



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2121691 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

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

**Patentstyret**

---

(21)	Oversettelse publisert	2012.08.13
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.04.18
(86)	Europeisk søknadsnr	08715856.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.02.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2009.11.25
(30)	Prioritet	2007.02.22 DE 102007009319
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen, Tyskland
(72)	Oppfinner	SCHUNK, Stefan, Augustastrasse 9, 52070 Aachen, Tyskland SAUNDERS, Derek, Försterstrasse 19, 52072 Aachen, Tyskland HARLFINGER, Stephanie, Aachener Strasse 401, 50933 Köln, Tyskland STEUFM EHL, Sonja, Altwyk 10, 52441 Linnich, Tyskland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54)	Benevnelse	<b>Spirosykliske sykloheksanderivater</b>
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2004/043967 B1, WO-A-2005/066183 B1, WO-A-2006/108565 B1

**Tittel: Spirosykliske sykloheksanderivater**

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører spiroykliske sykloheksanderivater, fremgangsmåter for deres fremstilling, legemidler som inneholder disse forbindelsene og bruken av spiroykliske sykloheksanderivater for fremstilling av legemidler.

Heptadekapeptid-nociceptinet er en endogen ligand av ORL1 (opioid reseptorlike)-reseptoren (Meunier et al., 377 Nature, 1995, s. 532-535) som tilhører familien av opioidreseptorer og som er å finne i mange regioner av hjernen og ryggmargen og som oppviser en høy affinitet for ORL1-reseptoren. ORL1-reseptoren er homolog til  $\mu$ -,  $\kappa$ - og 5-opioidreseptorer, og aminosyresekvensen i nociceptinpeptidet har en sterk likhet med de i de kjente opioidpeptidene. Nociceptinets aktivering av reseptoren fører via koblingen med  $G_{i/o}$ -proteiner til inhibering av adenylatsyklase (Meunier et al., 377 Nature, 1995, s. 532-535).

Nociceptinpeptidet viser etter intercerebroventikulær anvendelse en pronociceptiv og hyperalgesisk aktivitet i ulike dyremodeller (Reinscheid et al., 270 Science, 1995, s. 792-794). Disse funnene kan forklares som inhibering av stressindusert analgesi (Mogil et al., 75 Neuroscience, 1996, s. 333-337). I denne sammenheng kunne også en anxiolytisk aktivitet ved nociceptin påvises (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94 USA, 1997, 14854-14858).

På den annen side kan det i ulike dyremodeller, særlig etter intratekal administrasjon, også påvises en antinociceptiv effekt av nociceptin. Nociceptin virker antinociceptivt i ulike smertemodeller, slik som i tail-flick-test på mus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116. I modeller for nevropatiske smerter kunne det også påvises en antinociceptiv effekt av nociceptin, noe som er spesielt interessant i den forstand at effektiviteten av nociceptin tiltar etter aksotomi av spinalnerver. Dette står i motsetning til konvensjonelle opioider, hvis effektivitet avtar under disse forholdene (Abdulla og Smith, J. Neurosci., 18, 1998, s. 9685-9694).

ORL1-reseptoren er dessuten også involvert i reguleringen av andre fysiologiske og patofysiologiske prosesser. Til disse hører blant annet læring og hukommelsesdannelse (Manabe et al., Natur, 394, 1997, s. 577-581), hørsel

(Nishi et al., *Embo J.*, 16, 1997, s. 1858-1864) og mange flere prosesser. I en oversiktsartikkel av Calo et al. (*Br.J. Pharmacol.*, 129, 2000, 1261 til 1283) gis det en oversikt over indikasjonene eller biologiske prosesser der ORL1-reseptoren spiller en rolle eller med høy sannsynlighet kan gjøre det. Her omtales blant annet: analgesi, stimulering og regulering av næringsopptak, innvirkning på  $\mu$ -agonister som morfin, behandling av abstinenssymptomer, reduksjon av det avhengighetskapende potensialet ved opioider, anxiolyse, modulering av bevegelsesaktivitet, hukommelsesforstyrrelser, epilepsi, modulering av nevrotransmitter-frigivelse, spesielt av glutamat, serotonin og dopamin, og dermed nevrodegenerative sykdommer, som innvirkning på det kardiovaskulære systemet, utløsning av en ereksjon, diurese, antinatriurese, elektrolyttbalanse, arterielt blodtrykk, væskeansamlingssykdommer, intestinal motilitet (diaré), avslappende effekt på luftveiene, vannlatingsrefleks (urininkontinens). Videre blir anvendelsen av agonister og antagonist som anoretika, analgetika (også i samordnet administrasjon med opioider) eller nootropika drøftet.

Tilsvarende allsidige er anvendelsesmulighetene for forbindelser som binder seg til ORL1-reseptoren og aktiverer eller inhiberer den. I tillegg til dette spiller imidlertid også andre av de nevnte indikasjonene, opioidreseptorer som  $\mu$ -reseptoren, men også andre undertyper av disse opioidreseptorene, nemlig  $\delta$  og  $\kappa$ , en viktig rolle nettopp innen smertebehandling. Det er tilsvarende gunstig dersom forbindelsen også viser effekt på disse opioidreseptorene.

I WO 2004043967 blir det beskrevet spirocykliske sykloheksanderivater som har høy affinitet til ORL1-reseptoren, men også til  $\mu$ -opioidreseptoren. WO 2004043967 åpenbarer generiske forbindelser ved hvilke  $R^1$  og  $R^2$  danner en ring, men det åpenbares ingen eksempelforbindelser med dette strukturelementet. Det blir der utelukkende åpenbart eksempelforbindelser hvor  $R^1$  og  $R^2$  betyr H eller  $CH_3$ , hvorved minst en av restene  $R^1$  og  $R^2$  betyr H. Disse forbindelsene, som vist ved hjelp av relevante data, har en ekstremt høy affinitet til  $\mu$ -opioid- eller til ORL1-reseptoren.

Spirocykliske sykloheksanderivater med affinitet til  $\mu$ -opioid- og ORL1-reseptoren er dessuten kjent fra WO 2005066183. Det blir det likeledes åpenbart generiske

forbindelser ved hvilke  $R^1$  og  $R^2$  danner en ring. Det blir imidlertid ikke åpenbart noen eksempelforbindelser med dette strukturelementet.

5 I WO 2006108565 blir det likeledes beskrevet spirocykliske sykloheksanderivater som har en høy affinitet til  $\mu$ -opioid- eller ORL1-reseptoren. I disse forbindelsene står enten  $R^1$  og  $R^2$  for H eller  $CH_3$ , hvorved  $R^1$  og  $R^2$  ikke betyr H samtidig, eller  $R^1$  og  $R^2$  danner sammen med  $-(CH_2)_4-$  eller  $-(CH_2)_5-$  en ring.

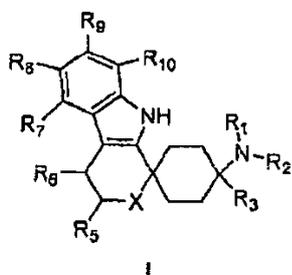
10 Metabolsk stabilitet er en avgjørende egenskap for en forbindelses effektivitet, og dermed for suksessen til en legemiddelutvikling. Forbindelsene som åpenbares i WO 2004043967 som eksempelforbindelser, nedbrytes i organismen, blant annet via N-demetylering. Disse metabolittene er selv biologisk aktive.

15 I legemiddelutviklingen må aktive metabolitter undersøkes grundig. Det er derfor en fordel å utvikle forbindelser som danner færre metabolitter.

20 Den foreliggende oppfinnelsens oppgave var å tilveiebringe et legemiddel som i stor grad virker på nociceptin/ORL1-reseptorsystemet og oppviser høyere metabolsk stabilitet enn forbindelsene som er åpenbart i WO 2004043967.

25 Overraskende nok ble det nå funnet at visse forbindelser, som riktignok var generisk beskrevet i WO 2004043967, men som ikke ble åpenbart ved hjelp av eksempelforbindelser, har en høyere metabolsk stabilitet enn de åpenbarte eksempelforbindelsene.

Oppfinnelsens gjenstand er derfor spirocykliske sykloheksanderivater med den generelle formelen I,



30

, hvor

$R^1$  og  $R^2$  sammen danner en ring og står for  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

$R^3$  står for  $C_{1-5}$ -alkyl, i hvert tilfelle met|tet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert;  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, aryl eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl bundet via  $C_{1-3}$ -alkylgruppe, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

$R^5$  står for =O; H;  $C_{1-5}$ -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert:  $COOR^{13}$ ,  $CONR^{13}$ ,  $OR^{13}$ ;  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $C_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

$R^6$  står for H; F, Cl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_2OR^{13}$ , CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $C_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

eller  $R^5$  og  $R^6$  betyr sammen  $(CH_2)_n$  med  $n = 2, 3, 4, 5$  eller  $6$ , hvorved enkelte hydrogenatomer også kan erstattes med F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ , CN eller  $C_{1-5}$ -alkyl;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  uavhengig av hverandre står for H, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NHC(=O)NR^{14}R^{15}$ ,  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $SO_2OR^{13}$ , CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ -alkyl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $C_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

hvorved  $R^{13}$  betyr H;  $C_{1-5}$ -alkyl i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;  $C_{3-8}$ -sykloalkyl i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $C_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $C_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

$R^{14}$  og  $R^{15}$  uavhengig av hverandre betyr H;  $C_{1-5}$ -alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller  $C_{3-8}$ -sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt-

eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

eller R<sup>14</sup> og R<sup>15</sup> sammen danner CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> eller (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>,

hvorved R<sup>16</sup> betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

X står for O, S, SO, SO<sub>2</sub> eller NR<sup>17</sup>;

R<sup>17</sup> for H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet; COR<sup>12</sup> eller SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

hvorved R<sup>12</sup> betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert;

aryl-, eller heteroaryl, i hvert tilfelle enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, i hvert tilfelle enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; OR<sup>13</sup>; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

i form av racematet; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer eller av en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og/eller saltene av fysiologisk akseptable syrer eller kationer.

Ved sammenfatningen av ulike rester, eksempelvis R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> samt sammenfatningen av rester på deres substituent, som for eksempel OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> eller COOR<sup>13</sup>, kan en substituent, for eksempel R<sup>13</sup>, for to eller flere rester, eksempelvis R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup>, anta ulike betydninger innenfor en substans.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser god binding til ORL1-reseptoren og  $\mu$ -opioidreseptoren.

Uttrykkene "C<sub>1-8</sub>-alkyl" "C<sub>1-5</sub>-alkyl" og "C<sub>1-3</sub>-alkyl" omfatter i sammenheng med denne oppfinnelsen asykliske mettede eller umettede hydrokarbonrester, som kan være forgrenet eller rettkjedet samt usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 C-atomer hhv. med 1, 2, 3, 4 eller 5 C-atomer hhv. 1, 2 eller 3 C-atomer, dvs. C<sub>1-8</sub>-alkanyler, C<sub>2-8</sub>-alkenyler og C<sub>2-8</sub>-alkinyler hhv. C<sub>1-5</sub>-alkanyler, C<sub>2-5</sub>-alkenyler og C<sub>2-5</sub>-alkinyler hhv. C<sub>1-3</sub>-alkanyler,

C<sub>2-3</sub>-alkenyler og C<sub>2-3</sub>-alkinyler. Herved oppviser alkenyler minst en C-C-dobbelbinding og alkinyler minst en C-C-trippelbinding. Fortrinnsvis er alkyl valgt fra gruppen som omfatter metyl, etyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, n-heksyl, 2-heksyl; etylenyl (vinyl), etinyl, propenyl (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), 1,1-dimetyletyl, 1,1-dimetylpropyl, butenyl, butinyl, pentenyl, pentinyl, heksyl, heksenyl, heksinyl, heptyl, heptenyl, heptinyl, oktyl, oktenyl eller oktynyl. Særlig foretrukket i sammenheng med denne oppfinnelsen er metyl, etyl, n-propyl og n-butyl.

10

Uttrykket "sykloalkyl" eller "C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl" betyr for denne oppfinnelsens formål sykliske hydrokarboner med 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer, hvorved hydrokarbonene kan være mettet eller umettet (men ikke aromatiske), usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert. Fortrinnsvis er C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl valgt fra gruppen som inneholder syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, sykloheptenyl og syklooktenyl. Særlig foretrukket i sammenheng med denne oppfinnelsen er syklobutyl, syklopentyl og sykloheksyl.

15

20

Med begrepet (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> menes -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- og CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

25

Uttrykket "aryl" betyr i sammenheng med denne oppfinnelsen karbosykliske ringsystemer med inntil 14 ringledd med minst én aromatisk ring, men uten heteroatomer i bare én av ringene bl.a. fenyl, naftyl og fenantrenyl, fluorantenyler, fluorenyler, indanyler og tetralinyler. Arylrestene kan også være kondensert med ytterligere mettede, (delvis) umettede eller aromatiske ringsystemer. Hver arylrest kan foreligge usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, hvorved arylsubstituentene kan være de samme eller forskjellige og i enhver vilkårlig og mulig posisjon av arylet. Særlig foretrukket er fenyl- eller naftylrester.

