



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2260042 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 491/147 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)

Patentstyret

- | | | |
|------|--|--|
| (21) | Oversettelse publisert | 2011.12.12 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.09.21 |
| (86) | Europeisk søknadsnr: | 09724314.1 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2009.03.25 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2010.12.15 |
| (30) | Prioritet | 2008.03.27 EP 08005808 |
| (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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR |
| (73) | Innehaver | Grünenthal GmbH, Zieglerstrasse 652078 Aachen, Tyskland |
| (72) | Oppfinner | ZEMOLKA, Saskia, Am Kupferofen 352066 Aachen, Tyskland
NOLTE, Bert, Windheckenweg 2953902 Bad Münstereifel, Tyskland
FRORMANN, Sven, Frankenberger Strasse 852066 Aachen, Tyskland
HINZE, Claudia, Wurzerstr. 753175 Bonn, Tyskland
LINZ, Klaus, Huppenbergstrasse 36B53343 Wachtberg, Tyskland
SCHRÖDER, Wolfgang, Auf der Hörn 9252074 Aachen, Tyskland
ENGLBERGER, Werner, Sonnenweg 152223 Stolberg, Tyskland
SCHICK, Hans, Parkstrasse 3613086 Berlin, Tyskland
SONNENSCHNEIDER, Helmut, Seumestrass 1410245 Berlin, Tyskland |
| (74) | Fullmektig | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|--|
| (54) | Benevnelse | Substituerte spirocykliske cykloheksanderivater |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A-2008/009416 B1, WO-A-2005/066183 B1 |

Substituerte spirocykliske cykloheksanderivater

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører substituerte spirocykliske cykloheksanderivater som oppviser en affinitet til μ -opioidreseptoren og ORL1-reseptoren, fremgangsmåter til fremstilling av disse, legemidler som inneholder disse forbindelsene og anvendelsen av disse forbindelsene til fremstilling av legemidler.

10 Spirocykliske cykloheksanderivater som oppviser en affinitet til μ -opioidreseptoren og ORL1-reseptoren, er kjent fra kjent teknikk. I denne sammenhengen kan det for eksempel vises i sin helhet til WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903 og WO2008/009416.

15 De kjente forbindelsene er imidlertid ikke tilfredsstillende i alle henseender, og det er behov for ytterligere forbindelser med tilsvarende eller bedre egenskaper.

20 Slik viser kjente forbindelser i egnede bindingsassayer iblant en viss affinitet til hERG-ione kanalen, L-type-kalsiumione kanalen (fenylalkylamin, benzotiazepin, dihydropyridin-bindingssteder) eller natriumkanalen i BTX-assayet (batrachotoksin), som hver enkelt kan tolkes som tegn på kardiovaskulære bivirkninger. Enn videre viser en rekke kjente forbindelser bare lav løselighet i vandige medier, noe som blant annet kan ha en negativ innvirkning på biotilgjengeligheten. I tillegg er den kjemiske stabiliteten ved de kjente forbindelsene ofte bare utilstrekkelig. Slik viser forbindelsene iblant ingen tilstrekkelig pH-, UV- eller oksidasjonsstabilitet, noe som blant annet kan innvirke negativt på lagerstabiliteten og også på den orale biotilgjengeligheten. Enn videre oppviser de kjente forbindelsene til dels en ugunstig PK/PD (farmakokinetikk/farmakodynamikk)-profil, noe som for eksempel viser seg i en for lang virketid.

30 Også den metabolske stabiliteten ved de kjente forbindelsene synes å ha behov for forbedring. En forbedret metabolsk stabilitet kan indikere en økt biotilgjengelighet. Også en svak eller ikke-eksisterende interaksjon med transporter molekyler, som er delaktig i opptak og utskillelse av legemidler, er å anse som en indikasjon på forbedret biotilgjengelighet og i alle tilfeller små legemiddelinteraksjoner. Enn videre skal også interaksjonene med enzymer som er delaktig ved nedbryting og utskillelse av legemidler være så liten som mulig, siden slike testre-

35

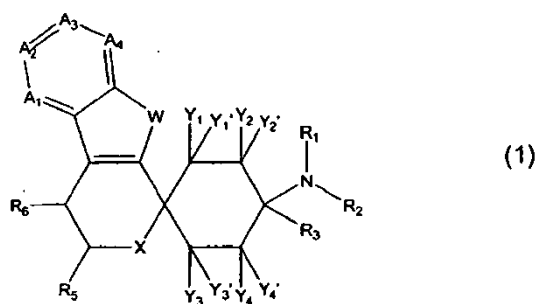
sultater likeledes tyder på at kun svært små eller ingen legemiddelinteraksjoner er å forvente.

Oppfinnelsens formål er å tilveiebringe forbindelser som er egnet til farmasøytiske formål og som oppviser fordeler sammenlignet med forbindelser med kjent teknikk.

Denne oppgaven er løst gjennom innholdet i patentkravene.

Det ble overraskende funnet at det kan fremstilles substituerte spirocykliske cykloheksanderivater som oppviser en affinitet til μ -opioidreseptoren og ORL1-reseptoren.

Oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1),



hvor

A_1 står for $-N=$ eller $-CR_7=$,

A_2 står for $-N=$ eller $-CR_8=$,

A_3 står for $-N=$ eller $-CR_9=$,

A_4 står for $-N=$ eller $-CR_{10}=$;

under den forutsetning at høyst to av restene A_1 , A_2 , A_3 og A_4 , fortrinnsvis 0, 1 eller 2 av restene A_1 , A_2 , A_3 og A_4 , står for $-N=$;

W står for $-NR_4-$, $-O-$ eller $-S-$, fortrinnsvis for $-NR_4-$ eller $-O-$;

X står for $-NR_{17}-$, $-O-$, $-S(=O)_{0-2}-$ eller $-CR_{18}R_{19}-$, fortrinnsvis for $-NR_{17}-$ eller $-O-$;

Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' er, hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-$

- $N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)-NHR_0$, $-NHC(=O)-N(R_0)_2$; fortrinnsvis er, hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{1-8}$ -alifat- NHC_{1-8} -alifat, $-C_{1-8}$ -alifat- $N(C_{1-8}$ -alifat) $_2$, $-S-C_{1-8}$ -alifat, $-S$ -aryl, $-aryl$, $-C_{1-8}$ -alifat-aryl; eller Y_1 og Y_1' , eller Y_2 og Y_2' , eller Y_3 og Y_3' , eller Y_4 og Y_4' samlet står for $=O$;
- 5 under den forutsetning at minst en av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' , fortrinnsvis en eller to av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' , ikke står for $-H$;
- R_0 i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{3-12}$ -cykloalifat, $-aryl$, $-heteroaryl$, $-C_{1-8}$ -alifat- C_{3-12} -cykloalifat, $-C_{1-8}$ -alifat-aryl, $-C_{1-8}$ -alifat-heteroaryl, $-C_{3-8}$ -cykloalifat- C_{1-8} -alifat, $-C_{3-8}$ -cykloalifat-aryl eller $-C_{3-8}$ -cykloalifat-heteroaryl;
- 10 R_1 og R_2 , står uavhengig av hverandre for $-H$ eller $-R_0$; eller R_1 og R_2 sammen står for $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ eller $-(CH_2)_{3-6}-$;
- R_3 står for $-R_0$;
- 15 R_4 står for $-H$, $-R_0$, $-COR_{12}$ eller $-S(=O)_2R_{12}$;
- R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{18} og R_{19} står hver enkelt uavhengig av hverandre for $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-SO_2R_{13}$, $-S(=O)_2OR_{13}$, $-CN$, $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}$, $-NR_{14}R_{15}$, $=O$ eller $-R_0$; eller R_5 og R_6 samlet står for $-(CH_2)_{2-6}-$, hvorved enkelte hydrogenatomer også kan erstattes av $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_{13}$,
- 20 $-CN$ eller $-C_{1-6}$ -alifat;
- R_{11} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-H$, $-R_0$ eller $-C(=O)R_0$;
- R_{12} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-H$, $-R_0$, $-OR_{13}$, eller $-NR_{14}R_{15}$;
- R_{13} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-H$ eller R_0 ;
- R_{14} og R_{15} står uavhengig av hverandre for $-H$ eller R_0 ; eller R_{14} og R_{15} sammen
- 25 står for $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{16}CH_2CH_2-$ eller $-(CH_2)_{3-6}-$;
- R_{16} står for $-H$ eller $-C_{1-6}$ -alifat;
- R_{17} står for $-H$, $-R_0$, $-COR_{12}$ eller $-S(=O)_2R_{12}$;
- hvorved
- "alifat" i hvert tilfelle er en forgrenet eller uforgrenet, mettet eller en en- eller
- 30 flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alifatisk hydrokarbon-rest;
- "cykloalifat" i hvert tilfelle er en mettet eller en en- eller flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alicyklisk, mono- eller multicyklisk hydrokarbon-rest, hvis antall karbonringatomer fortrinnsvis ligger i det angitte området (det
- 35 vil si at " C_{3-8} -"cykloalifat oppviser fortrinnsvis 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonringatomer);

hvorved det med hensyn til "alifat" og "cykloalifat" ved "enkelt- eller flersubstituert" skal forstås enkelt- eller flersubstitusjon av en eller flere hydrogenatomer, for eksempel den enkle, doble, tredoble eller fullstendige substitusjonen, gjennom substituenten som er valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

"aryl" i hvert tilfelle står for et karbocyklisk ringsystem med minst en aromatisk ring, men uten heteroatomer i denne ringen, hvorved arylrestene ev. kan være kondensert med ytterligere mettede, (delvis) umettede eller aromatiske ringsystemer og hver arylrest kan foreligge usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, hvorved arylsubstituentene kan være de samme eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av arylet;

"heteroaryl" står for en 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk aromatisk rest som inneholder 1, 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer, hvorved heteroatomene er lik eller ulik nitrogen, oksygen eller svovel, og heterocyklusen kan være usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; hvorved substituentene i tilfelle substitusjon i heterocyklusen kan være de samme eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av heteroarylet; og hvorved heterocyklusen også kan være del av et bi- eller polycyklisk system;

hvorved det med hensyn til "aryl" og "heteroaryl" ved "enkelt- eller flersubstituert" skal forstås enkelt- eller flersubstitusjon av en eller flere hydrogenatomer i ringsystemet gjennom substituenten valgt fra gruppen bestående av -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

hvorved ev. eksisterende N-ringatomer i hvert tilfelle kan være oksidert (N-oksidi);

i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding av dette, de frie forbindelsene og/eller deres fysiologisk akseptable salter og/eller solvater.

Ved sammenfatningen av ulike rester, eksempelvis R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} samt sammenfatningen av deres substituent, som for eksempel $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-SO_2R_{13}$ eller $-COOR_{13}$, kan en substituent, for eksempel R_{13} , for to eller flere rester, eksempelvis R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} , anta ulike betydninger innenfor en substans.

De oppfinneriske forbindelsene viser god binding til ORL1-reseptoren og μ -opioidreseptoren.

I en foretrukket utførelsesform oppviser de oppfinneriske forbindelsene et forhold for ORL1/ μ -affinitet på minst 0,1. ORL1/ μ -forholdet er definert som $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. Spesielt foretrukket utgjør ORL1/ μ -forholdet minst 0,2 eller minst 0,5, foretrukket minst 1,0 eller minst 2,0, enda mer foretrukket minst 3,0 eller minst 4,0, mest foretrukket minst 5,0 eller minst 7,5 og især minst 10 eller minst 15. I en foretrukket utførelsesform ligger ORL1/ μ -forholdet i området fra 0,1 til 30, foretrukket 0,1 til 25.

I en annen foretrukket utførelsesform oppviser de oppfinneriske forbindelsene et forhold ORL1/ μ -affinitet på mer enn 30, foretrukket minst 50, enda mer foretrukket minst 100, mest foretrukket minst 200 og især minst 300.

De oppfinneriske forbindelsene oppviser fortrinnsvis en K_i -verdi på μ -opioidreseptoren på høyst 500 nM, foretrukket høyst 100 nM, enda mer foretrukket 50 nM, mest foretrukket høyst 10 nM og især høyst 1,0 nM.

Metoder for å bestemme K_i -verdien på μ -opioidreseptoren er kjent for fagmannen. Foretrukket skjer bestemmelsen som beskrevet i sammenheng med eksemplene.

De oppfinneriske forbindelsene oppviser fortrinnsvis en K_i -verdi på ORL1-reseptoren på høyst 500 nM, foretrukket høyst 100 nM, enda mer foretrukket 50 nM, mest foretrukket høyst 10 nM og især høyst 1,0 nM.

Metoder for å bestemme K_i -verdien på ORL1-reseptoren er kjent for fagmannen. Foretrukket skjer bestemmelsen som beskrevet i sammenheng med eksemplene.

Overraskende nok har det vist seg at forbindelser med affinitet til ORL1- og μ -opioidreseptor, hvor det definerte forholdet for ORL1 til μ definert gjennom $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ ligger i området fra 0,1 til 30, fortrinnsvis fra 0,1 til 25, oppviser en farmakologisk profil som sammenlignet med den andre opioidreseptorlignanden oppviser tydelige fordeler:

5

1. De oppfinneriske forbindelsene viser en effekt i akutt-smertemodeller som iblant kan sammenlignes med den vanlige trinn-3 opioiden. Samtidig utmerker de seg imidlertid med en betydelig bedre toleranse i forhold til klassiske μ -opioider.

10

2. I motsetning til vanlige trinn-3-opioider viser de oppfinneriske forbindelsene en betydelig høyere effekt i mono- og polynevropatismertemodeller, noe som skyldes en synergisme av ORL1- og μ -opioidkomponenter.

3. I motsetning til vanlige trinn-3-opioider viser de oppfinneriske forbindelsene en vidtgående, fortrinnsvis en fullstendig atskillelse av antiallodynisk og antihyperalgetisk effekt og antinociceptiv effekt hos nevropatiske dyr.

15

4. I motsetning til vanlige trinn-3-opioider viser de oppfinneriske forbindelsene i dyremodeller for kronisk betennelsessmerte (inkludert karragenan- eller CFA-indusert hyperalgesi, visceral betennelsessmerte) en tydelig forhøyet effekt overfor akutte smerter.

20

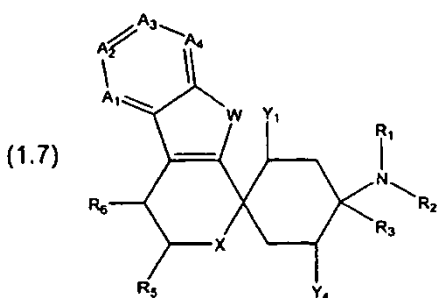
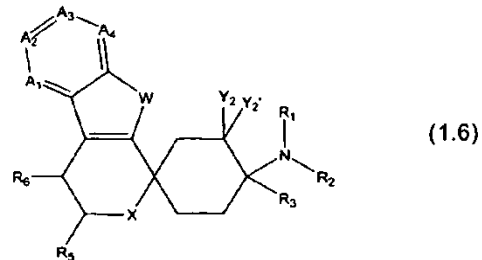
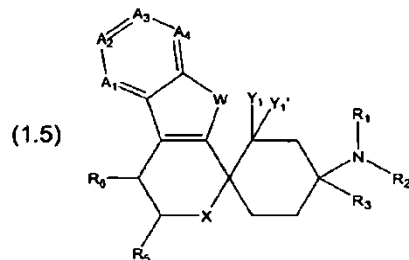
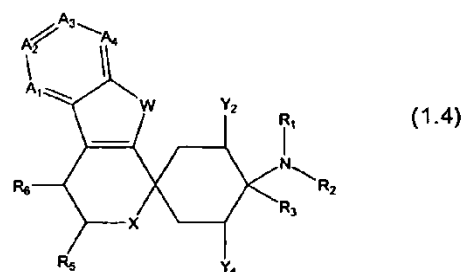
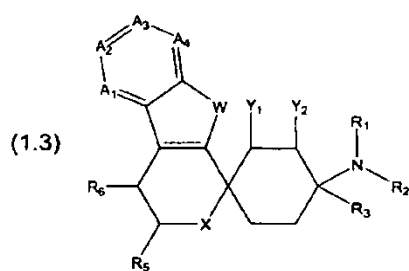
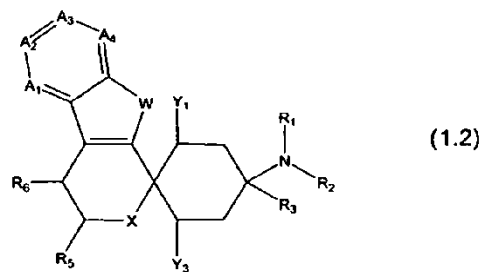
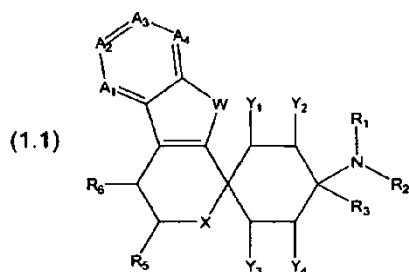
5. I motsetning til til vanlige trinn-3-opioider er μ -opoidtypiske bivirkninger (blant annet respirasjonsdepresjon, opioidindusert hyperalgesi, fysisk avhengighet/abstinens, psykisk avhengighet/vanedannelse) i de oppfinneriske forbindelsene i det terapeutisk virksomme doseringsintervallet redusert betraktelig, eller fortrinnsvis ikke observert.

25

På grunn av de reduserte μ -opioide bivirkningene på den ene side og den økte effektiviteten ved kroniske, fortrinnsvis nevropatiske smerter på den annen side utmerker de blandede ORL1/ μ -agonistene seg dermed ved tydelig forstørrede sikkerhetsavstander i forhold til rene μ -opioider. Dette resulterer i et betydelig forstørret "terapeutisk vindu" ved behandling av smertetilstander, fortrinnsvis kroniske smerter, enda mer foretrukket nevropatiske smerter.

30

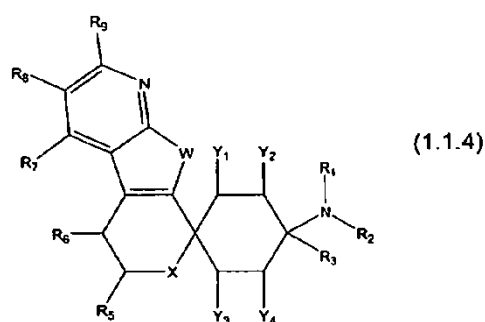
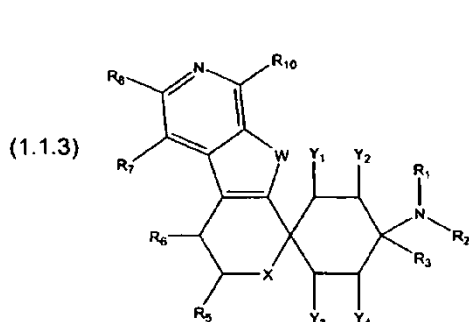
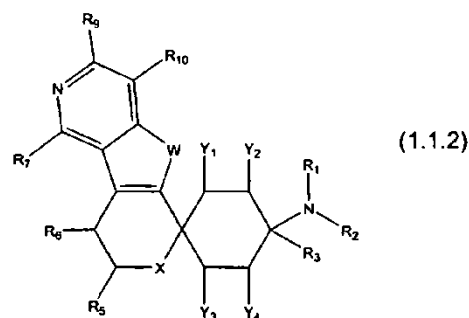
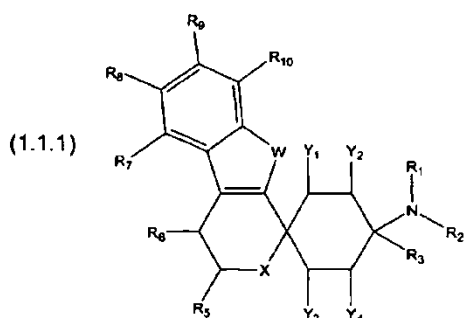
Foretrukne utførelsesformer av de oppfinneriske forbindelsene med den generelle formelen (1) har den generelle formelen (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) eller (1.7):



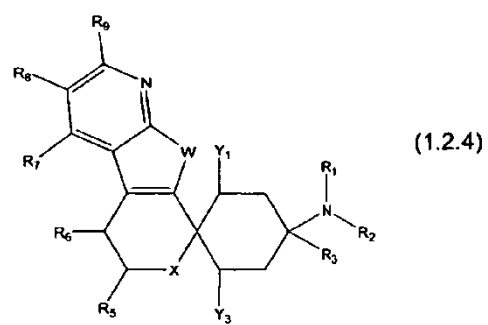
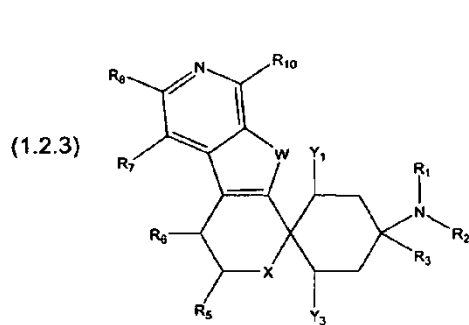
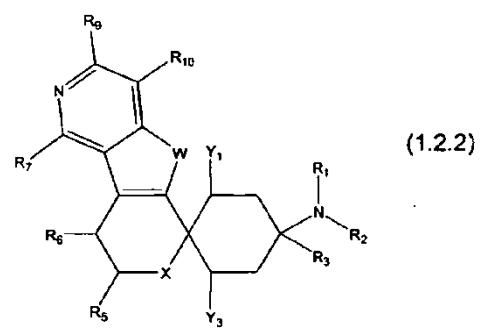
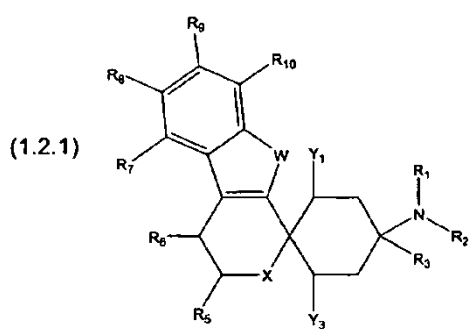
ved hvilke i hvert tilfelle noen av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' i hvert tilfelle betyr -H og bare de restene som ev. er ulik -H (men også kan være -H), er avbildet.

I en foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) eller (1.7) er A_1 , A_2 , A_3 og A_4 ulik -N=. I en annen foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) eller (1.7) er tre av restene A_1 , A_2 , A_3 og A_4 ulik -N= og den øvrige rest er lik -N=. Fortrinnsvis er A_1 , A_2 og A_3 ulik -N=; eller A_1 , A_2 og A_4 er ulik -N=; eller A_1 , A_3 og A_4 er ulik -N=; eller A_2 , A_3 og A_4 er ulik -N=. I en annen foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene (1), (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) eller (1.7) er to av restene A_1 , A_2 , A_3 og A_4 ulik -N= og de to andre restene er -N=. Fortrinnsvis er A_1 og A_2 -N= og A_3 og A_4 er ulik -N=; eller A_2 og A_3 er -N= og A_1 og A_4 er ulik -N=; eller A_3 og A_4 er -N= og A_1 og A_2 er ulik -N=; eller A_1 og A_3 er -N= og A_2 og A_4 er ulik -N=; eller A_1 og A_4 er -N= og A_2 og A_3 er ulik -N=; eller A_2 og A_4 er -N= og A_1 og A_3 er ulik -N=.

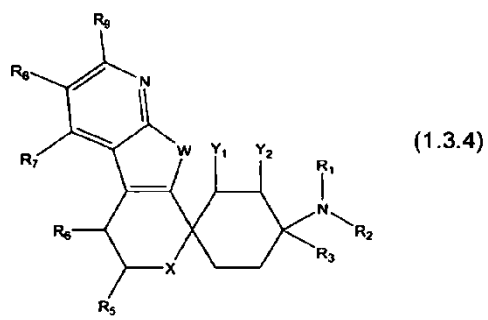
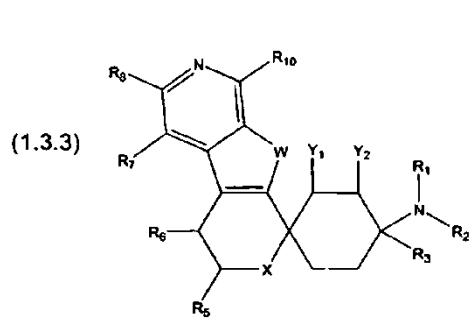
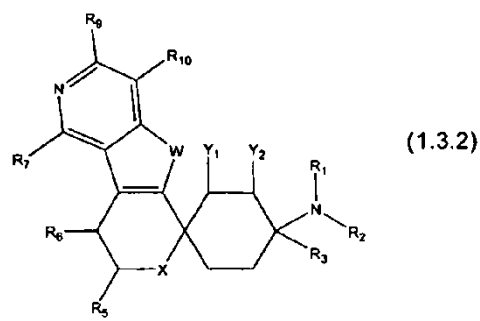
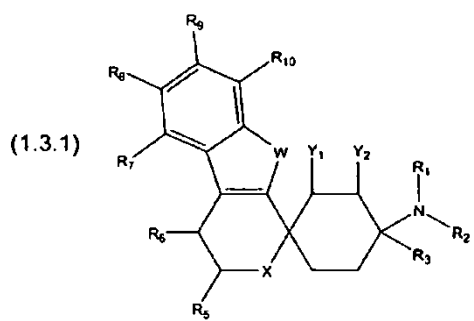
En foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.1.1), (1.1.2), (1.1.3) eller (1.1.4)



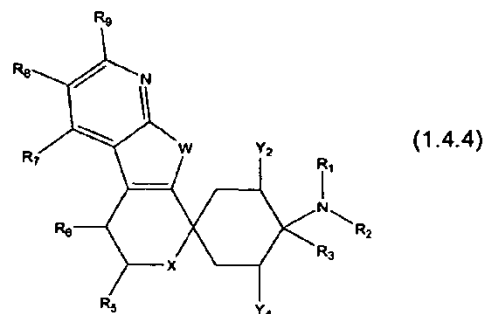
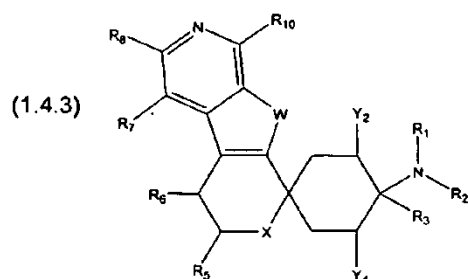
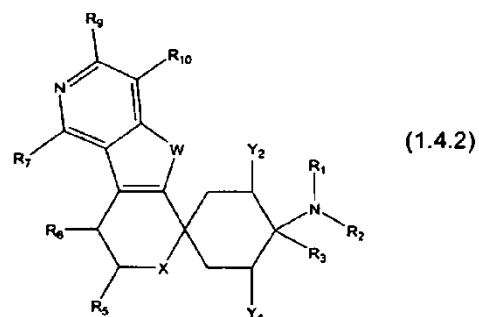
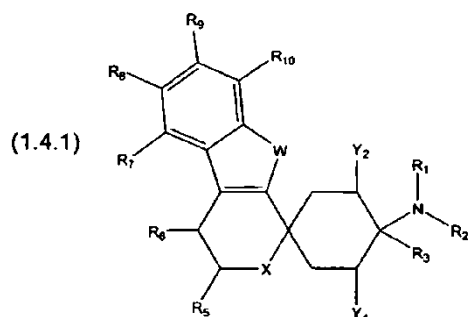
En annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.2.1), (1.2.2), (1.2.3) eller (1.2.4)



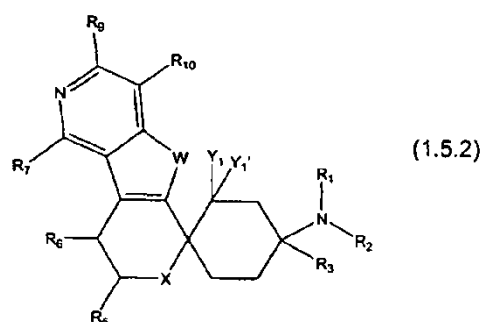
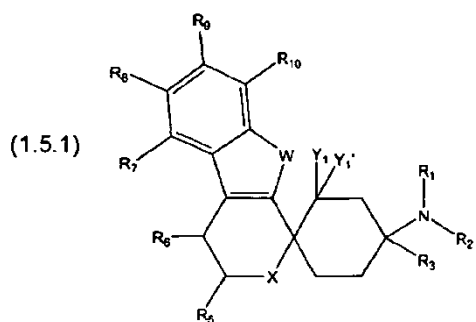
En annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3) eller (1.3.4)

