuran, overføres i den tilsvarende metylaminoforbindelse. Det således erholdte
 metyl-(8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin kan syrekatalysert avbeskyttes
 til 4-metylamino-4-tiofen-3-yl-sykloheksanon og deretter for eksempel med forbind-
 elser med den generelle formel B omsettes til spirocykliske sykloheksanderivater.

20

Eksempler

De følgende eksempler tjener til nærmere forklaring av oppfinnelsen, men begrenser ikke den generelle oppfinnelses idé.

25 Utbyttene av de fremstilte forbindelser er ikke optimert.

Alle temperaturer er ukorrigerte.

Angivelsen "eter" betyr dietyleter, "EE" betyr etylacetat, "DCM" betyr diklormetan,
 30 "DMF" betyr dimetylformamid, "DMSO" betyr dimetylsulfoksid og "THF" betyr tetra-
 hydrofuran. Angivelsen "ekvivalenter" betyr stoffmengdeekvivalenter, "smp." betyr
 smeltepunkt henholdsvis smelteområdet, "sp." spalting, "RT" betyr romtemperatur,
 "abs." betyr absolutt (vannfri), "rac." betyr racemisk, "kons." betyr konsentrert, "min"
 betyr minutter, "h" betyr timer, "d" betyr dager, "vol-%" betyr volumprosent, "m%"
 35 betyr masseprosent og "M" betyr en konsentrasjonsangivelse i mol/l.

Som stasjonær fase for kolonnekromatografien ble det anvendt kiselgel 60 (0,040-0,063 mm) fra firma E. Merck, Darmstadt.

De tynnsjiktskromatografiske undersøkelser ble gjennomført med høytrykks
5 tynnsjiktskromatografi ferdigplate, kiselgel 60 F 254, fra firma E. Merck, Darmstadt.

Blandingsforholdene av elueringsmidler for kromatografiske undersøkelser er alltid angitt i volum/volum.

10 Eksempler

Eksempel 1

1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren, diastereoisomerblanding

15

4-dimetylamino-4-pyridin-2-ylsykloheksanon (4,37 g, 20 mmol) og 2-(1H-indol-3-yl)-etylamin ("tryptamin ", 3,2 g, 20 mmol) ble under argon oppløst i tørr MeOH (200 ml). Etter en reaksjonstid på 24 timer ble MeOH avdestillert, den gule, oljeaktige rest ble oppslemmet i 1,2-dikloretan (200 ml), trifluoreddiksyre (20 ml) ble tilsatt og blandingen
20 ble omrørt i 2 timer ved RT. For opparbeiding ble blandingen fortynnet med vann (100 ml) og innstilt med NaOH (5 mol/l) til pH 11. Etter tilsetning av EE (50 ml) falt ved omrøring et hvitt faststoff ut som ble avsugd på et frittefilter. Faststoffet ble vasket med vann (3 × 25 ml) og tørket i vakuum. 1,1-(3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren ble erholdt som diastereoisomerblanding
25 (4,9 g hvitt faststoff, smp. 122–125 °C).

Eksempel 2

2-acetyl-1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren
30

Det ifølge eksempel 1 erholdte 1,1-(3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren (200 mg, 0,56 mmol) ble løst i pyridin (5 ml), acetanhydrid (484 µl, 5,6 mmol) ble tildryppet og omrørt i 5 d ved RT. For opparbeiding ble
35 pyridinet avdestillert på rotasjonsfordamperen, resten med fortynnet med vann (10 ml) og ble med 5 M NaOH innstilt på pH 11 og ekstrahert med EE (3 × 10 ml). Fra de forente, organiske ekstrakter falt et faststoff ut som ble avsugd på filter og tørket. Det

ble erholdt 160 mg av et diastereoisomerrent, hvitt faststoff. 150 mg (0,37 mmol) av dette ble løst i varm etanol (10 ml) og en likeledes varm løsning av sitronsyre (72 mg, 0,37 mmol) i etanol (1 ml) ble tilsatt. Etter avkjøling til ca. 5 °C fikk blandingen stå i 4 timer og deretter inndampet til tørrhet. Citratet av 2-acetyl-1,1-(3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren ble således erholdt i et utbytte på 222 mg (hvitt skum, smp. 108–112 °C).

Eksempel 3

1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2-oksa-9-tiafluoren-citrat

Under argon ble 4-dimetylamino-4-pyridin-2-ylsykloheksanon (218 mg, 1 mmol) og 2-benzo[b]tiofen-2-yletanol (178 mg, 1 mmol) løst i abs. DCM (5 ml), metansulfonsyre (3 ml) ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 3 d ved RT. For opparbeiding ble reaksjonsblandingens tilsatt is (5 g) og vann (30 ml). Etter nøytralisasjon med natriumhydrogenkarbonat (4,4 g, 52 mmol) og tilsetning av 5 M NaOH (1 ml) ble DCM (10 ml) tilsatt, den organiske fase ble separert og den vandige fase ekstrahert med DCM (2 × 30 ml). De forente, organiske faser ble inndampet etter tørking og resten (375 mg) separert kromatografisk på kiselgel (45 g, elueringsmiddel: EE/metanol 10:1 på 4:1, og deretter metanol). Råproduktet ble erholdt som hvitt faststoff i et utbytte på 143 mg (0,377 mmol) (smp. 155–168 °C), oppløst i etanol (10 ml) ved 50 °C, sitronsyre (72 mg, 0,377 mmol), oppløst i varm etanol (3 ml), ble tilsatt, blandingen ble omrørt i 2 timer ved RT og inndampet til 5 ml. Det derved utfelte faststoff ble avsugd på filter og vasket med etanol (2 × 1 ml). Citratet av 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2-oksa-9-tiafluoren ble erholdt i et utbytte på 179 mg (hvitt faststoff, smp. 189–191 °C).