30

35

Uttrykket "heteroaryl" står for en 5-, 6- eller 7-leddet syklisk aromatisk rest som inneholder minst 1, ev. også 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer, hvorved heteroatomene er de samme eller forskjellige og heterosyklusen kan være usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; i tilfellet av substitusjonen på

heterosyklusen kan substituentene være de samme eller forskjellige og i enhver vilkårlig og mulig posisjon av heteroarylet. Heterosyklusen kan også være del av et bi- eller polysyklisk system med inntil 14 ringledd. Foretrukne heteroatomer er nitrogen, oksygen og svovel. Det er foretrukket at heteroarylresten er valgt

5 fra gruppen som inneholder pyrrolyl, indolyl, furyl (furanyl), benzofuranyl, tienyl (tiofenyl), benzotienyl, benzotiadiazolyl, benzotiazolyl, benzotriazolyl, benzodioksolanlyl, benzodioksanyl, ftalazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranlyl, indazolyl, purinyl, indolizinyll, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolinyll, karbazolyl,

10 fenazinyl, fenotiazinyl eller oksadiazolyl, hvorved bindingen til forbindelsene med den generelle strukturen I kan skje over hvert vilkårlige og mulige ringledd i heteroarylresten.

I sammenheng med definisjonene av substituentene betyr "alkyl" "C<sub>1-5</sub>-alkyl", i

15 den grad "alkyl" ikke er nærmere spesifisert.

I sammenheng med "alkyl" og "sykloalkyl" forstår man med begrepet "substituert" i sammenheng med denne oppfinnelsen substitusjonen av en eller flere hydrogenrester med F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-alkyl, NH-aryl, NH-

20 heteroaryl, NH-sykloalkyl, NH-alkyl-aryl, NH-alkyl-heteroaryl, NH-alkyl-OH, N(alkyl)<sub>2</sub>, N(alkyl-aryl)<sub>2</sub>, N(alkyl-heteroaryl)<sub>2</sub>, N(sykloalkyl)<sub>2</sub>, N(alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alkyl, S-aryl, S-heteroaryl, S-alkyl-aryl, S-alkyl-heteroaryl, S-sykloalkyl, S-alkyl-OH, S-alkyl-SH, OH, O-alkyl, O-aryl, O-heteroaryl, O-alkyl-aryl, O-alkyl-

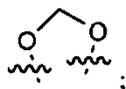
25 heteroaryl, O-sykloalkyl, O-alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-alkyl, C(=O)aryl, C(=S)aryl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-alkyl-aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-alkyl-aryl, C(=O)-heteroaryl, C(=S)-heteroaryl, C(=O)-sykloalkyl, C(=S)-sykloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alkyl, CO<sub>2</sub>-alkyl-aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-alkyl, C(=O)NHaryl, C(=O)NH-sykloalkyl, C(=O)N(alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(alkyl-aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(alkyl-heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(sykloalkyl)<sub>2</sub>, SO-alkyl, SO<sub>2</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO(O-C<sub>1-6</sub>-alkyl)<sub>2</sub> =O, =S, hvorved flersubstituerte rester skal forstås som slike rester som enten er

30 substituert på forskjellige eller samme atomer flere ganger, for eksempel to eller tre ganger, eksempelvis tre ganger på samme C-atom som i tilfellet med CF<sub>3</sub> eller -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> eller på forskjellige steder som i tilfellet med -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Flersubstitusjonen kan skje med den samme eller med ulike

35 substituenten. Ev. kan en substituent også på sin side substitueres; slik omfatter -Oalkyl blant annet også -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH. Foretrukket i sammenheng

med denne oppfinnelsen er når alkyl eller sykloalkyl er substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Helt spesielt foretrukket er når alkyl eller sykloalkyl er substituert med OH, OCH<sub>3</sub> eller OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

- 5 Med hensyn til "aryl" eller "heteroaryl" skal i sammenheng med denne oppfinnelsen "enkelt- eller flersubstituert" forstås som den enkeltvise eller flerdobbelte, f.eks. doble, tredoble, firedoble eller femdoble substitusjonen av ett eller flere hydrogenatomer i ringsystemet med F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-alkyl, NH-aryl, NH-heteroaryl, NH-alkyl-aryl, NH-alkyl-heteroaryl, NH-sykloalkyl, NH-alkyl-OH, N(alkyl)<sub>2</sub>, N(alkyl-aryl)<sub>2</sub>, N(alkyl-heteroaryl)<sub>2</sub>, N(sykloalkyl)<sub>2</sub>, N(alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-alkyl, S-sykloalkyl, S-aryl, S-heteroaryl, S-alkyl-aryl, S-alkyl-heteroaryl, S-sykloalkyl, S-alkyl-OH, S-alkyl-SH, OH, O-alkyl, O-sykloalkyl, O-aryl, O-heteroaryl, O-alkyl-aryl, O-alkyl-heteroaryl, O-sykloalkyl, O-alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-alkyl, C(=O)aryl, C(=S)aryl, C(=O)-C<sub>1-6</sub>-alkyl-aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-alkyl-aryl, C(=O)-heteroaryl, C(=S)-heteroaryl,



- C(=O)-sykloalkyl, C(=S)-sykloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alkyl, CO<sub>2</sub>-alkyl-aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>,  
 20 C(=O)NH-alkyl, C(=O)NHaryl, C(=O)NH-sykloalkyl, C(=O)N(alkyl)<sub>2</sub>,  
 C(=O)N(alkyl-aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(alkyl-heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(sykloalkyl)<sub>2</sub>, S(O)-alkyl,  
 S(O)-aryl, SO<sub>2</sub>-alkyl, SO<sub>2</sub>-aryl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>; alkyl, sykloalkyl, aryl og/eller  
 heteroaryl; på ett eller ev. forskjellige atomer (hvorved en substituent ev. på sin  
 25 side kan være substituert). Flersubstitusjon skjer da med den samme eller med  
 forskjellige substituenten. Spesielt foretrukket i sammenheng med denne  
 oppfinnelsen er når aryl eller heteroaryl er substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>,  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

- Med begrepet salt menes enhver form av virkestoffet ifølge oppfinnelsen, i  
 30 hvilket dette antar eller er ladet i en ionisk form og er koblet til eller befinner seg  
 i løsning med et mot-ion (et kation eller anion). Herunder menes også  
 komplekser av virkestoffet med andre molekyler og ioner, særlig komplekser  
 som er kompleksbundet via ioniske vekselvirkninger. Spesielt menes med dette

(og dette er også en foretrukket utførelsesform av denne oppfinnelsen) fysiologisk akseptable salter, særlig fysiologisk akseptable salter med kationer eller baser og fysiologisk akseptable salter med anioner eller syrer eller også et salt dannet med en fysiologisk akseptabel syre eller et fysiologisk akseptabelt kation.

5

Med begrepet fysiologisk akseptabelt salt med anioner eller syrer menes i sammenheng med denne oppfinnelsen salter av minst én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen – vanligvis protonert på for eksempel nitrogen - som kation med minst ett anion, som er fysiologisk akseptable - spesielt når de brukes på mennesker og/eller pattedyr. Spesielt menes i sammenheng med denne oppfinnelsen salt som er dannet med en fysiologisk akseptabel syre, nemlig salter av det aktuelle virkestoffet med uorganiske eller organiske syrer som er fysiologisk akseptable - spesielt når de brukes på mennesker og/eller pattedyr. Eksempler på fysiologisk akseptable salter av bestemte syrer er salter av: saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, sakkarinsyre, monometylsebasinsyre, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzosyre, 2,4,6-trimetylbenzosyre,  $\alpha$ -liponsyre, acetylglysin, acetylsalisylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre. Spesielt foretrukket er hydrokloridsaltet, citratet og hemicitratet.

10

15

20

Med begrepet salt som er dannet med en fysiologisk akseptabel syre, menes i sammenheng med denne oppfinnelsen salter av det aktuelle virkestoffet med uorganiske eller organiske syrer som er fysiologisk akseptable - spesielt når de brukes på mennesker og/eller pattedyr. Spesielt foretrukket er hydrokloridet og citratet. Eksempler på fysiologisk akseptable syrer er: saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, metansulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, sakkarinsyre, monometylsebasinsyre, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzosyre, 2,4,6-trimetylbenzosyre,  $\alpha$ -liponsyre, acetylglysin, acetylsalisylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre.

25

30

35

Med begrepet fysiologisk akseptabelt salt med kationer eller baser menes i sammenheng med denne oppfinnelsen salter av minst én av forbindelsene ifølge oppfinnelsen – vanligvis en (deprotonert) syre - som anion med minst ett, fortrinnsvis uorganisk kation som er fysiologisk akseptabelt - spesielt når det brukes på mennesker og/eller pattedyr. Spesielt foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetaller men også ammoniumsalter, men især (mono-) eller (di-) natrium-, (mono-) eller (di-) kalium-, magnesium- eller kalsium-salter.

Med begrepet salt som er dannet med et fysiologisk akseptabelt kation, menes i sammenheng med denne oppfinnelsen salter av minst en av de aktuelle forbindelsene som anion med minst ett uorganisk kation som er fysiologisk akseptabelt - spesielt når det brukes på mennesker og/eller pattedyr. Spesielt foretrukket er saltene av alkali- og jordalkalimetaller men også ammoniumsalter, men især (mono-) eller (di-) natrium-, (mono-) eller (di-) kalium-, magnesium- eller kalsium-salter.

Foretrukket er forbindelser med den generelle formelen I, hvorved "alkyl substituert" eller "sykloalkyl substituert" betyr alkyl eller sykloalkyl substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> og "aryl substituert eller "heteroaryl substituert" betyr aryl eller heteroaryl substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, i form av racematet; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomere eller diastereomere eller av en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og/eller saltene av fysiologisk akseptable syrer eller kationer.

Foretrukket er substituerte sykloheksanderivater med den generelle formelen I, hvor R<sup>3</sup> står for fenyl, benzyl eller fenetyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert i ringen; C<sub>1-5</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; C<sub>4-6</sub>-cykloalkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; pyridyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, 1,2,4 triazolyl eller benzimidazolyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

35

Spesielt foretrukket er spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formelen I, hvor  $R^3$  står for fenyl, benzyl, fenetyl, tienyl, pyridyl, tiazolyl, imidazolyl, 1,2,4 triazolyl, benzimidazolyl eller benzyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med F, Cl, Br, CN,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , SH,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$  eller  $N(CH_3)_2$ ; etyl, n-propyl, 2-propyl, allyl, n-butyl, iso-butyl, sek.-butyl, tert.-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, n-heksyl syklopentyl eller sykloheksyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med OH,  $OCH_3$  eller  $OC_2H_5$ ,

hvorved tienyl, pyridyl, tiazolyl, imidazolyl, 1,2,4 triazolyl og benzimidazolyl fortrinnsvis er usubstituert;

især

fenyl, usubstituert eller enkeltsubstituert med F, Cl, CN,  $CH_3$ ; tienyl; etyl, n-propyl eller n-butyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med  $OCH_3$ , OH eller  $OC_2H_5$ , især med  $OCH_3$ .

For en foretrukket utførelsesform av de spirosykliske sykloheksansderivatene ifølge oppfinnelsen gjelder det at

resten  $R^5$  står for H,  $CH_3$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $CH_2O$ fenyl, hvorved fenylresten kan være substituert med F, Cl, Br, I, CN,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , SH,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$  eller  $N(CH_3)_2$ , eller  $CH_2OH$ .

Særlig foretrukket er substituerte sykloheksanderivater, hvor  $R^5$  står for H.

Foretrukket er også substituerte sykloheksanderivater med den generelle formelen I, hvor  $R^6$  kan bety H; metyl, etyl,  $CF_3$ , benzyl eller fenyl, hvorved benzyl- eller fenylresten kan være substituert med F, Cl, Br, I, CN,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , SH,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$  eller  $N(CH_3)_2$ .

Spesielt foretrukket er spirosykliske sykloheksanderivater hvor  $R^6$  betyr H.

Foretrukket er enn videre spirosykliske sykloheksanderivater hvor  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  uavhengig av hverandre betyr H;  $C_{1-5}$ -alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NHCH_3$  tienyl, pyrimidinyl, pyridyl,  $N(CH_3)_2$  eller  $NO_2$ ;

en av restene  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  står for H;  $C_{1-5}$ -alkyl, forgrenet eller uforgrenet,

usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> eller NO<sub>2</sub>, mens de øvrige restene er H; eller

5 to av restene R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> uavhengig av hverandre står for H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> eller NO<sub>2</sub>, mens de øvrige restene er H.

10 Spesielt foretrukket er spirosykliske sykloheksanderivater hvor R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> uavhengig av hverandre står for H, F, OH, Cl eller OCH<sub>3</sub>.

Forbindelser hvor X står for O er særlig foretrukket. Ytterligere spesielt foretrukket er forbindelser med den generelle formelen I, X står for NR<sup>17</sup>.