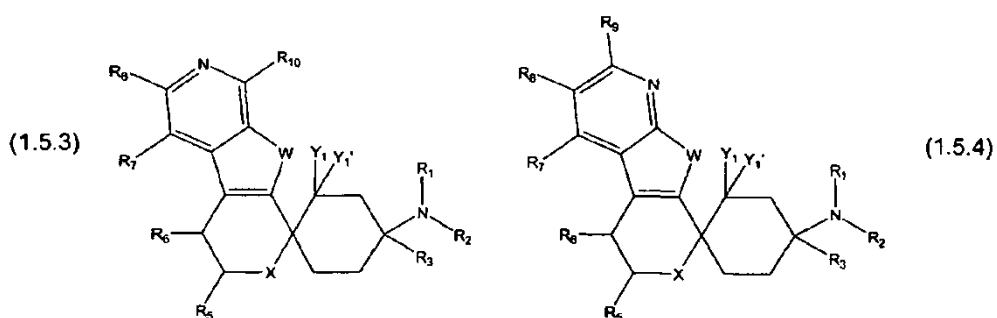


En ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.4.1), (1.4.2), (1.4.3) eller (1.4.4)

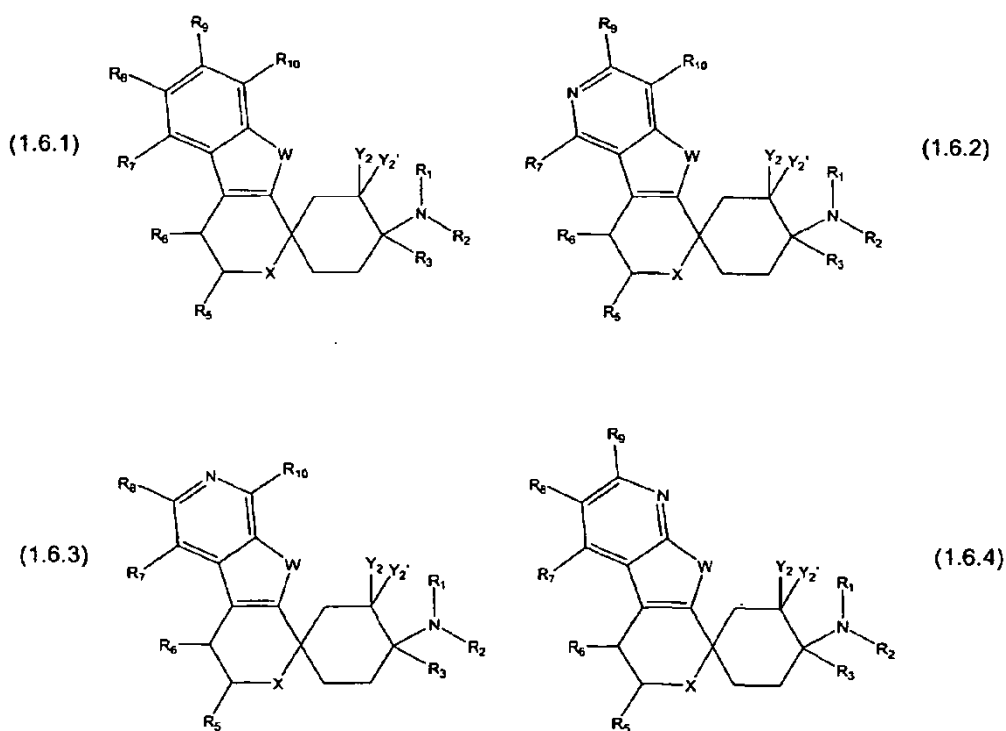


En ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.5.1), (1.5.2), (1.5.3) eller (1.5.4)



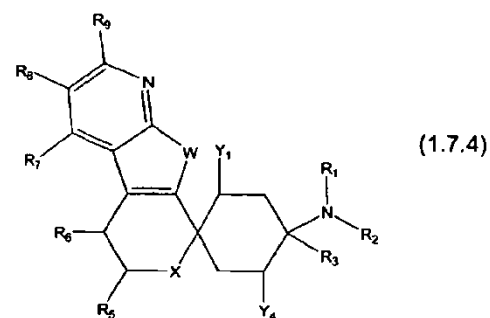
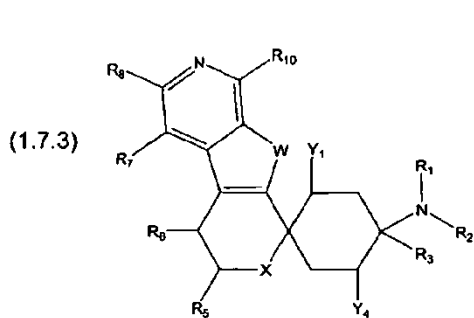
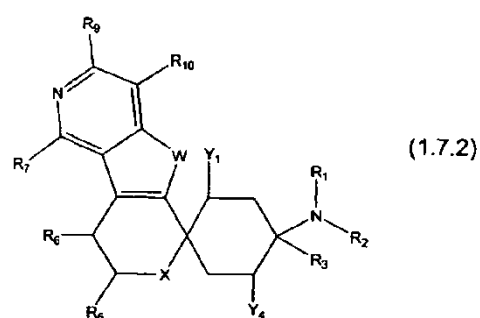
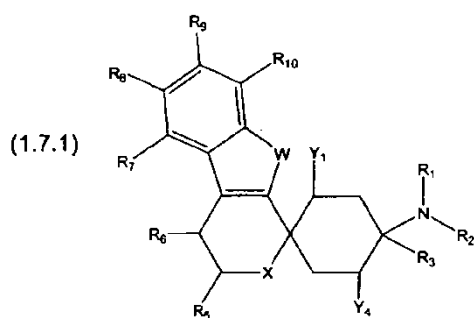


5 En ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.6.1), (1.6.2), (1.6.3) eller (1.6.4)



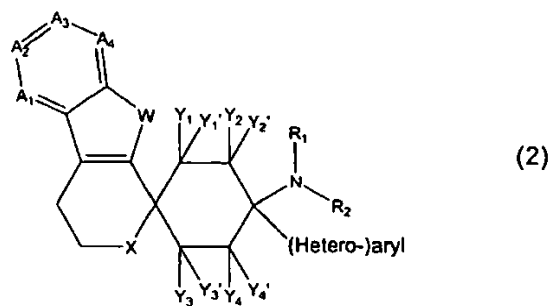
En ytterligere foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen vedrører forbindelser med den generelle formelen (1.7.1), (1.7.2), (1.7.3) eller (1.7.4)

12



5

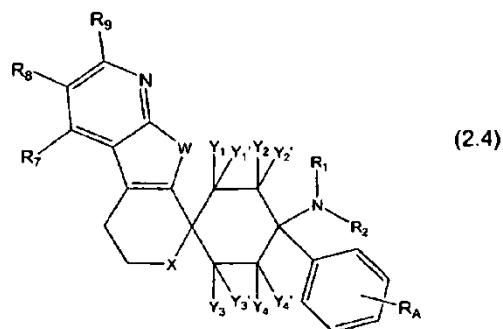
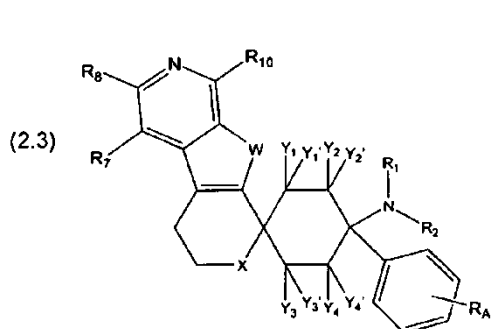
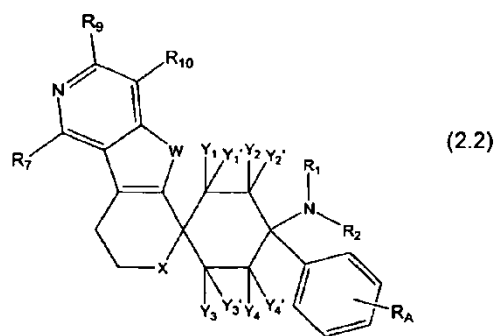
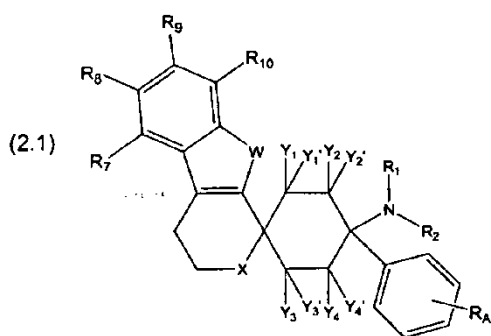
Ytterligere foretrukne utførelsesformer av de oppfinneriske forbindelsene med den generelle formelen (1) har den generelle formelen (2):



hvor (hetero-)aryl står for -aryl eller -heteroaryl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

10

Foretrukne utførelsesformer av forbindelsene med den generelle formelen (2) har den generelle formelen (2.1), (2.2), (2.3) eller (2.4):



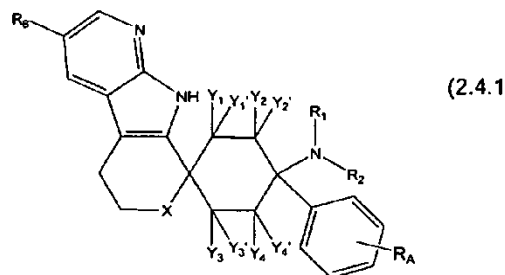
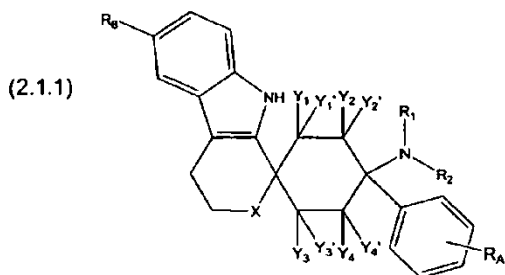
hvor R_A står for -H, -F, -Cl, -CN eller -CH₃, foretrukket for -H.

5

Ved forbindelsene med de generelle formlene (2), (2.1), (2.2), (2.3) og (2.4) er W foretrukket -NH-.

10

Spesielt foretrukne utførelsesformer av forbindelsene med den generelle formelen (2.1) har den generelle formelen (2.1.1) og spesielt foretrukne utførelsesformer av forbindelsene med den generelle formelen (2.4) har den generelle formelen (2.4.1):



15

Spesielt foretrukket er forbindelsene med den generelle formelen (2.1.1) eller (2.1.4), hvor X står for -O- eller -NR₁₇-, foretrukket for -O- eller -NH-;

R_0 står, hver enkelt uavhengig for $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{3-12}$ -cykloalifat, -aryl, -heteroaryl, $-C_{1-8}$ -alifat- $-C_{3-12}$ -cykloalifat, $-C_{1-8}$ -alifat-aryl, $-C_{1-8}$ -alifat-heteroaryl, $-C_{3-8}$ -cykloalifat- $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{3-8}$ -cykloalifat-aryl eller $-C_{3-8}$ -cykloalifat-heteroaryl;

R_1 står for $-CH_3$;

5 R_2 står for $-H$ eller $-CH_3$;

R_8 står for $-H$ eller $-F$;

R_{12} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-H$, $-R_0$, $-OR_{13}$, eller $-NR_{14}R_{15}$;

R_{13} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-H$ eller R_0 ;

10 R_{14} og R_{15} står uavhengig av hverandre for $-H$ eller R_0 ; eller R_{14} og R_{15} sammen står for $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{16}CH_2CH_2-$ eller $-(CH_2)_{3-6}-$;

R_{16} står for $-H$ eller $-C_{1-6}$ -alifat;

R_{17} står for $-H$, $-R_0$, $-COR_{12}$ eller $-S(=O)_2R_{12}$; og

15 $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ og Y_4' er, hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$, $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{1-8}$ -alifat- NHC_{1-8} -alifat, $-C_{1-8}$ -alifat- $N(C_{1-8}$ -alifat) $_2$, $-S-C_{1-8}$ -alifat, $-S$ -aryl, -aryl og $-C_{1-8}$ -alifat-aryl; med stipulasjonen at minst en av restene $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ og Y_4' er ulik $-H$; og R_A står for $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CN$ eller $-CH_3$.

20 I en foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene er W $-NR_4-$ og X er $-NR_{17}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_{1-2}-$ (det vil si at $-S(=O)-$ eller $-S(=O)_2-$), eller $-CR_{18}R_{19}-$.

I en annen foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene er W $-O-$ og X er $-NR_{17}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_{1-2}-$, eller $-CR_{18}R_{19}-$.

25

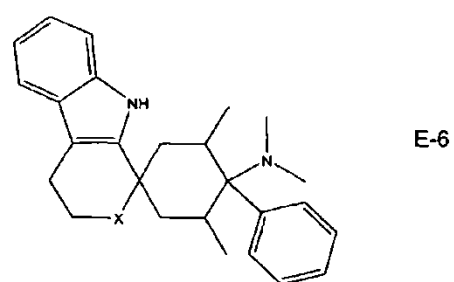
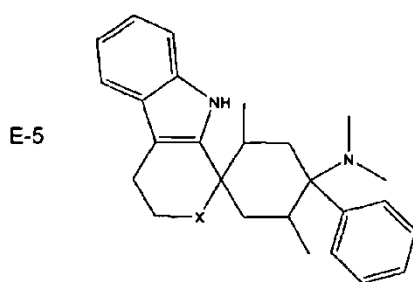
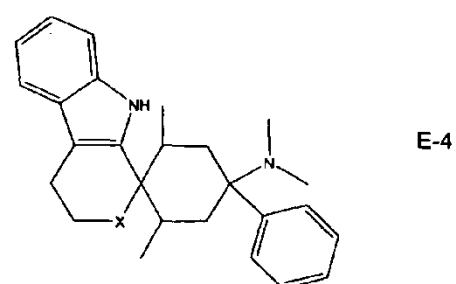
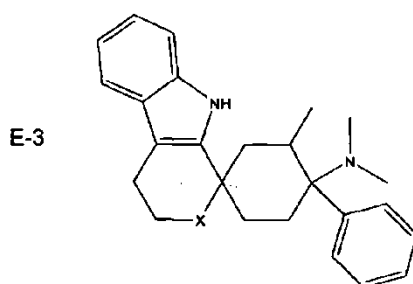
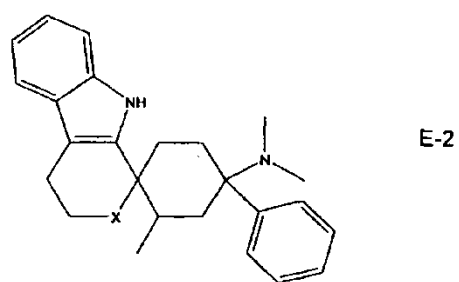
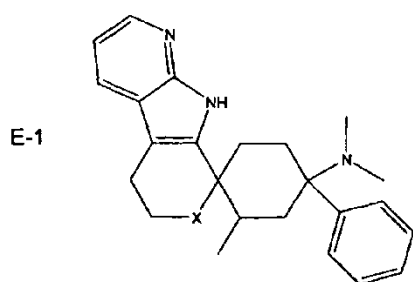
I en annen foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene er W $-S-$ og X er $-NR_{17}-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_{1-2}-$, eller $-CR_{18}R_{19}-$.

30 Foretrukket er $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ og Y_4' , hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$ -alifat, $-NH-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-NH-C_{1-6}$ -alifat- OH , $-N(C_{1-6}$ -alifat) $_2$, $-N(C_{3-8}$ -cykloalifat) $_2$, $-N(C_{1-6}$ -alifat- OH) $_2$, $-NO_2$, $-NH-C_{1-6}$ -alifat- $-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-NH-C_{1-6}$ -alifat-aryl, $-NH-C_{1-6}$ -alifat-heteroaryl, $-NH$ -aryl, $-NH$ -heteroaryl, $-SH$, $-S-C_{1-6}$ -alifat, $-S-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-S-C_{1-6}$ -alifat- $-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-S-C_{1-6}$ -alifat-aryl, $-S-C_{1-6}$ -alifat-heteroaryl, $-S$ -aryl, $-S$ -heteroaryl, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ -alifat, $-O-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-O-C_{1-6}$ -alifat- OH , $-O-C_{1-6}$ -alifat- $-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-O-C_{1-6}$ -alifat-aryl, $-O-C_{1-6}$ -alifat-

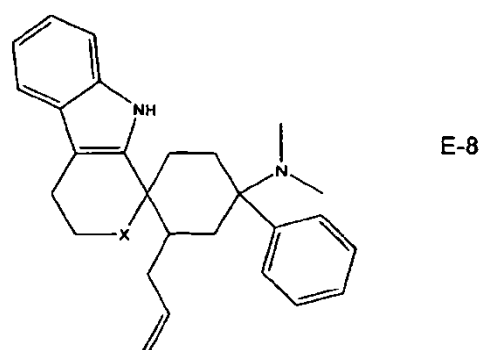
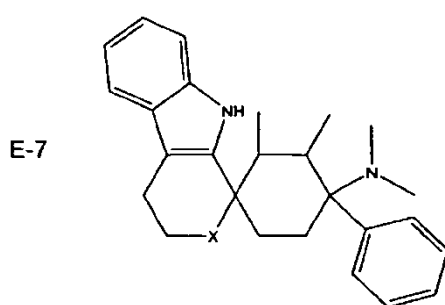
35

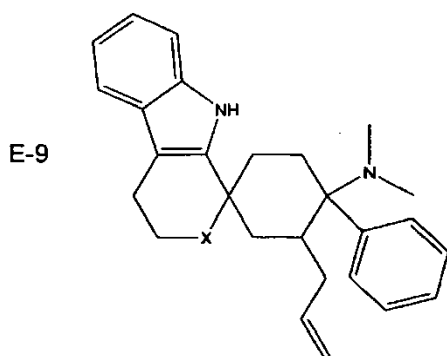
- heretoaryl, -O-aryl, -O-heteroaryl, -O-C(=O)C₁₋₆-alifat, -O-C(=O)C₃₋₈-cykloalifat, -O-C(=O)C₁₋₆-alifat-OH, -O-C(=O)C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -O-C(=O)C₁₋₆-alifat-aryl, -O-C(=O)C₁₋₆-alifat-heretoaryl, -O-C(=O)aryl, -O-C(=O)heteroaryl, -C₁₋₆-alifat, -C₁₋₈-alifat-NHC₁₋₈-alifat, -C₁₋₈-alifat-N(C₁₋₈-alifat)₂, -C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-aryl, -C₁₋₆-alifat-heteroaryl, -aryl, -heteroaryl, -C(=O)C₁₋₆-alifat, -C(=O)C₃₋₈-cykloalifat, -C(=O)C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -C(=O)C₁₋₆-alifat-aryl, -C(=O)C₁₋₆-alifat-heteroaryl, -C(=O)aryl, -C(=O)heteroaryl, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₆-alifat, -CO₂-C₃₋₈-cykloalifat, -CO₂-C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -CO₂-C₁₋₆-alifat-aryl, -CO₂-C₁₋₆-alifat-heteroaryl, -CO₂-aryl, -CO₂-heteroaryl; eller Y₁ og Y₁', eller Y₂ og Y₂', eller Y₃ og Y₃', eller Y₄ og Y₄' står samlet for =O; med stipulasjonen at minst en av restene Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ og Y₄' ikke står for -H.
- Foretrukket er Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ og Y₄', hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁₋₆-alifat, -C₁₋₆-alifat-NHC₁₋₆-alifat, -C₁₋₆-alifat-N(C₁₋₈-alifat)₂, -C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-aryl, -C₁₋₆-alifat-heteroaryl, -S-C₁₋₈-alifat, -S-aryl, -aryl eller -heteroaryl.
- Spesielt foretrukket er Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ og Y₄', hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av -H, -F, -Cl, -C₁₋₆-alkyl, -C₂₋₆-alkenyl, -C₁₋₆-alkyl-NH-C₁₋₆-alkyl, -C₁₋₆-alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₂, -aryl, -C₁₋₆-alkyl-aryl, -S-C₁₋₆-alkyl og -S-aryl.
- I en spesielt foretrukket utførelsesform står en av restene for Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ og Y₄', fortrinnsvis Y₁, Y₁', Y₃ eller Y₃', eller to av restene står for Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ og Y₄' i hvert tilfelle for -C₁₋₆-alifat, fortrinnsvis for -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃ eller -CH₂CH=CH₂, og de øvrige restene står for -H.
- Foretrukne representanter er forbindelsene E-1 til E-9 hvor X i hvert tilfelle er -O- eller -NH-:

16



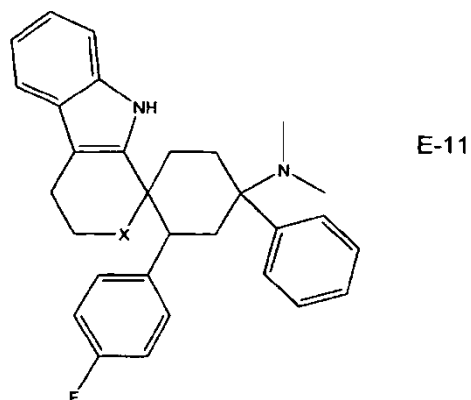
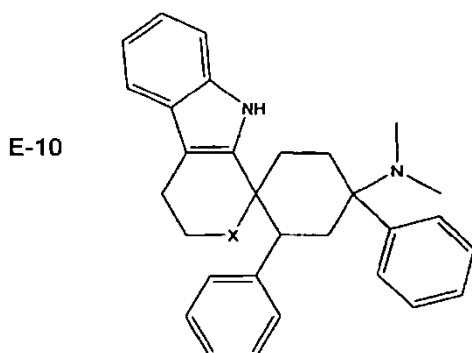
5



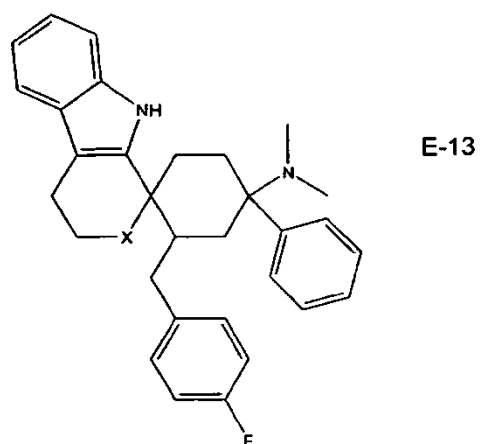
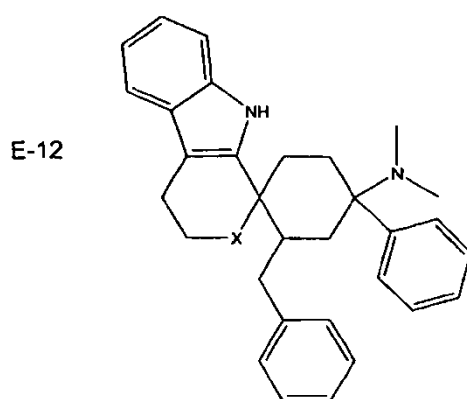


5 I en annen spesielt foretrukket utførelsesform står en av restene for Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' , fortrinnsvis Y_1 , Y_1' , Y_3 eller Y_3' , for -aryl (fortrinnsvis -fenyl eller 4-fluor-fenyl) eller - C_{1-6} -alifat-aryl (fortrinnsvis -benzyl eller 4-fluor-benzyl) og de øvrige restene står for -H.

10 Foretrukne representanter er forbindelsene E-10 til E-13 hvor X i hvert tilfelle er -O- eller -NH-:

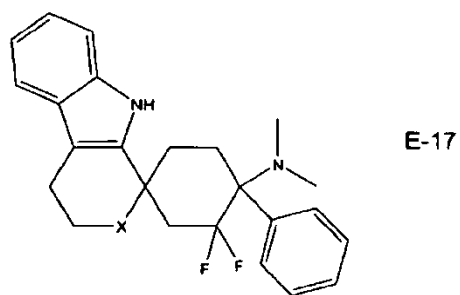
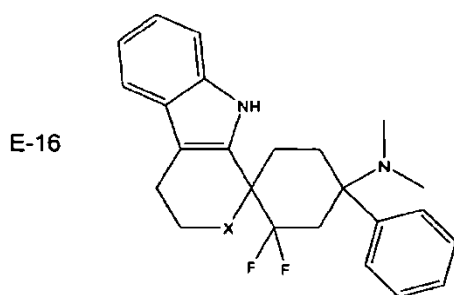
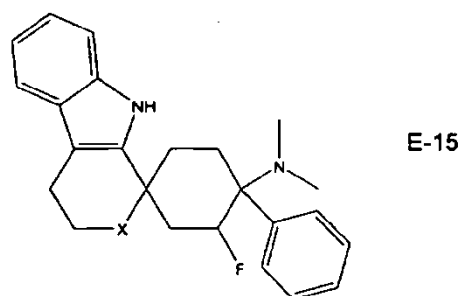
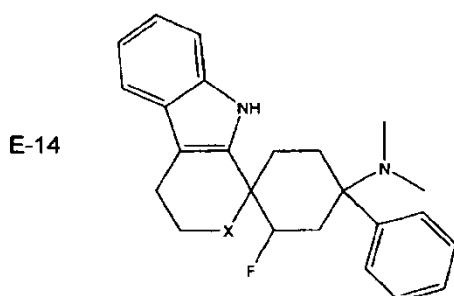


18



5 I en annen spesielt foretrukket utførelsesform står en av restene for Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' , fortrinnsvis Y_1 , Y_1' , Y_3 eller Y_3' , eller to av restene står for Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' i hvert tilfelle står for -F og de øvrige restene står for -H.

10 Foretrukne representanter er forbindelsene E-14 til E-17 hvor X i hvert tilfelle er -O- eller -NH-:

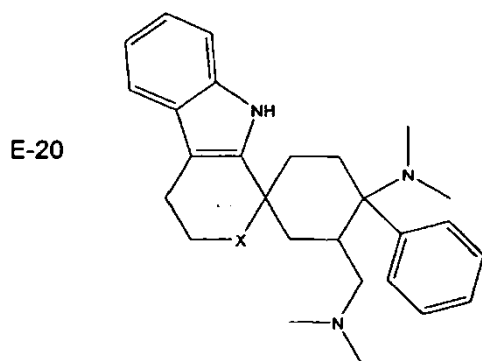
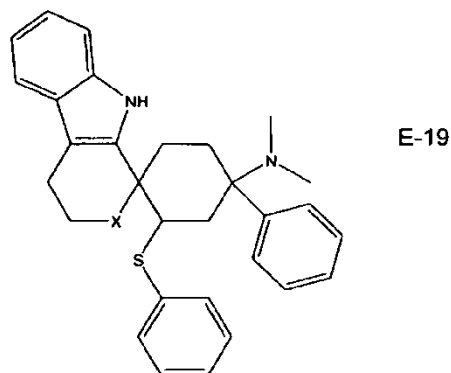
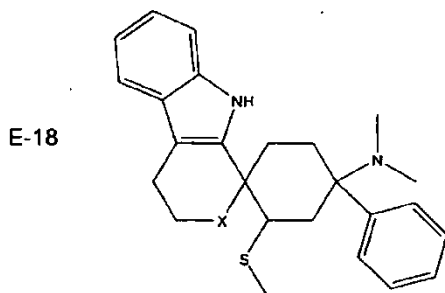


15

I en annen spesielt foretrukket utførelsesform står en av restene for Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' , fortrinnsvis Y_1 , Y_1' , Y_3 eller Y_3' , for -S-C₁₋₆-alifat (fortrinnsvis -S-C₁₋₆-alkyl), -S-aryl (fortrinnsvis -S-fenyl) eller -C₁₋₆-alifat-N(C₁₋₆-alifat)₂ (fortrinnsvis -C₁₋₆-alkyl-N(C₁₋₆-alkyl)₂) og de øvrige restene står for -H.