Eksempel 4

1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano-[3,4-b]indol-hemicitrat, ikke-polar diastereoisomer

4-dimetylamino-4-pyridin-2-ylsykloheksanon (654 mg, 3 mmol) og 2-(1H-indol-3-yl)-etanol ("tryptofol", 483 mg, 3 mmol) ble anbrakt i DCM (50 ml), i løpet av 3 min tilsatt metansulfonsyre (400 µl, 6,2 mmol) og omrørt i 70 timer ved RT. For opparbeiding ble reaksjonsblandingens tilsatt 2 M NaOH (15 ml), omrørt i 20 min, den organiske fase ble separert og den resterende, vandige fase utristet med diklormetan (3 × 20 ml). De forente, organiske faser ble vasket med vann (2 × 30 ml), tørket, filtrert og inndampet.

Den erholdte rest ble kromatografert på kiselgel (60 g, EE/etanol 2:1) og basen av den mer ikke-polare diastereoisomer av målproduktet erholdt i et utbytte på 123 mg. 108 mg (0,3 mmol) av målproduktet ble løst i varm etanol (15 ml), en likeledes varm etanolisk sitronsyreløsning (58 mg, 0,3 mmol i 1 ml) ble tilsatt og blandingen fikk stå i 12 timer ved 5 °C. Det dannede faststoff ble avsugd på filter. Hemicitratet av den mer ikke-polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol ble så oppnådd i et utbytte på 79 mg (hvitt faststoff, smp. 255–260 °C).

Eksempel 5

1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indolcitrat, polar diastereoisomer

Som beskrevet for eksempel 4 ble også 415 mg av den mer polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol erholdt. 400 mg (1,1 mmol) derav ble oppløst i varm etanol (12 ml) og varm etanolisk sitronsyreløsning (totalt 211 mg, 1,1 mmol i 2 ml) ble tilsatt. Blandingene fikk stå i 2 timer ved 5 °C og deretter inndampet til tørrhet. Citratet av den mer polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol ble så erholdt i et utbytte på 612 mg (hvitt, glassaktig faststoff, smp. 96–100 °C).

Eksempel 6

1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-dimetansulfonat

og

Eksempel 7

1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indolcitrat

4-dimetylamino-4-(2-tienyl)-sykloheksanon (223 mg, 1 mmol) og 2-(1H-indol-3-yl)-etanol (161 mg, 1 mmol) ble løst i abs. DCM og metansulfonsyre (0,071 ml, 1,1 mmol) ble tilsatt. Blandingene ble omrørt i 16 timer ved RT, hvorved den mer polare diastereomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol falt ut som dimetansulfonat (eksempel 6). Det lysegrå faststoff ble erholdt i et utbytte på 25 % (117 mg; smp. 132 °C).

Filtrat ble tilsatt 1 M NaOH (20 ml) og omrørt i 16 timer ved RT. Den organiske fase ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med DCM og de forente, organiske faser ble inndampet. Derved ble det erholdt en substansblanding som ble kromatografisk separert [kiselgel G (20 g); EE/metanol 8:1]. Den mer ikke-polare diastereoisomer av
 5 1,1-[3-dimetylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol ble derved erholdt i et utbytte på 54 % (196 mg, smp. 235–238 °C), og den mer polare diastereoisomer ble utvunnet i et utbytte på 10 % (38 mg).

For fremstilling av citratet ble den mer ikke-polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetyl-
 10 amino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (170 mg, 0,46 mmol) under oppvarming løst i etanol (50 ml) og ble tilsatt sitronsyre (98 mg, 0,51 mmol) i etanol (5 ml). Blandingen ble omrørt i 1 time ved RT. Citratet (eksempel 7) ble erholdt som fargeløs forbindelse i et utbytte på 60 % (153 mg; smp. 222–225 °C).

15 **Eksempel 8**

1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-hemicitrat

og

Eksempel 9

20 **1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-citrat**

4-dimetylamino-4-(3-tienyl)-sykloheksanon (223 mg, 1 mmol) og 2-(1H-indol-3-yl)-etanol (161 mg, 1 mmol) ble løst i abs. DCM (50 ml) og ble tilsatt metansulfonsyre
 25 (0,13 ml, 2,0 mmol). Blandingen ble omrørt i 2 d ved RT, hvorved en del av den mer polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol falt ut som metansulfonat. Faststoffet ble avsugd på filter, vasket med DCM og utvunnet i et utbytte på 12 % (55 mg). Filtratet ble tilsatt 0,5 M NaOH (20 ml) og omrørt i 2 timer ved RT. Derved falt den mer ikke-polare diastereo-
 30 isomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol ut som fargeløst faststoff og ble oppnådd i et utbytte på 38 % (138 mg) etterfiltrering med et smp. på 291–294 °C. Den organiske fase av filtratet ble fraskilt og den vandige fase ekstrahert med DCM (2 × 20 ml). De forente, organiske faser ga en diastereoisomerblanding (184 mg, 50 %). Etter tilsetning av metanol (10 ml) ble bare
 35 den mer polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (45 mg, 12 %, smp. 235–238 °C) oppløst, idet resten var den mer ikke-polare diastereoisomer.

For fremstilling av citratet ble den mer ikke-polare diastereoisomer av 1,1-[3-dimetyl-
amino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol (111 mg,
0,3 mmol) i etanol (35 ml) oppslemmet ved 50 °C under oppvarming og ble tilsatt
5 sitronsyre (60 mg, 0,31 mmol) i etanol (5 ml). Blandingen ble omrørt i 16 timer ved RT.
Det utfelte hemicitrat (eksempel 8) ble avsugd på filter og vasket med etanol (2 × 5 ml).
Den fargeløse forbindelse ble beholdt i et utbytte på 79 % (110 mg; smp. 246-250 °C).