15 Helt spesielt foretrukket er forbindelsene fra gruppen:

N-{6'-fluor-4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-azetidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksyilat (2:1)

4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer polar diastereomer)

20 4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer upolar diastereomer)

4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (en av 2 mulige diastereomerer)

25 1-(4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-3',4'-dihydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on (mer polar diastereomer)

4-(azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksyilat (1:1) (mer upolar diastereomer)

30 eventuelt også som blanding.

Substansene ifølge oppfinnelsen virker eksempelvis på den i sammenheng med de ulike sykdommene relevante ORL1-reseptoren, slik at de egner seg som farmasøytisk virkestoff i et legemiddel. En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er derfor legemidler som inneholder minst ett spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen, samt ev. egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller ev. andre virkestoffer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har en affinitet til  $\mu$ -opioid- hhv. til ORL1-reseptoren som kan sammenlignes med forbindelser som er åpenbart som eksempelforbindelsene i WO 2004043967. Sammenlignet med disse forbindelsene er de imidlertid metabolsk mer stabile og egner seg derfor spesielt til legemiddelutvikling.

Legemidlene ifølge oppfinnelsen inneholder, foruten minst ett spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen, eventuelt egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer, herunder bærermaterialer, fyllstoffer, løsemidler, fortynningsmidler, fargestoffer og/eller bindemidler, og kan som flytende doseringsformer foreskrives i form av injeksjonsløsninger, dråper eller saft, som halvfaste doseringsformer som granulater, tabletter, pellets, patcher, kapsler, plaster/sprayplaster eller aerosoler. Valget av hjelpestoffer osv. samt mengdene av disse som skal anvendes, avhenger av hvorvidt legemidlet appliseres oralt, peroralt, parenteralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt, bukkalt, rektalt eller lokalt, for eksempel på huden, slimhinnene eller i øynene. For den orale applikasjonen er tilberedninger i form av tabletter, drasjeer, kapsler, granulater, dråper, saft og sirup egnet, for parenterale, topiske og inhalerbare applikasjon er løsninger, suspensjoner, lett rekonstituerbare tørre tilberedninger og sprayer egnet. Spirosykliske sykloheksanderivater i et depot, i oppløst form eller i et plaster, eventuelt med tilsetning av midler som fremmer hudpenetrasjon, er egnede perkutane applikasjonstilberedninger. Oralt eller perkutant anvendbare tilberedningsformer kan frigi de spirosykliske sykloheksanderivatene ifølge oppfinnelsen forsinket. De spirosykliske sykloheksanderivatene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes i parenterale langtidsdepotformer som for eksempel implantater eller implanterte pumper. I prinsippet kan legemidlene ifølge oppfinnelsen tilsettes andre virkestoffer som er kjent for fagmannen.

Virkestoffmengden som skal foreskrives pasienten, varierer alt etter pasientens vekt, applikasjonsmåte, indikasjonen og sykdommens alvorlighetsgrad. Vanligvis appliseres 0,00005 til 50 mg/kg, foretrukket er 0,001 til 0,5 mg/kg av minst ett  
5 spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen.

For alle ovennevnte former av legemidlene ifølge oppfinnelsen er det særlig foretrukket hvis legemiddelet foruten minst ett spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen inneholder ytterligere ett virkestoff, især et opioid,  
10 fortrinnsvis et sterkt opioid, især morfin, eller et anestetikum, fortrinnsvis heksobarbital eller halotan.

I en foretrukket form av legemiddelet foreligger et inneholdt spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen som ren diastereomer og/eller  
15 enantiomer.

Som det fremgår av beskrivelsen av kjent teknikk i innledningen, er ORL1-reseptoren især identifisert idet smerte oppstår. Tilsvarende kan spirocykliske sykloheksanderivater ifølge oppfinnelsen anvendes til fremstilling av et  
20 legemiddel til behandling av smerte, især av akutt, nevropatisk eller kronisk smerte.

En ytterligere gjenstand av oppfinnelsen er derfor anvendelsen av et spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et legemiddel til  
25 behandling av smerte, især av akutt, visceral, nevropatisk eller kronisk smerte.

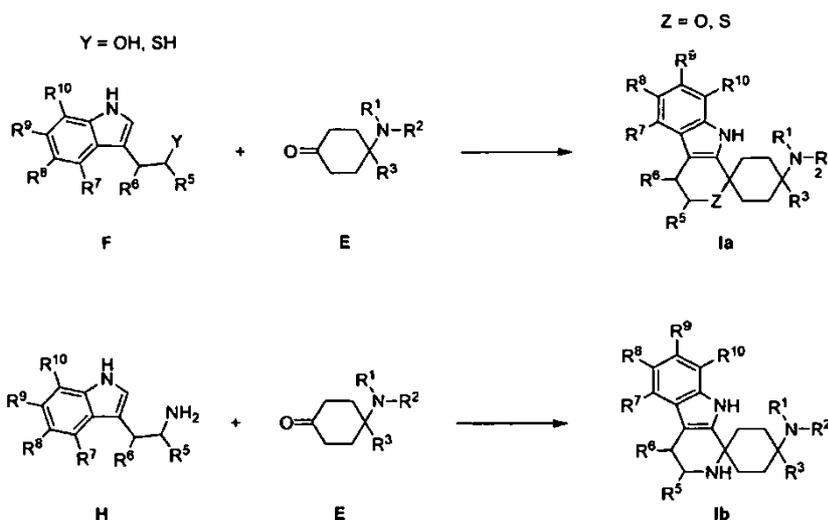
En ytterligere gjenstand av oppfinnelsen er anvendelsen av et spirocyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et legemiddel til  
30 behandling av angsttilstander, stress og stressrelaterte syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimers sykdom, senil demens, generelle kognitive dysfunksjoner, lærings- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), abstinenssymptomer, alkohol- og/eller narkotika- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet, seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, pruritus, migrene, nedsatt hørsel, mangel på  
35 tarmmotilitet, nedsatt næringsopptak, anoreksi, sykkelig fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens eller som et muskelavslappende

5 middel, antikonvulsivum eller anestetikum eller til ko-administrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, til diurese eller antinatriurese, anxiolyse, til modulering av motorisk aktivitet, til modulering av neurotransmitterfrigivelse og behandling av relaterte neurodegenerative sykdommer, til behandling av abstinenssymptomer og/eller for å redusere det avhengighetsskapende potensialet ved opioider.

10 Her kan det i en av de ovennevnte anvendelsene være foretrukket hvis et anvendt spirosyklisk sykloheksanderivat foreligger som ren diastereomer og/eller enantiomer, som racemat eller som ikke-ekvimolar eller ekvimolar blanding av diastereomerer og/eller enantiomerer.

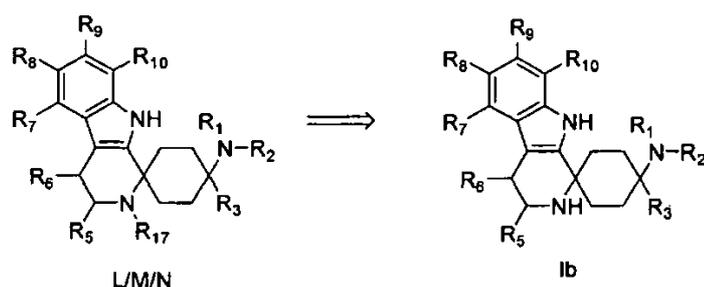
15 En ytterligere gjenstand av oppfinnelsen er en fremgangsmåte for behandling, især i en av de tidligere nevnte indikasjonene, av et ikke-humant pattedyr eller menneske, som trenger behandling av smerter, især kroniske smerter, gjennom administrasjon av en terapeutisk virksom dose av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen eller et legemiddel ifølge oppfinnelsen.

20 En ytterligere gjenstand av oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av de spirosykliske sykloheksanderivatene ifølge oppfinnelsen som utført i de følgende beskrivelsene og eksemplene. Særlig egnet derved er en fremgangsmåte for fremstilling av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge oppfinnelsen, hvorved et sykloheksanonderivat med den generelle formelen E omsettes med et indolderivat med den generelle formelen F eller H.



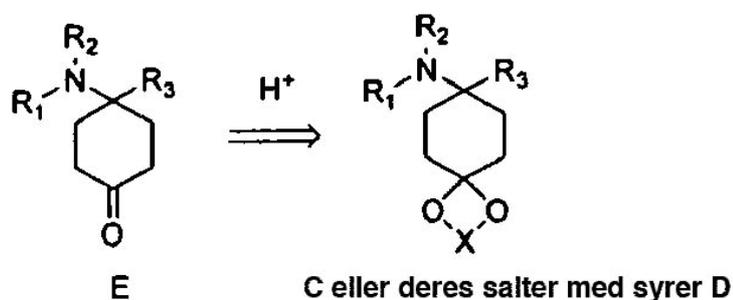
- 5 Tryptofoler av type F (Y = O) kan i reaksjoner av typen Oxa-Pictet-Spengler- og tryptaminer av type H i reaksjoner av typen Pictet-Spengler-reaksjon bringes til reaksjon med ketoner under tilsetning av minst ett egnet reagens fra gruppen av syrer, syreanhydrider, estere eller svakt surt reagerende salter eller Lewis-syrer under dannelse av produkter med formelen **I**. For X = SH forløper reaksjonen på tilsvarende måte.
- 10 Foretrukket kommer det derved til anvendelse minst ett reagens fra gruppen av karbonsyrer, fosforsyrer eller sulfonsyrer eller deres respektive anhydrider, karbonsyretrialkylsilylestere, surt reagerende salter, mineralsyrer eller Lewis-syrer valgt fra gruppen bestående av bortrifluorid, indium(III)klorid, titantetraklorid, aluminium(III)klorid, eller under tilsetning av minst ett
- 15 overgangsmetallsalt, fortrinnsvis under tilsetning av minst ett overgangsmetalltriflat (overgangsmetalltrifluormetansulfonat), særlig foretrukket under tilsetning av minst ett overgangsmetalltrifluormetansulfonat valgt fra gruppen bestående av scandium(III)trifluormetansulfonat, ytterbium(III)trifluormetansulfonat og indium(III)trifluormetansulfonat, ev.
- 20 under tilsetning av Celite, med fastfasebundne reaktanter eller reagenser, ved forhøyet eller senket temperatur, med eller uten mikrobølgestråling, ev. i et egnet løsemiddel eller en løsemiddelblanding som eksempelvis, klorerte eller uklorerte, fortrinnsvis aromatiske hydrokarboner, acetonitril; i eteriske løsemidler, fortrinnsvis i dietyleter eller THF; eller i nitrometan, i egnede tilfeller
- 25 også i alkoholer eller vann.

- Spesielt foretrukket anvendes her pyridinium-para-toluensulfonat, fosforpentoxid i nærvær av Celite, bortrifluorid-eterat, trifluoreddiksyre, ortotitansyre-tetraisopropylester sammen med trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyretrimetylsilylester, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre, eddiksyre, fosforsyre, polyfosforsyre, polyfosfatester, p-toluensulfonsyre, saltsyre HCl-gass, svovelsyre sammen med acetatbuffer, tinntetraklorid.

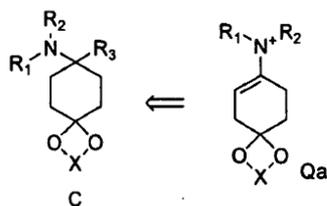


- 10 Sekundære aminer av type Ib kan i henhold til fremgangsmåter kjent for fagmannen acyleres, sulfonyleres eller karbamoyleres til forbindelser av type **L/M/N**. Fortrinnsvis blir disse reaksjonene gjennomført ved forhøyet temperatur, særlig foretrukket ved mikrobølgestråling.
- 15 En slik fremgangsmåte kjent for fagmannen kan representere omsetningen med et anhydrid eller et syreklorid under tilsetning av en base, eksempelvis trietylamin.

### Syntese av ketonbyggesteiner



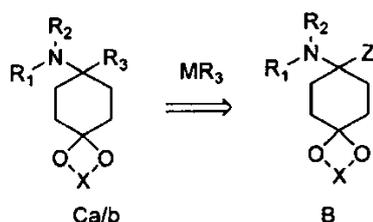
Forbindelser med formelen E kan frigis fra tilsvarende acetaler C, eller av deres salter D, i henhold til fremgangsmåter kjent for fagmannen, gjennom avbeskyttelse ved hjelp av syrer. Her er X valgt fra gruppen av alkyl, alkyl / alkylider / alkylider substituert med aryl eller alkyl



5 (mettet/umettet).

Aminoacetaler C med to substituentter på nitrogenatomet kan også oppnås i henhold til fremgangsmåter kjent for fagmannen gjennom tilsetning av karbon-nukleofiler til salter av enaminer Qa, fortrinnsvis med organometallforbindelser i inerte løsemidler.