5

Foretrukne representanter er forbindelsene E-18 til E-20 hvor X i hvert tilfelle er -O- eller -NH-:



10

R_0 står foretrukket, hver enkelt uavhengig, for -C₁₋₈-alifat, -C₃₋₁₂-cykloalifat, -aryl, -heteroaryl, -C₁₋₈-alifat-C₃₋₁₂-cykloalifat, -C₁₋₈-alifat-aryl eller -C₁₋₈-alifat-heteroaryl. Her betyr -C₁₋₈-alifat-C₃₋₁₂-cykloalifat, -C₁₋₈-alifat-aryl eller -C₁₋₈-alifat-heteroaryl at restene -C₃₋₁₂-cykloalifat, -aryl eller -heteroaryl i hvert tilfelle er bundet over en toverdig bro -C₁₋₈-alifat-. Foretrukne eksempler på -C₁₋₈-alifat-aryl er -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, og -CH=CH-C₆H₅.

15

20

Foretrukket står R_1 og R_2 , uavhengig av hverandre for -H; -C₁₋₆-alifat; -C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-aryl, -C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat eller -C₁₋₆-alifat-

heteroaryl; eller restene R_1 og R_2 danner sammen en ring og betyr - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - eller $-(\text{CH}_2)_{3-6}$ -.

5 Fortrinnsvis står R_1 og R_2 uavhengig av hverandre for -H; $-\text{C}_{1-5}$ -alifat; eller restene R_1 og R_2 danner sammen en ring og betyr $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - eller $-(\text{CH}_2)_{3-6}$ -, hvorved R_{11} foretrukket -H eller $-\text{C}_{1-5}$ -alifat betyr.

10 Spesielt foretrukket er forbindelsene, hvor R_1 og R_2 står uavhengig av hverandre for $-\text{CH}_3$ eller -H, hvorved R_1 og R_2 ikke samtidig betyr -H; eller R_1 og R_2 danner en ring og betyr $-(\text{CH}_2)_{3-4}$ -.

Helt spesielt foretrukket er forbindelsene hvor R_1 og R_2 står for $-\text{CH}_3$.

15 Foretrukket står R_3 for $-\text{C}_{1-8}$ -alifat, $-\text{C}_{3-8}$ -cykloalifat, -aryl, -heteroaryl; eller for i hvert tilfelle -aryl, -heteroaryl eller $-\text{C}_{3-8}$ -cykloalifatbundet over en $-\text{C}_{1-3}$ -alifatgruppe.

20 Spesielt foretrukket står R_3 for -etyl, -propyl, -butyl, -pentyl, -heksyl, -heptyl, -cyklopentyl, -cykloheksyl, -fenyl, -benzyl, -naftyl, -antracenyl, -tiofenyl, -benzotiofenyl, -furyl, -benzofuranyl, -benzodioksanyl, -indolyl, -indanyl, -benzodioksanyl, -pyrrolyl, -pyridyl, -pyrimidyl eller -pyrazinyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; $-\text{C}_{5-6}$ -cykloalifat, -fenyl, -naftyl, -antracenyl, -tiofenyl, -benzotiofenyl, -pyridyl, -furyl, -benzofuranyl, -benzodioksanyl, -indolyl, -indanyl, -benzodioksanyl, -pyrrolyl, -pyrimidyl, -
25 triazolyl eller -pyrazinyl bundet over en mettet, uforgrenet $-\text{C}_{1-3}$ -alifatgruppe, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

30 Foretrukket står R_3 for -propyl, -butyl, -pentyl, -heksyl, -fenyl, -furyl, -tiofenyl, -naftyl, -benzyl, -benzofuranyl, -indolyl, -indanyl, -benzodioksanyl, -benzodioksanyl, -pyridyl, -pyrimidyl, -pyrazinyl, -triazolyl eller -benzotiofenyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -fenyl, -furyl eller -tiofenyl bundet over en mettet, uforgrenet $-\text{C}_{1-3}$ -alifatgruppe, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

35 Enda mer foretrukket står R_3 for -propyl, -butyl, -pentyl, -heksyl, -fenyl, -fenetyl, -tiofenyl, -pyridyl, -triazolyl, -benzotiofenyl eller -benzyl, i hvert tilfelle

substituert eller usubstituert, særlig foretrukket for -propyl, -3-metoksypropyl, -butyl, -pentyl, -heksyl, -fenyl, -3-metylfenyl, -3-fluorfenyl, -benzo[1,3]-dioksolyl, -tienyl, -benzotiofenyl, -4-klorbenzyl, -benzyl, -3-klorbenzyl, -4-metylbenzyl, -2-klorbenzyl, -4-fluorbenzyl, -3-metylbenzyl, -2-metylbenzyl, -3-fluorbenzyl, -2-fluorbenzyl, -1-metyl-1,2,4-triazolyl eller -fenetyl.

Helt spesielt foretrukket står R_3 for -butyl, -etyl, -3-metoksypropyl, -benzotiofenyl, -fenyl, -3-metylfenyl, -3-fluorfenyl, -benzo[1,3]-dioksolyl, -benzyl, -1-metyl-1,2,4-triazolyl, -tienyl eller -fenetyl.

Mest foretrukket står R_3 for -fenyl, -benzyl eller -fenetyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert i ringen; $-C_{1-5}$ -alifat, $-C_{4-6}$ -cykloalifat, -pyridyl, -tienyl, -tiazolyl, -imidazolyl, -1,2,4 triazolyl eller -benzimidazolyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

Særlig foretrukket står R_3 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, -sec.-butyl, -tert.-butyl, -n-pentyl, -iso-pentyl, -neo-pentyl, -n-heksyl, -cyklopentyl eller -cykloheksyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med -OH, $-OCH_3$ eller $-OC_2H_5$, hvorved fortrinnsvis -tienyl, -pyridyl, -tiazolyl, -imidazolyl, -1,2,4 triazolyl og -benzimidazolyl er usubstituert.

Særlig foretrukket står R_3 for -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 $-OCH_3$.

Foretrukket står R_4 for -H; $-C_{1-6}$ -alifat, -aryl, -heteroaryl, $-C_{1-6}$ -alifat-aryl, $-C_{1-6}$ -alifat-heteroaryl eller $-C_{1-6}$ -alifat-cykloalifat, $-COR_{12}$ eller $-SO_2R_{12}$.

Spesielt foretrukket står R_4 for -H.

Foretrukket står R_5 for $=O$; -H; $-COOR_{13}$, $-CONR_{13}$, $-OR_{13}$, $-C_{1-6}$ -alifat, C_{3-8} -cykloalifat, aryl-, eller heteroaryl, eller i hvert tilfelle aryl, C_{3-8} -cykloalifat eller heteroaryl bundet over C_{1-3} -alifat.

- Foretrukket står R_6 for -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl- eller heteroaryl; eller i hvert tilfelle over C₁₋₃-alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl; eller
- 5 R_5 og R_6 betyr foretrukket samlet -(CH₂)_n- med n = 2, 3, 4, 5 eller 6, hvorved enkelte hydrogenatomer også kan erstattes av -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN eller -C₁₋₅-alifat.
- Dessuten står R_5 fortrinnsvis for -H, -C₁₋₅-alifat eller -COOR₁₃. Spesielt foretrukket står R_5 for -CH₃, -CH₂OH, -COOH eller -COOCH₃. Helt spesielt foretrukket står R_5 for -H.
- 10 Foretrukket er også forbindelsene hvor R_6 står for -H, -C₁₋₅-alifat, -aryl eller -aryl forbundet over en -C₁₋₃-alifatgruppe (bro). Spesielt foretrukket står R_6 for -H -
- 15 CH₃, -fenyl eller -benzyl. Helt spesielt foretrukket står R_6 for -H.
- Foretrukket står R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} hver enkelt uavhengig av hverandre for -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃, -SO₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅; -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat; -aryl eller -heteroaryl; eller i hvert tilfelle over -C₁₋₃-
- 20 alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl.
- Fortrinnsvis står R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} hver enkelt uavhengig av hverandre for -H, -metyl, -etyl, -propyl, -butyl, -pyridyl, -O-benzyl, -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -CO-OCH₃, -NHCH₃, -N(CH₃)² eller -NO₂.
- 25 Spesielt foretrukket står R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} hver enkelt uavhengig av hverandre for -H, -F, -OH, -CH₃, -Cl, -OCH₃, -Br eller -NO₂.
- I en foretrukket utførelsesform står R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} for -H.
- 30 I en annen foretrukket utførelsesform står tre av restene R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} for -H og den øvrige resten, fortrinnsvis R_8 eller R_9 , er ulik -H, fortrinnsvis -F, -Cl, -OH eller -OCH₃.
- 35 I en annen foretrukket utførelsesform står to av restene R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} for -H og de øvrige to restene er ulik -H.

Foretrukket står R_{11} for -H, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl, -heteroaryl, -C₁₋₆-alifat-aryl, -C₁₋₆-alifat-C₃₋₈-cykloalifat, -C₁₋₆-alifat-heteroaryl, -C(=O)aryl, -C(=O)heteroaryl, eller -C(=O)C₁₋₆-alifat.

5

Foretrukket står R_{12} for -H, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl- eller -heteroaryl, eller i hvert tilfelle over -C₁₋₃-alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl, eller for -OR₁₃ eller -NR₁₄R₁₅. Spesielt foretrukket er R_{12} over -C₂-alifat, fortrinnsvis over -CH₂CH₂- eller -CH=CH-, bundet -aryl, fortrinnsvis fenyl.

10

Foretrukket står R_{13} for -H, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl eller -heteroaryl; eller i hvert tilfelle over -C₁₋₃-alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl.

15

Foretrukket står R_{14} og R_{15} uavhengig av hverandre for -H, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl eller -heteroaryl; eller i hvert tilfelle over -C₁₋₃-alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl; eller R_{14} og R_{15} danner sammen -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N-R₁₆CH₂CH₂- eller -(CH₂)₃₋₆-.

Foretrukket står R_{16} for -H eller -C₁₋₅-alifat.

20

Foretrukket står R_{17} for -H -R₀, (foretrukket -C₁₋₈-alifat), -COR₁₂ eller -SO₂R₁₂. I en foretrukket utførelsesform står R_{17} for -H eller -COR₀, foretrukket for -H eller -CO-C₁₋₈-alifat-aryl, særlig foretrukket for -H eller -CO-CH=CH-aryl.

25

Foretrukket står R_{18} og R_{19} hver enkelt uavhengig av hverandre for -H, -C₁₋₅-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat, -aryl eller -heteroaryl; eller i hvert tilfelle over -C₁₋₃-alifatbundet -aryl, -C₃₋₈-cykloalifat eller -heteroaryl. Spesielt foretrukket er R_{18} og R_{19} -H.

30

Av hensyn til beskrivelsen blir hydrokarbonrester inndelt i alifatiske hydrokarbonrester på den ene side og aromatiske hydrokarbonrester på den annen side.

35

Alifatiske hydrokarbonrester blir på sin side inndelt i ikke-cykliske alifatiske hydrokarbonrester på den ene siden (= "alifat") og cycliske alifatiske hydrokarbonrester, det vil si at alicykliske hydrokarbonrester, på den annen side (= "cykloalifat"). Cykloalifatene kan være monocykliske eller multicykliske. Alicykliske hy-

drokarbonrester ("cykloalifat") omfatter så vel rene alifatiske karbocykler som alifatiske heterocykler, det vil si at - med mindre annet er uttrykkelig spesifisert - omfatter "cykloalifat" rene alifatiske karbocykler (for eksempel cykloheksyl), rene alifatiske heterocykler (for eksempel piperidyl eller piperazyl) samt uaromatiske, multicykliske, ev. blandede systemer (for eksempel dekalinyl, dekahydrokinolinyl).

Aromatiske hydrokarboner blir på sin side inndelt i karbocykliske aromatiske hydrokarboner på den ene siden (= "aryl") og heterocykliske aromatiske hydrokarboner på den annen side (= "heteroaryl").

Tilordningen av multicykliske, minst delaromatiske systemer retter seg fortrinnsvis etter hvorvidt minst én aromatisk ring i det multicykliske systemet oppviser minst ett heteroatom (vanligvis N, O eller S) i ringen. Hvis det finnes minst ett slikt heteroatom i denne ringen, dreier det seg fortrinnsvis om et "heteroaryl" (selv om det i tillegg til den eksisterende cyklusen i det multicykliske systemet ev. forefinnes en ytterligere karbocyklisk aromatisk eller ikke-aromatisk ring med eller uten heteroatom); hvis det i ingen av de ev. flere aromatiske ringene i det multicykliske systemet forefinnes et slikt heteroatom, dreier det seg fortrinnsvis om "aryl" (selv om det forefinnes et ringheteroatom i en ev. annen uaromatisk cyklus i det multicykliske systemet).

Innenfor de cykliske substituentene gjelder følgelig foretrukket følgende prioritet ved tilordningen: heteroaryl > aryl > cykloalifat.

Av hensyn til beskrivelsen blir enverdige og flerverdige, for eksempel toverdige hydrokarbonrester ikke begrepsmessig atskilt, det vil si at "C₁₋₃-alifat" omfatter, alt etter logisk sammenheng, for eksempel så vel -C₁₋₃-alkyl, -C₁₋₃-alkenyl og -C₁₋₃-alkinyl, som for eksempel -C₁₋₃-alkylen-, -C₁₋₃-alkenylen- og C₁₋₃-alkinylen.

Foretrukket er alifat i hvert tilfelle en forgrenet eller uforgrenet, mettet eller en- eller flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alifatisk hydrokarbonrest. I den grad alifat er enkelt- eller flersubstituert, er substituentene uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av valgt fra gruppen bestående av -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -

OC(=O)R_0 , $-\text{OC(=O)OR}_0$, $-\text{OC(=O)NHR}_0$, $-\text{OC(=O)N(R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S(=O)}_{1-2}\text{-R}_0$, $-\text{S(=O)}_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N(R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC(=O)R}_0$, $-\text{NHC(=O)OR}_0$, $-\text{NHC(=O)NH}_2$, $-\text{NHC(=O)NHR}_0$, $-\text{NHC(=O)N(R}_0)_2$, $-\text{Si(R}_0)_3$, $-\text{PO(OR}_0)_2$. Slik omfatter "alifat" acykliske mettede eller umettede hydrokarbonrester, som kan være forgrenet eller rettkjedet, det vil si alkanyler, alkenyler og alkinyler. Her oppviser alkenyler minst en $\text{C}=\text{C}$ -dobbelbinding og alkinyler minst en $\text{C}\equiv\text{C}$ -trippelbinding. Foretrukne usubstituerte enverdige alifater omfatter $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$ og $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; men også $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ og $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. Foretrukne usubstituerte toverdige alifater omfatter $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ og $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2-$; men også $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ og $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$. Foretrukne substituerte enverdige alifater omfatter $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ og $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Foretrukne substituerte toverdige alifater omfatter $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$, $-\text{CHOHCH}_2-$ og $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$. Spesielt foretrukket er -metyl-, -etyl-, -n-propyl- og -n-butyl-.

Det er foretrukket at cykloalifat i hvert tilfelle er en mettet eller en en- eller flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alifatisk (det vil si ikke aromatisk), mono- eller multicyklisk hydrokarbonrest. Antallet karbonringatomer ligger fortrinnsvis i det angitte området (det vil si at en " C_{3-8} -"cykloalifat oppviser fortrinnsvis 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonringatomer). Av hensyn til beskrivelsen er " C_{3-8} -cykloalifat" foretrukket et cyclisk hydrokarbon med 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonringatomer, mettet eller umettet, men ikke aromatisk, hvorved ev. et eller to karbonatomer uavhengig av hverandre er erstattet av et heteroatom S, N eller O. I den grad cykloalkyl er enkelt- eller flersubstituert, er substituentene valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C(=O)R}_0$, $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)OR}_0$, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{C(=O)NHR}_0$, $-\text{C(=O)N(R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC(=O)H}$, $-\text{OC(=O)R}_0$, $-\text{OC(=O)OR}_0$, $-\text{OC(=O)NHR}_0$, $-\text{OC(=O)-N(R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S(=O)}_{1-2}\text{-R}_0$, $-\text{S(=O)}_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N(R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC(=O)R}_0$, $-\text{NHC(=O)OR}_0$, $-\text{NHC(=O)NH}_2$, $-\text{NHC(=O)NHR}_0$, $-\text{NHC(=O)N(R}_0)_2$, $-\text{Si(R}_0)_3$, $-\text{PO(OR}_0)_2$. Fordelaktig er C_{3-8} -cykloalifat fra gruppen valgt bestående av cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl,

cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooctyl, cyklopentenyl, cykloheksenyl, cykloheptenyl og cyklooctenyl, men også tetrahydropyranyl, dioksanyl, diksolanyl, morfolinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrazolinonyl og pyrrolidinyl.

5 Foretrukket skal det i sammenheng med "alifat" henholdsvis "cykloalifat" ved "enkelt- eller flersubstituert" forstås enkelt- eller flersubstitusjon, for eksempel enkelt, dobbelt, tredobbelt eller firedobbelt substitusjon av en eller flere hydro-
genatomer med -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alkyl, -OC(=O)C₁₋₆-alkyl, -SH, -NH₂,
10 -NHC₁₋₆-alkyl, -N(C₁₋₆-alkyl)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alkyl eller -C(=O)OH. Spesielt fore-
trukne substituenten er -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ og -C(=O)OH.

Med flerdobbelt substituerte rester skal det forstås slike rester som enten er for eksempel dobbelt eller tredobbelt substituert på forskjellige eller samme atomer, eksempelvis tre ganger på samme C-atom, som i tilfellet med -CF₃ eller -CH₂CF₃,
15 eller på forskjellige steder, som i tilfellet med -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Flersubsti-
tusjonen kan skje med den samme eller med ulike substituenten. Ev. kan en substituent også på sin side substitueres; slik omfatter -Oalifat blant annet også -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂OH. Foretrukket er det når alifat eller cykloalifat er substi-
tuert med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -
20 OC₂H₅ eller -N(CH₃)₂. Helt spesielt foretrukket er det når alifat eller cykloalifat er substituert med -OH, -OCH₃ eller -OC₂H₅.

Foretrukket står aryl hver enkelt uavhengig for et karbocyklisk ringsystem med minst en aromatisk ring, men uten heteroatomer i denne ringen, hvorved aryl-
25 restene ev. kan være kondensert med ytterligere mettede, (delvis) umettede eller aromatiske ringsystemer, og hver arylrest kan foreligge som usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, hvorved arylsubstituentene kan være de sam-
me eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av arylet. Foretrukne aryl-
er fenyl, naftyl, antracenyl, fenantrenyl, fluoranthenyl, fluorenyl, indanyl
30 og tetralinyl. Spesielt foretrukket er fenyl og naftyl. I den grad aryl er enkelt- eller flersubstituert, kan arylsubstituentene være de samme eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av arylet, og er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -
C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁-
35 ₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂,
-SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -

$N^+(R_0)_2O^-$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$. Foretrukne substituerte aryl er 2-fluor-fenyl, 3-fluor-fenyl, 4-fluor-fenyl, 2,3-difluor-fenyl, 2,4-difluor-fenyl, 3,4-difluor-fenyl, 2-klor-fenyl, 3-klor-fenyl, 4-klor-fenyl, 2,3-diklor-fenyl, 2,4-diklor-fenyl, 3,4-diklor-fenyl, 2-metoksy-fenyl, 3-metoksy-fenyl, 4-metoksy-fenyl, 2,3-dimetoksy-fenyl, 2,4-dimetoksy-fenyl, 3,4-dimetoksy-fenyl, 2-metyl-fenyl, 3-metyl-fenyl, 4-metyl-fenyl, 2,3-dimetyl-fenyl, 2,4-dimetyl-fenyl og 3,4-dimetyl-fenyl.

Foretrukket står heteroaryl for en 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk aromatisk rest som inneholder 1, 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer, hvorved heteroatomene er lik eller ulik nitrogen, oksygen eller svovel, og heterocyklusen kan være usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; hvorved i tilfelle substitusjonen på heterocyklusen substituentene kan være de samme eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av heteroarylet; og hvorved heterocyklusen også kan være del av et bi- eller polycyklisk system. Foretrukket er "heteroaryl" valgt fra gruppen bestående av pyrrolyl, indolyl, furyl (furanyl), benzofuranyl, tienyl (tiofenyl), benzothienyl, benzotiadiazolyl, benzooksadiazolyl, benzotiazolyl, benzooksazolyl, benzotriazolyl, benzodioksolanyl, benzodioksanyl, ftalazinyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyranyl, indazolyl, purinyl, indolizinyll, kinolinyl, isokinolinyl, kinazolinyl, karbazolyl, fenazinyl, fenotiazinyl eller oksadiazolyl, hvorved bindingen kan skje over hvert vilkårlig og mulig ringledd i heteroarylresten. I den grad heteroaryl er enkelt- eller flersubstituert, kan heteroarylsubstituentene være de samme eller forskjellige og i hver vilkårlig og mulig posisjon av heteroarylet, og er uavhengig av hverandre valgt fra gruppen bestående av $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $=O$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-2}O-$, $-OR_0$, $-OC(=O)H$, $-OC(=O)R_0$, $-OC(=O)OR_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O^-$, $-NH-C(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$, $-NHC(=O)N(R_0)_2$, $-Si(R_0)_3$, $-PO(OR_0)_2$; hvorved ev. eksisterende N-ringatomer i hvert tilfelle kan være oksidert (N-oksid).

Med hensyn til "aryl" eller "heteroaryl" forstår man med "enkelt- eller flersubstituert" enkelt- eller flersubstitusjon, for eksempel den doble, tredoble, firedoble eller femdoble substitusjonen av en eller flere hydrogenatomer i ringsystemet.

- Spesielt foretrukket er (hetero-)arylsubstituentene uavhengig av hverandre valgt fra -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O eller -R₀. Foretrukne substituentter er -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₆-alkyl, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-alkyl, -N(C₁₋₆-alkyl)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alkyl eller -C(=O)OH. Spesielt foretrukne substituentter er -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ og -C(=O)OH.
- De oppfinneriske forbindelsene kan foreligge i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding med denne, av de frie forbindelsene og/eller deres fysiologisk akseptable salter og/eller solvater.
- De oppfinneriske forbindelsene kan være kirale eller akirale, alt etter substitusjonsmønster.
- Ved de oppfinneriske forbindelsene dreier det seg med hensyn til spiro-ringsystemet om isomerer, hvor substitusjonsmønsteret på spiro-cykloheksanringsystemet også kan betegnes med cis/trans, Z/E eller syn/anti. "Cis-trans-isomerer" er en undergruppe av stereoisomerer (konfigurasjonsisomerer).
- I en foretrukket utførelsesform utgjør cis-isomerens diastereomeroverskudd minst 50 %de, foretrukket minst 75 %de, enda mer foretrukket minst 90 %de, mest fortrukket minst 95 %de og især minst 99 %de. I en annen foretrukket utførelsesform utgjør diastereomeroverskuddet av transisomerer minst 50 %de, foretrukket minst 75 %de, enda mer foretrukket minst 90 %de, mest fortrukket minst 95 %de og især minst 99 %de.
- Egnede metoder til utskillelse av isomerer (diastereomerer) er kjent for fagmannen. Som eksempler kan nevnes søylekromatografi, preparativ HPLC og krystalliseringsmetoder.
- Hvis de oppfinneriske forbindelsene er kirale, så foreligger de fortrinnsvis som racemat eller i anriket form av et enantiomer. I en foretrukket utførelsesform utgjør enantiomeroverskuddet (ee) av S-enantiomerer minst 50 %ee, foretruk-

ket minst 75 %ee, enda mer foretrukket minst 90 %ee, mest fortrukket minst 95 %ee og især minst 99 %ee. I en annen foretrukket utførelsesform utgjør enantiomeroverskuddet (ee) R-enantiomeren minst 50 %ee, foretrukket minst 75 %ee, enda mer foretrukket minst 90 %ee, mest fortrukket minst 95 %ee og især minst 99 %ee.

5

Egnede metoder til utskillelse av enantiomerer er kjent for fagmannen. Som eksempler kan nevnes preparativ HPLC på kirale stasjonære faser og overføring til diastereomere intermediater. Overføringen til diastereomere intermediater kan eksempelvis skje som saltdannelse ved hjelp av kiraler, enantiomererene syrer. Etter utskillelse av de slik dannede diastereomerene, kan saltet deretter konverteres til den frie basen eller et annet salt.

10

Med mindre noe annet er uttrykkelig spesifisert omfatter hver henvisning til de oppfinneriske forbindelsene alle isomerer (for eksempel stereoisomerer, diastereomerer, enantiomerer) i vilkårlig blandingsforhold.

15

Med mindre noe annet er uttrykkelig spesifisert omfatter hver henvisning til de oppfinneriske forbindelsene de frie forbindelsene (det vil si de formene, som ikke foreligger som salt) og alle fysiologisk akseptable salter.

20

Av hensyn til beskrivelsen foreligger fysiologisk akseptable salter av de oppfinneriske forbindelsene som salter med anioner eller syrer av den aktuelle forbindelsen med uorganiske hhv. organiske syrer, som er fysiologisk - især ved bruk på mennesker og/eller pattedyr - akseptable.

25

Eksempler på fysiologisk akseptable salter av bestemte syrer er salter av: saltsyre, bromsyre, svovelsyre, metansulfonsyresulfonsyre, maursyre, eddiksyre, oksalsyre, ravsyre, eplesyre, vinsyre, mandelsyre, fumarsyre, melkesyre, sitronsyre, glutaminsyre, sakkarinsyre, monometylsebacinsyre, 5-okso-prolin, heksan-1-sulfonsyresulfonsyre, nikotinsyre, 2-, 3- eller 4-aminobenzosyre, 2,4,6-trimetylbenzosyre, α -liponsyre, acetylglycin, acetylsalicylsyre, hippursyre og/eller asparaginsyre. Spesielt foretrukket er hydrokloridet, citratet og hemicitratet.

30

35

Fysiologisk akseptable salter med kationer eller baser er salter av den aktuelle forbindelsen - som anion med minst ett, fortrinnsvis uorganisk, kation, som er fysiologisk akseptable - især ved bruk hos 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.

De oppfinneriske forbindelsene er definert gjennom substituenten, eksempelvis gjennom R_1 , R_2 og R_3 (substituenten av 1. generasjon), som på sin side ev. er substituert (substituenten av 2. generasjon). Avhengig av definisjonen kan disse substituentene av substituenten på sin side være substitueret på nytt (substituenten av 3. generasjon). Hvis eksempelvis $Y_1 = -R_0$ hvor $R_0 = -C_{1-8}$ -alifat (substituent av 1. generasjon), så kan $-C_{1-8}$ -alifat på sin side substitueres, for eksempel med $-OR_0$ hvorved $R_0 = -aryl$ (substituent av 2. generasjon). Av dette oppstår den funksjonelle gruppen $-C_{1-8}$ -alifat-oaryl. -Aryl kan deretter på sin side substitueres på nytt, for eksempel med $-Cl$ (substituent av 3. generasjon). Av dette oppstår deretter samlet den funksjonelle gruppen $-C_{1-8}$ -alifat-oaryl- Cl .

I en foretrukket utførelsesform kan substituentene av 3. generasjon imidlertid ikke substitueres på nytt, det vil si at det da ikke finnes substituenten av 4. generasjon.

I en annen foretrukket utførelsesform kan substituentene av 2. generasjon ikke substitueres på nytt, det vil si at det da ikke finnes substituenten av 3. generasjon. Med andre ord kan i denne utførelsesformen de funksjonelle gruppene for R_0 til R_{19} i hvert tilfelle ev. substitueres, de respektive substituentene kan deretter på sin side imidlertid ikke substitueres på nytt.

I en annen foretrukket utførelsesform kan allerede substituentene av 1. generasjon ikke substitueres på nytt, det vil si at det finnes da verken substituenten av 2. eller substituenten av 3. generasjon. Med andre ord kan i denne utførelsesformen de funksjonelle gruppene for R_0 til R_{19} i hvert tilfelle ikke substitueres.

Foretrukket er forbindelsene hvorved "alifatsubstituert" eller "cykloalifatsubstituert" betyr alifat eller sykloalifat 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 $-N(CH_3)_2$; og "arylsubsti-

tuert" eller "heteroarylsubstituert" betyr aryl eller heteroaryl substituert med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ eller -N(CH₃)₂, i form av racematen; av enantiomerer, diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer eller en enkelt enantiomer eller diastereomer; av baser og/eller salter av fysiologisk akseptable syrer eller kationer.