Den mer polare diastereoisomer (81 mg, 0,22 mmol) ble oppløst i etanol (20 ml), tilsatt
10 sitronsyre (46 mg, 0,24 mmol) i etanol (3 ml) og omrørt i 16 timer ved RT. Den klare
blanding ble inndampet til 3 ml, med tilsatt dietyleter (40 ml) og omrørt i 15 min ved
romtemperatur. Det polare citrat falt ut som fargeløst faststoff i et utbytte på 63 %
(77 mg; smp. 245-248 °C).

15 **Eksempel 10**

**1,1-[3-dimetyl-amino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
fluorindol-hemicitrat**

og

Eksempel 11

20 **1,1-[3-dimetyl-amino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
fluorindol-citrat**

4-dimetyl-amino-4-(2-tienyl)-sykloheksanon (223 mg, 1 mmol) og 5-fluor-2-(1H-indol-
3-yl)etanol (179 mg, 1 mmol) ble anbrakt i abs. DCM (50 ml) og ble tilsatt metan-
25 sulfonsyre (0,13 ml, 2,0 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 timer ved RT og ble deretter
tilsatt 0,5 M NaOH (20 ml) og omrørt i 2 timer ved RT. Den organiske fase ble fraskilt
og den vandige fase ble ekstrahert med DCM. Fra de organiske faser ble det beholdt en
diastereoisomerblanding av 1,1-[3-dimetyl-amino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-
tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol (382 mg). Denne ble omkrystallisert fra propan-2-
30 ol (70 ml). Derved falt den mer ikke-polare diastereoisomer ut (165 mg, 43 %). Fra
filtratet ble det etter inndamping isolert en diastereoisomerblanding (211 mg). Etter
kromatografisk separasjon av denne blanding [kiselgel G (40 g); EE/sykloheksan 1:1
(400 ml), EE (400 ml), EE/metanol 4:1 (300 ml)] ble den mer ikke-polare diastereo-
isomer (67 mg, 17 %, smp. 225–230 °C) og den mer polare diastereoisomer (110 mg,
35 29 %, smp. 197–202 °C) utvunnet som fargeløse faststoffer.

For fremstilling av citratet ble den mer ikke-polare diastereoisomer (165 mg, 0,43 mmol) oppslemmet i etanol (50 ml) under oppvarming og ble tilsatt sitronsyre (93 mg, 0,48 mmol) i etanol (5 ml). Blandingen ble omrørt i 30 min ved 50 °C og i 16 timer ved RT. Hemicitratet ble avsugd på filter og vasket med etanol. Den fargeløse
 5 forbindelsen ble beholdt i et utbytte på 54 % (111 mg; smp. 199-201 °C) (eksempel 10).

Den mer polare diastereoisomer (91 mg, 0,236 mmol) ble løst i etanol (15 ml) ved 40 °C, ble tilsatt sitronsyre (52 mg, 0,27 mmol) i etanol (5 ml) og ble omrørt i 2 timer ved RT. Løsningen ble inndampet til 3 ml, ble tilsatt eter (40 ml) og omrørt i 16 timer
 10 ved RT. Det mer polare hemicitrat falt ut som fargeløst faststoff i et utbytte på 93 % (106 mg; smp. 137-140 °C) (eksempel 11).

Eksempel 12

1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-dimetansulfonat
 15

og

Eksempel 13

1,1-[3-dimetylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-hemicitrat
 20

4-dimetylamino-4-(3-tienyl)-sykloheksanon (446,6 mg, 2 mmol) og 5-fluor-2-(1H-indol-3-yl)etanol (394,4 mg, 2 mmol) ble løst i abs. 1,2-dikloretan (30 ml) og ble tilsatt metansulfonsyre (0,13 ml, 2 mmol). Blandingen ble omrørt i 20 timer ved RT. Deretter ble det utfallende metansulfonat av den mer polare diastereoisomer avsugd på filter og
 25 vasket med 1,2-dikloretan. Det lysegrå faststoff ble utvunnet i et utbytte på 76 % (733 mg; smp. 143-145 °C) (eksempel 12).

Filtratet ble tilsatt 1M NaOH (30 ml) og omrørt i 2 timer ved RT. Derved falt den mer ikke-polare diastereoisomer ut som fargeløst faststoff og ble beholdt i et utbytte på 8 %
 30 (58,5 mg). Fasene i filtratet ble separert og den vandige fase ekstrahert med DCM. De kombinerte, organiske faser inneholdt en diastereoisomerblanding (300,3 mg).

For fremstilling av citratet ble diastereoisomerblandingen (126 mg, 0,33 mmol) oppslemmet i etanol (100 ml) ved oppvarming ved 50 °C og ble tilsatt sitronsyre (69,2 mg, 0,36 mmol) i etanol (5 ml). Blandingen ble omrørt i 2 timer ved RT og fikk stå over
 35 natten ved 10 °C. Det utfallende hemicitrat av den mer ikke-polare diastereoisomer ble

avsugd på filter. Den fargeløse forbindelse ble erholdt i et utbytte på 60 % (94 mg; smp. 227-229 °C) (eksempel 13).

Eksempel 14

5 **1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-citrat**

4-metylamino-4-tiofen-2-yl-sykloheksanon (418,6 mg, 2,0 mmol) og 2-(1H-indol-3-yl)-
 10 etanol (322,4 mg, 2,0 mmol) ble oppløst i 50 ml DCM og ble hurtig tilsatt trifluor-
 metansulfonsyre (0,18 ml, 2,03 mmol). Etter omrøring i 20 timer ved RT ble blandingen
 omrørt i 20 min med 20 ml 2 M NaOH. Den organiske fase ble separert og den vandige
 fase ekstrahert med DCM. De kombinerte, organiske faser ble inndampet til tørrhet i
 vakuum og resten ble oppslemmet i 25 ml metanol. Det fargeløse faststoff ble avsugd på
 filter og man erholdt således i et utbytte på 363 mg (51 %) 1,1-[3-metylamino-3-(2-
 15 tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol.