10 Fremstillingen av iminer er kjent fra litteraturen.

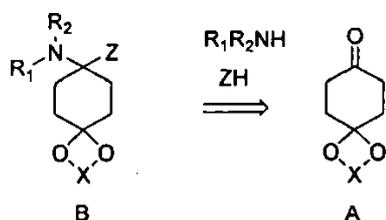


15 Generelt kan acetaler C også oppnås gjennom substitusjon av egnede forlatende grupper Z i strukturer med formelen B. Egnede forlatende grupper er fortrinnsvis cyanogrupper; 1,2,3-triazol-1-yl-grupper. Ytterligere egnede forlatende grupper er 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl-grupper og pyrazol-1-yl-grupper (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

20 En særlig foretrukket vei til forbindelser med struktur C er omsetningen av aminonitriler B med tilsvarende organometallforbindelser, fortrinnsvis Grignard-forbindelser, fortrinnsvis i etere, fortrinnsvis ved RT. Organometallforbindelsene er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til kjente fremgangsmåter.

25 En annen særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur C er omsetningen av aminotriazoler B med tilsvarende organometallforbindelser, fortrinnsvis Grignard-forbindelser, fortrinnsvis i etere, fortrinnsvis ved RT.

Organometallforbindelsene er enten kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter kjent fra litteraturen.



5       Strukturer med formelen **B** lar seg fremstille gjennom reaksjon av ketoner **A** med aminer og sure reaktanter Z-H. Egnede reaktanter Z-H er for eksempel blåsyre, 1,2,3-triazol, benzotriazol eller pyrazol.

10       En særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur **B** er omsetningen av ketoner med metallcyanider og det tilsvarende aminet i nærvær av syre, fortrinnsvis i en alkohol, ved temperaturer fra -40 til 60 °C, fortrinnsvis ved romtemperatur med alkalimetallcyanider til metanol.

15       En annen særlig foretrukket vei til forbindelser med struktur **B** er omsetningen av ketoner med 1,2,3-triazol og det tilsvarende aminet i nærvær under dehydrerende betingelser, fortrinnsvis ved bruk av en vannutskiller ved forhøyet temperatur i et inert løsemiddel eller ved bruk av en molekylsil eller et annet tørkemiddel. På tilsvarende måte lar **B**-analoge strukturer seg innføre med benzotriazol- eller pyrazol- i stedet for triazolgrupper.

20       Forbindelser med de generelle formlene F og H er enten kommersielt tilgjengelige, eller deres fremstilling er kjent fra teknikkens stand eller kan avledes fra kjent teknikk på en måte som er åpenbar for fagmannen. Spesielt relevant er hertil de følgende sitatene: Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 25 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave 30 et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-

1250; Bac et al. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2819; Ma et al. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 4525; Kato et al. *J. Fluorine Chem.* 99, 1, 1999, 5 - 8.

### Eksempler

5 De følgende eksemplene bidrar til nærmere forklaring av oppfinnelsen, men innskrenker imidlertid ikke den generelle tanken bak oppfinnelsen.

Utbyttene av de fremstilte forbindelsene er ikke optimert.

10 Alle temperaturer er ukorrigert.

Betegnelsen "eter" betyr dietyleter, "EE" etylacetat og "DCM" diklormetan. Betegnelsen "ekvivalenter" betyr stoffmengdeekvivalenter, "smp." smeltepunkt hhv. smelteområde, "nedb." nedbrytning, "RT" romtemperatur, "abs." absolutt (vannfri), "rac." racemisk, "kons." konsentrert, "min" minutter, "h" timer, "d" 15 dager, "vol.%" volumprosent, "m%" masseprosent og "M" er en konsentrasjonsangivelse i mol/l.

Som stasjonær fase for søylekromatografi ble det anvendt silikagel 60 (0,040 - 20 0,063 mm) fra E. Merck, Darmstadt.

De tynnsjikt-kromatografiske undersøkelser ble gjennomført med HPTLC-ferdigplater, silikagel 60 F 254, fra E. Merck, Darmstadt.

Blandingsforholdene for eluenter til kromatografiske undersøkelser er alltid 25 angitt i volum/volum.

### **Ketobyggestein 1:** 4-azetidin-1-yl-4-fenylsykloheksanon

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

Til en blanding av 4 N saltsyre (8,1 ml), metanol (4,9 ml) og azetidin (8,5 g, 10 ml, 149 mmol) ble først 1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-on (4,84 g, 31 mmol) og deretter kaliumcyanid (4,85 g, 74,4 mmol) tilsatt i vann (15 ml) under iskjøling. Blandingen ble omrørt i 5 d ved romtemperatur, deretter tilsatt vann (50 ml) og

ekstrahert med dietyleter (3 × 50 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

*Utbytte:* 6,77 g (98 %), olje

5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

2. trinn: 1-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dek-8-yl)azetidin

10

En 2 M løsning av fenylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (12 ml, 24 mmol) ble tilsatt dråpevis i en løsning av 8-azetidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril (2,20 g, 9,9 mmol) under argon og iskjøling i vannfritt tetrahydrofuran (25 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur natten over. Etter tilsetning av mettet ammoniumkloridløsning (5 ml) og vann (5 ml) ble fasene separert og den vandige ekstrahert med dietyleter (3 × 50 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble rensert ved flash-kromatografi (100 g, 20 × 4,0 cm) med etylacetat / sykloheksan (1:1).

15

20

*Utbytte:* 670 mg (25 %), fargeløs olje

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

25

3. trinn: 4-azetidin-1-yl-4-fenylsykloheksanon (ketobyggestein 1)

En løsning av 1-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)azetidin (370 mg, 1,3 mmol) i aceton (30 ml) ble blandet med 6 N saltsyre (2 ml) og omrørt ved romtemperatur natten over. Gjennom tilsetning av 5 N natronlut ble pH regulert til 10 og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 × 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

30

35

*Utbytte:* 274 mg (92 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* kan ikke bestemmes

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

5

**Ketobyggestein 2:** 4-pyrrolidin-4-yl-4-fenylsykloheksanon

1. trinn: 8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril

10

Til en blanding av 4N saltsyre (17 ml) og metanol (10 ml) ble pyrrolidin (22,5 ml, 0,306 mol), sykloheksan-1,4-dion-monoetylenketal (10,0 g, 0,064 mol) og kaliumcyanid (10,0 g, 0,15 mol) tilsatt under iskjøling. Blandingen ble omrørt i 74 h ved romtemperatur og deretter, etter tilsetningen av vann (80 ml), ekstrahert med dietyleter (4 × 70 ml). Etter konsentrasjonen ble resten tatt opp i diklormetan (70 ml) og tørket med magnesiumsulfat natten over. Den organiske fasen ble konsentrert og ketalet 8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril ble oppnådd som hvitt faststoff med et smeltepunkt på 65-67 °C i et utbytte på 68 % (10,2 g).

15

20

2. trinn: 4-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydroklorid

Til en 1,82M fenylmagnesiumkloridløsning i THF (70 ml, 0,127 mol) ble aminonitrilet 8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril (10,0 g, 42,6 mmol), løst i THF (90 ml), tilsatt under argon og iskjøling i løpet av 15 min og omrørt i 16 h ved romtemperatur. Til bearbeidingen av reaksjonsblandingen ble det tilsatt mettet ammoniumkloridløsning (100 ml) under iskjøling og deretter ble det ekstrahert med dietyleter (3 × 100 ml). Den organiske fasen ble frigitt med vann (70 ml) og mettet NaCl-løsning (70 ml) og konsentrert. Det ble tilbake en gul krystallmasse (11,8 g), som i tillegg til det ønskede produktet også inneholdt ketalet 8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril. Råproduktet ble løst i etylmetylketon (70 ml) og blandet med CISiMe<sub>3</sub> (8 ml, 0,063 mol) under iskjøling. Etter en reaksjonstid på 6 h kunne hydrokloridet 4-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydroklorid isoleres i et utbytte på 43 % (5,9 g) som hvitt faststoff.

25

30

35

3. trinn: 4-pyrrolidin-4-yl-4-fenylsykloheksanon (ketobyggestein 2)

Hydrokloridet 4-(8-fenyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin-hydroklorid (5,8 g, 17,9 mmol) ble løst i 7,5N saltsyre (16 ml) og omrørt i 24 h ved romtemperatur. Etter avsluttet hydrolyse ble reaksjonsblandingen ekstrahert med dietyleter (2 × 50 ml), den vandige fasen gjort basisk under iskjøling med 5N natronlut, ekstrahert med diklormetan (3 × 50 ml) og konsentrert. Ketonet 4-pyrrolidin-4-yl-4-fenylsykloheksanon kunne isoleres som gult faststoff med et smeltepunkt på 75-79 °C og et utbytte på 96 % (4,1 g).

**Ketobyggestein 3:** 4-butyl-4-pyrrolidin-1-yl-sykloheksanon

1. trinn: 1-(8-pyrrolidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)-1H-[1,2,3]triazol

Til en løsning av 1,4 dioksaspiro[4,5]dekan-8,on (3,9 g, 25 mmol) i toluen (40 ml) ble det tilsatt pyrrolidin (1,95 g, 2,29 ml, 27,5 mmol), 1,2,3-triazol (2,07 g, 30 mmol) og molekylsil 4 Å (7,14 g). Blandingen ble omrørt i 7 h ved 90 °C. Deretter ble løsningen dekantert og straks ytterligere omsatt.

2. trinn: 1-(8-butyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin

Til en 2 M løsning av n-butylmagnesiumklorid (25 ml, 50 mmol) i tetrahydrofuran ble reaksjonsløsningen av det allerede fremstilte triazolderivatet (ca. 6,9 g, 25 mmol) dryppet i toluen (38 ml) under iskjøling og argon. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over og deretter helt i mettet ammoniumkloridløsning (60 ml). Fasene ble separert og den vandige ekstrahert med dietyleter (3 × 70 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat, konsentrert i vakuum og resten (12 g) renses ved flash-kromatografi (400 g, 20 x 7,6 cm) med etylacetat / metanol (9:1).

*Utbytte:* 2,70 g (40 % via to trinn), brun olje

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

3. trinn: 4-butyl-4-pyrrolidin-1-yl-sykloheksanon (ketobyggestein 3)

En løsning av 1-(8-butyl-1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yl)pyrrolidin (2,70 g, 10,1 mmol) i aceton (100 ml) ble blandet med vann (10,0 ml) og 37 % saltsyre (14,0 ml) og omrørt ved romtemperatur natten over. Til blandingen ble det deretter langsomt dryppet 4 M natronlut inntil pH 10 ble nådd. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (4 × 40 ml), de rensede organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet (2,6 g) ble rensset ved flash-kromatografi (260 g, 30 × 5,6 cm) med etylacetat / metanol (9:1).

*Utbytte:* 1,06 g (47 %), brun olje

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 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).

**Ketobyggestein 4:** 4-benzyl-4-(4-metoksybenzylamino)sykloheksanon1. trinn: (1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-yliden)-(4-metoksybenzyl)amin

En løsning av 1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-on (4,69 g, 30 mmol) og 4-metoksybenzylamin (5,35 g, 5,06 ml, 39 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (45 ml) ble blandet med molekylsil 4 Å (6 g) og omrørt i 20 h ved romtemperatur. For analytiske formål ble en alikvot del av løsningen tatt ut og konsentrert i vakuum.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,76-1,87 (m, 2H); 1,91 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,53 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,79 (s, 3H); 4,00 (s, 4H); 4,49 (s, 2H); 6,85 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 7,21 (d, 2H, J = 8,1 Hz).

Prøven inneholder 4-metoksybenzylamin.

Reaksjonsblandingen ble filtrert, og reaksjonsløsningen anvendt i neste trinn uten ytterligere bearbeiding.

2. trinn: (8-benzyl-1,4-dioksaspiro [4,5]dec-8-yl)(4-metoksybenzyl)amin

I en varmebehandlet kolbe ble en 2 M løsning av benzylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (10 ml, 20 mmol) langsomt tilsatt dråpevis i en 0,6 M løsning av (1,4-dioksaspiro[4,5]dec-8-yliden)-(4-metoksybenzyl)amin i tetrahydrofuran (17 ml, 10 mmol) under argon og iskjøling. Blandingen ble omrørt i 20 h ved romtemperatur og deretter dryppet under isvannkjøling i 20 % ammoniumkloridløsning (20 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige ekstrahert med dietyleter (3 × 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med 2 N natronlut (20 ml) og vann (20 ml), tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet (3,7 g) ble rensert ved flash-kromatografi (370 g, 22 × 7,5 cm) med etylacetat / sykloheksan (1 : 2) med 1 % trietylamin.

*Utbytte:* 1,27 g (34 %), gulaktig olje

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,53-1,66 (m, 6H); 1,89-2,03 (m, 2H); 2,77 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,12-7,37 (m, 7H). Et utbyttbart proton ble ikke identifisert.

3. trinn: 4-benzyl-4-(4-metoksybenzylamino)sykloheksanon (ketobyggestein 4)

Til en løsning av (8-benzyl-1,4-dioksaspiro [4,5 ]dec-8-yl)(4-metoksybenzyl)amin (1,2 g, 3,3 mmol) i aceton (17 ml) ble det tilsatt 6 M saltsyre (7 ml). Reaksjonsløsningen ble omrørt i 20 h ved romtemperatur, deretter gjort basisk med 25 % kaliumkarbonatløsning (pH-9) og ekstrahert med dietyleter (3 × 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum til ca. 10 ml. Det oppståtte bunnfallet ble filtrert bort og tørket i vakuum.