For en foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene gjelder det at R₁ og R₂ samlet danner en ring og står for -CH₂CH₂CH₂- eller -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Spesielt foretrukket er forbindelsene hvor R₁ og R₂ danner en ring og samlet betyr -CH₂CH₂CH₂-.

Ytterligere foretrukket er også forbindelsene hvor R₃ står for fenyl, benzyl eller fenetyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert i ringen; -C₁₋₅-alkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -C₄₋₆-cykloalkyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -pyridyl, -tienyl, -tiazolyl, -imidazolyl, -1,2,4 triazolyl eller -benzimidazolyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert.

Spesielt foretrukket er forbindelsene, hvor R₃ 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, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ eller -N(CH₃)₂; -etyl, -n-propyl, -2-propyl, -allyl, -n-butyl, -iso-butyl, -sec.-butyl, -tert.-butyl, -n-pentyl, -iso-pentyl, -neo-pentyl, -n-heksyl, -cyklopentyl eller -cykloheksyl, i hvert tilfelle usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med -OH, -OCH₃ eller -OC₂H₅, hvorved -tienyl, -pyridyl, -tiazolyl, -imidazolyl, -1,2,4 triazolyl og -benzimidazolyl fortrinnsvis er usubstituert; især -fenyl, usubstituert eller enkeltsubstituert med -F, -Cl, -CN, -CH₃; -tienyl; -etyl, -n-propyl eller -n-butyl, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med -OCH₃, -OH eller -OC₂H₅, især med -OCH₃.

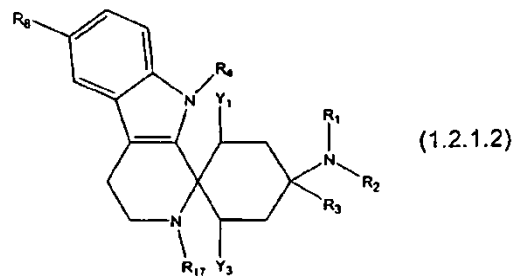
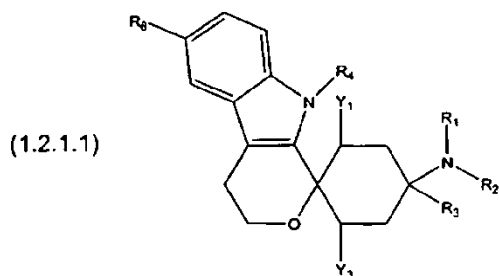
For en foretrukket utførelsesform av de oppfinneriske forbindelsene gjelder det at R₅ står for -H, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, -CH₂O-fenyl, hvorved fenylresten kan substitueres med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ eller -N(CH₃)₂, eller -CH₂OH. Spesielt foretrukket er forbindelsene hvor R₅ står for H.

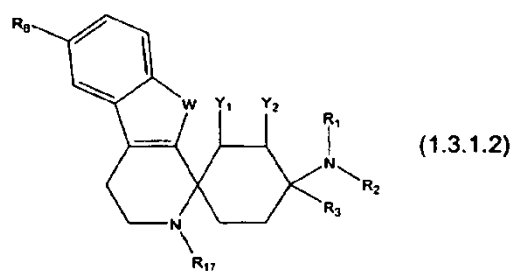
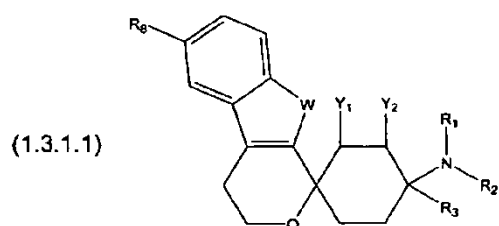
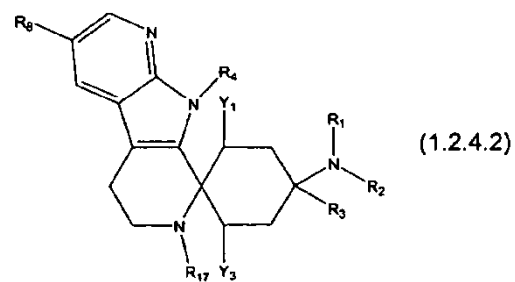
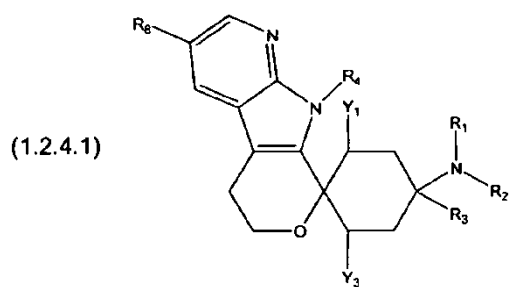
Foretrukket er også forbindelsene, hvor R_6 kan bety -H; -metyl, -etyl, -CF₃, -benzyl eller -fenyl, hvorved benzyl- eller fenylresten kan substitueres med -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ eller -N(CH₃)₂. Spesielt foretrukket er spirocykliske cykloheksanderivater hvor R_6 betyr H.

Foretrukket er enn videre forbindelsene hvor R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} uavhengig av hverandre betyr -H; -C₁₋₅-alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -COOCH₃, -NHCH₃, -tienyl, -pyrimidinyl, -pyridyl, -N(CH₃)₂ eller -NO₂; fortrinnsvis en av restene R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} står for -H; -C₁₋₅-alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ eller -N(CH₃)₂ eller -NO₂, mens de øvrige restene er -H; eller to av restene R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} står uavhengig av hverandre for -H; -C₁₋₅-alkyl, forgrenet eller uforgrenet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ eller -N(CH₃)₂ eller -NO₂, mens de øvrige restene er -H. Spesielt foretrukket er spirocykliske cykloheksanderivater hvor R_7 , R_8 , R_9 og R_{10} står uavhengig av hverandre for -H, -F, -OH, -Cl eller -OCH₃.

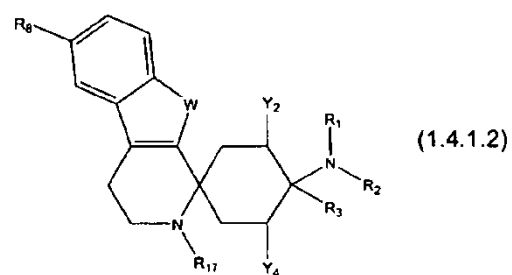
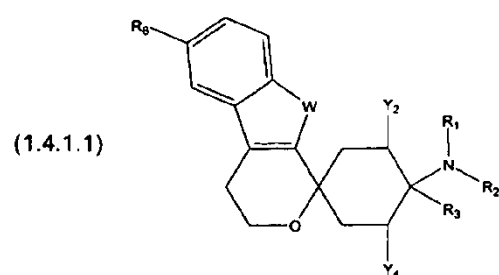
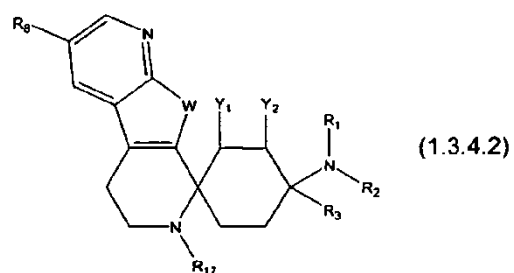
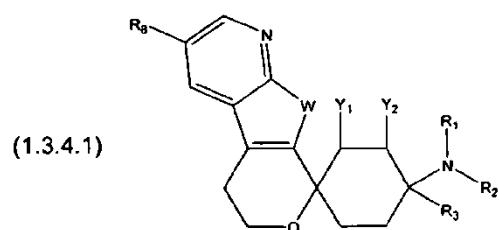
Forbindelsene hvor X står for -O- er særlig foretrukket. Enn videre særlig foretrukket er forbindelsene hvor X står for -NR₁₇-.

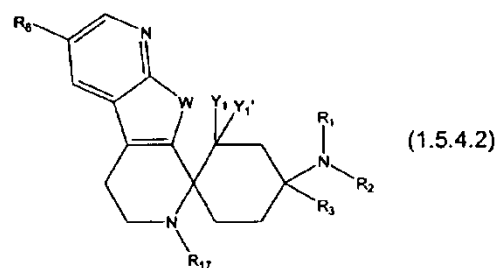
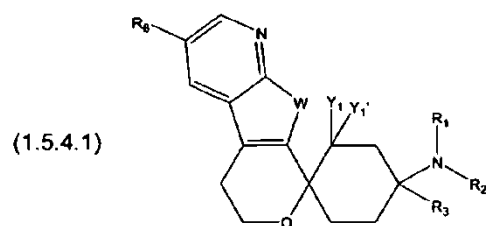
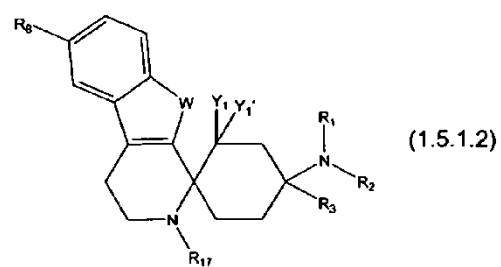
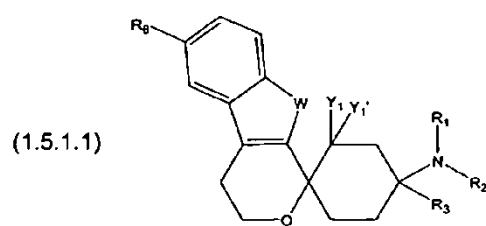
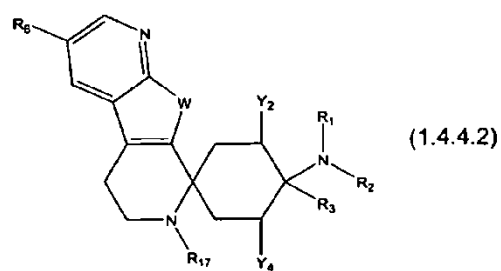
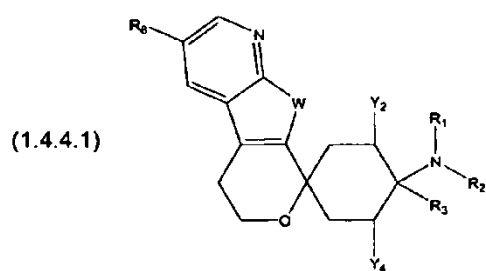
Foretrukne utførelsesformer av de oppfinneriske forbindelsene med de generelle formlene (1.2.1), (1.2.4), (1.3.1), (1.3.4), (1.4.1), (1.4.4), (1.5.1), (1.5.4), (1.6.1), (1.6.4), (1.7.1) og (1.7.4) har den generelle formelen (1.2.1.1), (1.2.1.2), (1.2.4.1), (1.2.4.2), (1.3.1.1), (1.3.1.2), (1.3.4.1), (1.3.4.2), (1.4.1.1), (1.4.1.2), (1.4.4.1), (1.4.4.2), (1.5.1.1), (1.5.1.2), (1.5.4.1), (1.5.4.2), (1.6.1.1), (1.6.1.2), (1.6.4.1), (1.6.4.2), (1.7.1.1), (1.7.1.2), (1.7.4.1) og (1.7.4.2):



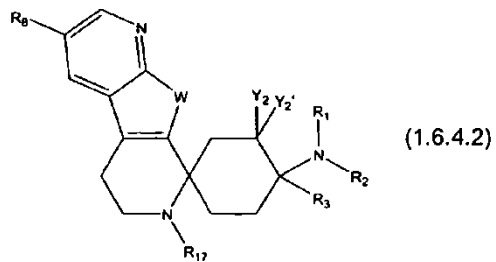
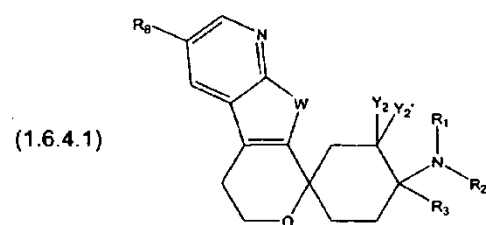
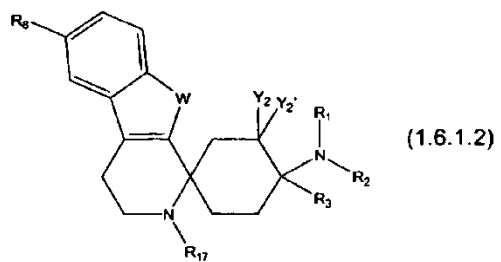
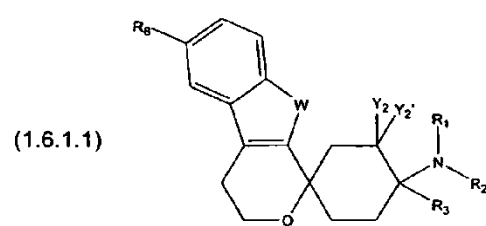


5

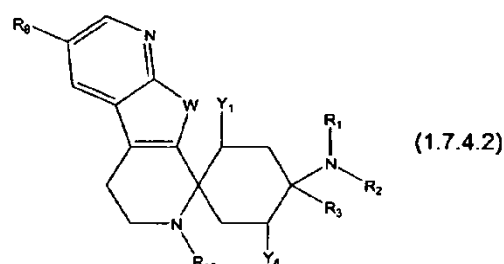
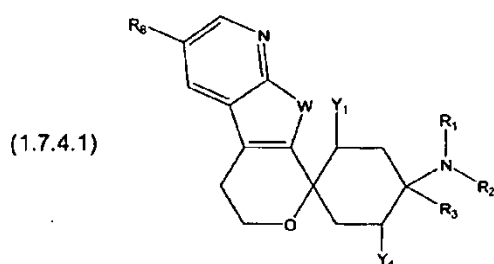
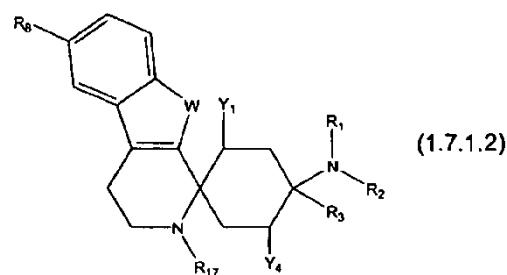
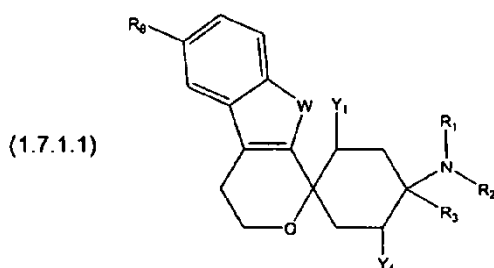




5



10



hvor fortrinnsvis

5

R_1 står for $-CH_3$;

R_2 står for $-H$ eller $-CH_3$;

R_3 står for $-fenyl$, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert med $-F$, $-Cl$, $-CN$ eller $-CH_3$;

R_4 står for $-H$ eller $-COR_{12}$;

10

R_8 står for $-H$ eller $-F$;

R_{17} står for $-H$ eller $-COR_{12}$; og

Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 og Y_4 , i den grad disse forefinnes, er, hver enkelt valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-C_{1-6}$ -alifat, $-C_{1-6}$ -alifat- NHC_{1-6} -alifat, $-C_{1-6}$ -alifat- $N(C_{1-8}$ -alifat) $_2$, $-C_{3-8}$ -cykloalifat, $-C_{1-6}$ -alifat- C_{3-8} -cykloalifat, $-C_{1-6}$ -alifat-aryl, $-C_{1-6}$ -alifat-heteroaryl, $-S-C_{1-8}$ -alifat, $-S$ -aryl, $-aryl$ og $-heteroaryl$; med den forutsetning at minst en av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 og Y_4 er ulik $-H$.

15

Helt spesielt foretrukket er forbindelsene fra gruppen:

20

- $(\pm)$ -N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;
- $(\pm)$ -N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;

- ($\pm$)-2-metyl-4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;
- 5 • ($\pm$)-2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- ($\pm$)-2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;
- ($\pm$)-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10 • N,N,3,5-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,6-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,5-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15 • 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(4-fluorobenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • N,N,2,3-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N-dimetyl-3,4-difenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(4-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 3-((dimetylamino)metyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,3-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 30 • 3-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N-dimetyl-2-(metyltio)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 35

- N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5 • 2,2-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10 • N,N,3,5-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,6-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,5-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15 • 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(4-fluorobenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,3-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • N,N-dimetyl-3,4-difenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(4-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 3-((dimetylamino)metyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,3-trimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin§§§§;
- 30 • 2-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N-dimetyl-2-(metyltio)-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 35 • N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;

- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,2-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5 • 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-benzyl-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10 • 6'-fluor-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15 • 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • 2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,2,6'-trifluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 2,6'-difluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,6,6'-trifluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 30 • 4-butyl-3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 35 • 4-butyl-2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

- 2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 4-butyl-2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin,
- 5 • 3,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 4-butyl-3,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10 • 2,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 4-butyl-2,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15 • 2,2,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • 2,6,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 2,2-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 30 • 2,6-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 35

- (E)-1-(4-(dimetylamino)-2-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 5 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,3-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,2-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 10 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on,
- 15 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,3,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 20 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,2,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 25 • 2-metyl-4-(dimetylamino)-1-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,7,8,9-pentahydro-pyrido[3,4-b]-7-aza-indol)]:
- 30 • N,N,2-trimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin; og
- 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 35

- 6'-fluor-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydrospiro(cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol)-4-amin
- 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 5 • N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 10 • 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)eddiksyre-metylester
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'H-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 15 • 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'H-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 20 • 4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metanol
- 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 25 • 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)etanol
- 30 • 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion
- N-((4-(dimety)amino)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metyl)-3-fenylkanelsyreamid
- 35

- tert-butyl 2-(2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)etoksy)acetat
- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)acetonitril

5 eller deres fysiologisk akseptable salter og/eller solvater.

De oppfinneriske forbindelsene virker eksempelvis på den i sammenheng med de ulike sykdommene relevante ORL1-reseptoren, slik at de egner seg som farma-
søytisk virkestoff i et legemiddel.

10

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører derfor legemidler som inneholder minst én oppfinnerisk forbindelse, samt ev. egnede tilsetningsstoffer og/eller adjuvantia og/eller ev. andre virkestoffer.

15

De oppfinneriske legemidlene inneholder, foruten minst én oppfinnerisk forbindelse, eventuelt egnede tilsetningsstoffer og/eller adjuvantia, 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 granulat, tabletter, pellets, patcher, kapsler, plaster/sprayplaster eller aerosoler. Valget av adjuvantia osv. samt mengdene av disse som skal anvendes, avhenger av hvorvidt legemiddelet skal appliseres oralt, peroralt, parenteralt, intravenøst, intraperitonealt, intradermalt, intramuskulært, intranasalt, bukkalt, rektalt eller lokalt, for eksempel på huden, slimhinnene eller i øynene. For oral applikasjon er tilberedninger i form av tabletter, drasjeer, kapsler, granulat, dråper, saft og sirup egnet, for parenteral, topisk og inhalasjonsapplikasjon er løsninger suspensjoner, lett rekonstituerbare tørre tilberedninger og sprayer egnet. Oppfinneriske forbindelser i et depot, i oppløst form eller i et plaster, eventuelt med tillegg av midler som fremmer hudpenetrasjon, er egnede perkutane applikasjonstilberedninger. Oralt eller perkutant anvendbare tilberedningsformer kan frigi de oppfinneriske forbindelsene forsinket. De oppfinneriske forbindelsene kan også anvendes i parenterale langtidsdepotformer som for eksempel implantater eller implanterte pumper. I prinsippet kan de oppfinneriske legemidlene tilsettes andre virkestoffer som er kjent for fagmannen.

35

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 én oppfinnerisk forbindelse.

5

For alle ovennevnte former av de oppfinneriske legemidlene er det særlig foretrukket hvis legemidlene foruten minst én oppfinnerisk forbindelse inneholder ytterligere et virkestoff, især et opioid, fortrinnsvis et sterkt opioid, især morfin, eller et anestetikum, fortrinnsvis heksobarbital eller halotan.

10

I en foretrukket form av legemiddelet foreligger en inneholdt oppfinnerisk forbindelse som ren diastereomer og/eller enantiomer.

15

ORL1-reseptoren ble især identifisert idet smerten oppstår. Tilsvarende kan oppfinneriske forbindelser brukes til fremstilling av et legemiddel til behandling av smerte, især av akutt, nevropatisk eller kronisk smerte.

20

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører derfor anvendelsen av en oppfinnerisk forbindelse til fremstilling av et legemiddel til behandling av smerte, især av akutt, visceral, nevropatisk eller kronisk smerte.

25

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører anvendelsen av en oppfinnerisk forbindelse 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, hjerte- og karsykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, kløe, migrene, nedatt hørsel, mangel på tarmmotilitet, nedsatt næringsopptak, anoreksi, overvekt, motoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens eller som et muskelavslappende middel, antikonvulsivum eller anestetikum eller til samtidig administrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, til diurese eller antinatriurese, anksiolyse, til modulering av motorisk aktivitet, til modulering av nevrotransmitterfrigivelse og behandling av relaterte nevrodegenerative sykdommer, til behandling av abstinenssymptomer og/eller for å redusere det avhengighetsskapende potensialet ved opioider.

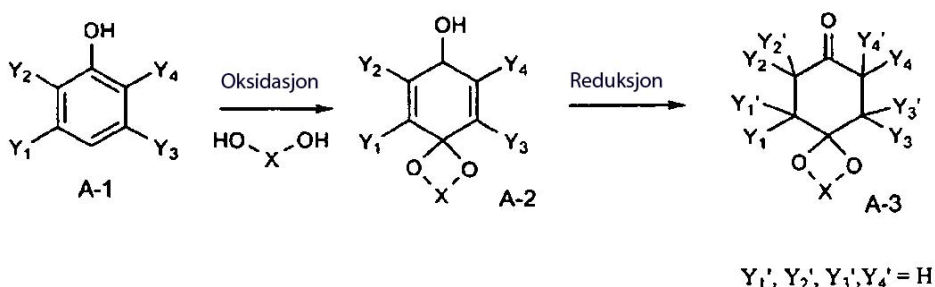
35

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

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte til 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 en oppfinnerisk forbindelse eller et oppfinnerisk legemiddel.

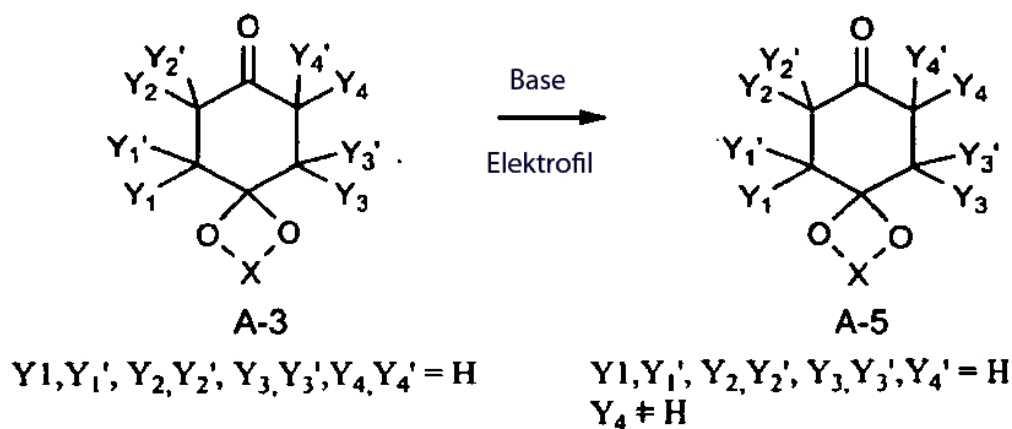
Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte til fremstilling av de oppfinneriske forbindelsene som utført i de følgende beskrivelsene og eksemplene.

a) Derivatisering i 2,3,5 og/eller 6-posisjon av cykloheksandionketal



Substituerte cykloheksandionketal av type A-3 lar seg syntetisere gjennom metoder som er kjent for fagmannen, fra de kjente eduktene A-1. I litteraturen beskrives oksidasjon av fenolene A-1 ved hjelp av hypervalente jodreagenser til de intermediære cykloheksadienonketalene A-2 (Rose et al. Can. J. Chem., 74, 1996, 1836.). Forbindelser med formelen A-3 kan deretter oppnås fra de tilsvarende ketalene A-2, etter metoder kjent for fagmannen gjennom reduksjon under hydrogenatmosfære og i nærvær av metallkatalysatorer, for eksempel på rhodiumbasis.

b) Derivatisering i 2-posisjon av cykloheksandionketal



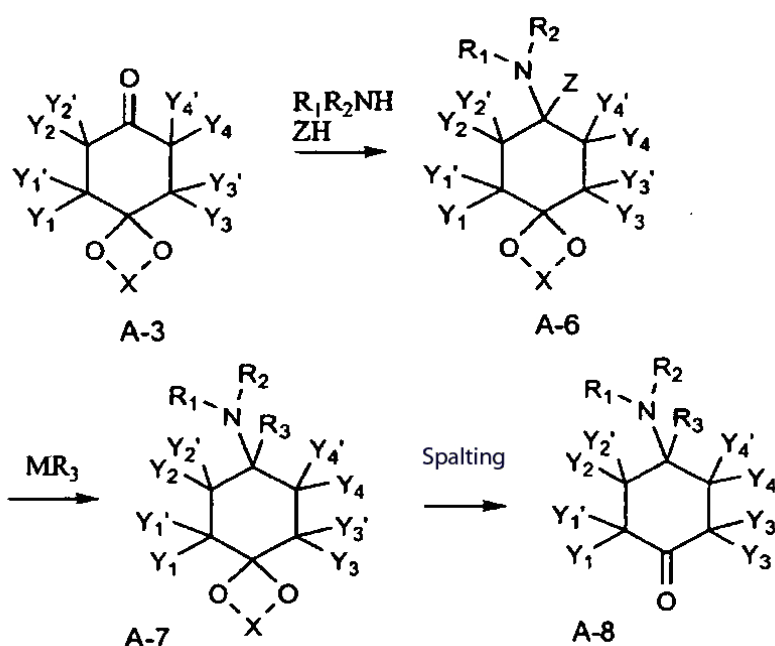
- 5 α -substituerte cykloheksandionketaler med den generelle formelen A-5 kan gjennom omsetning av den usubstituerte ketalen A-3 med en base, eksempelvis litiumdiisopropylamid (LDA), litiumheksametyldisilazid (LHMDS), kaliumheksametyldisilazid (KHMDS), natriumhydrid (NaH), kaliumhydrid (KH), natriummetanolat (NaOMe), kaliumtertbutoksylat (K^tOBu), aminbaser som for
- 10 eksempel dietylamin (HNEt₂), diisopropyletylamin (Hünigs base), piperidin, pyrrolidin, prolin og med de tilsvarende elektrofile, for eksempel av typen Y₄-X (med X= for eksempel Br, I, OTos, OTf osv. og Y₄ = for eksempel alkyl, benzyl) i organiske løsemidler eller løsemiddelblandinger, eksempelvis diklormetan (DCM), dikloretan (DCE), dietyleter (Et₂O), tetrahydrofuran (THF), dimetoksyetan
- 15 (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO) omdannes ved temperaturer mellom -78°C og 150°C. Dessuten kan det genererte anionet omdannes med tilsvarende Michael-akseptorsystemer. Innføringen av heteroatomer kan skje gjennom omsetning med disvovelforbindelser (Y₄ = S-alkyl eller S-aryl), tilsvarende elektrofile
- 20 fluoreringsreagenser som for eksempel Selectfluor™ (Y₄ = F), tilsvarende elektrofile amineringsreagenser som for eksempel N-alkoksykarbonyl- eller N-karboksamido-oksaziridin (Y₄ = NR₂) eller tilsvarende elektrofile
- hydroksyleringsreagenser som for eksempel oksodiperoksymolybden(pyridin)(heksametylfosfortriamid)-kompleks (MoOPH (Y₄ = OH).
- 25

Aldollignende omdannelser kan også skje i surt miljø. Substituenten kan dessuten innføres ved hjelp av en Mannich-reaksjon under sure betingelser (kamfer-sulfonsyresulfonsyre, p-TosOH osv.).

c) Syntese av aminocykloheksanoner

5

(1) Aminonitril-/triazol-rute



10

Strukturer med formelen A-6 lar seg fremstille gjennom reaksjon av ketoner A-3 med aminer og sure reaktanter Z-H. Egnede reaktanter Z-H er for eksempel hydrogencyanid, 1,2,3-triazol, benzotriazol eller pyrazol.