For fremstilling av citratet ble 1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-
 tetrahydropyrano[3,4-b]indol (352 mg, 1,0 mmol) oppløst i varm etanol (30 ml) og
 tilsatt sitronsyre (200 mg, 1,04 mmol) i varm etanol (5 ml). Blanding fikk stå i
 20 15 timer ved 5 °C. Det utfallende citrat ble avsugd på filter og erholdt som fargeløs
 forbindelse i et utbytte på 69 % (377 mg; smp. 201-203 °C) (eksempel 14).

Eksempel 15

25 **1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindolcitrat**

4-metylamino-4-tiofen-2-yl-sykloheksanon (418,6 mg, 2,0 mmol) og 2-(5-fluor-1H-
 indol-3-yl)-etanol (358,3 mg, 2,0 mmol) ble oppløst i 50 ml DCM og ble hurtig tilsatt
 trifluormetansulfonsyre (0,18 ml, 2,03 mmol). Etter 20 timers omrøring ved RT ble
 30 blandingen omrørt i 20 min. med 20 ml 2 M NaOH. Den organiske fase ble separert og
 den vandige fase ble ekstrahert med DCM. De kombinerte, organiske faser ble inn-
 dampet til tørrhet i vakuum og resten oppslemmet i metanol. Det fargeløse faststoff ble
 avsugd på filter, og man erholdt således i et utbytte på 697 mg (94 %) 1,1-[3-metyl-
 amino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol.

35 For fremstilling av citratet ble den spirosykliske eter (680 mg, 1,84 mmol) oppløst i
 varm etanol (50 ml) og tilsatt sitronsyre (384 mg, 2,0 mmol) i varm etanol (10 ml).

Blandingen fikk stå i 15 timer ved 5 °C. Det utfellende citrat ble avsugd på filter og oppnådd som fargeløs forbindelse i et utbytte på 67 % (694 mg; smp. 207-209 °C) (eksempel 15).

5 **3-brommetyltiofen**

N-bromsuccinimid (35,6 g; 0,20 mol) og benzoylperoksid (0,4 g; 0,0013 mol) ble i løpet av 90 min ved 90 °C porsjonsvis tilsatt til en blanding av 3-metyltiofen (22 g; 0,203 mol) og benzoylperoksid (0,4 g; 0,0013 mol) i tørt benzen. Etter fullstendig omsetning (tynn-sjiktskromatografisk reaksjonskontroll) ble blandingen avkjølt til 0 °C og filtrert. Filtratet ble inndampet i vakuum. Det ble oppnådd 34 g 3-brommetyltiofen (rødbrun væske).

Tiofen-3-yl-acetonitril

Natriumcyanid (12,03 g; 0,25 mol) og katalytisk mengde tetra-*n*-butylammonium-bromid ble tilsatt til en blanding av 3-brommetyltiofen (29 g; 0,16 mol) i diklormetan (175 ml) og vann (50 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt under tilbakeløp. Etter fullstendig omsetning (tynn-sjiktskromatografisk reaksjonskontroll) ble den organiske fase fraskilt og vasket med vann (3 x 500 ml), tørket (natriumsulfat) og inndampet i vakuum. Kolonnekromatografisk rensing (kiselgel, 3 % eddikester i *n*-heksan) ga 9 g tiofen-3-yl-acetonitril (44 %; rødbrun væske).

5-cyano-2-okso-5-tiofen-3-yl-sykloheksankarboksylysyreetyler

Til tiofen-3-yl-acetonitril (27,5 g; 0,22 mol) oppløst i 350 ml toluen ble det tilføyd 3-brompropionsyreetyler (96,14 g; 0,53 mol). Deretter ble natriumamid (74,03 g; 1,9 mol) porsjonsvis tilsatt i løpt av 1 time ved 0 til 10 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i ca. 1 time under tilbakeløp. Etter fullstendig omsetning (tynn-sjiktskromatografisk reaksjonskontroll) ble overskudd av natriumamid ødelagt med eddiksyre/vann (500 ml; 2:1) ved 0 til 5 °C. Den organiske fase ble fraskilt og nøytralisert med natriumhydrogenkarbonatløsning (300 ml), tørket (natriumsulfat) og inndampet i vakuum. Det ble erholdt 40 g 5-cyano-2-okso-5-tiofen-3-yl-sykloheksankarboksylysyreetyler (gul væske).

4-okso-1-tiofen-3-yl-sykloheksankarbonitril

5-cyano-2-okso-5-tiofen-3-yl-sykloheksankarboksylysyreetyler (40 g; 0,14 mol) oppløst i en blanding av konsentrert saltsyre (200 ml) og iseddik (400 ml) ble oppvarmet til tilbakeløp under omrøring i ca. 4 timer. Etter fullstendig omsetning (tynn-sjiktskromatografisk reaksjonskontroll) ble vann (100 ml) tilsatt og blandingen ble

nøytralisert med vandig natronlut (200 ml) og ekstrahert med eddikester (2 x 400 ml). Den organiske fase ble vasket med natriumhydrogenkarbonatløsning (200 ml) og vann (100 ml), tørket (natriumsulfat) og inndampet i vakuum. Kolonnekromatografisk rensing (kiselgel, 25 % eddikester i n-heksan) ga 12,5 g 4-okso-1-tiofen-3-yl-syklo-
 5 heksankarbonitril (42 %; blekgult faststoff).

8-tiofen-3-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karbonitril

Til 4-okso-1-tiofen-3-yl-sykloheksankarbonitril (22 g; 0,107 mol) oppløst i toluen (500 ml) ble det tilsatt katalytiske mengder para-toluensulfonsyre og etylenglykol
 10 (13,3 g; 0,21 mol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 2 timer under tilbakeløp. Etter fullstendig omsetning (tynnsjikt-kromatografisk reaksjonskontroll) ble toluenfasen fraskilt, vasket med natriumhydrogenkarbonatløsning (200 ml), tørket (natriumsulfat) og inndampet i vakuum. Det ble erholdt 25 g 8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (95 %; fargeløst faststoff).