*Utbytte:* 790 mg (74 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* 122-124 °C

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

**Ketobyggestein 5:** 4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)sykloheksanon

1. trinn: (1-(8-(3-fluorfenyl)-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-yl)azetidin

5 En 1 M løsning av 3-fluorfenylmagnesiumbromid i tetrahydrofuran (250 ml, 250 mmol) ble dråpevis tilsatt en løsning av 8-azetidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril (13,9 g, 62,53 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (70 ml) under argon og iskjøling og deretter omrørt ved romtemperatur i 24 h. Deretter ble mettet ammoniumkloridløsning (150 ml) tilsatt under iskjøling og kraftig omrørt i 20 min. De organiske fasene ble 10 deretter separert og den vandige fasen ekstrahert med dietyleter (3 x 50 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet ble så oppnådd i et utbytte på 18 g (99 %) som gul olje.

2. trinn: ((1-(8-(3-fluorfenyl)-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-yl)azetidin 15 hydroklorid

Det allerede oppnådde råproduktet (18 g, 61,8 mmol) ble løst i etylmetylketon (100 ml), blandet med  $\text{ClSiMe}_3$  (30 ml, 0,237 mol) under iskjøling og omrørt i åpen kolbe ved romtemperatur. Da det selv etter 24 h ikke var utfelt 20 hydroklorid, ble batchen konsentrert til tørrhet (20 g brun olje, 99 %) og uten ytterligere rensing anvendt for ketalspaltingen.

3. trinn: 4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)sykloheksanon (ketobyggestein 5)

25 En løsning av det allerede oppnådde hydrokloridet (20 g, 61 mmol) i vann (50 ml) ble blandet med kons. saltsyre (50 ml) og aceton (50 ml) og omrørt ved romtemperatur i 48 h. Gjennom etterfølgende tilsetning av 5N natronlut ble pH regulert til 11 og deretter ble den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 30 100 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet (15 g) ble rensert ved søylekromatografi [silikagel 60 (150 g); etylacetat (1000 ml)]. Det ønskede ketonet ble så oppnådd i et utbytte på 6 g (40 %).

**Ketobyggestein 6:** 4-(azetidin-1-yl)-4-(tiofen-2-yl)sykloheksanon

35

Trinn 1: 1-(8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-yl)azetidin

En katalytisk mengde jod ble tilsatt magnesium (5,1 g) i 50 ml dietyleter. Etter 10 minutter ble denne reaksjonsblandingen blandet med en løsning av 2-bromtiofen (5,7 g) i 10 ml THF. Etter start av Grignard-reaksjonen ble 2-bromtiofen (15 ml) løst i 50 ml THF, tilsatt dråpevis og etter avsluttet tilsetning omrørt i to timer ved romtemperatur.

Til denne reaksjonsblandingen ble 8-azetidin-1-yl-1,4-dioksaspiro[4,5]dekan-8-karbonitril (12 g) løst i 60 ml THF tilsatt dråpevis ved 60-70 °C under nitrogenatmosfære. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt i 1 time ved romtemperatur, og reaksjonsfremgangen oppnådd tynnsjikt-kromatografisk (50 % EtOAc/heksan).

Etter fullstendig omsetning ble reaksjonsblandingen avkjølt til 0 °C, stanset med mettet ammoniumkloridløsning (50 ml) og til slutt ekstrahert med etylacetat (2x 100 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble resten renses søylekromatografisk (silika, 5-10 % EtOAc/heksan). Det ønskede produktet ble oppnådd som brunt faststoff (10,2 g, 68 %).

Trinn 2: 4-(azetidin-1-yl)-4-(tiofen-2-yl)sykloheksanon (ketobyggestein 6)

Til en løsning av 1-(8-(tiofen-2-yl)-1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-yl)azetidin (10 g) i 100 ml metanol ble det ved 0 °C tilsatt 50 ml 6N saltsyre, og reaksjonsblandingen ble omrørt 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsforløpet ble kontrollert ved hjelp av tynnsjikt-kromatografi (75 % EtOAc/heksan).

Etter fullstendig omsetning ble metanolet avdestiller, resten blandet med vann (150 ml) og ekstrahert med etylacetat (2x 100 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble resten tatt opp i kaldt vann (150 ml), løsningen omrørt i 1 time og til slutt filtrert. Det gjenværende faststoffet ble tatt opp i etylacetat og tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble det ønskede produktet (6.5 g, 78 %) oppnådd i form av et brunt faststoff.

**Eksempel A-1**

**N-{6'-fluor-4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-azetidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylat (2:1) (en av 2 mulige diastereomerer)**

5 En løsning av 4-azetidin-1-yl-4-fenylsykloheksanon (ketobyggestein 1) (270 mg, 1,18 mmol) og 5-fluortryptofol (211 mg, 1,18 mmol) i vannfritt diklormetan (30 ml) ble ved 5-10 °C blandet med trifluormetansulfonsyre (235 mg, 138 µl, 1,57 mmol) og omrørt ved romtemperatur natten over. Etter tilsetning av 0,5 M  
 10 natronlut (10 ml) ble fasene separert og den vandige ekstrahert med diklormetan (3 × 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet (280 mg) ble rensset ved flash-kromatografi (18 g, 20 × 2,0 cm) med etylacetat/sykloheksan (1:1) og 1 % trietylamin.

15 *Utbytte:* 119 mg (29 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* 249-257 °C

*<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):* 1,63-1,78 (m, 6H); 2,12 (d, 2H, J = 12,6 Hz); 2,23-2,35 (m, 2H); 2,63 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 2,97 (t, 4H, J = 6,7 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz);  
 20 6,86 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,13 (dd, 1H, J = 10,1, 2,5 Hz); 7,26-7,45 (m, 6H); 11,01 (s, 1H).

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

En løsning av den allerede oppnådde spiroeteren (119 mg, 0,3 mmol) i varm isopropanol (60 ml) ble blandet med sitronsyre (72 mg, 0,37 mmol) i isopropanol (5 ml). Det oppståtte bunnfallet A-1 ble avfiltrert og tørket.

30

*Utbytte:* 120 mg (82 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* 189-194 °C

*<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):* 1,68-1,83 (m, 6H); 2,13-2,35 (m, 4H), 2,59-2,76 (m, 4H);  
 35 3,11 (t, 4H, J = 6,5 Hz); 3,85 (t, 2H, J = 5,3 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,5, 2,5 Hz);

7,14 (dd, 1H, J = 9,9, 2,5 Hz); 7,30-7,37 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H), 10,95 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>). 15,4; 22,1; 26,3 (2 C); 30,3 (2 C); 43,1; 46,7 (2 C); 57,0; 58,8; 71,4; 72,2; 102,4 (d, J = 24 Hz); 105,5 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 112,0 (d, J = 11 Hz); 126,7 (d, J = 10 Hz); 126,8; 127,7 (2 C); 132,4; 139,7; 141,8; 156,8 (d, J = 230 Hz); 171,4; 175,3,

### **Sammenlignende referanseeksempel RV-2**

10 **N-{6'-fluor-4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylat (2:1) (en av 2 mulige diastereomerer)**

15 En løsning av 4-pyrrolidin-4-yl-4-fenylsykloheksanon (ketobyggestein 2) (486 mg, 2 mmol) og 5-fluortryptofol (358 mg, 2 mmol) i vannfritt diklormetan (20 ml) ble ved 5-10 °C blandet med trifluormetansulfonsyre (399 mg, 232 µl, 2,66 mmol) og omrørt ved romtemperatur natten over. Etter tilsetning av 0,5 M natronlut (10 ml) ble fasene separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Råproduktet (596 mg) ble rensset ved 20 flash-kromatografi (18 g, 20 x 1,5 cm) med etylacetat / sykloheksan (1:9→2:1) og i hvert tilfelle 1 % trietylamin. Det ble oppnådd 2 fraksjoner.

#### **Fraksjon 1:**

*Utbytte:* 390 mg (48 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* > 260 °C

25

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

30

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

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

### Fraksjon 2:

*Utbytte:* 140 mg (17 %), hvitt faststoff

5 *Smeltepunkt:* 188-191 °C

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,59 (br s, 4H); 1,76-1,88 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 3H); 2,52-2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J = 18,5 Hz); 2,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 3,47 (dd, 2H, J = 13,1, 7,3 Hz); 4,58 (t, 1H, J = 5,3 Hz); 6,22 (s, 1H); 6,77-6,84 (m, 1H); 6,81 (dt, 1H, J = 8,8, 1,9 Hz); 7,12-7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 7,48 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 10,07 (s, 1H).

15  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J = 24 Hz); 107,9 (d, J = 6 Hz); 108,7 (d, J = 26 Hz); 111,4 (d, J = 10 Hz); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J = 10 Hz); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J = 231 Hz).

### Fraksjon 1 og fraksjon 2 er identiske forbindelser.

20 En løsning av den allerede oppnådde fraksjon 1 (230 mg, 0,57 mmol) i kokende isopropanol (180 ml) ble blandet med sitronsyre (138 mg, 0,71 mmol) i varm isopropanol (10 ml). Derved ble det etter få sekunder utfelt et tykt, hvitt bunnfall A-2 som ble filtrert bort etter avkjøling.

*Utbytte:* 150 mg (45 %), hvitt faststoff

25 *Smeltepunkt:* 263-270 °C

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 1,65 (br s, 4H); 1,76 (d, 2H; J = 12,5 Hz); 1,88 (t, 2H, J = 13,6 Hz); 2,24 (t, 2H, J = 12,4 Hz); 2,43 (d, 2H, J = 12,9 Hz); 2,52-2,68 (m, 8H); 2,72 (d, 2H, J = 15,3 Hz); 3,88 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,88 (dt, 1H, J = 9,4, 2,6 Hz); 7,14 (dd, 1H, J = 9,94, 2,47 Hz); 7,22-7,30 (m, 1H); 7,31-7,46 (m, 5H); 10,79 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 22,1; 29,1; 30,4; 43,0; 44,9; 57,6; 58,8; 71,6; 72,2; 102,3; 102,4 (d, J = 23 Hz); 105,6 (d, J = 5 Hz); 108,3 (d, J = 26 Hz); 111,9

(d, J = 11 Hz); 126,6; 126,8; 127,5; 132,4; 140,0; 141,7; 156,7 (d, J = 231 Hz); 171,3; 175,1,

### **Sammenlignende referanseeksempel RV-3**

5 **N-{4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksyilat (4:3)  
(mer upolar diastereomer)**

10 Ketobyggesteinen 2 (4-pyrrolidin-4-yl-4-fenylsykloheksanon) (243 mg, 1 mmol) ble sammen med tryptofol (161 mg, 1 mmol) lagt i absolutt diklormetan (50 ml). Deretter ble det tilsatt metansulfonsyre (0,13 ml, 2 mmol). Batchen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur, hvorved det ikke ble observert utfellinger. Reaksjonsblandingen ble blandet med 1N NaOH (20 ml) og omrørt i en time. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (2 x 20 ml). De organiske fasene ble kombinert, tørket og konsentrert. Derved  
15 ble den ønskede spiroeteren oppnådd som diastereoisomerblanding (303 mg, 78 %).

20 Den allerede oppnådde spiroeter-diastereoisomerblanding (303 mg, 0,78 mmol) ble utrørt i 15 min med metanol (60 ml), resten separert gjennom filtrering (248 mg) og omkrystallisert av 2-propanol (150 ml). Deretter utfelles den mer upolare spiroeteren (89 mg). Filtratet ble konsentrert og på nytt ble en diastereoisomerblanding igjen (103 mg).

25 Den allerede oppnådde rene mer upolare spiroeteren (89 mg, 0,23 mmol) ble blandet med etanol (45 ml) og oppvarmet til 60 °C. Til denne suspensjonen ble det tilsatt sitronsyre i etanol (48 mg, 0,25 mmol, 5 ml), og blandingen ble omrørt i 10 min ved 60 °C og 1 h ved romtemperatur. Det mer upolare citratet A-3 ble sugd opp og isolert som fargeløst faststoff (75 mg, 17 %) med et smeltepunkt på 259 °C.

30 **Sammenlignende referanseeksempel RV-4**

**N-{4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksyilat (1:1, mer polar diastereomer)**

5 Spiroeter-diastereoisomerblandingen (103 mg, 0,285 mmol) som ble igjen i eksempel A-3 ble løst i etanol (80 ml) ved 60 °C og blandet i varmen med sitronsyre i etanol (54 mg, 0,28 mmol, 5 ml). Det ble omrørt 1 h ved romtemperatur og det deretter utfelte mer upolare citratet (85 mg, 19 %) ble separert gjennom filtrering. Filtratet ble konsentrert til 2 ml, blandet med dietyler (40 ml), og det utfelte fargeløse faststoffet sugd opp. Det mer polare 10 citratet A-4 ble derved utvunnet i et utbytte på 16 % (73 mg) og med et smeltepunkt på 179-180 °C.