15

En særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur A-6 er omsetningen av ketoner med metallcyanider og det tilsvarende aminet i nærvær av syre, fortrinnsvis til et alkohol, ved temperaturer fra - 40 til 60°C, fortrinnsvis ved romtemperatur med alkalimetallcyanider til metanol.

En annen særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur A-6 er omsetning-
 en av ketoner med 1,2,3-triazol og det tilsvarende aminet i nærvær under de-
 hydrerende betingelser, fortrinnsvis ved bruk av en vannutskiller ved forhøyet
 temperatur i et inert løsemiddel eller ved bruk av en molekylsil eller et annet
 5 tørkemiddel. På tilsvarende måte lar A-6-analoge strukturer seg innføre med
 benzotriazol- eller pyrazol- i stedet for triazolgrupper.

Generelt kan ketalene A-7 også oppnås gjennom substitusjon av egnede forla-
 tende grupper Z i strukturer med formelen A-6. Egnede avspaltbare grupper er
 10 fortrinnsvis cyanogrunder; 1,2,3-triazol-1-yl-grupper. Ytterligere egnede
 avspaltbare grupper er 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl-grupper og pyrazol-1-yl-
 grupper (Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69).

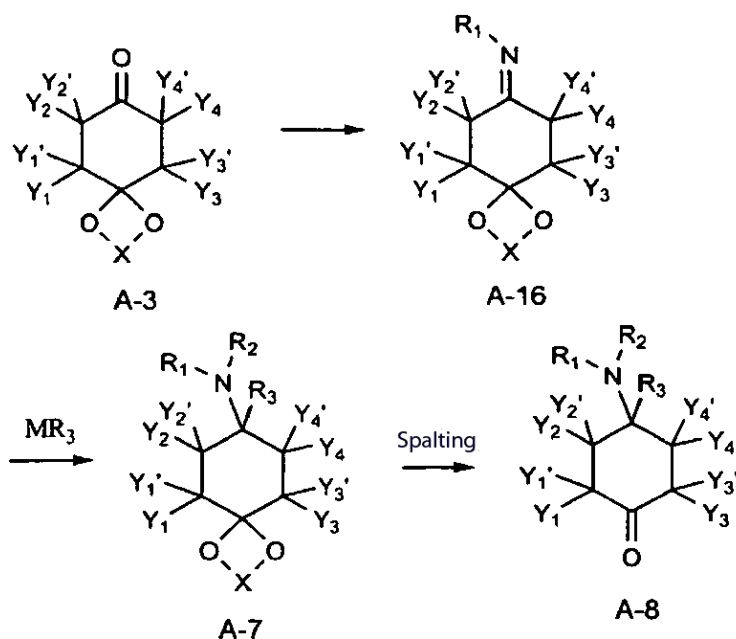
En særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur A-7 er omsetningen av
 15 aminonitriler A-6 med tilsvarende organometallforbindelser, fortrinnsvis Grig-
 nard-forbindelser, fortrinnsvis i etere, fortrinnsvis ved RT. Organometallforbin-
 delsene er enten kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles i henhold til kjente
 metoder. En annen særlig foretrukket vei til forbindelsene med struktur A-7 er
 omsetningen av aminotriazoler A-6 med tilsvarende organometallforbindelser,
 20 fortrinnsvis Grignard-forbindelser, fortrinnsvis i etere, fortrinnsvis ved RT.

Organometallforbindelsene er enten kommersielt tilgjengelig eller kan fremstilles
 i henhold til metoder kjent fra litteraturen.

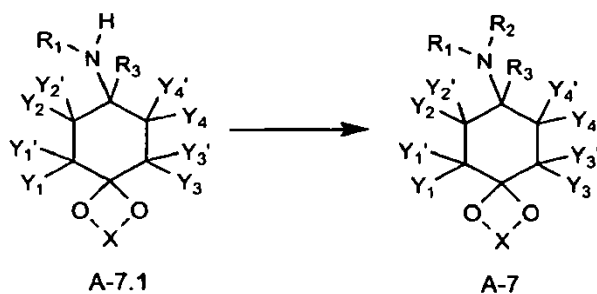
25 Forbindelsene med formelen A-8 kan frigis fra tilsvarende ketal A-7, eller fra
 deres salter, i henhold til metoder kjent for fagmannen, gjennom avbeskyttelse
 ved hjelp av syrer. Her er X valgt fra gruppen alkyl, alkyl/alkylider/alkylider
 substituert med aryl eller alkyl (mettet/umettet).

(2) Iminrute

30

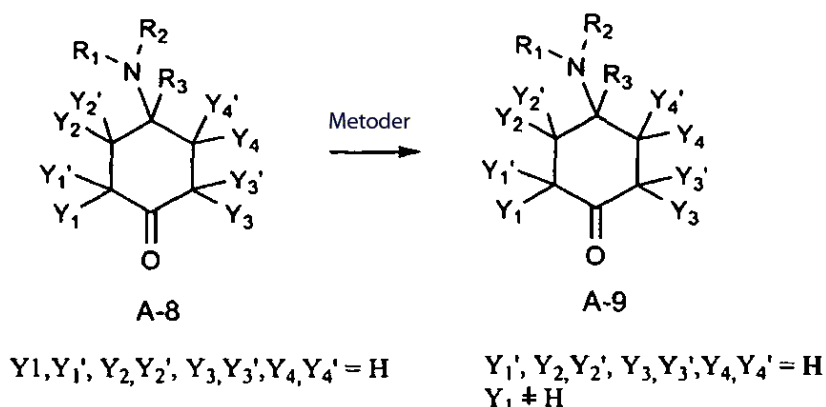


I iminruten blir iminet A-16 syntetisert fra en ketonforløper A-3, som ved bruk av en nukleofil MR₃ overføres til komponent A-7 og videre til A-8. De nødvendige iminkomponentene A-16 kan fremstilles etter en metode som er kjent for fagmannen (Layer, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510). For tilsetning av organometallspeciet MR₃ til iminet A-16 ble det anvendt fremgangsmåter kjent fra litteraturen (for eksempel Maddox et al., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542.).



Aminoacetal A-7.1 med maksimalt en substituent på nitrogenatomet kan overføres i henhold til fremgangsmåter som i prinsippet er kjent for fagmannen, for eksempel gjennom reduktiv aminering, til tilsvarende aminoacetal A-7 med en eller to ytterligere substituenten (R₂ ≠ H) på nitrogenet.

d) Derivatisering i 2-posisjon av aminocykloheksanoner



5 Substituerte aminocykloheksanoner av type A-9 lar seg syntetisere gjennom metoder kjent for fagmannen fra de kjente eduktene A-8 .

Metode 1:

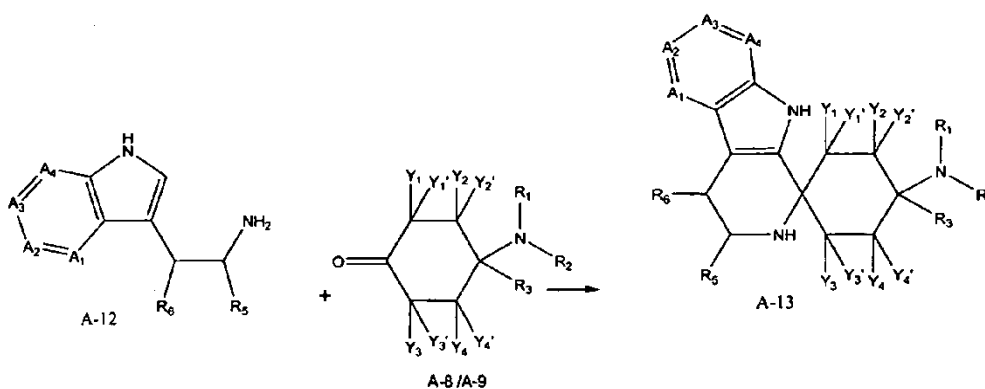
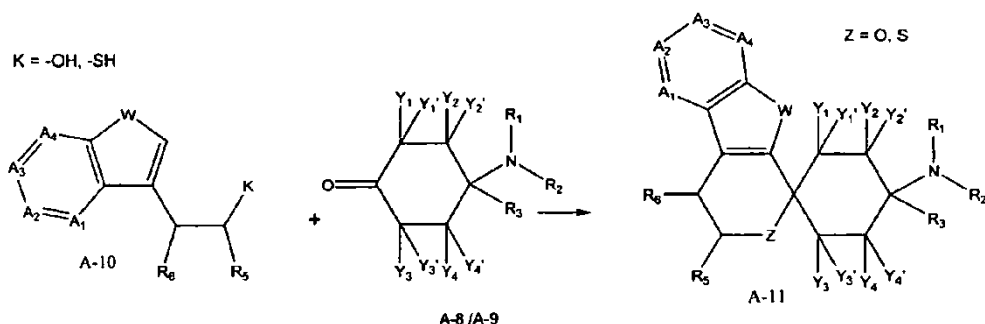
10 I litteraturen beskrives α -arylering av ketoner A-8 med de tilsvarende arylhalogenidene, for eksempel av typen Y_1-X (med Y_1 = aryl/hetaryl og $X = Br, I$) gjennom palladiumkatalyse i nærvær av egnede fosfinligander som for eksempel xantfos (Elliott et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 16; 11; 2006; 2929; Dirat et al. Tetrahedron Lett.; EN; 47; 8; 2006; 1295.)

Metode 2:

15 α -substituerte aminocykloheksanoner av type A-9 kan gjennom omsetningen av de usubstituerte ketalene A-8 med en base, eksempelvis litiumdiisopropylamid (LDA), litiumheksametyldisilazid (LHMDS), kaliumheksametyldisilazid (KHMDs), natriumhydrid (NaH), kaliumhydrid (KH), natriummetanolat (NaOMe), kaliumtertbutoksylat (K^tOBu), aminbaser som for eksempel dietylamin ($HNEt_2$), diisopropyletylamin (Hünigs base), piperidin, pyrrolidin, prolin, og med de tilsvarende elektrofile for eksempel av typen Y_4-X (med $X =$ for eksempel Br, I, OTos, OTf osv.) i organiske løsemidler eller løsemiddelblandinger, eksempelvis
 20 diklormetan (DCM), dikloretan (DCE), dietyleter (Et_2O), tetrahydrofuran (THF), dimetoksyetan (DME), metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO) ved temperaturer mellom $-78^\circ C$ og $150^\circ C$. Dessuten kan det genererte anionet omdannes med tilsvarende Michael-akseptorsystemer.
 25 Innføringen av heteroatomer kan skje gjennom omdannelse med

disvovelforbindelser ($Y_4 = \text{S-alkyl}$ eller S-aryl), tilsvarende elektrofile fluoreringsreagenser som for eksempel SelectfluorTM ($Y_4 = \text{F}$), tilsvarende elektrofile amineringsreagenser som for eksempel N-alkoksykarbonyl- eller N-karboksamido-oksaziridin ($Y_4 = \text{NR}_2$) eller tilsvarende elektrofile hydroksyleringsreagenser som for eksempel oksodiperoxsymolybden-(pyridin)(heksametylfosfortriamid)-kompleks (MoOPH ($Y_4 = \text{OH}$)). Aldollignende omdannelser kan også skje i surt miljø. Substituenten kan dessuten innføres ved hjelp av en Mannich-reaksjon under sure betingelser (kamfersulfonsyresulfonsyre, p-TosOH osv.).

e) Syntese av spirosykliske forbindelser av type A-11 og A-13

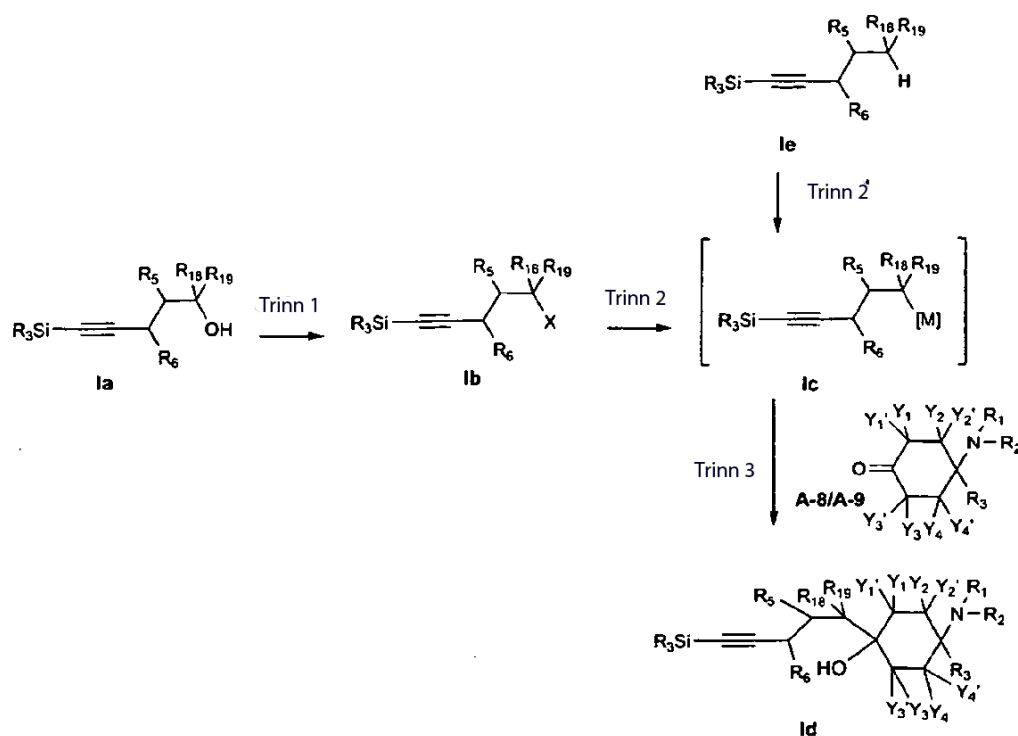


Tryptofoler og andre heterocykler av type A-10 (K = O) kan i reaksjoner av typen Oxa-Pictet-Spengler- og tryptaminer eller andre heterocykler av type A-12 i reaksjoner av typen Pictet-Spengler-reaksjon bringes til reaksjon med ketoner

- av typen A-8/A-9 under tilsetning av minst ett egnet reagens fra gruppen syrer, syreanhydrider, estere eller svakt surt reagerende salter eller Lewis-syrer under dannelse av produkter med formelen A-11/A-13. For $X = SH$ forløper reaksjonen på tilsvarende måte. Foretrukket kommer det derved til anvendelse minst ett
- 5 reagens fra gruppen av karbonsyrer, fosforsyrer eller sulfonsyresulfonsyrer eller deres respektive anhydrider, karboksylsyretrialkylsilylestere, 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 overgangsmetallsalt, fortrinnsvis under tilsetning av minst ett
- 10 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. under tilsetning av Celite, med fastfasebundne reaktanter eller reagenser, ved forhøyet eller senket
- 15 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 også i alkoholer eller vann.
- 20 Spesielt foretrukket anvendes her pyridinium-para-toluensulfonat, fosforpentoksid i nærvær av Celite, bortrifluorid-eterat, trifluoreddiksyre, ortotitansyre-tetraisopropylester sammen med trifluoreddiksyre, trifluormetansulfonsyretrime-tylsilylester, trifluormetansulfonsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre, eddiksyre, fosforsyre, polyfosforsyre, polyfosfatester, p-toluensulfonsyre, saltsyre HCl-
- 25 gass, svovelsyre sammen med acetatbuffer, tinntetraklorid.

f) Syntese av spirocykliske forbindelser av type A-14

Komponentsyntese-alkyner

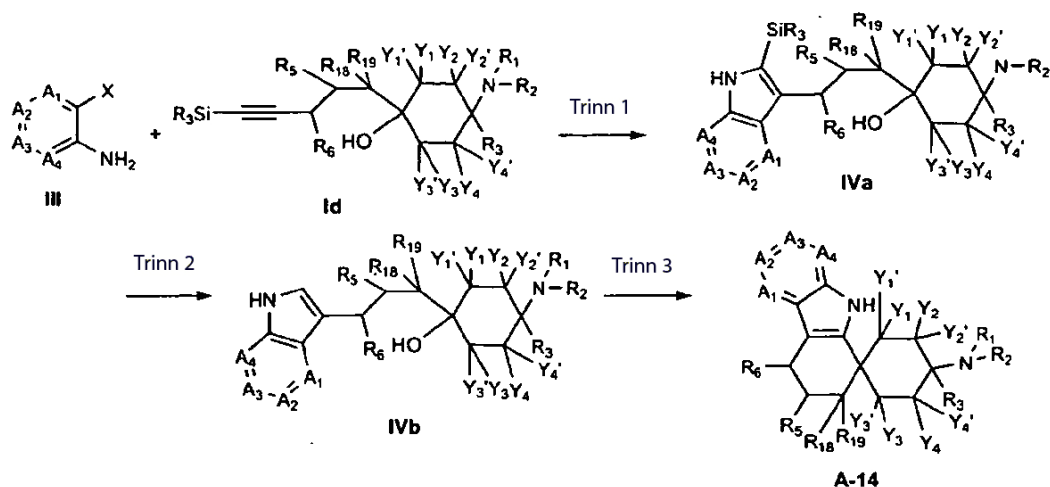


I trinn 1 blir alkoholer med den generelle formelen Ia enten etter overføring til en avspaltbar gruppe (for eksempel $-\text{OSO}_2\text{-Me}$, $-\text{OSO}_2\text{-p-toluen}$, $-\text{OTf}$) eller direkte (som ved en Mukaiyama-redokskondensasjon) overført til halogenider med den generelle formelen Ib ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$). Disse blir omdannet gjennom halogenmetallutveksling enten til de tilsvarende litiumorganylene ($[M] = \text{Li}$) eller Grignard-reagenser ($[M] = \text{MgX}$) av typen Ic (trinn 2).

Alternativt blir det i trinn 2', med utgangspunkt i alkyner med den generelle formelen Ie (med R_{18} eller $R_{19} =$ for eksempel SO_2F , SOF , $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$) fremstilt litiumorganyler av typen Ic gjennom avprotonering med litiumamider (for eksempel LDA).

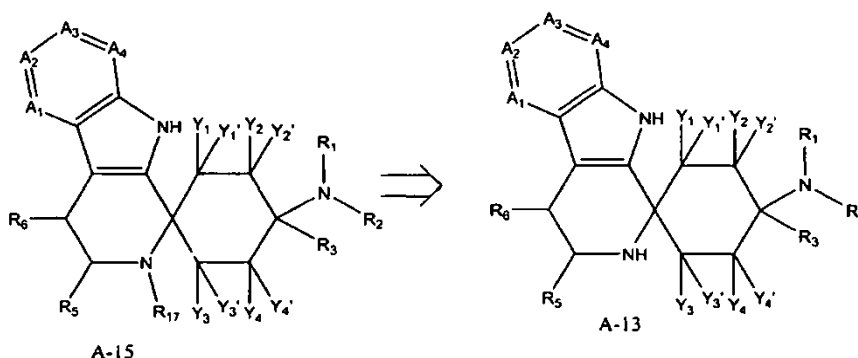
I trinn 3 blir de metallerte organylene med den generelle formelen Ic på lignende måte som ved en 1,2-addisjon til karbonylgruppen av sykloheksanoner med den generelle formelen A-8/A omsatt til de tilsvarende alkynkomponentene av typen Id.

Larockreaksjon og spirocyclisering



- I trinn 1 blir forbindelsene med den generelle formelen III, hvor X står for en halogenrest eller en sulfonsyreester, som ved en indolsyntese iht. Larock under tilsetning av en palladiumkatalysator med alkyner med den generelle formelen Id omdannet til indolen med den generelle formelen IVa. Forbindelsene med den generelle formelen III er kommersielt tilgjengelig (eksempler på synteser, se også WO2008009416). I trinn 2 blir forbindelsene med den generelle formelen IVa desilylert i nærvær av fluorid eller i nærvær av en organisk eller uorganisk syre og omdannet til forbindelser med den generelle formelen IVb. Til fremstilling av de spirocykliske forbindelsene med den generelle formelen A-14 blir alkoholene med den generelle formelen IVb omdannet under tilsetning av en organisk syre eller deres trimetylsilylester eller en uorganisk syre eller under tilsetning av et overgangsmetallsalt.

g) Derivatisering av spirocykliske forbindelser (sekundære aminer)



Sekundære aminer av type A-13 kan i henhold til fremgangsmåter kjent for fagmannen acyleres, sulfonyleres eller karbamoyleres til forbindelsene av type A-15. Fortrinnsvis blir disse reaksjonene gjennomført ved forhøyet temperatur, særlig foretrukket ved mikrobølgestråling.

En slik fremgangsmåte kjent for fagmannen kan representere omsetningen med et anhydrid eller et syreklorid under tilsetning av en base, eksempelvis trietylammin.

Forbindelsene med den generelle formelen A-13 kan overføres med isocyanater til de tilsvarende ureaderivatene av typen A-15.

Dessuten kan forbindelsene med den generelle formelen A-13 med aldehyder omsettes til forbindelsene av type A-15 under tilsetning av minst ett reduksjonsmiddel, som ved en reduktiv aminering.

h) Innledende trinn

Forbindelsene med de generelle formlene A-1, A-3, A-10 og A-12 er enten kommersielt tilgjengelige, eller deres fremstilling er kjent fra kjent teknikk eller kan avledes fra kjent teknikk på en måte som er åpenbar for fagmannen. Spesielt relevant er til dette de følgende sitatene: Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386 - 5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1,

1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 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.

Når det gjelder nærmere detaljer om syntese av de oppfinneriske forbindelsene, særlig med henblikk på syntese av egnede eduktkomponenter, vises det videre i sin helhet til WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903 og WO2008/009416. En fagmann vil erkjenne at det kan fremstilles egnede reagenskomponenter for syntesen av de oppfinneriske forbindelsene i analogi med de i dette dokumentet beskrevne synteseskjemaer og utførelseseksempler.

Eksempler

De følgende eksemplene bidrar til ytterligere forklaring av oppfinnelsen, men skal imidlertid ikke tolkes innskrenkende.

Utbyttene av de fremstilte forbindelsene er ikke optimert. Alle temperaturer er ukorrigert. Betegnelsen "eter" betyr dietyleter, "EE" etylacetat og "DCM" diklorometan. Betegnelsen "ekvivalenter" betyr stoffmengdeekvivalenter, "smp." smeltepunkt resp. smelteområde, "nedb." nedbrytning, "RT" romtemperatur, "abs." absolutt (vannfri), "rac." racemisk, "kons." konsentrert, "min" minutter, "h" timer, "d" 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 - 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 angitt i volum/volum.

1. Komponentsyntese:

Ketonkomponenter**(±)-4-dimetylamino-2-metyl-4-fenylcykloheksanon**

- 5 Diisopropylamin (2,1 ml, 15 mmol) ble fremlagt i tørt THF under argon og blandet ved 30 °C med n-butyllitium i heksan (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Til denne løsningen ble det pipettert 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanon (2,17 g, 10 mmol), løst i 10 ml tørt THF, i løpet av 10 min. Batchen ble omrørt i 30 min ved -78 °C og deretter tilsatt metyljodid (1,86 ml, 30 mmol). Det ble oppvarmet til RT og omrørt i ytterligere 18 h. Løsemiddelet ble fjernet med rotasjonsfordamper og residuet tatt opp i DCM. Det ble ekstrahert med 1 N HCl (3 x 30 ml). Den vandige fasen ble gjort basisk med 5N NaOH (20 ml) og ekstrahert med DCM (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med H₂O (2 x 10 ml) og tørket over Na₂SO₄. Det halvfasteste residuet (1,2 g) som ble oppnådd etter fjerning av løsemiddelet ble omkrystallisert fra etylacetat (1 ml).

Utbytte: 549 mg (23 %)

Smeltepunkt: 50 °C

(±)-2-benzyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon

- 20 Diisopropylamin (2,1 ml, 15 mmol) ble fremlagt i tørt THF (30 ml) under argon og blandet ved -30 °C (badtemperatur) med en løsning av butyllitium i heksan (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanon (2,17 g, 10 mmol), løst i tørt THF (10 ml), pipettert inn i løpet av 15 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble benzylbromid (3,6 ml, 30 mmol), løst i tørt THF (20 ml), tilsatt i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 15 min ved 78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 18 h. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter ble det tilsatt mettet NH₄Cl-løsning (40 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet NH₄Cl-løsning

(2 x 40 ml). Deretter ble de organiske fasene med 1 N HCl (50 ml) blandet og grundig ristet. Den sure, vandige fasen ble separert, den organiske fasen vasket med vann (2 x 20 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (1 x 30 ml). Deretter ble den vandige løsningen satt til 70 ml 2N NaOH. Fra den alkaliske løsningen ble det utfelt en olje. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO_4 og deretter konsentrert. Fra det oppnådde residuet (2,27 g) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (50 g); etylacetat (1000 ml)] en av de mulige diastereoisomerene isolert.

Utbytte: 1,2 g (40 %).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 32.8, 33.2, 34.9, 37.3, 38.1, 38.3, 38.7, 47.6, 61.5, 126.1, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 129.0, 135.4, 139.8, 211.4.

(±)-2-(3-fluorbenzyl)-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon

Diisopropylamin (2,1 ml, 15 mmol) ble fremlagt i tørt THF (30 ml) under argon og blandet -30 °C (badtemperatur) med en løsning av butyllitium i heksan (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanon (2,17 g, 10 mmol), løst i tørt THF (20 ml), pipettert inn i løpet av 15 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble 1-(brommetyl)-3-fluorbenzen (3,7 ml, 30 mmol), løst i tørt THF (10 ml), tilsatt i løpet av 1 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 min ved -78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 18 h. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter ble det tilsatt mettet NH_4Cl -løsning (40 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble med vasket med mettet NH_4Cl -løsning (2 x 40 ml). Deretter ble de organiske fasene blandet med 1 N HCl (30 ml) og grundig ristet. Den sure, vandige fasen ble separert, den organiske fasen vasket med vann (2 x 20 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (1 x 30 ml). Deretter ble den vandige løsningen satt til 70 ml 2N NaOH. Fra den alkaliske løsningen ble det utfelt en olje. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO_4 og deretter konsentrert. Fra det opp-

nådde residuet (2,1 g) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (70 g); etylacetat (700 ml)] en av de mulige diastereoisomerene isolert.

Utbytte: 1,11 g (ca. 34 %), renhet ca. 90 %.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 33.0, 34.7, 38.1, 38.3, 38.7, 38.8, 47.3, 61.5, 113.0, 113.1, 115.7, 115.9, 124.7, 127.0, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.3, 129.7, 129.8, 135.4, 142.4, 142.5, 161.7, 164.1, 211.0.

(±)-4-dimetylamino-4-fenyl-2-tiofenylcykloheksanon (mer upolar diastereoisomer og mer polar diastereoisomer)

Diisopropylamin (1,65 ml, 11,4 mmol) ble fremlagt i tørt THF (20 ml) under argon og blandet ved -30 °C (badtemperatur) med en løsning av butyllitium i heksan (2,5M, 5 ml, 12,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanonet (2,17 g, 10 mmol), løst i tørt THF (10 ml), pipettert inn i løpet av 1-2 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble difenyldisulfid (2,18 g, 10 mmol), løst i tørt THF (10 ml), tilsatt i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 60 min ved -78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 18 h. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter ble det tilsatt mettet NH₄Cl-løsning (40 ml). Etter intensiv blanding av fasene ble det organiske løsemiddelet separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte org. fasene ble vasket med mettet NH₄Cl-løsning (2 x 40 ml). Deretter ble de organiske fasene tilsatt 1N HCl (50 ml) og grundig ristet. Den sure, vandige fasen ble separert og den organiske fasen vasket med vann (2 x 20 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (1 x 30 ml). Deretter ble den vandige løsningen satt til 2N NaOH (70 ml). Fra den alkaliske løsningen ble det utfelt en olje. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO₄ og deretter konsentrert. Fra det oppnådde residuet (2,48 g) ble ved kromatografisk rensing [silikagel 60 (50 g); cykloheksan (500 ml), cykloheksan/etylacetat 1 : 1 (500 ml), etylacetat (500 ml)] ketonets upolare diastereoisomer isolert i et utbytte på 540 mg (16 %) og ketonets polare diastereoisomer isolert i et utbytte på 730 mg (22 %) som hvite, faste stoffer. Begge diastereoisomerene inneholdt den respektive andre isomeren i en mengde på ca. 10 %*, slik at det ikke var mulig å bestemme smeltepunktene for de rene substansene.