15

8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karboksytsyre

Til 8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (25 g; 0,095 mol) oppløst i etylenglykol (226 ml) ble det tilsatt kaliumhydroksid (28 g; 0,5 mol). Reaksjons-
 blandingen ble omrørt i ca. 12 timer under tilbakeløp. Etter fullstendig omsetning (tynn-
 20 sjikt-kromatografisk reaksjonskontroll) ble reaksjonsblandingen innstilt til pH ca. 1 med fortynnet saltsyre. Den dannede utfelling ble frafiltrert og tørket. Det ble oppnådd 15 g 8-tiofen-3-yl-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-karboksytsyre (55 %; blekgult faststoff).

8-isocyanato-8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan

25 Til 8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karboksytsyre (15 g; 56 mmol) oppløst i anisol (160 ml) ble det tilsatt azidofosforsyredifenylester (15,4 g; 56 mmol) og trietylamin (5,66 g; 55 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 2 timer ved 90 til 100 °C. Etter fullstendig omsetning (tynnsjikt-kromatografisk reaksjonskontroll) ble blandingen renses kolonnekromatografisk (kiselgel, 10 % eddikester i n-heksan). Det
 30 ble oppnådd 6 g 8-isocyanato-8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan (41 %; fargeløs væske).

Metyl-(8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin

Til 8-isocyanato-8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan (6 g; 22,6 mmol) oppløst i
 35 tørt THF (70 ml) ble det porsjonsvis tilsatt litiumaluminiumhydrid (1,7 g) ved 0 til 5 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ca. 1,5 timer under tilbakeløp. Etter fullstendig omsetning (tynnsjikt-kromatografisk reaksjonskontroll) ble overskudd av litium-

aluminiumhydrid ødelagt med mettet, vandig natriumsulfatløsning (20 ml). Det bunnfall som dannet seg ble frafiltrert over celitt. Filtratet ble inndampet og ekstrahert med eddikester (3 x 100 ml). Den organiske fase ble separert, tørket (natriumsulfat) og inndampet i vakuum. Kolonnekromatografisk rensing (kiselgel, 50 % eddikester i n-
 5 heksan) ga 2,5 g metyl-(8-tiofen-3-yl-1,4-dioksa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin (43 %; hvitt, lavt smeltende faststoff).

Eksempel 16

**1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
 10 citrat**

Forbindelsen i eksempel 16 ble fremstilt analogt til eksempel 14 fra 4-metylamino-4-tiofen-3-yl-sykloheksanon og 2-(1H-indol-3-yl)-etanol.

Eksempel 17

**1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-
 fluorindolcitrat**

Forbindelsen i eksempel 17 ble fremstilt analogt til eksempel 15 fra 4-metylamino-4-tiofen-3-yl-sykloheksanon og 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-etanol.
 20

Undersøkelse av virkningen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen:

Måling av ORL1-bindingen

25 Sykloheksanderivatene med den generelle formel I ble undersøkt i en reseptorbindings-analyse med ^3H -nociseptin/orfanin FQ med membraner av rekombinante CHO-ORL1-celler. Dette testsystem ble gjennomført ifølge den av Ardati et al. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, s 816-824) foreslåtte metode. Konsentrasjonen av ^3H -nociseptin/orfanin FQ utgjorde ved disse forsøk 0,5 nM. Bindingsanalysen ble gjennomført med 20 μg
 30 membranprotein i hver 200 μl blanding i 50 mM hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 og 1 mM EDTA. Bindingen til ORL1-reseptoren ble bestemt under anvendelse av 1 mg WGA-SPA-perler (Amersham-Pharmacia, Freiburg) ved en times inkubasjon av blandingen ved RT og etterfølgende måling i scintillasjonsteller triluX (Wallac, Finland). Affiniteten er angitt i tabell 1 som nanomolar K_i -verdi eller % inhibering ved $c = 1 \mu\text{M}$.

Måling av μ -bindingen

Reseptoraffiniteten til human μ -opiatreseptor ble bestemt i en homogen blanding i mikrotiterplater. For dette ble fortynningsrekker av det substituerte sykloheksyl-1,4-diaminderivat som skulle prøves i et totalvolum på 250 μ l, inkubert i 90 min ved rom-temperatur med et reseptormembranpreparat (15-40 μ g protein pr. 250 μ l inkubasjonsblanding) av CHO-K1-celler, som uttrykker den humane μ -opiatreseptor (RB-HOM-reseptormembranpreparat fra firma NEN, Zaventem, Belgia) i nærvær av 1 nmol/l av den radioaktive ligand [3 H]-nalokson (NET719, firma NEN, Zaventem, Belgia), så vel som 1 mg WGA-SPA-perler (hvetekimagglutinin SPA-perler fra firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Tyskland). Som inkubasjonsbuffer ble det anvendt 50 mmol/l tris-HCl supplert med 0,05 vekt% natriumazid og med 0,06 vekt% bovint serumalbumin. For å bestemme den ikke-spesifikke binding ble det i tillegg tilsatt 25 μ mol/l nalokson. Etter avslutning av 90 min inkubasjonstid ble mikrotiterplatene sentrifugert i 20 min ved 1 000 g og radioaktiviteten målt i en β -teller ("Microbeta-trilux", firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Tyskland).

Den prosentvise fortrengning av de radioaktive ligander fra sin binding til human μ -opiatreseptor ved en konsentrasjon av prøvesubstansene på 1 μ mol/l ble bestemt og angitt som prosentvis hemming (% hemming) av den spesifikke binding. Delvis ble det gått ut fra den prosentvise fortrengning ved forskjellige konsentrasjoner av de forbindelser med den generelle formel I som skulle prøves, ble IC₅₀-hemmingskonsentrasjonen, som bevirker en 50 % fortrengning av den radioaktive ligand, beregnet. Ved omregning ved hjelp av Cheng-Prusoff-forholdet ble Ki-verdiene for prøvesubstansene erholdt.