**Sammenlignende referanseeksempel RV-5**

**N-{6'-fluor-4,9'-dihydro-4-butyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-pyrrolidin, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksyilat (1:1) (en av 2 mulige diastereomerer)**

15 En løsning av 4-butyl-4-pyrrolidin-1-yl-sykloheksanon (ketobyggestein 3) (1,06 g, 4,7 mmol) og 2-(5-fluor-1*H*-3-yl)etanol (854 mg, 4,7 mmol) i vannfritt diklormetan (60 ml) ble under iskjøling og argon blandet med trifluormetansulfonsyre (949 mg, 552 µL, 6,3 mmol) og omrørt ved 20 romtemperatur en dag. Deretter ble ytterligere trifluormetansulfonsyre (300 mg, 174 µL, 2 mmol) tilsatt og omrørt ytterligere en dag ved romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen blandet med 0,5 M natronlut (48 ml) og omrørt i 20 min. Fasene ble separert, den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (2 × 20 ml), og de kombinerte organiske fasene tørket med natriumsulfat. 25 Råproduktet (1,8 g) ble rensert ved flash-kromatografi (180 g, 20 × 5,6 cm) med kloroform/metanol (95:5).

*Utbytte:* 370 mg (19 %), gulaktig faststoff (fraksjon 1)

30 Produktet forelå som hydroklorid. Formodentlig stammer hydrogenkloridet fra kloroformen anvendt til kromatografien.

<sup>1</sup>H-NMR (CDC/3): 0,97 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,35-1,41 (m, 4H); 1,46-1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H, J = 14,6 Hz), 1,89-1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H, J = 14,6, 6,0

Hz), 2,35-2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 2,78 (dt, 2H, J = 14,6, 3,5 Hz); 3,10 (dt, 2H, J = 13,0, 6,9 Hz), 3,63 (dt, 2H, J = 12,2 og 6,6 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 6,81 (dt, 1H, J = 9,2 og 2,5 Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 9,7, 2,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 8,8, 4,5 Hz); 10,36 (br s, 1H); 11,04 (s, 1H).

5

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0; 102,4 (d, J = 23 Hz); 106,1 (d, J = 4 Hz); 109,2 (d, J = 10 Hz); 112,4 (d, J = 10 Hz); 126,3 (d, J = 10 Hz); 132,4; 139,8; 157,5 (d, J = 233 Hz).

10

Dessuten ble det også oppnådd forurenset produkt (fraksjon 2, 322 mg, 17 %) og ikke omsatt keton (fraksjon 3, 227 mg, 23 %).

$^1\text{H-NMR}$ -spekteret i råproduktblandingen viste at det bare var dannet én diastereoisomer og alkenet, hvorved sistnevnte ikke ble isolert.

15

En løsning av fraksjon 1 (350 mg, 0,83 mmol) i kloroform (20 ml) ble vasket med natriumhydrogenkarbonatløsning, den organiske fasen tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

20

*Utbytte:* 204 mg (70 %), amorft, gulaktig faststoff

*Smeltepunkt:* 70 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,93 (t, 3H, J = 6,7 Hz), 1,21-1,38 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74 (d, 2H, J = 12,8 Hz); 1,74-1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H, J = 13,5, 2,9 Hz); 2,04 (dt, 2H, J = 13,2, 3,2 Hz); 2,69 (t, 4 H, J = 5,8 Hz); 2,74 (t, 2 H, J = 5,4 Hz); 3,99 (t, 2H, J = 5,4 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,1, 2,5 Hz); 7,11 (dd, 1H, J = 9,5, 2,4 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 8,7, 4,3 Hz); 7,90 (s, 1H).

25

30

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7; 72,4; 103,2 (d, J = 24 Hz); 107,1 (d, J = 5 Hz); 109,4 (d, J = 26 Hz); 111,2 (d, J = 10 Hz); 127,6 (d, J = 10 Hz); 132,0; 141,7; 157,8 (d, J = 234 Hz).

35

En løsning av det allerede oppnådde gule faststoffet (fri base av fraksjon 1) (180 mg, 0,46 mmol) i varm etanol (15 ml) ble blandet med en varm løsning av sitronsyre (90 mg, 0,46 mmol) i etanol (1,2 ml). Derved oppstod et hvitt bunnfall, som ble filtrert bort etter avkjøling.

5

*Utbytte:* 137 mg (50 %), hvitt faststoff (A-5) *smeltepunkt:* 198-199 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,92 (t, 3H, J = 6,7 Hz); 1,20-1,40 (m, 4H); 1,44-1,64 (m, 4H); 1,71 (br d, 2H, J = 12,7 Hz); 1,90 (br s, 6H); 2,12 (br t, 2H, J = 12,7 Hz); 2,57 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 2,63 (t, 2H, J = 4 Hz); 2,66 (d, 2H, J = 15,0 Hz); 3,07 (br s, 4H); 3,89 (t, 2H, J = 5,1 Hz); 6,87 (dt, 1H, J = 9,1, 2,4 Hz); 7,15 (dd, 1H, J = 9,9, 2,3 Hz); 7,37 (dd, 1H, J = 8,5, 4,4 Hz); 10,64 (s, 1H); ca. 11-12 (svært br s, 2-3H).

10

**Sammenlignende referanseeksempel RV-6:**

15

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

**Trinn 1: 4-benzyl-6'-fluor-N-(4-metoksybenzyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (en av 2 mulige diastereomerer)**

20

Til en løsning av 4-benzyl-4-(4-metoksybenzylamino)sykloheksanon (ketobyggestein 4) (760 mg, 2,35 mmol) og 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)etanol (421 mg, 2,35 mmol) i diklormetan (50 ml) ble det under is-vann-kjøling dryppet trifluormetansulfonsyre (458 mg, 266 µl, 3,05 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 20 h ved romtemperatur. Deretter ble blandingen blandet med 0,5 M natronlut (24 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den organiske fasen ble separert og den vandige ekstrahert med diklormetan (3 x 25 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med natriumkloridløsning (50 ml), tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum.

25

30

*Utbytte:* 1,07 g (94 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* 76-79 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (d, 2H,  $J = 13$  Hz); 1,71-1,95 (m, 4H), 2,07 (dt, 2H,  $J = 13,1$ , og 3,3 Hz); 2,74 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz); 2,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,99 (t, 2H,  $J = 5,34$  Hz); 6,81-6,97 (m, 3H); 7,06-7,41 (m, 10H), 7,96 (br s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22,7; 30,7 (4); 44,9; 45,5; 53,6; 54,4; 55,5; 59,9, 72,5, 103,4 (d,  $J = 24$  Hz); 107,4; 109,7 (d,  $J = 25$  Hz); 111,5 (d,  $J = 10$  Hz); 114,2 (2); 126,5; 127,7 (d,  $J = 10$  Hz); 128,4 (2); 129,3 (2); 130,7 (2); 132,3; 133,3; 137,7; 141,5; 158,1 (d,  $J = 233$  Hz); 159,1.

Til en varm løsning av den allerede fremstilte spiroeteren (120 mg, 0,25 mmol) i etanol (1 ml) ble det tilsatt en løsning av sitronsyre (96 mg, 0,5 mmol) i etanol (0,5 ml). Etter avkjølingen ble løsningen blandet med dietyleter (20 ml). Det oppståtte bunnfallet ble filtrert bort, vasket med etanol og dietyleter og tørket i vakuum.

*Utbytte:* 70 mg (41 %), hvitt faststoff

*Smeltepunkt:* 135-141 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,53-1,84 (m, 6H); 1,95-2,15 (m, 2H); 2,62 (q, 4H,  $J = 15,3$  Hz); 2,55-2,65 (m, 2H); 2,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (t, 2H,  $J = 5,3$  Hz), 3,97 (s, 2H); 6,86 (dt, 1H,  $J = 9,3, 2,5$  Hz); 6,98 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 7,20-7,37 (m, 7H); 7,48 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz); 10,66 (s, 1H).

**Trinn 2: 4-benzyl-6'-fluor-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano(3,4-b)indol]-4-amin (A-6)**

En løsning av den frie basen av 6'-fluor-4',9'-dihydro-N-(4-metoksybenzyl)-4-benzyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-amincitrat (200 mg, 0,4 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) og metanol (20 ml) ble blandet med 10 % palladium på aktivkull (40 mg) og hydrert i 7 h ved 3 bar og 40 °C. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom et foldefilter, filterresten vasket med metanol og filtratet konsentrert i vakuum. Råproduktet (186 mg) ble rensert ved flash-kromatografi (20 g, 21 × 2 cm) med metanol.

*Utbytte:* 136 mg (64 %), beige faststoff, smeltepunkt 198-205°C (nedb.)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ): 1,21-1,38 (m, 2H); 1,52-1,82 (m, 5H); 1,91-2,42 (m, 3H); 2,46-2,71 (m, 4H); 3,82 (t, 2H,  $J = 5,0$  Hz); 6,78-6,89 (m, 1H); 7,04-7,31 (m, 7H); 11,0 (s, 0,7H); 11,07 (s, 0,3H).

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

### **Eksempel A-7**

#### **4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer polar diastereomer)**

10 Ketobyggesteinen 5 (742 mg, 3 mmol) og tryptamin (481 mg, 3 mmol) ble løst i MeOH (30 ml). Den klare gule reaksjonsløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Deretter ble MeOH fjernet med rotasjonsfordamper og resten løst i 1,2-dikloretan (30 ml). Etter tilsetning av trifluoreddiksyre (3 ml, 40 mmol) ble batchen omrørt 3 h ved romtemperatur. Reaksjonsforløpet ble kontrollert ved

15 tynnsjiktskromatografi. Til bearbeidingen ble batchen blandet med 5N NaOH (50 ml) under iskjøling. Den vandige fasen ble separert og ekstrahert med diklormetan (3 × 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> og deretter konsentrert til tørrhet. Etter tilsetning av MeOH (20 ml) ble det utfelt et hvitt faststoff (630 mg), som utgjorde en blanding av de to

20 diastereoisomerene. De to diastereoisomerene kunne separeres ved søylekromatografi [silikagel 60 (20 g); MeOH (200 ml)].

Det mer polare produktet (A-7) ble oppnådd i et utbytte på 355 mg (30 %) med et smeltepunkt på 186-188 °C.

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

30 Det mer upolare produktet ble oppnådd i et utbytte på 110 mg (9 %) med et smeltepunkt på 277-281 °C.

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 15,4; 22,8; 26,3; 30,4; 31,2; 34,3; 38,5; 46,3; 51,0; 56,5; 106,4; 111,0; 112,9; 113,1; 113,3; 113,5; 117,2; 117,9; 120,0; 122,7; 127,0; 129,0; 129,1; 135,6; 141,9; 144,1; 160, 8; 163,2.

### **Eksempel A-8**

5 **4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer upolar diastereomer)**

Ved eksempel A-8 dreier det seg om den mer upolare diastereomeren som ble oppnådd i eksempel A-7.

10 **Eksempel A-9**

**4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-blindol] (en av 2 mulige diastereomerer)**

Ketobyggesteinen 5 (495 mg; 2 mmol) og tryptofol (322 mg; 2 mmol) ble løst i tørt diklormetan (20 ml). Ved en temperatur på 0 °C ble trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (465  $\mu\text{l}$ , 2,4 mmol) tilsatt. Den rødbrune suspensjonen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Reaksjonsforløpet ble kontrollert ved tynnsjikt-kromatografi. Til bearbeidingen ble batchen blandet med 5N NaOH (50 ml) under iskjøling. Den vandige fasen ble separert og ekstrahert med diklormetan (3  $\times$  30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  og deretter konsentrert. Gjennom tilsetning av MeOH (20 ml) ble det utfelt et hvitt faststoff, som inneholdt en av to mulige diastereoisomerer. Moderluten inneholdt ikke ytterligere spiroeter.

A-9 ble så oppnådd i et utbytte på 240 mg (31 %) med et smeltepunkt på 270-274 °C.

1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,64-1,78 (m, 6H), 2,09 (d,  $J = 13,81$  Hz, 2H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,66 (t,  $J = 5,40$  Hz, 2H), 2,98 (t,  $J = 6,83$  Hz, 4H), 3,87 (dd,  $J = 12,39$  Hz, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2 H), 7,42-7,50 (m, 1H), 10,88 (s, 1H)

### **Eksempel A-10**

**1-(4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-3',4'-dihydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on (mer polar diastereomer)**

5 Kanelsyreklorid (371 mg, 2,23 mmol) ble løst under argon i abs. tetrahydrofuran (30 ml) og blandet ved romtemperatur med den frie basen av det mer polare spiroaminet A-7 (290 mg, 0,744 mmol), løst i abs. tetrahydrofuran (15 ml), i løpet av 20 min. Etter en reaksjonstid på 1,5 h ble den uklare reaksjonsløsningen fortynnet med vann (10 ml), blandet med 1 N natronlut (10 ml) under iskjøling og omrørt i 2 h. Tetrahydrofuran ble fjernet i vakuum. Derved ble det utfelt et faststoffet, som ble separert ved filtrering og vasket med vann (3 × 5 ml). Det ble isolert et råprodukt (350 mg) som ble kromatografisk separert [silikagel 60 (50 g); etylacetat (600 ml)]. Det mer polare amidet A-9 ble så oppnådd i et utbytte på 192 mg (50 %) med et smeltepunkt på 120-126 °C.