* Ved å stå lengre tid i kloroformløsning ble det observert en isomerisering av diastereoisomerene (isomerforholdet endret seg etter 14 dager upolar/polar fra ca. 1 : 9 til ca. 1 : 1,7), slik at det sannsynligvis ikke er mulig å isolere de respektive isomerene i ren form.

5 Mer upolar diastereoisomer: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 33.8, 36.5, 38.0, 41.4, 53.5, 60.0, 126.6, 127.1, 127.5, 127.7, 128.9, 132.9, 133.9, 137.2, 206.4 (etter subtraksjon av signalene fra den andre isomeren)

Mer polar diastereoisomer: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 32.4, 37.2, 38.7, 40.7, 54.4, 61.6, 127.3, 127.4, 127.6, 128.4, 128.9, 132.9, 133.8, 135.9, 206.0

10 (etter subtraksjon av signalene fra den andre isomeren)

**(±)-(5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)eddiksyre-metylester
(mer upolar diastereoisomer og mer polar diastereoisomer)**

Diisopropylamin (2,1 ml, 15 mmol) ble fremlagt i tørt THF (30 ml) under argon
15 og blandet ved -30 °C (badtemperatur) med en løsning av butyllitium i heksan (2,5M, 5 ml, 12,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanonet (2,17 g, 10 mmol), løst i tørt THF (10 ml), pipettert inn i løpet av 1 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble bromeddiksyre-metylesteren (1 ml, 10,6
20 mmol), løst i tørt THF (5 ml), tilsatt i løpet av 1 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved -78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 4 h. Etter ca. 2 h ble batchen blakket og det begynte å dannes et bunnfall. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter ble det satt til en blanding av mettet NaCl-løsning
25 (30 ml) og 2 N HCl (20 ml). Batchen ble omrørt i 10 min, den organiske fasen separert og ekstrahert med mettet NaCl-løsning (2 x 10 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (3 x 20 ml) og deretter tilsatt en mettet NaHCO_3 -løsning (ca. 30 ml) for nøytralisering. Den oppnådde emulsjonen ble gjort kraftig basisk med 2N NaOH og ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De
30 kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO_4 og deretter konsentrert. Fra det oppnådde residuet (2,53 g) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); cykloheksan/etylacetat 2 : 1 (70 ml), cykloheksan/ etylacetat 1 : 1 (70 ml), etylacetat (70 ml)] ketonets to mulige diastereoisomerer isolert med utbytter på henholdsvis 710 mg (mer upolar diastereoisomer, 24 %) og 260 mg
35 (mer polar diastereoisomer, forurenset med ca. 10 % av en diester, ca. 8 %).

Ettersom det dobbeltsubstituerte ketonet ifølge alle tidligere observasjoner ikke reagerer med tryptofol, kunne man avstå fra en ytterligere rensing av den polare forbindelsen.

(±)-2-allyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon (mer upolar diastereoisomer og mer polar diastereoisomer)

5

10

15

20

25

Diisopropylamin (2,1 ml, 15 mmol) ble fremlagt i tørt THF (30 ml) under argon og blandet ved -30 °C (badtemperatur) med en løsning av butyllitium i heksan (2,5M, 6 ml, 15 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanonet (2,17 g, 10 mmol), løst i tørt THF (20 ml), pipettert inn i løpet av 15 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble allylbromidet (2,6 ml, 30 mmol), løst i tørt THF (20 ml), tilsatt i løpet av 1 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 10 min ved -78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 18 h. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter ble det tilsatt mettet NH₄Cl-løsning (40 ml). Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet NH₄Cl-løsning (2 x 40 ml). Deretter ble de organiske fasene blandet med 1 N HCl (30 ml) og grundig ristet. Den sure, vandige fasen ble separert, den organiske fasen vasket med vann (2 x 20 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (1 x 30 ml). Deretter ble den vandige løsningen satt til 2N NaOH (70 ml). Fra den alkaliske løsningen ble det utfelt en olje. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na₂SO₄ og deretter konsentrert. Fra det oppnådde residuet (2 g) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (50 g); cykloheksan/etylacetat 1 : 10 (700 ml)] ketonets upolare diastereoisomer isolert i et utbytte på 540 mg (22 %). Den polare diastereoisomeren ble oppnådd i et utbytte på 470 mg (19 %).

30

(±)-4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanon

Til en løsning av 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanon (5,00 g, 23,01 mmol) i absolutt tetrahydrofuran (70 ml) ble det pipettert litiumdiisopropylamin (16,6 ml,

29,91 mmol, 1,8M i tetrahydrofuran, heptan, etylbenzol) i en argonatmosfære ved -78 °C. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 10 min og deretter oppvarmet til romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt til -78 °C igjen og *N*-fluor-bis(fenylsulfonyl)amin (NFSI, 9,43 g, 29,91 mmol) i absolutt tetrahydrofuran (100 ml) ble pipettert inn. Reaksjonsblandingen ble langsomt oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 4 h. Deretter ble de flyktige bestanddelene fjernet fullstendig i vakuum. Deretter ble residuet blandet med etylacetat (100 ml) og vann (80 ml). Fasene ble separert. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 40 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og befridd for flyktige bestanddeler i vakuum. Det gjenværende, lys gule harpikset ble festet på grov silikagel med etylacetat (50 ml) og kromatografisk separert [silikagel (150 g), cykloheksan/etylacetat 3 : 1 (500 ml), 2 : 1 (500 ml), 1 : 1 (500 ml), 1 : 2 (1000 ml)]. Det ble isolert 663 mg (2,82 mmol, 12 %) av det upolare ketonet og 1488 mg (6,32 mmol, 27 %) av det polare ketonet som fargeløst, mikrokrySTALLINSK pulver.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (mer upolar diastereoisomer): 32.9 (1 C), 35.2 (1 C), 37.9 (2 C), 39.3 (1 C, d, $J = 18$ Hz, under DMSO- D_5), 61.2 (1 C, d, $J = 11$ Hz), 90.0 (1 C, d, $J = 185$ Hz), 126.7 (2 C), 126.9 (1 C), 127.5 (2 C), 136.3 (1 C), 205.0 (1 C, d, $J = 13$ Hz) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (polar diastereoisomer): 32.0 (1 C), 34.8 (1 C), 38.3 (2 C), 39.4 (1 C, d, $J = 18$ Hz, under DMSO- D_5), 61.4 (1 C, $J = 11$ Hz), 89.4 (1 C, d, $J = 187$ Hz), 127.1 (1 C), 127.3 (2 C), 128.0 (2 C), 135.4 (1 C), 204.3 (1 C, d, $J = 14$ Hz)

2-(5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksylmetyl)isoindolin-1,3-dion
(et av to mulige diastereoisomerer)

Litiumdiisopropylamid-løsning (1,8M i heksan, 6 ml, 10 mmol) ble fremlagt i absolutt tetrahydrofuran (10 ml). Løsningen ble avkjølt til -78 °C. Etter å ha nådd denne temperaturen ble 4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanonet (1,1 g, 5 mmol), løst i tørt THF (5 ml), pipettert inn i løpet av 1 min. Batchen fikk stå i 30 min ved -78 °C. Deretter ble *N*-(brommetyl)ftalimidet (3,6 g, 15 mmol) løst i tørt THF (20 ml), tilsatt i løpet av 1 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved -78 °C, deretter ble kjølingen fjernet. Etter å ha nådd romtemperatur ble batchen omrørt i ytterligere 18 h. - Til bearbeidingen ble batchen forsiktig tilsatt vann (1 ml), deretter fulgte tilsetting av mettet NH_4Cl -løsning (40 ml).

Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet NH_4Cl -løsning (1 x 40 ml). Deretter ble de organiske fasene blandet med 1N HCl (50 ml) og grundig ristet. Den sure, vandige fasen ble separert, den organiske fasen vasket med vann (2 x 20 ml). De kombinerte vandige fasene ble vasket med etylacetat (1 x 30 ml). Deretter ble den vandige løsningen satt til 2N NaOH (70 ml). Fra den alkaliske løsningen ble det utfelt en olje. Den resulterende blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na_2SO_4 og deretter konsentrert. Fra det oppnådde residuet (2 g) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (50 g); cykloheksan/etylacetat 1 : 1 (700 ml)] en av ketonets to mulige diastereoisomerer isolert i et utbytte på 223 mg (12 %).

(±)-3-(5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)propionitril (en av to mulige diastereoisomerer)

4-(dimetylamino)-4-fenylcykloheksanonet (2,17 g, 10 mmol) ble satt til en løsning av cykloheksylamin (109 mg, 1 mmol), iseddik (26 mg, 0,43 mmol) og 4-metoksyfenol (26 mg, 0,21 mmol) i 10 ml toluen. Blandingen ble oppvarmet til 90 °C (badtemperatur) og i løpet av 2 h tilsatt akrylnitril (4 ml, 60,8 mmol). Deretter ble batchen oppvarmet til 120 °C. Etter 3 h ble oppvarmingen fjernet og batchen tilsatt 1 N NaOH (20 ml) etter å ha nådd RT. Den oppnådde blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann og deretter tørket over MgSO_4 . Residuet som ble oppnådd etter fjerning av løsemiddelet (2,2 g), ble fast da det fikk stå, og bestod hovedsakelig av utgangsketonet og et i forhold til dette upolart produkt. Ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); cykloheksan/etylacetat 1 : 1 (120 ml)] ble det ene av de to mulige diastereoisomerene av ketonet oppnådd i et utbytte på 400 mg (14 %) som olje.

Eksempel nr. 1 og eksempel nr. 2:

Trinn 1:

N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (upolart diastereomer og polar diastereomerblanding)

- (±)-4-dimetylamino-2-metyl-4-fenylcykloheksanon (461 mg, 2 mmol) ble løst i DCM (100 ml) sammen med tryptofol (322 mg, 2 mmol) og tilsatt trifluormetansulfonsyresulfonsyre (0,19 ml, 2,14 mmol). Det ble omrørt i 20 h ved RT.
- 5 Reaksjonsblandingen ble tilsatt 2N NaOH (2 ml) og H₂O (2 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble først vasket med 2N NaOH (5 ml), deretter med H₂O (5 ml) og tørket over Na₂SO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Det oppnådde halvfaste residuet ble tatt opp i 10 ml etanol og avkjølt i 2 h til 5 °C. Det utfelte faste stoffet ble da avhendet. Residuet som ble igjen i moderlu-
- 10 ten, ble rensset gjennom søylekromatografi på silikagel (50 g, EE/etanol= 4:1). Utbytte (upolar diastereomer): 375 mg (50 %), hvitt, fast stoff
- Smeltepunkt:* 190-210 °C
- Utbytte* (mer polar diastereomerblanding): 83 mg (11 %), forurenset ca. 20 % med ytterligere en diastereoisomer.
- 15 **Trinn 2:**
- N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat (1:1) (eksempel nr. 1, upolar diastereomer)
- 20 (±)-N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (240 mg, 0,64 mmol) ble løst i kokende etanol (100 ml). Deretter ble det tilsatt sitronsyre (124 mg, 0,65 mmol) løst in etanol (10 ml), og reaksjonsblandingen ble avkjølt til ca. 5 °C. Etter 60 h ved denne temperaturen ble det utfelte faste stoffet separert.
- 25 *Utbytte:* 135 mg (37 %), lys gult krystallinsk fast stoff
- Smeltepunkt:* 221-223 °C
- HPLC/MS-analytikk:* Rt = 2,87 min; m/z = 374,9.
- 30 N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat (1:1) (eksempel nr. 2, polar diastereomerblanding)
- Den polare spiroeterblanding (83 mg, 0,22 mmol) ble løst i kokende etanol (20 ml). Deretter ble det tilsatt sitronsyre (43 mg, 0,22 mmol) løst i etanol (10
- 35 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h ved RT. Etter fjerning av løsemiddelet ble citrat oppnådd som et glassaktig fast stoff.

Utbytte: 124 mg (100 %)

Smeltepunkt: 64–83 °C

HPLCIMS-analytikk: Rt = 2,63 min; m/z = 375,0 (80 %) og Rt = 2,76 min; m/z = 374,9 (20 %).

5 **Eksempel nr. 3:**

Trinn 1:

2-metyl-4-(dimetylamino)1-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]

- 10 4-dimetylamino-2-metyl-4-fenylcykloheksanon (0,42 g, 1,85 mmol) ble fremlagt ultratørt sammen med 2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)etanol (0,30 g, 1,85 mmol) under nitrogen i diklormetan (5 ml). Deretter fulgte en hurtig tilsetning av trimetylsilyltrifluormetansulfonat (1,43 ml, 7,4 mmol). Blandingen ble omrørt i 7 dager ved romtemperatur. Etter tilsetning av diklormetan ble blandingen gjort
- 15 basisk med 1 M Na₂CO₃-løsning og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x). De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med mettet NaCl-løsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering av tørkemiddelet ble løsemiddelet fjernet med rotasjonsfordamper. Det oppnådde faste stoffet ble blandet med metanol (5 ml) og blandingen omrørt i 2 h ved romtemperatur. Det faste stoffet ble sugd opp, vasket med litt metanol og tørket i oljepumpevakuum ved 50 °C.
- 20

Utbytte: 0,2 g (28 %)

Trinn 2:

- 25 2-metyl-4-(dimetylamino)1-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat (1:1) (eksempel nr. 3, en diastereomer)
- (±)-2-metyl-4-(dimetylamino)1-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetrahydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)] (0,194 g, 0,52 mmol) ble oppslemmet i
- 30 varmt etanol (6 ml) og blandet med en likedan varm løsning av sitronsyre (0,099 g) i etanol (3 ml). Løsningen ble omrørt i 3 h ved romtemperatur. Deret-

ter ble bunnfallet sugd opp, vasket porsjonsvis med eter og tørket i høyvakuum ved 60 °C.

Utbytte: 0,215 g (73 %).

HPLC/MS-analytikk: $R_t = 2,0$ min; $m/z = 376,0$.

5 **Eksempel nr. 4:**

2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (eksempel nr. 4, en diastereomer)

10 (±)-2-benzyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon (349 mg, 1,14 mmol) ble sammen med tryptofol (184 mg, 1,14 mmol) løst i diklormetan (30 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,24 ml, 1,24 mmol). Batchen ble omrørt i 3 h ved RT. Etter en stund (ca. 1 h) begynte det å dannes et bunnfall. Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 20 min. Da gikk bunnfallet i oppløsning. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med $MgSO_4$. Deretter ble løsemiddelet inndampet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (535 mg) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); etylacetat 300 ml] en av de mulige diastereoisomere spiroeterne isolert.

Utbytte: 392 mg (76 %)

Smeltepunkt: 122–125 °C (fra toluen).

13C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 22.5, 27.8, 31.7, 31.9, 36.3, 38.2, 44.9, 60.0, 61.7, 74.7, 109.5, 110.8, 118.0, 119.4, 121.6, 125.7, 126.6, 127.0, 127.6, 127.8, 128.0, 129.0, 135.8, 136.3, 137.0, 141.2.

Eksempel nr. 5:

Trinn 1:

2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin

30

(±)-2-benzyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon (307 mg, 1 mmol) ble løst i metanol sammen med tryptamin (160 mg, 1 mmol) og omrørt i 24 timer ved RT.

Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum og residuet løst i 1,2-diklorethan (20 ml). Blandingen ble tilsatt trifluoreddiksyre (1,7 ml, 22,8 mmol) og omrørt i 24 timer ved RT. - Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet inndampet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (260 mg) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); etylacetat/etanol 1 : 1 (80 ml), metanol (60 ml)] en av de mulige diastereoisomerene isolert.

5

10

Utbytte: 80 mg (17 %), glassaktig fast stoff (renhet ca. 95 %)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃-D₆) δ ppm: 23.1, 28.4, 32.0, 33.2, 36.7, 38.1, 39.7, 45.1, 55.6, 61.9, 110.7, 110.9, 117.9, 119.2, 121.4, 125.9, 126.6, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 129.1, 135.5, 135.6, 138.3, 141.0

15

Trinn 2:

2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat (1:1) (eksempel nr. 5, en diastereomer)

20

2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin (ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar, 62 mg, 0,14 mmol) ble løst i 2-propanol (3 ml) i kokevarmen og tilsatt en varm løsning av sitronsyre [40 mg, 0,2 mmol, i varm isopropanol (1 ml)]. Det ble straks dannet et bunnfall. Batchen ble stående 2 h ved 5 °C for å fullføre fellingen, deretter ble det faste stoffet separert og tørket ved hjelp av en fritte.

25

Utbytte: 48 mg (53 %), renhet ca. 90 %

Smeltepunkt: fra 148 °C

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ ppm: 21.8, 23.1, 26.0, 29.8, 32.5, 35.6, 37.3, 43.1, 43.9, 56.0, 61.9, 71.4, 108.6, 111.1, 117.4, 118.2, 120.6, 126.0, 126.6, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 131.7, 136.0, 137.0, 139.9, 171.2, 176.4

30

Eksempel nr. 6:

2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin (eksempel nr. 6, en diastereomer)

35

(±)-2-(3-fluorbenzyl)-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanon (325 mg, 1 mmol) ble løst i diklormetan (30 ml) sammen med tryptofol (161 mg, 1 mmol) og tilsatt trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,22 ml, 1,14 mmol). Batchen ble omrørt i 2,5 h ved RT. Etter en stund (ca. 1 h) begynte det å dannes et bunnfall. -
 5 Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 20 min. Da gikk bunnfallet i oppløsning. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet inndampet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (352 mg) ble ved hjelp av kromatografisk rensing
 10 [silikagel 60 G (10 g); etylacetat (150 ml)] en av de mulige diastereoisomerene isolert.

Utbytte: 240 mg (51 %)

Smeltepunkt: ab 108 °C

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.5, 27.6, 31.6, 32.1, 36.1, 38.2, 44.7,
 15 60.0, 61.7, 74.6, 109.6, 110.9, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 118.0, 119.5, 121.7, 124.8, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 129.3, 129.4, 135.7, 136.3, 136.7, 143.8, 143.9, 161.5, 164.0

Eksempel nr. 7

Trinn 1:

20 6'-fluor-2-(3-fluorbenzyl)-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 7, et av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

(±)-2-(3-fluorbenzyl)-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanonet (325 mg, 1 mmol, en av to mulige racemiske diastereoisomerer) ble sammen med 5-fluortryptofol (179 mg, 1 mmol) løst i diklormetan (30 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,22 ml, 1,14 mmol). Den klare, lys gule løsningen fikk en brun farge. Batchen ble omrørt i 2 h ved RT. Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 1 N NaOH (30 ml) blandet og omrørt i 15 min. Den organiske
 25 fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (2 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na₂SO₄. Deretter ble løsemiddelet inndampet i vakuum. Det oppnådde residuet (477 mg) skulle løses i etylacetat med sikte på kromatografi. Her ble det utfelt et hvitt, fast stoff (86 mg), som ved hjelp av NMR og i LC/MS ble identifisert som en av de 4 mulige diastereo-

somerer. Filtratet ble konsentrert og rensset kromatografisk [silikagel 60 (20 g); etylacetat (600 ml)]. Det oppnådde produktet (242 mg) ble forent med det faste stoffet. En av de 4 mulige diastereoisomerene ble slik oppnådd med et totalt utbytte på 328 mg (67 %) med et smeltepunkt på 133–136 °C.

5 Eksempel Nr. 7: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm : 22.4, 27.5, 31.6, 32.2, 36.1, 38.2, 44.6, 59.9, 61.6, 74.5, 103.0, 103.3, 109.6, 109.9, 111.3, 111.4, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 124.7, 126.7, 127.3, 127.4, 127.9, 128.0, 129.4, 132.2, 136.4, 138.8, 143.8, 156.7, 159.0, 161.5, 164.0

Eksempel nr. 8 og eksempel nr. 9 og eksempel nr. 10

10 **Trinn 1:**

2-(3-fluorbenzyl)-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 8, mer polar isomer, eksempel nr. 9, mer upolar isomer, eksempel nr. 10, bipolar isomer, 3 av 4 racemiske diastereoisomerpar)

15

(±)-2-(3-fluorbenzyl)-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanonet (478 mg, 1,47 mmol, en av to mulige diastereoisomerer) ble sammen med tryptamin (235 mg, 1,47 mmol) løst i metanol (20 ml) og omrørt i 24 timer ved RT. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum og residuet løst i 1,2-dikloretan (20 ml). Blandingen ble tilsatt trifluoreddiksyre (1,5 ml, 20,3 mmol) og omrørt i 24 timer ved RT. - Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (24 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO_4 . Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (510 mg)

20 ble det ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (30g); metanol (1000 ml)] isolert et relativt polart racemisk diastereoisomerpar (en av fire mulige isomerer) i et utbytte på 130 mg (18 %, olje, som ble fast da det fikk stå) med over 95 % renhet (mer polar isomer) som glassaktig fast stoff.

25

Ved hjelp av en annen kromatografisk separering av de upolare fraksjonene [silikagel 60 G (10g); etylacetat (140 ml), etylacetat/etanol 1 : 1 (30 ml)] kunne ytterligere to av de fire mulige racemiske diastereoisomerparene isoleres. Av fraksjonene som inneholdt den upolare isomeren, ble det skilt ut uomdannet keton gjennom utvasking med metanol (1 ml). Det racemiske diastereoisomerparet ble dermed oppnådd i et utbytte på 29 mg (4 % utbytte, mer upolar iso-

30

mer) med et smeltepunkt fra 258 °C. Et mer bipolarart racemisk diastereoisomerpar ble likeledes oppnådd ved utrøring av de tilsvarende fraksjonsresiduene med metanol (ca. 1 ml) i krystallinsk form (smeltepunkt fra 138 °C ved krystallomforming) med et utbytte på 8 mg (1,7 %, bipolar isomer).

5 Eksempel nr. 8: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 23.0, 28.2, 32.2, 33.0, 36.5, 38.1, 39.7, 44.7, 50.5, 61.7, 110.7, 112.6, 112.8, 115.6, 115.8, 117.9, 119.1, 121.3, 124.9, 126.6, 127.3, 127.8, 128.0, 129.4, 129.5, 135.6, 135.7, 138.1, 143.8, 143.9, 161.5, 163.9

10 Eksempel nr. 9: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 23.2, 28.5, 31.6, 32.3, 36.6, 37.8, 39.8, 42.8, 55.6, 59.3, 110.6, 110.9, 112.6, 112.8, 115.7, 115.9, 118.0, 119.2, 121.4, 124.8, 126.6, 126.7, 127.3, 127.6, 129.5, 129.6, 135.8, 139.0, 139.1, 144.3, 144.4, 161.5, 164.0 Eksempel nr. 10: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 23.1, 31.2*, 36.4, 36.9, 38.1, 39.7, 45.4, 56.1, 61.5*, 111.2, 112.8, 113.0, 115.7, 115.8, 118.0, 119.2, 121.6, 124.78, 124.81, 126.6, 127.2, 127.9, 15 128.1, 129.6, 129.7, 135.9, 143.7, 161.7, 164.1

*svært utbredte signaler

Eksempel nr. 11

Trinn 1:

20 *N,N*-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 11, et av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

En blanding av ($\pm$)-4-dimetylamino-4-fenyl-2-tiofenylcykloheksanonet (300 mg, 0,92 mmol) ble sammen med tryptofol (148 mg, 0,92 mmol) løst i diklormetan (50 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,2 ml, 1,1 mmol). 25 Batchen ble omrørt i 20 h ved RT. - Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (10 ml) og omrørt i 2 h. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO_4 . Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. 30 Fra det oppnådde residuet (420 mg) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); cykloheksan/etylacetat 4 : 1 (150 ml)] en av fire mulige diastereoisomerer isolert som glassaktig, fast stoff, som ble fast etter utrøring med etanol (2 ml). Produktet kunne dermed isoleres i et utbytte på 79 mg (18 %) med et smeltepunkt på 228–233 °C (fra 120 °C krystallomforming).

Eksempel nr. 11: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 22.4, 26.9, 28.0, 30.4, 36.5, 38.0, 54.4, 60.48, 60.52, 75.0, 109.5, 111.0, 118.2, 119.4, 121.6, 126.7, 126.9, 127.0, 127.4, 128.6, 133.0, 135.8, 136.1, 136.9, 138.6

Eksempel nr. 12 og eksempel nr. 13

5

Trinn 1:

N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 12, mer upolar isomer og eksempel nr. 13, mer polar isomer, to av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

10

Det polare 4-dimetylamino-4-fenyl-2-tiofenylcykloheksanonet (277 mg, 0,85 mmol) ble sammen med tryptamin (136 mg, 0,85 mmol) løst i metanol (20 ml) og omrørt i 24 timer ved RT. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum og residuet løst i 1,2-dikloretan (20 ml). Blandingen ble tilsatt trifluoreddiksyre (1,5 ml, 20,3 mmol) og omrørt i 24 timer ved RT. - Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 30 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO_4 . Deretter ble løsemiddelet inn-dampet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (410 mg) ble det ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 G (10 g); etylacetat/etanol 3 : 1 (150 ml)] oppnådd to av de mulige diastereoisomerer. Et upolart isomerpar oppsto som fast stoff med et smeltepunkt på 190–192 °C (ved utrøring med MeOH) i et utbytte på 72 mg (17 %). Et mer polart isomerpar ble ved utrøring av de tilsvarende fraksjonsresiduene med metanol (1 ml) oppnådd i et utbytte på 129 mg (32 %) og et smeltepunkt på 171–173 °C.