25

Eksempelnummer	ORL1 Ki (nM) eller % hemming	OR μ _Nal Ki (nM) eller % hemming
1	1,60	2,80
3	49 %	140,00
4	0,49	0,08
5	29 %	210,00
6	37 %	47 %
7	0,56	0,27

Eksempelnummer	ORL1	OR _μ _Nal
	Ki (nM) eller % hemming	Ki (nM) eller % hemming
8	0,26	0,12
10	0,66	0,09
11	41 %	53 %
12	59 %	150,00
13	0,61	0,08

Analgesiprøving i "Tail-Flick"-test (hale-vekkrykkingstest) i mus

Hver mus ble plassert for seg i testbur og haleroten ble utsatt for den fokuserte varme-stråle fra en elektrisk lampe ("Tail-flick"-type 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Lampe-
 5 intensiteten ble innstilt slik at tiden fra innkoblingen av lampen til plutselig vekkrykking av halen (smertelatens) ved ubehandlede mus utgjorde 3 til 5 sekunder. Før tilførselen av løsningene inneholdende forbindelsene ifølge oppfinnelsen henholdsvis de respektive sammenligningsløsninger, ble musene i løpet av 5 min to ganger forhånds-testet og middelverdien av disse målinger beregnet som før testmiddelverdi.

10

Løsningene av forbindelsene med den generelle formel I ifølge oppfinnelsen, så vel som sammenligningsløsningene, ble så tilført intravenøst. Smertemålingen ble gjennomført henholdsvis 10, 20, 40 og 60 min etter den intravenøse tilførsel. Den analgetiske virkning ble bestemt som økning av smertelatensen (% av den maksimalt mulige anti-
 15 nociseptive effekt) etter den følgende formel:

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

Herved er tiden T_0 latenstiden før tilførselen, tiden R_1 er latenstiden etter tilførselen av
 20 virkestoffkombinasjonen og tiden T_2 er den maksimale eksponeringsvarighet (12 sek).

Eksempel nr.	"Tail Flick" (mus, i.v.) ED ₅₀
7	3,5 µg/kg
10	0,028 mg/kg
13	0,027 mg/kg

For eksempel 7 ble det som ytterligere virkning på musene iaktatt at muskelrelaksasjon og narkose utløses.

5

Eksempel 7 fremviser en i forhold til rene μ -opioider (som morfin) redusert plasspreferanse (plasspreferanse, se Tzschenke, T. M. 1998, *Prog. Neurobiol.*, **56**, 613-672).

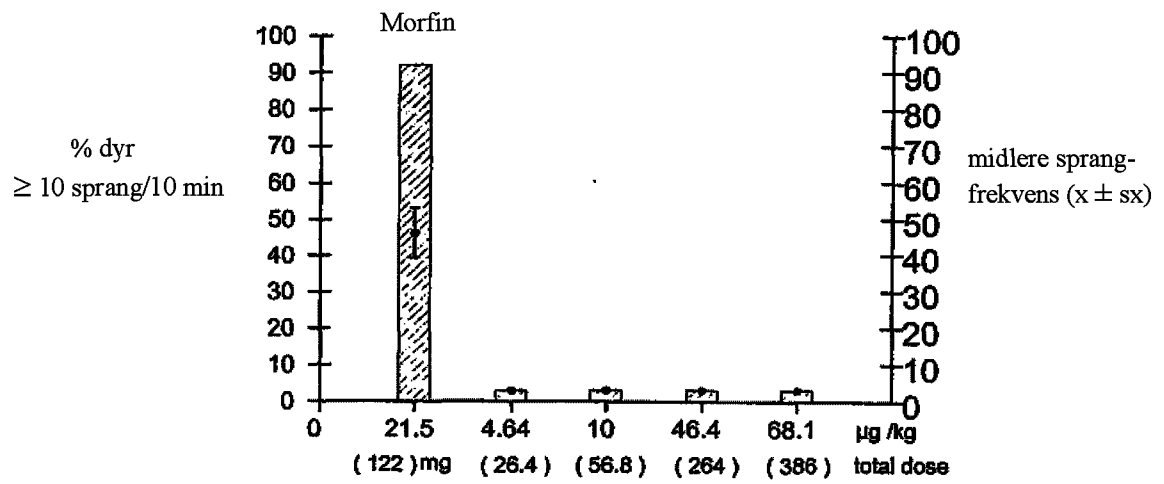
10 **Abstinenssprang i mus**

Sprangtest i mus: Forsøk for å bestemme den kroppslige avhengighet ifølge metoden til Saelens et al, 1971.

Testsubstansene ble tilført totalt 7 x i løpet av to dager. 5 tilførsler foretas på den første dag kl. 9:00, 10:00, 11:00, 13:00 og 15:00 og den andre dag kl. 9.00 og 11.00. De første 3 tilførsler gis i stigende doseringer (doseringsskjema) og deretter videre med den tredje dosering. Abstinensen utløses 2 timer etter den siste substanstilførsel med nalokson 30 mg/kg (i.p.). Umiddelbart deretter ble dyrene enkeltvis plassert i gjennomslukte iakttagelseskasser (høyde 40 cm, diameter 15 cm) og sprangreaksjonene telt i 15 min i henholdsvis 5 minutters periode. Morfin medføres i en dosering som sammenligning/standard.

Kvantifiseringen av abstinensen skjer ved hjelp av antallet sprang i 0 til 10 minutter naloksontilførsel. Antallet av dyr pr. gruppe med mer enn 10 sprang/10 min bestemmes og dokumenteres som "% positive dyr". Videre beregnes den gjennomsnittlige sprangfrekvens i gruppen. Pr. gruppe anvendes 12 dyr.