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

**Eksempel A-11**

**4-(azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat (1:1) (mer upolar diastereomer)**

25 Ketonbyggestein 6 (706 mg, 3 mmol) ble lagt sammen med 5-fluortryptofol (537 mg, 3 mmol) i diklormetan (50 ml). Deretter ble det foretatt tilsetning av trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,64 ml, 3,3 mmol), løst i diklormetan (2 ml), under iskjøling. Batchen ble omrørt i 24 h ved romtemperatur. Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen blandet med vann (10 ml) og 2N NaOH (10 ml) og omrørt 20 min ved romtemperatur. For ytterligere bearbeiding av reaksjonsblandingen ble den organiske fasen separert og den gjenværende vandige fasen frigitt med diklormetan (3 x 30 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med vann (2 x 20 ml) og tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Resten (1,2 g) som ble oppnådd etter avdestillering av løsningen, ble rensset

søylekromatografisk [silikagel 60 (50 g); etylacetat (500 ml)]. Den mer upolare diastereoisomeren ble oppnådd i et utbytte på 166 mg (14 %) som lys gul olje. Den mer polare diastereoisomeren ble oppnådd i et utbytte på 10 mg (< 1 %) som gul olje.

5

Til fremstilling av citratet ble den allerede oppnådde mer upolare spiroeteren (160 mg, 0,4 mmol) løst i varm isopropanol (40 ml) og blandet med en likeledes varm, isopropanolsitronsyreløsning (80 mg, 0,4 mmol i 3 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen oppbevart 16 h i kjøleskap. Det oppståtte faststoffet ble sugd opp. Det ønskede citratet ble slik oppnådd i et utbytte på 193 mg (78 %) som hvitt faststoff (*smeltepunkt*: 174-176 °C).

10

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 14,9, 22,0, 28,5, 30,2, 38,9, 42,8, 46,5, 56,8, 58,8, 71,5, 72,3, 102,3, 102,5, 105,5, 108,2, 108,5, 111,9, 112,0, 123,8, 124,3, 126,5, 126,7, 132,4, 141,6, 145,5, 155,6, 157,9, 171,2, 174,8.

15

## **Undersøkelser om effektiviteten til forbindelsene ifølge oppfinnelsen**

### **Måling av ORL1-binding**

Sykloheksanderivatene med den generelle formelen I ble testet i et reseptorbindingsassay med  $^3\text{H}$ -nociceptin/orfanin FQ med membraner av rekombinante CHO-ORL1-celler. Dette testsystemet ble gjennomført i henhold til fremgangsmåten beskrevet av Ardati et al. (Mol Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824). Konsentrasjonen av  $^3\text{H}$ -nociceptin/orfanin FQ utgjorde i disse forsøkene 0,5 nM. Bindingsassayene ble gjennomført med 20  $\mu\text{g}$  membranprotein per 200  $\mu\text{l}$  batch i 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM  $\text{MgCl}_2$  og 1 mM EDTA. Bindingen til ORL1-reseptorene ble i hvert tilfelle bestemt ved anvendelse av 1 mg WGA-SPA beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), ved en én times inkubasjon av batchen ved RT og påfølgende måling i scintillasjonstelleren Trilux (Wallac, Finland). Affiniteten blir i tabell 1 angitt som nanomolar  $K_i$ -verdi i eller %-inhibering ved  $c=1 \mu\text{M}$ .

20

25

30

### **Måling av $\mu$ -binding**

Reseptoraffinitet til den humane  $\mu$ -opiatreseptoren ble bestemt i en homogen batch i mikrotiterplater. For dette formål ble fortynningsrekker av hvert

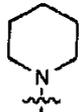
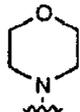
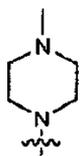
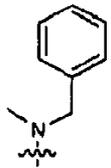
substituert spirosyklisk sykloheksanderivat som skulle testes, inkubert med et reseptormembranpreparat (15-40 µg protein per 250 µl av inkubasjonsbatchen) av CHO-K1-celler som uttrykker den humane µ-opiatreseptoren (RB-HOM-reseptormembranpreparat fra NEN, Zaventem, Belgia) i nærvær av 1 nmol/l av den radioaktive liganden [<sup>3</sup>H]-nalokson (NET719, NEN, Zaventem, Belgia) samt av 1 mg WGA-SPA-beads (Wheatgerm agglutinin SPA Beads fra Amersham/Pharmacia, Freiburg, Tyskland) i et totalt volum på 250 µl i 90 minutter ved romtemperatur. Som inkubasjonsbuffer ble det anvendt 50 mmol/l Tris-HCl supplert med 0,05 vekt-% natriumazid og 0,06 vekt-% bovint serumalbumin. For å bestemme den uspesifikke bindingen ble det i tillegg tilsatt 25 µmol/l nalokson. Etter avslutningen av den nitti minutters inkubasjonstiden ble mikrotiterplatene avsentrifugert i 20 minutter ved 1000 g og radioaktiviteten målt i en β-teller (Microbeta-Trilux fra PerkinElmer Wallac, Freiburg, Tyskland). Den prosentvise fortregningen av den radioaktive liganden fra sin binding til den humane µ-opiatreseptoren ble bestemt ved en konsentrasjon av prøvesubstansene på 1 µmol/l og angitt som prosentvis inhibering (%-inhibering) av den spesifikke bindingen. Delvis ble det beregnet IC<sub>50</sub>-inhiberingskonsentrasjoner som bevirker en 50-prosents fortregning av den radioaktive liganden, med utgangspunkt i den prosentvise fortregningen gjennom ulike konsentrasjoner av forbindelsene med den generelle formelen I som skulle testes. Gjennom omregning ved hjelp av Cheng-Prusoff-relasjonen fremkom Ki-verdier for prøvesubstansene.

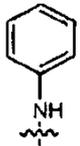
I noen tilfeller så man bort fra bestemmelsen av Ki-verdien og bestemte kun inhiberingen ved en testkonsentrasjon på 1 µM.

### Sammenlignende undersøkelser

Det ble i hvert tilfelle foretatt sammenligninger av forbindelser som oppviser samme grunnlegeme og som bare skiller seg fra hverandre ved restene R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup>. På grunn av de i WO 2004043967 beskrevne dimetyl- og monometylforbindelsenes høye affinitet til µ-opioidreseptoren og ORL1-reseptoren, angis affinitetene som Ki-verdi eller som %-inhibering ved en testkonsentrasjon på 1 µM. Denne testkonsentrasjonen er svært lav og er egnet for deteksjon av meget affine forbindelser.

1.) R<sup>3</sup> = fenyl, R<sup>8</sup> = F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

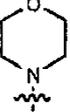
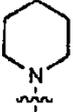
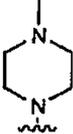
Nr.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	%-inhibering (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) middel [μM]	%-inhibering (μ) [1 μM]	KI (μ) middel [μM]
V-1		99	0,0032	86	0,0027
V-2		91	0,0112	100	0,0008
V-3		0		17	0,7367
V-4		2		8	
V-5		76		65	1,4100
A-1		91	0,0123	101	0,0019
RV-2		56	0,3833	98	0,0018
V-6		18		39	

Nr.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	%-inhibering (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) middel [μM]	%-inhibering (μ) [1 μM]	KI (μ) middel [μM]
V-7		-8	2,9000	-16	6,9433

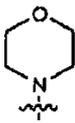
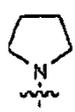
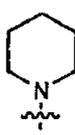
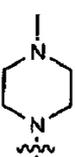
5 Begge de to forbindelsene V-1 og V-2 har en svært høy affinitet til μ-opioidet og til ORL1-reseptoren. I tilfellet med μ-opioidreseptoren ligger Ki-verdien i det lave nanomolare området, i tilfellet med ORL1-reseptor i det énsifrede i det lave tosfrede nanomolare området. Utskifting av en CH<sub>3</sub>-gruppe med en fenyl- eller benzylrest fører til forbindelser som har bare en affinitet i det mikromolare området (V-6, V-7). I tilfellet med ringslutninger mellom restene R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> til piperidin-, morfolin- eller piperazinringen, går affiniteten heller ikke tapt, men 10 synker til verdier i det mikromolare området. Bare i tilfellet med pyrrolidin og azetidin opprettholdes de nanomolare K<sub>i</sub>-verdiene for μ-opioidkomponentene. Forbindelsene har høyere metabolsk stabilitet i forhold til dimetylforbindelsene.

15 Som vist i tabellen ovenfor, har N-demetyl-metabolitten av V-1, nemlig V-2, en lignende høy aktivitet som modersubstansen V-1. Ettersom en aktiv metabolitt ved legemiddelutvikling må gjennomgå tidkrevende undersøkelser, er eliminering av en metabolitt en fordel. A-1 og RV-2 danner ikke N-demetylmetabolitter. Det ble vist at omsetningsrater av A-1 og RV-2 er redusert sammenlignet med V-1 i levermikrosomer. Overraskende nok viser A-1 og RV-2 20 nettopp i humane levermikrosomer svært lave omsetningsrater sammenlignet med i levermikrosomer i mus.

2.) R<sup>3</sup> = fenyl, R<sup>5</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

Nr.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	%-inhibering (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) middel [μM]	%-inhibering(μ) [1 μM]	Ki (μ) middel [μM]
V-8		98	0,0002	96	0,0012
V-9		5		-3	
RV-3	 (mer upolar diaestereomer)	95	0,0035	84	0,0011
RV-4	 (mer polar diaestereomer)	61	0,11	100	0,0098
V-10		-2		43	
V-11		-12		2	

- 5 Det er bare forbindelsen RV-3, hvor NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> står for pyrrolidin, som har en affinitet til μ- eller ORL1-reseptoren som er sammenlignbar med V-8. De øvrige variasjonene av R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> førte til forringede affiniteter.
- 3.) R<sup>3</sup> = n-butyl, R<sup>8</sup> = F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

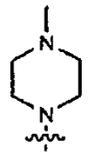
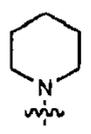
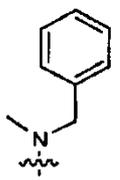
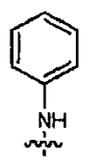
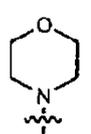
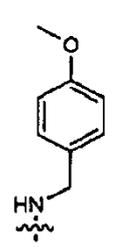
Nr.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	%-inhibering (ORL1) [1 μM] eller Ki (ORL1) middel [μM]	%-inhibering (μ) [1 μM] eller Ki (μ) middel [μM]
V-12		0,0016 μM	0,0009 μM
V-13		6	39
RV-5		47	94
V-14		9	42
V-15		8	34

Også i raden oppført under 3.) er det i tillegg til forbindelsen V-12 (NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = dimetylamin) bare forbindelsen A-5 som har en svært høy affinitet til μ-opioidreseptoren.

5

4.) R<sup>3</sup> = benzyl, R<sup>3</sup> = F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = H, X = O

Nr.	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	%-inhibering (ORL1) [1 μM]	%-inhibering (μ) [1 μM] eller KI (μ) [μM]
RV-6	NH <sub>2</sub>	27	90

V-16 1		11	38
V-17		5	39
V-18		10	26
V-19		8	-2
V-20		-3	7
V-21		49	1,2 $\mu$ M

5 I sammenligningsraden oppført under 4.) vises det at også  $R^1$  og  $R^2 = H$  sammenlignet med ulike andre substitusjonsmuligheter, fører til svært aktive forbindelser. Også for disse forbindelsene gjelder det at de har fordeler når det gjelder metabolisme.

For de følgende eksemplene ble det likeledes fastslått svært gode affiniteter til  $\mu$ - eller ORL1-reseptoren:

Nr.	Ki (ORL1) [ $\mu$ M]	Ki ( $\mu$ ) [ $\mu$ M]
A-8	0,0008	0,0009
A-9	0,0048	0,0020
A-11	0,0066	0,0048

### 5 **Sammenlignende undersøkelser vedrørende metabolsk stabilitet**

Den metabolske stabiliteten i eksempelforbindelse A-1 og referansesammenligningseksempelet RV-2 ble sammenlignet med stabiliteten til forbindelsen V-1

10 For dette formålet ble substansene inkubert in vitro med levermikrosomer (mus, menneske), og deres metabolske stabilitet ble sammenlignet.

#### **Fremgangsmåter:**

15 For mikrosominkuberingene ble stamløsninger av A-1, RV-2 og V-1 à 10 mmol/l blandet i DMSO, disse ble fortynnet med inkubasjonsbuffer til 10  $\mu$ mol/l. Inkubasjonsbufferen (100 mmol/l kaliumfosfat, pH 7,4) ble tilsatt 4 % BSA (bovint serumalbumin) for å forbedre stabiliteten av substansene i løsningen og for å forhindre ikke-spesifikke tap på grunn av adsorpsjonseffekter. Mikrosomene (mus og menneske) ble opptint først like før eksperimentet og fortynnet med inkubasjonsbuffer til 3 nmol/ml P450. Kofaktorløsningen (10 20 mmol/l NADP, 10 mmol/l glukose-6-fosfat) ble blandet i inkubasjonsbufferen og forinkubert i 5 min ved 37 °C.