15

20

25

Eksempel nr. 12: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 23.3, 29.9, 35.6, 38.1, 38.9, 39.6, 55.4, 56.2, 62.1, 111.0, 111.3, 118.1, 119.1, 121.8, 126.4, 127.2, 127.4, 127.8, 128.2, 128.8, 132.2, 132.6, 134.4, 136.0

30

Eksempel nr. 13: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm; 23.0, 27.0, 33.2, 35.2, 38.3, 39.6, 55.7, 55.8, 62.8, 110.7, 110.9, 118.0, 119.0, 121.3, 126.9, 127.2, 127.4, 127.9, 128.1, 128.4, 133.7, 134.2, 135.5, 136.3, 137.5

Eksempel nr. 14

Trinn 1:

2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)eddiksyre-metylester (eksempel nr. 14, mer upolar
5 diastereoisomer fra upolart keton, et av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

Den upolare (5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)eddiksyre-metylesteren (310 mg, 1,07 mmol) ble sammen med tryptofol (172 mg, 1,07 mmol) løst i
10 diklormetan (30 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,2 ml, 1,1 mmol). Etter 3 h ble det tatt en DC-prøve som viste en utstrakt omsetning. Batchen ble omrørt i 20 h ved RT. - Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (10 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum.
15 Det oppnådde faste stoffet ble tilsatt metanol (3 ml). Blandingen ble brakt til å koke, hvorved det faste stoffet bare delvis ble oppløst. Blandingen fikk stå 2 h ved 5 °C for å fullføre utfellingen. Deretter ble det faste stoffet separert ved hjelp av en fritte og tørket i vakuum. Ett av de 4 mulige racemiske diastereoisomerparene kunne dermed isoleres i et utbytte på 317 mg (68 %) med et smeltepunkt på 262–268 °C.
20

Eksempel nr. 14: ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.4, 28.2, 29.5, 34.1, 34.8, 37.0, 38.1, 51.3, 59.4, 59.8, 74.4, 109.2, 111.1, 118.0, 119.3, 121.6, 126.6, 126.8, 127.3, 135.9, 137.1, 139.2, 174.3

Eksempel nr. 15**Trinn 1:**

2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)eddiksyre-metylester (eksempel nr. 15, mer polar
30 diastereoisomer fra polart keton, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

Den polare (5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)eddiksyre-metylesteren (350 mg, forurenset med ca. 10 % av en diester, beregnet på ren monoester,

- 1,2 mmol) ble sammen med tryptofol (194 mg, 1,2 mmol) løst i diklormetan (20 ml) og blandet med trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,24 ml, 1,33 mmol). Batchen ble omrørt i 20 h ved RT. Bunnfallet som ble utfelt i løsningen, ble separert ved hjelp av en fritte og – siden det dreide seg om trifluormetansulfonsyresalt av spiroeter, omrørt i 2 h i en blanding av diklormetan (10 ml) og 2N NaOH (5 ml) ved RT. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. En første charge av et isomer av spiroeteren ble slik oppnådd i et utbytte på 67 mg med et smeltepunkt på 253–269 °C. For å fullføre bearbeidingen ble den som moderlut oppnådde reaksjonsløsningen tilsatt 2N NaOH (10 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Det oppnådde faste stoffet ble tilsatt metanol (2 ml) og brakt til å koke. Etter å ha nådd RT fikk blandingen stå i 17 h ved 5 °C for å fullføre utfellingen. Deretter ble det faste stoffet separert ved hjelp av en fritte og tørket i vakuum. En ytterligere charge av det racemiske diastereoisomerparet kunne dermed isoleres i et utbytte på 198 mg [totalt utbytte: 265 mg, 51 % (basert på 100 % monoesterketon)] med et smeltepunkt på 256–263 °C.
- Eksempel nr. 15: ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm : 22.3, 28.1, 31.3, 33.0, 35.1, 38.3, 39.0, 51.3, 59.7, 61.9, 74.1, 109.5, 111.0, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 128.0, 128.2, 135.7, 136.2, 136.4, 174.1

Eksempel nr. 16

Trinn 1:

- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)eddiksyre-metylester (eksempel nr. 16, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)
- (5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)eddiksyre-metylesteren (310 mg, 1,07 mmol) ble sammen med tryptofol (172 mg, 1,2 mmol) løst i diklormetan (20 ml) og blandet med trifluormetansulfonsyre-trimetylsilylester (0,2 ml, 1,1 mmol). Batchen ble omrørt i 20 h ved RT. - Til bearbeidingen ble

reaksjonsløsningen tilsatt 2N NaOH (10 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Det faste residuet ble tilsatt metanol (3 ml) og fikk stå i 2 h ved 5 °C. Deretter ble det faste stoffet separert ved hjelp av en fritte og tørket i vakuum. En første charge av det ønskede produktet kunne dermed isoleres i et utbytte på 47 mg. Den metanolske moderluten ble konsentrert og det oppnådde residuet (385 mg) renses kromatografisk [silikagel 60 G (10 g); etylacetat/etanol 2 : 1 (120 ml)]. Foruten lite allerede hydrolysert produkt (fritt alkohol) kunne det oppnås fraksjoner som inneholdt et racemisk diastereoisomerpar, som viste seg å være identisk med den første chargen. For å fjerne eksisterende forurensninger ble fraksjonene konsentrert samlet, utrørt med metanol (1 ml) og fikk stå i 48 h ved 5 °C. Det racemiske diastereoisomerparet kunne dermed isoleres i et totalt utbytte på 98 mg (21 %) med et smeltepunkt på 233–237 °C.

Eksempel nr. 16: ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm : 20.6, 22.2, 27.6, 30.9, 31.7, 38.3, 41.5, 59.8, 61.5, 65.7, 73.0, 108.7, 110.8, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 127.0, 127.8, 128.2, 135.9, 136.3, 136.5, 170.9

Eksempel nr. 17

Trinn 1:

2-allyl-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'*H*-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 17, fra det polare ketonet, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

Det polare 2-allyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanonet (230 mg, 0,89 mmol) ble sammen med tryptofol (143 mg, 0,89 mmol) løst i diklormetan (20 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyresulfonsyre-trimetylsilylester (0,21 ml, 1,2 mmol). Batchen ble omrørt i 24 timer ved RT. Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na₂SO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (390 mg) ble det ved hjelp av kromatografisk rensing

[silikagel 60 (50 g); etylacetat (500 ml)] isolert en av de mulige diastereoisomerene i et utbytte på 130 mg (37 %) med et smeltepunkt på 69–71 °C.

Eksempel nr. 17: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 22.4, 27.5, 31.7, 32.1, 34.5, 38.2, 42.2, 59.8, 62.1, 74.5, 109.3, 110.8, 116.2, 117.9, 119.4, 121.5, 126.8, 126.9, 128.0, 128.1, 135.6, 136.7, 136.9, 137.3

Eksempel nr. 18

Trinn 1:

2-allyl-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'*H*-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (fra det upolare ketonet, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

Det upolare 2-allyl-4-dimetylamino-4-fenylcykloheksanonet (250 mg, 0,97 mmol) ble sammen med tryptofol (156 mg, 0,97 mmol) løst i diklormetan (25 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyresulfonsyre-trimetylsilylester (0,245 ml, 1,35 mmol). Batchen ble omrørt i 24 timer ved RT. Til bearbeidingen ble reaksjonsblandingen tilsatt 2N NaOH (20 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med Na_2SO_4 . Deretter ble løsemiddelet inn-dampet i vakuum. Fra det oppnådde residuet (400 mg) ble det ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (50 g); etylacetat (500 ml)] isolert en av de mulige diastereoisomerene i et utbytte på 290 mg (74 %).

Trinn 2:

2-allyl-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'*H*-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin hydroksypropan-1,2,3-trikarbonylsyre (eksempel nr. 18, fra det upolare ketonet, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

Til fremstilling av sitratet ble 2-allyl-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'*H*-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-aminet fra trinn 1 (290 mg, 0,72 mmol) løst i varm isopropanol (80 ml) og tilsatt en likeledes varm, isopropanolsk sitronsyreløsning (140 mg, 0,72 mmol i 3 ml). Deretter ble reaksjonsblandingen oppbevart 16 h i kjøleskap. Det oppståtte faste stoffet ble sugd opp. Sitratet ble

slik oppnådd i et utbytte på 157 mg (37 %) som hvitt, fast stoff (smeltepunkt: 233–236 °C).

Eksempel nr. 18: ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 22.1, 27.9, 29.4, 32.5, 34.2, 37.9, 38.9, 42.9, 59.1, 59.4, 72.2, 74.5, 106.111.3, 115.9, 117.4, 118.3, 120.4, 126.4, 126.5, 127.4, 136.0, 137.7, 137.8, 139.2, 171.3, 175.0

Eksempel nr. 19 og eksempel nr. 20 og eksempel nr. 21

Trinn 1:

2-fluor-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 19, upolar diastereomer og eksempel nr. 20, midlere diastereomer og eksempel nr. 21, polar diastereomer)

($\pm$)-4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet (1,61 g, 6,83 mmol, blanding av begge diastereoisomerene, hovedsakelig polar diastereoisomer) ble sammen med tryptofol (1,10 g, 6,83 mmol) løst i absolutt diklormetan (75 ml) ved 0 °C (innetemperatur). Deretter ble trimetylsilyltriflat (1,67 g, 7,51 mmol, 1,36 ml, 1,225 g/ml) raskt pipettert inn i absolutt diklormetan (10 ml). Reaksjonsblandingen endret straks farge fra gul til rødbrun. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h og ble blakket. Det ble tilsatt 5N natriumhydroksid-løsning (100 ml) til reaksjonsblandingen og rørt om i 10 min. Etter fase-separasjon ble den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 50 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og deretter i vakuum fullstendig befridd for flyktige bestanddeler. Det ble forsøkt å separere residuet kromatografisk [silikagel (150 g), kloroform/etanol 50 : 1 (500 ml), 19 : 1 (500 ml), 9 : 1 (1000 ml), 1 : 1 (500 ml), metanol (1000 ml)]. Det ble isolert 467 mg (1,23 mmol, 18 %, smp. 259–263 °C) av en upolar diastereomer, 506 mg (1,34 mmol, 20 %, smp. 217–222 °C) av en diastereomer med midlere polaritet og 168 mg (0,44 mmol, 6 %, smp. 245–247 °C) av en polar diastereoisomer. De enkelte fraksjonene ble omkrystallisert fra metanol.

Eksempel nr. 19: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (mer upolar diastereoisomer): 21.9 (1 C), 27.2 (1 C), 28.2 (1 C), 33.3 (1 C, d, J = 18 Hz), 38.4 (2 C), 58.5 (1 C), 60.0 (1 C), 72.6 (1 C, J = 22 Hz), 92.1 (1 C, d, J = 181 Hz), 106.5 (1 C), 111.7 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.7 (1 C), 125.8 (1 C),

126.5 (2 C), 127.4 (2 C), 128.2 (1 C, d, J = 26 Hz), 135.0 (1 C), 136.2 (1 C), 137.7 (1 C)

Eksempel nr. 20: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (diastereoisomer med midlere polaritet): 21.8 (1 C), 26.6 (1 C), 30.6 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 60.7 (1 C), 62.4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.5 (1 C, d, J = 182 Hz), 107.7 (1 C), 111.0 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.8 (1 C), 126.4 (1 C, d, J = 8 Hz), 126.8 (1 C), 127.3 (2 C), 127.9 (2 C), 134.4 (1 C), 135.9 (1 C), 136.2 (1 C)

Eksempel nr. 21: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (mer polar diastereoisomer): 21.4 (1 C), 27.3 (1 C), 31.3 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.9 (1 C, d, J = 20 Hz), 38.7 (2 C), 61.4 (1 C), 63.2 (1 C, br, d, J = 15 Hz), 74.3 (1 C, J = 16 Hz), 93.2 (1 C, d, J = 182 Hz), 108.4 (1 C), 111.7 (1 C), 118.2 (1 C), 119.1 (1 C), 121.5 (1 C), 127.5 (1 C), 127.0 (1 C), 128.1 (2 C), 128.6 (2 C), 135.1 (1 C), 136.4 (1 C, br), 136.6 (1 C)

Eksempel nr. 22 og eksempel nr. 23

Trinn 1:

2,6'-difluor-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4'9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 22, mer upolar diastereomer og eksempel nr. 23, mer polar diastereomer)

Det polare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet (950 mg, 4,04 mmol) ble sammen med tryptofol (723 mg, 4,04 mmol) løst i absolutt diklormetan (45 ml) ved 0 °C (innetemperatur). Deretter ble trimetylsilyltriflat (987 mg, 4,44 mmol, 0,81 ml, 1,225 g/ml) raskt pipettert inn i absolutt diklormetan (10 ml). Reaksjonsblandingen endret straks farge fra gul til rødbrun. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h og ble blakket. Det ble tilsatt 5N natriumhydroksid-løsning (60 ml) til reaksjonsblandingen og rørt om i 10 min. Av tofaseblandingen ble det utfelt et fargeløst fast stoff. Dette ble avfiltrert ved hjelp av en fritte og deretter vasket med metanol (50 ml). Det faste stoffet var den polare diastereoisomeren (241 mg). Fra filtratet ble det på nytt utfelt polar diastereoisomer, som likeledes ble avfiltrert. Etter faseseparasjon ble den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (4 x 40 ml). De kombinerte organiske fa-

sene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og deretter i vakuum fullstendig befridd for flyktige bestanddeler. Det ble forsøkt å separere residuet kromatografisk [silikagel (150 g), kloroform/etanol 19 : 1 (1000 ml), metanol (500 ml)]. Det ble isolert 676 mg (1,70 mmol, 42 %, smp. 260–265 °C) av en upolar diastereomer og til sammen 572 mg (1,44 mmol, 36 %, smp. 237–242 °C) av den polare diastereoisomeren.

Eksempel nr. 22: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (mer upolar diastereoisomer): 21.8 (1 C), 27.2 (1 C), 28.1 (1 C), 33.2 (1 C, d, J = 18 Hz), 38.3 (2 C), 58.5 (1 C), 60.0 (1 C), 72.5 (1 C, J = 22 Hz), 92.0 (1 C, d, J = 179 Hz), 102.3 (1 C, d, J = 23 Hz), 106.9 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.7 (1 C, d, J = 26 Hz), 112.5 (1 C, d, J = 10 Hz), 125.9 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.4 (1 C), 126.5 (2 C), 127.3 (2 C), 132.8 (1 C), 137.0 (1 C), 137.6 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

Eksempel nr. 23: $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6) δ ppm (mer polar diastereoisomer): 21.7 (1 C), 26.6 (1 C), 30.5 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 60.6 (1 C), 62.4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.5 (1 C, d, J = 182 Hz), 102.4 (1 C, d, J = 23 Hz), 108.1 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.6 (1 C, d, J = 26 Hz), 111.8 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.5 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.8 (1 C), 127.3 (2 C), 127.9 (2 C), 132.5 (1 C), 135.7 (1 C), 136.6 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

Eksempel nr. 24

Trinn 1:

2,6'-difluor-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 24, en diastereomer)

Det upolare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet (400 mg, 1,70 mmol) ble sammen med 5-fluortryptofol (305 mg, 1,70 mmol) løst i absolutt diklormetan (20 ml) ved 0 °C (innetemperatur). Deretter ble trimetylsilyltriflat (416 mg, 1,87 mmol, 0,34 ml, 1,225 g/ml) hurtig pipettert inn i absolutt diklormetan (10 ml). Reaksjonsblandingen endret straks farge fra gul til rødbrun. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 48 h og ble blakket. Deretter ble 5N natriumhydroksid-løsning (60 ml) tilsatt og blandingen omrørt i 10 min. Etter faseparasjonen ble den vandige fasen ekstrahert med diklormetan

(4 x 40 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og deretter i vakuum fullstendig befridd for flyktige bestanddeler. Residuet ble kromatografisk separert [silikagel 60 (80 g), triklormetan/etanol 19 : 1 (500 ml); triklormetan/etanol 9 : 1 (1000 ml), triklormetan/etanol 9 : 1 + 1 % vandig ammoniakkløsning (1000 ml), metanol + 1 % vandig ammoniakkløsning (500 ml)]. En av de to mulige diastereoisomerene (50 mg, 0,13 mmol, 7 %) kunne dermed isoleres som fargeløst fast stoff (smp. 258–264 °C).

Eksempel nr. 24: $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- D_6 , δ ppm, AS 03391): 21.7 (1 C), 27.2 (1 C), 29.9 (1 C, d, J = 4 Hz), 33.2 (1 C, d, J = 20 Hz), 37.9 (2 C), 60.6 (1 C), 61.4 (1 C, d, J = 12), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.4 (1 C, d, J = 180 Hz), 102.5 (1 C, d, J = 23 Hz), 108.0 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.6 (1 C, d, J = 26 Hz), 112.0 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.4 (2 C), 126.7 (1 C), 126.8 (1 C), 127.4 (2 C), 132.7 (1 C), 137.2 (1 C), 138.2 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

Eksempel nr. 25 og eksempel nr. 26 og eksempel nr. 27 og eksempel nr. 28

Trinn 1:

2-fluor-*N,N*-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-*b*]indol]-4-amin (eksempel nr. 25, eksempel nr. 26, eksempel nr. 27, eksempel nr. 28, 4 racemiske diastereoisomerpar)

Omdannelse av det upolare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet

Det upolare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet (481 mg, 2,04 mmol) og tryptamin (327 mg, 2,04 mmol) ble løst i tørr metanol (25 ml) i en argonatmosfære og den oppståtte reaksjonsblandingen omrørt i 12 h. Deretter ble metanolen fullstendig fjernet i vakuum og residuet suspendert i tørt 1,2-dikloretan (25 ml). Reaksjonsblandingen ble tilsatt trifluoreddiksyre (2,5 ml) og omrørt i 2 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (50 ml) og 1,2-dikloretan (25 ml). Under iskjøling ble pH-verdien i reaksjonsblandingen innstilt til pH 11 med 1 N natriumhydroksidløsning og omrørt i 1 h. Det oppstod knapt nok bunnfall. Ved separering ved hjelp av en fritte ble det

ikke residu tilbake. Fasene ble separert. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat og i vakuum fullstendig befridd for flyktige bestanddeler. Residuet ble kromatografisk separert [silikagel 60 (80 g), etylacetat/metanol 2 : 1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahydrofuran (500 ml)]. Ketonet ble isomerisert under reaksjonen, derfor kunne mer enn to diastereoisomerer fra målforbindelsen isoleres. Det ble for det første isolert en blanding av to diastereoisomerer (9 %, 71 mg, 0,189 mmol, smp. 206–236 °C) (eksempel nr. 28). Enn videre kunne en mer upolar diastereoisomer (81 mg, 0,21 mmol, 10 %, smp. 197–237 °C) isoleres (eksempel nr. 25). I tillegg ble en mer polar diastereoisomer (73 mg, 0,19 mmol, 9 %, smp. 180–182 °C) isolert (eksempel nr. 26).

Omdannelse av det polare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet

Det polare 4-dimetylamino-2-fluor-4-fenylcykloheksanonet (1,47 g, 6,27 mmol) og tryptamin (1,00 g, 6,27 mmol) ble løst i tørr metanol (63 ml) i en argonatmosfære og omrørt i 10 h. Deretter ble metanolen fullstendig fjernet i vakuum og residuet suspendert i tørt 1,2-dikloretan (63 ml). Reaksjonsblandingen ble tilsatt trifluoreddiksyre (6,3 ml) og omrørt i 2 h ved romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (50 ml) og 1,2-dikloretan (25 ml). Under iskjøling ble reaksjonsblandingsens pH-verdi innstilt til pH 11 med 1 N natriumhydroksid-løsning. Det oppstod et bunnfall. Blandingen ble omrørt i 1 h. Bunnfallet ble separert ved hjelp av en fritte. Ettersom bunnfallet iht. NMR ikke var enhetlig, ble det separert ved hjelp av flashkromatografi [silikagel 60 (80 g); etylacetat/metanol 2 : 1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahydrofuran (500 ml)]. Ketonet isomeriserte under reaksjonen. Derfor kunne mer enn to mulige diastereoisomere isoleres. Slik ble det isolert en blanding av to diastereoisomerer i et utbytte på 1 % (20 mg, 0,05 mmol) (eksempel nr. 28). Det ble isolert en ytterligere mer upolar diastereoisomer (122 mg, 0,32 mmol, 5 %, eksempel nr. 25). Dessuten kunne enda en blanding av to diastereoisomerer isoleres (6 %, 145 mg, 0,38 mmol). - Filtratets faser ble separert. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat, filtrert og i vakuum befridd for flyktige bestanddeler. Residuet ble rensed kromatografisk [silikagel 60 (80 g); etylacetat/metanol 2 : 1 (1000 ml), metanol (500 ml), tetrahydrofuran (500 ml)]. Den mer polare av de to diastereoisomerene ble isolert fra blandingen (eksempel nr. 28) (84 mg, 0,22 mmol, 4 %, smp. 239–246 °C, eksempel nr. 27). En mer upolar diastereoisomer

(241 mg, 0,64 mmol, 10 %) kunne likeledes isoleres (eksempel nr. 25). Enn videre ble en mer polar diastereoisomer (163 mg, 0,43 mmol, 7 %) isolert (eksempel nr. 26).

Eksempel nr. 25: ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ ppm, en diastereoisomer):
 22.5 (1 C), 26.4 (1 C), 31.4 (1 C, d, $J = 6$ Hz), 32.8 (1 C, d, $J = 19$ Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d, $J = 16$ Hz), 62.7 (1 C, d, 13 Hz), 93.9 (1 C, $J = 178$ Hz), 109.2 (1 C), 110.9 (1 C), 117.3 (1 C), 118.0 (1 C), 120.5 (1 C), 126.7 (1 C), 127.0 (1 C), 127.4 (2 C), 127.9 (2 C), 135.7 (1 C), 136.3 (1 C), 136.9 (1 C), n.b. (1 C)

Eksempel nr. 26: ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ ppm, en diastereoisomer):
 22.6 (1 C), 26.5 (1 C), 29.9 (1 C), 33.7 (1 C, d, $J = 19$ Hz), 37.6 (2 C), 53.7 (1 C, d, $J = 20$ Hz), 59.5 (1 C, d, 2 Hz), 94.2 (1 C, $J = 174$ Hz), 108.2 (1 C), 111.3 (1 C), 117.3 (1 C), 117.9 (1 C), 120.3 (1 C), 126.1 (1 C), 126.3 (1 C), 127.0 (2 C), 127.3 (2 C), 135.7 (1 C), 136.7 (1 C), 137.0 (1 C), n.b. (1 C)

Eksempel nr. 27: ^{13}C -NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}D_6$, δ ppm, identisk med den polare diastereoisomeren fra eksempel nr. 28): 22.6 (1 C), 27.1 (1 C), 30.4 (1 C), 30.7 (1 C, d, $J = 5$ Hz), 32.9 (1 C, d, $J = 19$ Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d, $J = 16$ Hz), 61.6 (1 C, d, 12 Hz), 93.7 (1 C, $J = 176$ Hz), 109.0 (1 C), 111.1 (1 C), 117.4 (1 C), 118.1 (1 C), 120.5 (1 C), 126.4 (2 C), 126.5 (1 C), 127.0 (1 C), 127.3 (2 C), 135.8 (1 C), 137.5 (1 C), 138.6 (1 C)

Eksempel nr. 29

Trinn 1:

4-(dimetylamino-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metanol (eksempel nr. 29, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

2-{4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl}eddiksyre-metylesteren (eksempel nr. 16, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar) (190 mg, 0,44 mmol) ble løst i en blanding av 2N HCl (20 ml) og etanol (20 ml) og omrørt i 18 h ved RT. Til bearbeidingen ble etanolen trukket ut i vakuum, det vandige residuet nøytralisert med NaHCO_3 og gjort sterkt basisk med 2 N NaOH. Den vandige løsningen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO_4 og deretter konsentrert. Det oppnådde faste residuet fremsto som en av de fire mulige diastereoisomerene av den ønskede alkoholen i ren form. Produktet ble

dermed oppnådd i et utbytte på 153 mg (89 %) med et smeltepunkt på 219–233 °C (fra propan-2-ol).

Eksempel nr. 29: ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 22.1, 27.9, 30.5, 31.0, 37.9, 43.9, 59.1, 60.8, 61.6, 73.8, 106.5, 111.0, 117.3, 118.2, 120.4, 126.2, 126.3, 127.59, 127.63, 135.9, 136.6, 137.4

Eksempel nr. 30

Trinn 1:

2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)etanol (eksempel nr. 30, et av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar) Den polare 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)eddiksyre-metylesteren (254 mg, 0,58 mmol) ble løst i tørt THF (20 ml) og porsjonsvis blandet med LiAlH_4 (50 mg, 1,16 mmol) ved RT i løpet av 10 min. Etter avsluttet tilsetning ble batchen omrørt i 90 min ved RT. - Til bearbeidingen ble overskytende LiAlH_4 brutt ned ved tilsetning av fuktig THF (2 ml av en blanding av vann (ca. 0,3 ml) og THF (2 ml)). Den oppnådde blandingen ble lagt på en fritte med kiselgur (laghøyde ca. 2 cm) og filterkaken vasket med etylacetat (3 x 30 ml) og tetrahydrofuran (3 x 30 ml). Filtratet ble konsentrert til det ble tørt. Ved det slik oppnådde faste stoffet (230 mg) dreide seg om det ønskede racemiske diastereoisomerparet. Den ønskede alkoholen kunne dermed isoleres i et utbytte på 230 mg (98 %, nedbrytning fra 215 °C).

Eksempel nr. 30: ^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 22.1, 27.5, 30.4, 31.0, 33.0, 33.4, 34.3, 37.9, 38.3, 59.0, 59.5, 61.0, 74.8, 106.8, 111.1, 117.3, 118.1, 120.3, 124.8, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 135.8, 136.7, 137.8, 139.1

Eksempel nr. 31

Trinn 1:

2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)etanol (eksempel nr. 31, ett av 4 mulige racemiske diastereoisomerpar)

- 5 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)eddiksyre-metylesteren (279 mg, 0,65 mmol) ble løst i tørt THF (20 ml) og porsjonsvis blandet med LiAlH₄ (50 mg, 1,32 mmol) ved RT i løpet av 10 min. Etter avsluttet tilsetning ble batchen omrørt i 90 min ved RT. -
- 10 For opparbeidingen ble overskytende LiAlH₄ brutt ned gjennom tilsetning av fuktig THF (2 ml av en blanding av vann (ca. 0,3 ml) og THF (2 ml)). Den oppnådde blandingen ble fremlagt på en fritte med kiselgur (laghøyde ca. 2 cm) og filterkaken vasket med etylacetat (3 x 30 ml). Fra filtratet ble det utfelt et fast stoff, som også ble værende i den organiske fasen ved risting med 2N NaOH. Det faste stoffet ble separert fra løsemiddelblandingene ved hjelp av filtrering. En første
- 15 charge av det ønskede racemiske diastereoisomerparet kunne dermed oppnås i et utbytte på 77 mg med et smeltepunkt på 311–314 ° (kystallomsetning fra 280 °C). Den organiske fasen av moderluten ble separert fra løsemiddelblandingen og konsentrert. Det oppståtte residuet ble utrørt med kloroform (1 ml) og de oppståtte krystallene isolert ved hjelp av en fritte. Ved det slik oppnådde faste
- 20 stoffet dreide det seg likeledes om den ønskede alkoholen som dermed kunne isoleres i et totalt utbytte på 130 mg (49 %).
- Eksempel nr. 31: ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 22.2, 27.9, 29.5, 33.1, 33.9, 36.5, 38.0, 58.6, 59.0, 59.7, 74.9, 106.7, 111.3, 117.3, 118.1, 120.3, 126.2, 126.4, 127.2, 136.0, 138.4, 139.8

25 **Eksempel nr. 32**

Trinn 1:

- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (eksempel nr. 32, en av fire
- 30 mulige diastereoisomerer)

Tryptofol (97 mg, 0,6 mmol) ble under utelatelse av fuktighet fremlagt sammen med 2-(5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksylmetyl)isoindolin-1,3-dion (220

mg, 0,6 mmol) i tørt diklormetan (20 ml) og raskt tilsatt trifluormetansulfonsyre-sulfonsyre-trimetylsilylester (0,26 ml, 1,44 mmol). Batchen ble omrørt i 24 h ved RT. - For opparbeidingen av batchen ble blandingen tilsatt 2N natronlut (10 ml) og omrørt i 15 min. Den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (2 × 30 ml). De kombinerte organiske fasene ble konsentrert etter tørking (Na₂SO₄), hvorved en brun olje (300 mg) ble oppnådd. Etter tilsetning av metanol (3 ml) ble det felt ut et hvitt fast stoff, hvilket ble sugd opp og deretter tørket. En av de fire mulige diastereoisomerene kunne dermed oppnås i 100 mg utbytte (32 %) med et smeltepunkt på 148–166 °C.

Eksempel nr. 32: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, δ ppm, AS 05791): 22.0, 27.8, 29.2, 32.0, 37.7, 37.9, 38.4, 58.5, 59.4, 73.2, 106.9, 111.1, 117.1, 117.9, 120.3, 122.3, 126.1, 126.3, 127.3, 131.1, 133.7, 136.1, 136.8, 139.4, 167.6

Eksempel nr. 33

Trinn 1:

2-(aminometyl)-4-(3-fluorfenyl-*N,N*-dimetyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-amin (en av fire mulige diastereoisomerer)

I en løsning av 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (190 mg, 0,35 mmol, eksempel nr. 31) i metanol (50 ml) ble det ved romtemperatur tilsatt hydrazinhydrat (97 µl, 1,99 mmol). Batchen ble omrørt 2 d ved 150°C i en teflonbeholder og deretter tilsatt H₂O (50 ml). Metanolen som fantes i løsemiddelblandingen, ble avdestillert i rotasjonsfordamper. Det vandige residuet ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket over Na₂SO₄ og deretter konsentrert. Det oljeaktige residuet (130 mg, 90 % utbytte) fremstod i NMR som et i stor grad rent produkt.