Det følgende skjema viser den doseavhengige tydeliggjøring av det naloksoninduserte abstinenssprang for mus i eksempel 7.

Eksempel 7

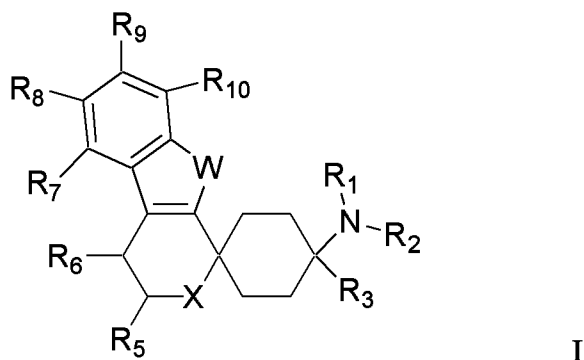
- 5 Abstinensen undertrykkes fullstendig.

P a t e n t k r a v

1.

Spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel I

5



hvor

 R^1 og R^2

10

uavhengig av hverandre står for H; eller mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;

eller restene

 R^1 og R^2

15

sammen står for $(CH_2)_{3-6}$,

 R^3

20

står for enkelt substituert eller usubstituert heteroaryl; utvalgt fra gruppen bestående av en 5-, 6- eller 7-leddet syklisk aromatisk rest med fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel, der substituentene er utvalgt fra F, Cl, Br, I eller mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;

W

står for NR^4 , O eller S; og

R^4 står for H;

25

 R^5

står for H;

 R^6

står for H; mettet eller umettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl;

30

	R^7, R^8, R^9 og R^{10}	står uavhengig av hverandre for H, F, Cl, Br, I, eller OR^{13} ; idet
5	R^{13}	betyr H; henholdsvis mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl; usubstituert aryl utvalgt fra fenyl eller naftyl eller heteroaryl utvalgt fra gruppen bestående av en 5-, 6- eller 7-leddet syklisk aromatisk rest med fra 1 til 5 heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen og svovel; eller usubstituert aryl bundet ved C_{1-3} -alkyl, der aryl er som definert over;
10	X	står for O, S eller NR^{17} ;
15	R^{17}	står for H; COR^{12} eller SO_2R^{12} ;
20	R^{12}	står for henholdsvis mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert C_{1-5} -alkyl; mettet, usubstituert C_{3-8} -sykloalkyl; usubstituert fenyl; benzotienyl usubstituert eller enkelt substituert med Cl; via C_{1-3} -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller rettkjedet bundet fenyl, usubstituert, enkelt eller flere ganger substituert med F, Cl eller O- C_{1-5} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet, usubstituert; via C_{1-3} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet bundet C_{3-8} -sykloalkyl, mettet, usubstituert; via C_{1-3} -alkyl, mettet, forgrenet eller rettkjedet bundet tienyl, usubstituert; eller $NR^{14}R^{15}$;
25	R^{14} og R^{15}	betyr uavhengig av hverandre H; eller usubstituert eller enkelt eller flere ganger substituert fenyl bundet ved C_{1-3} -alkyl, der substituentene er valgt fra Cl;
30	35	i form av racematet; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerene eller diastereomerene eller en av de enkelte enantiomer eller diastereomer; basene og/eller saltene av fysiologisk tålbare syrer eller kationer.

2.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t

5

R^7, R^8, R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 .

3.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
10 s e r t v e d a t

R^1 og R^2 står uavhengig av hverandre for H; eller C_{1-4} -alkyl, forgrenet eller
rettkjedet, usubstituert;

15 R^5 og R^6 står i det enkelte tilfelle for H, og/eller

R^7, R^8, R^9 og R^{10} står uavhengig av hverandre for H; OC_{1-3} -alkyl, forgrenet eller
rettkjedet, mettet, usubstituert F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 .

20 4.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 3, k a r a k -
t e r i s e r t v e d a t R^1 og R^2 uavhengig av hverandre betyr H eller
 CH_3 , idet R^1 og R^2 ikke samtidig betyr H.

25 5.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 3, k a r a k -
t e r i s e r t v e d a t

W står for NR^4 , og X betyr O,

30

R^1 og R^2 står uavhengig av hverandre for H; C_{1-4} -alkyl, forgrenet eller rett-
kjedet, usubstituert,

R^5 og R^6 står i det enkelte tilfelle for H, og/eller

35

R^7, R^8, R^9 og R^{10} står uavhengig av hverandre for H; OC_{1-3} -alkyl, forgrenet eller
rettkjedet, mettet, usubstituert; F, Cl, Br, I, OH, eller OCH_3 .

6.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 4, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at R^3 betyr tienyl eller pyridyl.

5

7.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 6, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at

10 resten R^5 står for H,

resten R^6 står for H,

restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} står for H; eller

15

en av restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 ,

idet de øvrige restene betyr H, eller

20 to av restene R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig av hverandre står for H; F, Cl, Br, I, OH eller OCH_3 , idet de øvrige restene betyr H.

8.

25 Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 7, k a r a k t -
e r i s e r t v e d at R^1 og R^2 betyr CH_3 og R^3 betyr tienyl eller pyridyl.

9.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 8, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at W står for NR^4 , X står for O og R^4 står for H.

30

10.

Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 9, k a r a k -
t e r i s e r t v e d at de er valgt fra gruppen:

35 1,1-[3-dimetylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren,

2-acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren,

1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-3,4-dihydro-1H-2-oksa-9-tiafluoren,

1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indol-hemicitrat; ikke-polar diastereoisomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-indolcitrat; polar diastereoisomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-dimetansulfonat; polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-citrat; ikke-polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-hemicitrat; ikke-polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-citrat; polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-hemicitrat; ikke-polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-citrat; polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-dimetansulfonat; polar diastereomer,

1,1-[3-dimethylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluorindol-hemicitrat; ikke-polar diastereomer,

1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
citrat,

1,1-[3-metylamino-3-(2-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluor-
5 indolcitrat,

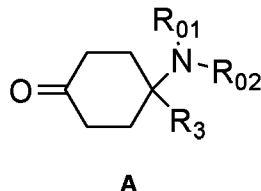
1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-
citrat,

10 1,1-[3-metylamino-3-(3-tienyl)pentametylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]-6-fluor-
indolcitrat,

eventuelt også i form av en blanding derav.