25 Inkubasjonsblandingen utgjorde 250  $\mu$ l: 150  $\mu$ l inkubasjonsbuffer + 25  $\mu$ l 10  $\mu$ mol/l substratløsning + 25  $\mu$ l mikrosomfortynning (3 nmol P450/ml), den enzymatiske reaksjonen ble startet med tilsetning av 50  $\mu$ l kofaktorløsning. Inkubasjonstidene utgjorde 0,5,10 og 15 min ved 37 °C. Reaksjonene ble stanset ved å tilsette 50  $\mu$ l acetonitril.

I tillegg til de substansene som skal undersøkes, ble verapamil inkubert som positiv kontroll for å sikre den metabolske aktiviteten til de anvendte mikrosomene.

- 5 Deretter ble 50 µl av inkubasjonsblandingen gjort basisk med 25 µl ammoniakk og ekstrahert med 500 µl metyl-tert.-butyleter. Den organiske fasen ble inndampet under nitrogen og tatt opp i 400 µl 50 % acetonitril/tetrahydrofuran (:): 1, v(v) 50 % vann med 0,1 % maursyre.
- 10 Substansene ble kvantifisert ved hjelp av en sensitiv og spesifikk LC-MS/MS-fremgangsmåte. Kalibreringsprøvene (0,1-1 µmol/l) ble for de enkelte analyttene i inkubasjonsbuffer tilsatt + 4 % bovint serumalbumin og ekstrahert med inkubasjonsprøvene.

### Resultat:

- 15 Den metabolske omsetningsraten for RV-2 med mikrosomer av mus er redusert i forhold til den metabolske omsetningsraten for V-1 med 22 %; med humane mikrosomer går omsetningsraten tilbake til rundt 30 % i forhold til V-1. For A-1 med humane mikrosomer kunne ingen omsetning bestemmes, hvorved den positive kontrollen verapamil under de samme vilkårene ble omsatt tilstrekkelig.
- 20 Med mikrosomer av mus går raten av A-1 tilbake til mindre enn 10 % av omsetningsraten av V1.

Substrat [1 µmol/l]	Omsetningsrate humane mikrosomer (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]	Omsetningsrate mikrosomer av mus (300 pmol/ml) [nmol/min/nmol P450]
V1	0,0300	0,0255
RV2	0,0105	0,0200
A1	Omsetning kan ikke bestemmes	0,0009

### Konklusjon:

- 25 Hastigheten for den NADP-avhengige mikrosomale biotransformasjonen reduseres ved forbindelsene ifølge oppfinnelsen i forhold til en metylert aminogruppe. Omfanget av denne reduksjonen er artsavhengig og observeres

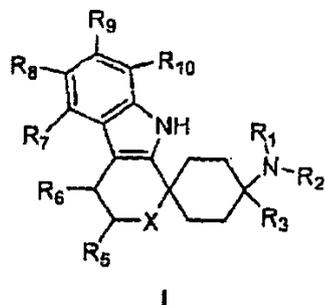
sterkere med menneskelige mikrosomer enn med mikrosomer av mus. Videre innvirker også ringstrukturen selv (firerring/femmerring) på omsetningsraten.

#### **Parenteral løsning av et spirosyklisk sykloheksanderivat**

5 38 g av et av de spiroykliske sykloheksanderivatene, her referansesammenligningseksempel RV-3, løses i 1 liter vann for injeksjonsformål ved romtemperatur, og reguleres deretter til isotone betingelser ved tilsetning av vannfri glukose for injeksjonsformål.

**Patentkrav**

1. Spirosykliske sykloheksanderivater med den generelle formelen I,



5 hvor

$R^1$  og  $R^2$  sammen danner en ring og står for  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$R^3$  står for  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert;  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; aryl eller heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl eller  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl bundet via  $\text{C}_{1-3}$ -alkylgruppe, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

10

$R^5$  står for =O; H;  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{CONR}^{13}$ ,  $\text{OR}^{13}$ ;  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

15

$R^6$  står for H; F, Cl,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ;  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl, mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl,  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl eller heteroaryl bundet via  $\text{C}_{1-3}$ -alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

20

eller  $R^5$  og  $R^6$  betyr sammen  $(\text{CH}_2)_n$  med  $n = 2, 3, 4, 5$  eller  $6$ , hvorved enkelte hydrogenatomer også kan erstattes med F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ , CN eller  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl;

25

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  uavhengig av hverandre står for

H, F, Cl, Br, I,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^{13}$ ,  $\text{SR}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ , CN,  $\text{COOR}^{13}$ ,  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ;  $\text{C}_{1-5}$ -alkyl,  $\text{C}_{3-8}$ -sykloalkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller

30

flersubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

5 hvorved R<sup>13</sup> betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

10 R<sup>14</sup> og R<sup>15</sup> uavhengig av hverandre betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; aryl-, eller heteroaryl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

15 eller R<sup>14</sup> og R<sup>15</sup> sammen danner CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> eller (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>,

hvorved R<sup>16</sup> betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert;

X står for O, S, SO, SO<sub>2</sub> eller NR<sup>17</sup>;

20 R<sup>17</sup> står for H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet; COR<sup>12</sup> eller SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,

hvorved R<sup>12</sup> betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, forgrenet eller uforgrenet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl, i hvert tilfelle mettet eller umettet, enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert;

25 aryl-, eller heteroaryl, i hvert tilfelle enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; eller aryl, C<sub>3-8</sub>-sykloalkyl eller heteroaryl bundet via C<sub>1-3</sub>-alkyl, i hvert tilfelle enkelt- eller flersubstituert eller usubstituert; OR<sup>13</sup>; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>;

30 i form av racematet; enantiomerene, diastereomerene, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer eller av en enkelt enantiomer eller diastereomer; basene og/eller saltene av fysiologisk akseptable syrer eller kationer.

2. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1,

35 hvorved "alkyl substituert" eller "sykloalkyl substituert" betyr alkyl eller sykloalkyl substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> og

"aryl substituert eller "heteroaryl substituert" betyr aryl eller heteroaryl substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

5 3. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor R<sup>3</sup> står for fenyl, benzyl eller fenetyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert i ringen; C<sub>1-5</sub>-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; C<sub>4-8</sub>-cykloalkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; pyridyl, tienyl, tiazolyl, imidazolyl, 1,2,4 triazolyl eller benzimidazolyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

10

4. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 3, hvor R<sup>3</sup> står for fenyl, usubstituert eller enkeltsubstituert med F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>; tienyl; etyl, n-propyl eller n-butyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med OCH<sub>3</sub>, OH eller OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, især med OCH<sub>3</sub>.

15

5. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor resten R<sup>5</sup> står for H, CH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ofenyl, hvorved fenylresten kan være substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, eller CH<sub>2</sub>OH.

20

6. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor R<sup>6</sup> kan bety H; metyl, etyl, CF<sub>3</sub>, benzyl eller fenyl, hvorved benzyl- eller fenylresten kan være substituert med F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> eller N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

25

7. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor R<sup>7</sup> R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> og R<sup>10</sup> uavhengig av hverandre betyr H; C<sub>1-5</sub>-alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> tienyl, pyrimidinyl, pyridyl, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> eller NO<sub>2</sub>.

30

8. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 7, hvor X står for O.

35

9. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge et av kravene 1 til 7, hvor X står for NR<sup>17</sup>.

10. Spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1 fra gruppen

N-{6'-Fluor-4',9'-dihydro-4-fenyl-spiro[sykloheksan-1,1'(3'H)-pyrano[3,4-b]indol]-4-yl}-azetidin, 2-hydroksey-1,2,3-propantrikarboksyilat (2:1)

5 4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer polar diastereomer)

4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol] (mer upolar diastereomer)

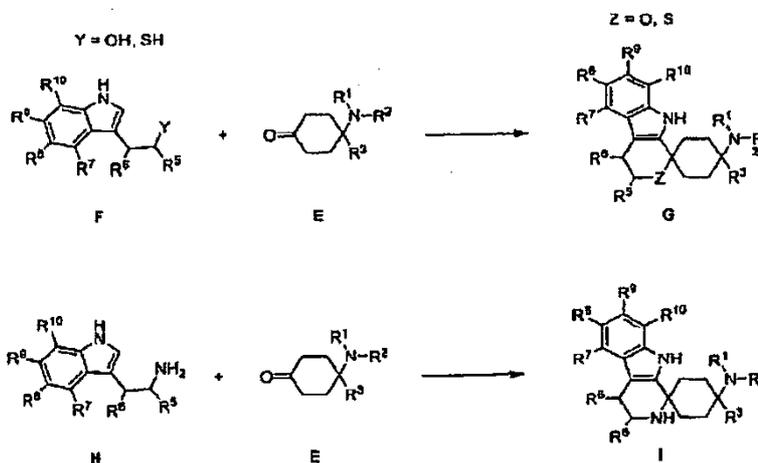
10 4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] (en av 2 mulige diastereomerer)

1-(4-(azetidin-1-yl)-4-(3-fluorfenyl)-3',4'-dihydrospiro[sykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on (mer polar diastereomer)

15 4-(azetidin-1-yl)-6'-fluor-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[sykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol] 2-hydrokseypropan-1,2,3-trikarboksyilat (1:1) (mer upolar diastereomer)

eventuelt også som blanding.

11. Fremgangsmåte for fremstilling av spiroykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e t e d u k t m e d d e n g e n e r e l l e  
20 formelen E



ved tilsetning av syre, eller dennes trimetylsilylester, eksempelvis  
25 trifluormetansulfonsyretrimetylsilylester, trifluormetansulfonsyre, eddiksyre, fosforsyre, metansulfonsyre eller trifluoreddiksyre, i et egnet løsemiddel, eksempelvis dikloretan, diklormetan, kloroform, acetonitril, dietyleter eller nitrometan, omsettes med et edukt med den generelle formelen F eller H, hvorved restene R<sup>1</sup> til R<sup>3</sup> og R<sup>5</sup> til R<sup>10</sup> har betydningene som er angitt i krav 1.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor X betyr  $\text{NR}^{17}$  og  $\text{R}^{17}$  betyr  $\text{COR}^{12}$  eller  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at et spirosyklisk sykloheksanderivat, hvori X betyr NH, under tilsetning av base, eksempelvis trietylamin, omsettes med et anhydrid eller et syreklorid, fortrinnsvis ved mikrobølgestråling.

13. Fremgangsmåte for fremstilling av spirosykliske sykloheksanderivater ifølge krav 1, hvor X betyr SO eller  $\text{SO}_2$ , k a r a k t e r i s e r t v e d

10 at et spirosyklisk sykloheksanderivat, hvori X betyr S, oksideres ved hjelp av et oksidasjonsmiddel, eksempelvis  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

14. Legemiddel inneholdende minst ett spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10, eventuelt i form av dets racemat, av de rene stereoisomerene, især enantiomerene og diastereomerene, i et vilkårlig blandingsforhold; i form av dets syrer eller dets baser eller i form av dets salter, især av de fysiologisk akseptable saltene eller saltene av fysiologisk akseptable syrer eller kationer; eller i form av dets solvater, især hydratene, samt eventuelt inneholdende egnede tilsetnings- og/eller hjelpestoffer og/eller eventuelt ytterligere virkestoffer.

15. Anvendelse av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10, eventuelt i form av dets racemat, av de rene stereoisomerene, især enantiomerene og diastereomerene, i et vilkårlig blandingsforhold; i form av dets syrer eller dets baser eller i form av dets salter, især av de fysiologisk akseptable saltene eller saltene av fysiologisk akseptable syrer eller kationer; eller i form av dets solvater, især hydratene; til fremstilling av et legemiddel til behandling av smerte, især av akutt, nevropatisk eller kronisk smerte.

16. Anvendelse av et spirosyklisk sykloheksanderivat ifølge et av kravene 1 til 10 til fremstilling av et legemiddel til behandling av angsttilstander, stress og stressrelaterte syndromer, depresjoner, epilepsi, Alzheimers sykdom, senil demens, generelle kognitive dysfunksjoner, lærings- og hukommelsesforstyrrelser (som nootropikum), abstinenssymptomer, alkohol- og/eller narkotika- og/eller medikamentmisbruk og/eller -avhengighet, seksuelle dysfunksjoner, kardiovaskulære sykdommer, hypotensjon, hypertensjon,

5 tinnitus, pruritus, migrene, nedsatt hørsel, mangel på tarmmotilitet, nedsatt næringsopptak, anoreksi, sykelig fedme, lokomotoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens eller som et muskelavslappende middel, antikonvulsivum eller anestetikum eller til ko-administrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, til diurese eller antinatriurese, anxiolyse, til modulering av motorisk aktivitet, til modulering av neurotransmitterfrigivelse og behandling av relaterte neurodegenerative sykdommer, til behandling av abstinenssymptomer og/eller for å redusere det avhengighetsskapende potensialet ved opioider.