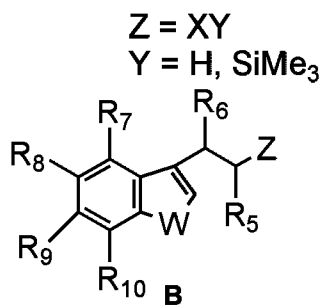
15 11.

Fremgangsmåte for fremstilling av spirocykliske sykloheksanderivater ifølge et av
kravene 1-10, k a r a k t e r i s e r t v e d at et edukt med den
generelle formel A



20

hvor restene R^{01} og R^{02} har den for R^2 angitte betydning og i tillegg kan stå for en
beskyttelsesgruppe, under tilsetning av syre, eller dens trimetylsilylester, for eksempel
trifluormetansulfonsyretrimetylsilylester, trifluormetansulfonsyre, eddiksyre, fosforsyre,
metansulfonsyre eller trifluoreddiksyre, i et egnet løsningsmiddel, for eksempel,
25 diklormetan, kloroform, acetonitril, dietyler eller nitrometan, omsettes med et edukt
med den generelle formel B



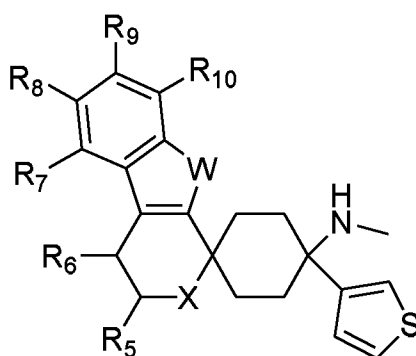
hvor restene R^1 - R^{10} har den i krav 1 angitte betydning.

12.

Fremgangsmåte for fremstilling av spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor X betyr NR^{17} og R^{17} betyr COR^{12} eller SO_2R^{12} , k a r a k t e r i - s e r t v e d at et spirosykliske sykloheksanderivat, hvor X betyr NH , under tilsetning av base, for eksempel trietylamin, omsettes med et anhydrid eller et syreklorid, foretrukket under mikrobølgestråling.

10 13.

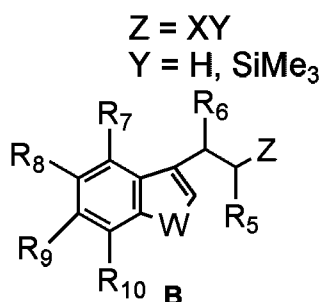
Fremgangsmåte for fremstilling av spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formel Ib



Ib

15

hvor de variable gruppene i formel Ib har samme betydning som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at tiofen-3-yl-acetonitril omsettes med en akrylester eller en 3-brompropionsyreester, forsåpes, dekarboksyleres og utstyres med en beskyttelsesgruppe, nitrilgruppen overføres ved forsåpning til karboksylsyren og deretter til isocyanatet, etterfølgende omsettes med et reduksjonsmiddel, for eksempel litiumaluminiumhydrid, og etter fjernelse av beskyttelsesgruppen omsettes under tilsetning av syre eller en trimetylsilylester derav, for eksempel trifluormetansulfonsyretrimetylsilylester, trifluormetansulfonsyre, eddiksyre, fosforsyre, metansulfonsyre eller trifluoreddiksyre, i et egnet løsningsmiddel, for eksempel dikloretan, diklormetan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitrometan, med et edukt med den generelle formel B



5 hvori restene har den i krav 1 angitte betydning.

14.

Legemiddel inneholdende minst et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1-10, eventuelt i form av dets racemat, de rene stereoisomeren, spesielt enatiomeren og diastereomeren i et valgfritt blandingsforhold, i form av dets syrer eller baser eller i
 10 form av dets salter, spesielt dets fysiologisk akseptable salter eller salter av fysiologisk akseptable syrer eller kationer, eller i form av dets solvat, spesielt dets hydrat, samt eventuelt innholdte egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere stoffer.

15

15.

Anvendelse av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10, eventuelt i form av dets racemat, de rene stereoisomeren, spesielt enatiomeren og diastereomeren i et valgfritt blandingsforhold, i form av dets syrer eller baser eller i form av dets salter, spesielt dets fysiologisk akseptable salter eller salter av fysiologisk akseptable syrer
 20 eller kationer, eller i form av dets solvat, spesielt dets hydrat, for fremstilling av et legemiddel for behandling av smerte, spesielt akutt, neuropatisk eller kronisk smerte.

16.

25 Anvendelse av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10, for fremstilling av et legemiddel for behandling av alkohol- og/eller narkotika- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet derav, som muskelrelakserende middel eller anestetikum, henholdsvis for koadministrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, for behandling av abstinenssymptomer og/eller
 30 for redusering av henfallenhetspotensialet til opioider.

17.

Anvendelse av et spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10, for fremstilling av et legemiddel for behandling av angsttilstander, av stress og med stress forbundne syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimers sykdom, senil demens, 5 generelle kognitive dysfunksjoner, lære- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritus, migrene, tunghørhet, manglende tarmmotilitet, forstyrret næringsopptak, anoreksi, fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens henholdsvis som antikonvulsivt middel, for diurese eller antinatriurese, 10 anxiolyse, for modulasjon av bevegelsesaktiviteten og for modulasjon av neurotransmitterfrigivelse og behandling av dermed forbundne neurodegenerative sykdommer.