Trinn 2:

N-((4-(dimetylamino)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)metyl)-3-fenylkanelisyreamid (eksempel nr. 33, en av fire mulige diastereoisomerer)

Under Argon ble 2-(aminometyl)-4-(3-fluorfenyl)-*N,N*-dimetyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-4-aminet (130 mg, 0,31 mmol) løst i absolutt tetrahydrofuran (20 ml). Til den klare løsningen ble det ved romtemperatur tilsatt i rekkefølge Hünig-base (0,1 ml, 0,63 mmol) og kanelsyreklorid (105 mg, 0,63 mmol), løst i absolutt tetrahydrofuran (8 ml). Etter en reaksjonstid på 45 min ble batchen tilsatt vann (10 ml) og 2N natronlut (10 ml) og omrørt i 1 h. For opparbeidingen ble tetrahydrofuran fullstendig avdestillert. Den vandige blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 × 20 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble enda en gang vasket med vann (20 ml), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert. Råproduktet (247 mg) ble kromatografisk separert [silikagel 60 (30 g); etylacetat/cykloheksan 5 : 1 (600 ml)]. En av fire mulige diastereoisomerer ble oppnådd som hvitt, fast stoff i et utbytte på 108 mg (65 %) med et smeltepunkt på 134–140 °C.

Eksempel nr. 33: ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆, δppm): 22,2, 28,0, 29,3, 30,4, 31,7, 37,9, 58,6, 59,3, 74,0, 106,7, 111,4, 112,9, 113,1, 113,4, 117,4, 118,2, 120,4, 122,3, 122,5, 126,3, 127,4, 128,8, 128,9, 129,0, 129,2, 134,9, 136,2, 137,4, 138,2, 142,9, 142,9, 160,7, 163,1, 164,8

Eksempel nr. 34

Trinn 1:

tert-butyl 2-(2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)etoksy)acetat (eksempel nr. 34, en av 4 mulige diastereoisomerer, fra upolart keton)

I en løsning av 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'*H*-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-*b*]indol]-2-yl)etanol (285 mg, 0,7 mmol) og tetra-*n*-butylammoniumbromid (10 mg, 0,03 mmol) i tetrahydrofuran (20 ml) ble det tilsatt 50-pros. vandig natronlut (15 ml) ved 0 °C. Deretter ble likeledes ved 0 °C en løsning av bromeddiksyre-*tert*-butylester (275 mg, 208 µl, 1,4 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) pipettert inn. Den heterogene blandingen ble omrørt i 24 h ved romtemperatur. Deretter ble enda en gang en løsning av bromeddiksyre-*tert*-butylester (550 mg, 416 µl, 2,8 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) pipettert inn

og omrørt i 24 h ved romtemperatur. For opparbeidingen ble den vandige fasen separert og den organiske fasen vasket nøytral med vann (4 × 30 ml). Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat og konsentrert i vakuum. Fra det oppnådde residuet (410 mg) ble ved hjelp av kromatografisk rensing [silikagel 60 (30 g); etylacetat (500 ml)] en av fire mulige diastereoisomerer isolert som olje i et utbytte på 30 mg (8 %).

Eksempel nr. 34: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 22.4, 28.1, 28.2, 29.9, 34.1, 36.1, 38.1, 59.6, 59.7, 68.5, 69.9, 75.0, 81.5, 108.2, 111.2, 117.8, 119.0, 121.5, 126.5, 126.9, 127.3, 136.0, 138.3, 139.6, 169.9

Eksempel nr. 35 og eksempel nr. 36

Trinn 1:

2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)acetanitril (eksempel nr. 35, upolar diastereomer og eksempel nr. 36, polar diastereomer)

(±)-3-(5-dimetylamino-2-okso-5-fenylcykloheksyl)propionitril (400 mg, 1,48 mmol) ble sammen med tryptofol (238 mg, 1,48 mmol) løst i diklormetan (20 ml) og tilsatt trifluormetansulfonsyresulfonsyre-trimetylsilylester (0,3 ml, 1,66 mmol). Batchen ble omrørt i 18 h ved RT. - For opparbeidingen ble reaksjonsløsningen tilsatt 2N NaOH (10 ml) og omrørt i 20 min. Den organiske fasen ble separert og den vandige fasen ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO_4 . Deretter ble løsemiddelet fjernet i vakuum. Residuet (601 mg) ble tilsatt metanol (20 ml), hvorved det oppstod en klar løsning. Løsningen ble konsentrert til ca. halvparten av sitt volum og fikk stå i 2 h ved 5 °C. Det oppståtte bunnfallet ble separert ved hjelp av en fritte og tørket i vakuum. En mer upolar diastereoisomer kunne dermed isoleres i en første charge (254 mg, 41 %) som beige, fast stoff med et smeltepunkt på 208–213 °C. Krystallene inneholdt ca. 1 ekvivalent metanol. I det inndampede residuet av moderluten (390 mg) befant det seg foruten ytterligere upolart produkt også en polar diastereoisomer. Ved hjelp av søylekromatografi [silikagel 60 G (10 g); cykloheksan/etylacetat 1 : 1 (120 ml), etylacetat (100 ml), etylacetat/etanol 1 : 1 (100 ml)] kunne ytterligere mer upolar racemisk diastereoisomer

[61 mg (etter omkrystallisering fra metanol), [totalt utbytte 51 %] samt den polare racemiske diastereoisomeren (29 mg, 4 %, smeltepunkt 260–267 °C) isoleres.

Eksempel nr. 35: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 15.4, 22.5, 25.9, 28.1, 29.6, 33.4, 38.2, 38.8, 59.4, 59.8, 74.5, 108.8, 111.3, 118.0, 119.5, 120.2, 121.8, 126.77, 126.79, 127.5, 135.8, 137.1, 138.9

Eksempel nr. 36: ^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 15.1, 22.3, 26.1, 27.4, 31.5, 32.7, 38.3, 40.9, 59.8, 61.7, 74.3, 109.2, 111.1, 118.0, 119.6, 120.0, 121.9, 126.7, 127.1, 127.9, 128.3, 135.7, 136.2

10 **Undersøkelser om de oppfinneriske forbindelsens effektivitet**

Måling av ORL1-binding

Forbindelsene ble testet i et reseptorbindingsassay med ^3H -nociceptin/orfanin FQ med membraner av rekombinante CHO-ORL1-celler. Dette testsystemet ble gjennomført i henhold til metoden beskrevet av Ardati et al. (Mol Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824). Konsentrasjonen av ^3H -nociceptin/orfanin FQ utgjorde i disse forsøkene 0,5 nM. Bindingsassayene ble gjennomført med 20 μg membranprotein per 200 μl batch i 50 mM hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 og 1 mM EDTA. Bindingen til ORL1-reseptoren ble bestemt ved bruk av 1 mg WGA-SPA beads (Amersham Pharmacia, Freiburg) hver, ved en én times inkubasjon av batchen ved RT og påfølgende måling i scintillasjonstelleren Trilux (Wallac, Finland). Affiniteten i tabell 1 blir angitt som nanomolar K_i -verdi i eller % inhibering ved $c=1 \mu\text{M}$.

25 ***Måling av μ -binding***

Reseptoraffinitet til human μ -opiatreseptor ble bestemt i en homogen batch i mikrotiterplater. For dette formålet ble fortynningsrekker med hver forbindelse som skulle prøves, 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 [^3H]-nalokson (NET719,

NEN, Zaventem, Belgia) og 1 mg WGA-SPA beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads fra Amersham Pharmacia, Freiburg, Tyskland) i et totalvolum 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-% bovin 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 fortrenghingen av den radioaktive liganden fra sin binding til den humane µ-opiatreseptoren ble bestemt ved en konsentrasjon av prøve-substansene på 1 µmol/l og angitt som prosentvis hemming (%hemming) av den spesifikke bindingen. Delvis ble det beregnet hemmingskonsentrasjoner som bevirker en 50-prosents fortrenghing av den radioaktive liganden, med utgangspunkt i den prosentvise fortrenghingen gjennom ulike konsentrasjoner av forbindelsene med den generelle formelen IC_{50} som skulle prøves. Gjennom omregning ved hjelp av Cheng-Prusoff-relasjonen fremkom Ki-verdier for prøve-substansene. I noen tilfeller så man bort fra bestemmelsen av Ki-verdien og bestemte kun hemmingen ved en testkonsentrasjon på 1 µM.

Nefelometrisk løselighetsundersøkelse (fosfatbuffer pH 7,4):

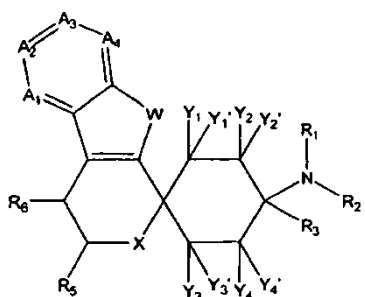
Denne metoden undersøker en substans' løselighet ved fastsatte konsentrasjoner (1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM og 100 µM) i 10 mM fosfatbufferløsning ved pH 7,4. Initialt behøves en 10 mM-løsning av substansene i DMSO, fra hvilken 100 stamløsninger i sin tur fremstilles i de ovennevnte konsentrasjonene i DMSO, den endelige DMSO-konsentrasjonen i forsøksblandingen utgjør 1 % (v/v). Eksperimentet gjennomføres med flergangsbestemmelser. Etter tilsetning av DMSO-stamløsninger til bufferen, inkuberes blandingen i 2 h ved 37 °C før det finner sted en absorpsjonsbestemmelse ved 620 nm. Stiger prøvenes absorpsjon over absorpsjonen for den rene bufferen/DMSO-løsningen, så er dette å anse som indikator for en presipitaddannelse. Den nedre løselighetsgrensen ("lower bound") er konsentrasjonen som har inntrått før den første presipitatsdannelsen (for eksempel 3 µM hvis presipitaddannelsen ble detektert ved 10 µM).

Nr.	% hemming (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) mid- del [µM]	% hemming (µ) [1 µM]	Ki (µ) middel [µM]
-----	----------------------------	----------------------------	-------------------------	-----------------------

Nr.	% hemming (ORL1) [1 μ M]	Ki (ORL1) mid- del [μ M]	% hemming (μ) [1 μ M]	Ki (μ) middel [μ M]
Eks.-1	99	0,001	77	0,001
Eks.-2	97	0,006	106	0,02
Eks.-3	50	0,23	84	0,086
Eks.-5	93	n.d.	96	n.d.
Eks.-8	92	0,053	100	0,22
Eks.-9	97	0,107	103	0,098
Eks.-10	i.d.	0,016	i.d.	0,021
Eks.-11	53	i.d.	90	i.d.
Eks.-12	73	2,05	88	0,11
Eks.-14	94	0,006	101	0,003
Eks.-15	33	0,335	68	0,165
Eks.-16	50	0,34	75	0,215
Eks.-17	54	0,62	93	0,45
Eks.-18	89	0,026	97	0,003
Eks.-20	96	i.d.	96	i.d.
Eks.-21	76	i.d.	99	i.d.
Eks.-22	90	i.d.	i.d.	i.d.
Eks.-23	29	2,815	i.d.	0,12
Eks.-24	68	i.d.	99	i.d.
Eks.-25	87	0,027	100	0,017
Eks.-26	58	i.d.	87	i.d.
Eks.-27	95	i.d.	102	i.d.
Eks.-28	98	i.d.	99	i.d.
Eks.-29	80	0,063	99	0,067
Eks.-30	96	0,007	100	0,021

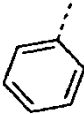
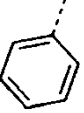
Nr.	% hemming (ORL1) [1 μ M]	Ki (ORL1) mid- del [μ M]	% hemming (μ) [1 μ M]	Ki (μ) middel [μ M]
Eks.-31	94	0,014	99	0,002
Eks.-32	83	i.d.	101	i.d.
Eks.-33	83	0,07	97	0,013

De oppfinneriske forbindelsene av typen 1 med $X = O$ eller $-NH$, $R_6 = H$ og $Y_3 \neq H$ (Eks. 29, 30 og 25) ble sammenlignet med tilsvarende forbindelser av typen 1 med $X = O$ eller $-NH$, $R_6 = H$ og Me og $Y_3 = H$ (V-1 og V-2):

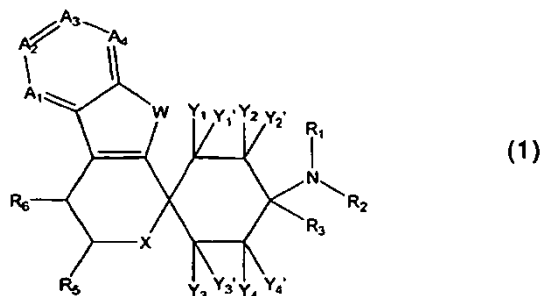


(1)

Eks.	X	Y ₃	R ₃	R ₆	Nefelometri (lower bound) μ M
30	O			H	30
29	O			H	10
V-1:	O	H		H	1
25	NH	F		H	100

Eks.	X	Y ₃	R ₃	R ₆	Nefelometri (lower bound) µM
					
V-2:	NH	H		Me	10

5 Som ovennevnte sammenligning viser, oppviser de oppfinneriske forbindelsene i forhold til strukturelt lignende spiroforbindelser (Y₃ = H) en bedre løselighet i vandige media, noe som bør gi særlige fordeler med hensyn til resorpsjonsegenskaper og/eller biotilgjengelighet.

P a t e n t k r a v**1.** Forbindelse med den generelle formelen (1),

5 hvor

A_1 står for $-N=$ eller $-CR_7=$,

A_2 står for $-N=$ eller $-CR_8=$,

A_3 står for $-N=$ eller $-CR_9=$,

A_4 står for $-N=$ eller $-CR_{10}=$;

10 under den forutsetning at høyst to av restene A_1 , A_2 , A_3 og A_4 står for $-N=$;

W står for $-NR_4-$, $-O-$ eller $-S-$;

X står for $-NR_{17}-$, $-O-$, $-S(=O)_{0-2}-$ eller $-CR_{18}R_{19}-$;

Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' hver enkelt er valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-CHO$, $-R_0$, $-C(=O)R_0$, $-C(=O)-H$, $-C(=O)-OH$, $-C(=O)OR_0$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR_0$, $-C(=O)N(R_0)_2$, $-OH$, $-OR_0$, $-OC(=O)-R_0$, $-OC(=O)NHR_0$, $-OC(=O)N(R_0)_2$, $-SH$, $-SR_0$, $-SO_3H$, $-S(=O)_{1-2}-R_0$, $-S(=O)_{1-2}NH_2$, $-NH_2$, $-NHR_0$, $-N(R_0)_2$, $-N^+(R_0)_3$, $-N^+(R_0)_2O$, $-NHC(=O)R_0$, $-NHC(=O)OR_0$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHC(=O)NHR_0$ og $-NHC(=O)-N(R_0)_2$; eller Y_1 og Y_1' , eller Y_2 og Y_2' , eller Y_3 og Y_3' , eller Y_4 og Y_4' sammen står for $=O$;

20 under den forutsetning at minst en av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' ikke står for $-H$;

R_0 i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{3-12}$ -cykloalifat, -aryl, -heteroaryl, $-C_{1-8}$ -alifat- $-C_{3-12}$ -cykloalifat, $-C_{1-8}$ -alifat-aryl, $-C_{1-8}$ -alifat-heteroal, $-C_{3-8}$ -cykloalifat- $-C_{1-8}$ -alifat, $-C_{3-8}$ -cykloalifat-aryl eller $-C_{3-8}$ -cykloalifat-heteroaryl;

25 R_1 og R_2 , uavhengig av hverandre står for $-H$ eller $-R_0$; eller R_1 og R_2 sammen står for $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ eller $-(CH_2)_{3-6}-$;

R_3 står for $-R_0$;

R_4 står for $-H$, $-R_0$, $-COR_{12}$ eller $-S(=O)_2R_{12}$;

30 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{18} og R_{19} i hvert enkelt tilfelle uavhengig av hverandre står for $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OR_{13}$, $-SR_{13}$, $-SO_2R_{13}$, $-S(=O)_2OR_{13}$, $-CN$,

$-\text{COOR}_{13}$, $-\text{CONR}_{13}$, $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $=\text{O}$ eller $-\text{R}_0$; eller R_5 og R_6 sammen står for $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$, hvorved enkelte hydrogenatomer også kan erstattes av $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_{13}$, $-\text{CN}$ eller $-\text{C}_{1-6}$ -alifat;

R_{11} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-\text{H}$ $-\text{R}_0$ eller $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$;

5 R_{12} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-\text{H}$ $-\text{R}_0$, $-\text{OR}_{13}$, eller $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$;

R_{13} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for $-\text{H}$ eller R_0 ;

R_{14} og R_{15} uavhengig av hverandre står for $-\text{H}$ eller R_0 ; eller R_{14} og R_{15} sammen står for $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{16}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$;

R_{16} står for $-\text{H}$ eller $-\text{C}_{1-8}$ -alifat;

10 R_{17} står for $-\text{H}$, $-\text{R}_0$, $-\text{COR}_{12}$ eller $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{12}$;

hvorved

"alifat" i hvert tilfelle er en forgrenet eller uforgrenet, mettet eller en en- eller flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alifatisk hydrokarbonrest;

15 "cykloalifat" i hvert tilfelle er en mettet eller en en- eller flerumettet, usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, alicyklisk, mono- eller multicyklisk hydrokarbonrest;

hvorved med hensyn til "alifat" og "cykloalifat" det med "enkelt- eller flersubstituert" skal forstås enkelt- eller flersubstitusjon av et eller flere hydrogenatomer

20 med $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$ eller $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$;

25 "aryl" i hvert tilfelle står uavhengig for et karbocyklisk ringsystem med minst én aromatisk ring, men uten heteroatomer i denne ringen, hvorved arylrestene ev. kan være kondensert med ytterligere mettede, (delvis) umettede eller aromatiske ringsystemer, og hver arylrest kan foreligge usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert, hvorved arylsubstituentene kan være like eller forskjellige og i enhver vilkårlig og mulig posisjon av arylet;

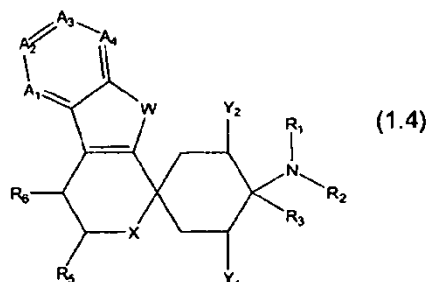
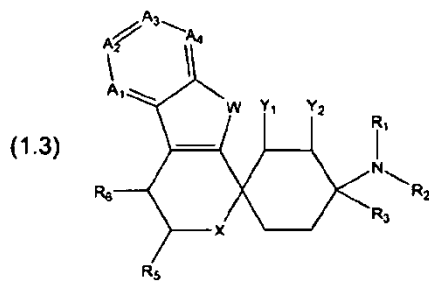
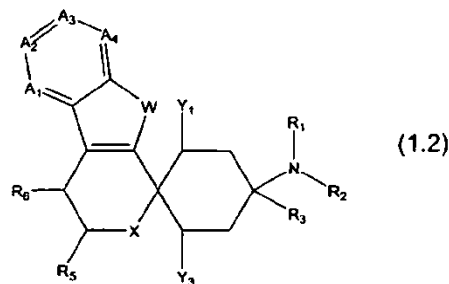
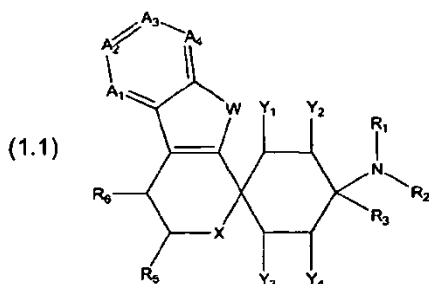
30 "heteroaryl" står for en 5-, 6- eller 7-leddet cyklisk aromatisk rest som inneholder 1, 2, 3, 4 eller 5 heteroatomer, hvorved heteroatomene er like eller ulike nitrogen, oksygen eller svovel, og heterocyklusen kan være usubstituert eller enkelt- eller flersubstituert; hvorved substituentene i tilfelle substitusjon på heterocyklusen kan være like eller forskjellige og i enhver vilkårlig og mulig po-

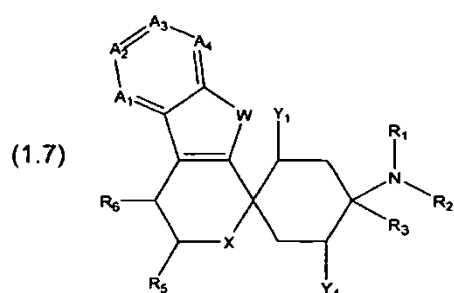
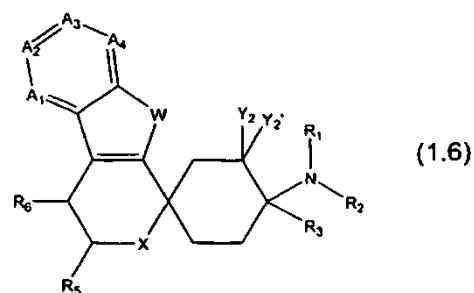
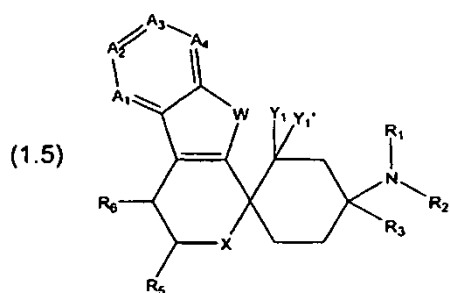
sisjon av heteroarylet; og hvorved heterocyklusen også kan være del av et bi- eller polycyklisk system;

hvorved med hensyn til "aryl" og "heteroaryl" det med "enkelt- eller flersubstituert" skal forstås enkelt- eller flersubstitusjon av et eller flere hydrogenatomer i ringsystemet av substituenten valgt fra gruppen bestående av -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)-N(R₀)₂, -Si(R₀)₃ og -PO(OR₀)₂, hvorved ev. eksisterende N-ringatomer i hvert tilfelle kan være oksidert;

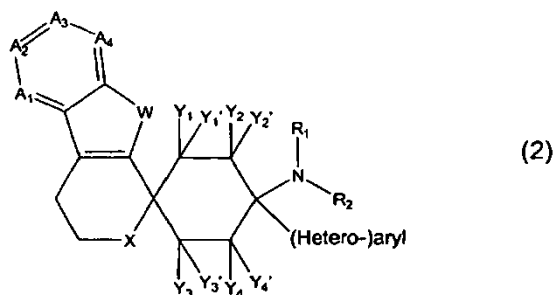
i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding med denne, av frie forbindelser og/eller deres fysiologisk akseptable salter.

2. Forbindelse ifølge krav 1, som oppviser den generelle formelen (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) eller (1.7)



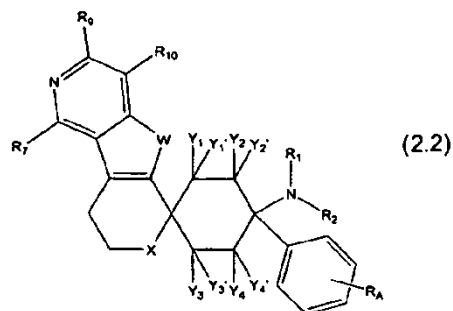
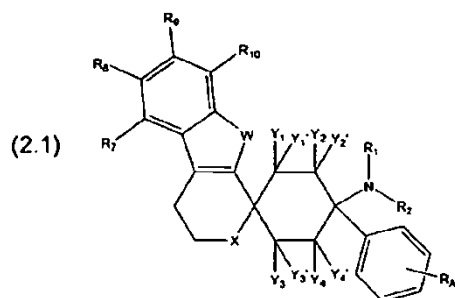


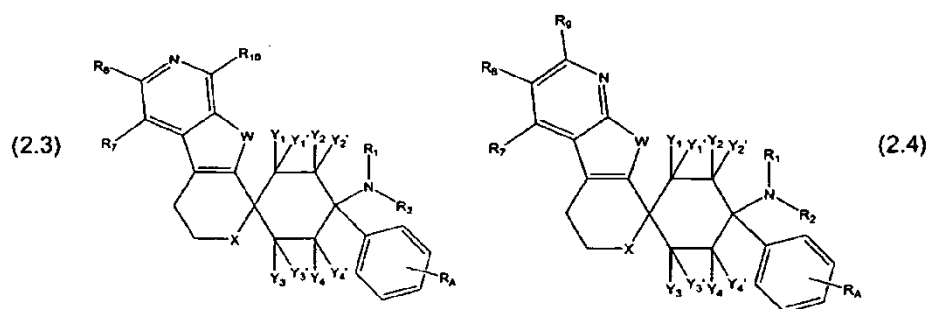
5 **3.** Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, som oppviser den generelle formelen (2),



hvor (hetero-)aryl står for -aryl eller -heteroaryl.

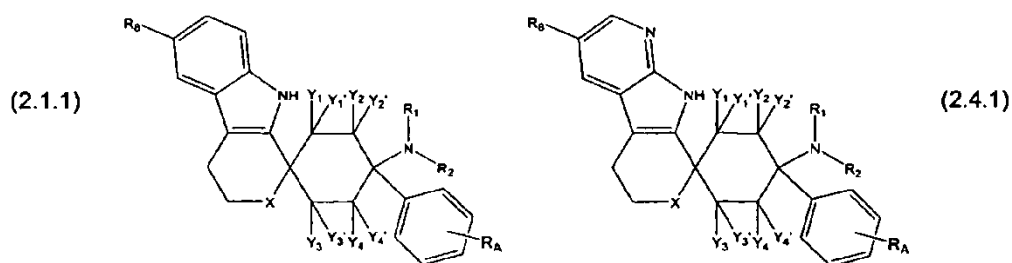
10 **4.** Forbindelse ifølge krav 3, som oppviser den generelle formelen (2.1), (2.2), (2.3) eller (2.4),





hvor R_A står for -H, -F, -Cl, -CN eller -CH₃.

5. Forbindelse ifølge krav 4, som oppviser den generelle formelen (2.1.1) eller (2.1.4).



6. Forbindelse ifølge krav 5, hvor

X står for -O- eller -NR₁₇-;

R_0 i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for -C₁₋₈-alifat, -C₃₋₁₂-cykloalifat, -aryl, -heteroaryl, -C₁₋₈-alifat-C₃₋₁₂-cykloalifat, -C₁₋₈-alifat-aryl, -C₁₋₈-alifat-heteroaryl, -C₃₋₈-cykloalifat-C₁₋₈-alifat, -C₃₋₈-cykloalifat-aryl eller -C₃₋₈-cykloalifat-heteroaryl;

R_1 står for -CH₃;

R_2 står for -H eller -CH₃;

R_8 står for -H eller -F;

R_{12} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for -H, -R₀, -OR₁₃, eller -NR₁₄R₁₅;

R_{13} i hvert enkelt tilfelle står uavhengig for -H eller R₀;

R_{14} og R_{15} uavhengig av hverandre står for -H eller R₀; eller R_{14} og R_{15} sammen står for -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- eller -(CH₂)₃₋₆-; R_{16} står for -H eller -C₁₋₆-alifat;

R_{17} står for -H, -R₀, -COR₁₂ eller -S(=O)₂R₁₂; og

Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' i hvert enkelt tilfelle er valgt uavhengig av hverandre fra gruppen bestående av -H, -F, -Cl, -CN, -C₁₋₈-alifat, -C₁₋₈-alifat-NHC₁₋₈-alifat, -C₁₋₈-alifat-N(C₁₋₈-alifat)₂, -S-C₁₋₈-alifat, -S-aryl, -aryl og -C₁₋₈-alifat-aryl;

under den forutsetning at minst en av restene Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 og Y_4' er ulik - H; og

R_A står for -H, -F, -Cl, -CN eller -CH₃.

5 **7.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av

- (±)-N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;

- (±)-N,N,2-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;

10 • (±)-2-metyl-4-(dimetylamino)-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,8,9-tetra-hydro-pyrano[3,4-b]-7-aza-indol)]; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;

- (±)-2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

15 • (±)-2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin; 2-hydroksypropan-1,2,3-trikarboksylat;

- (±)-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

20 • N,N,3,5-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

- N,N,2,6-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

25 • N,N,2,5-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

- 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

- 2-(4-fluorobenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,2,3-tetrametyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5 • N,N-dimetyl-3,4-difenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(4-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro(cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol)-4-amin;
- 10 • 3-((dimetylamino)metyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N,3-trimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 15 • 2-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- N,N-dimetyl-2-(metyltio)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,2-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;

- N,N,3,5-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - N,N,2,6-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5
- N,N,2,5-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10
- 2-(4-fluorobenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - N,N,2,3-tetrametyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - N,N-dimetyl-3,4-difenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15
- 2-(4-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 3-((dimetylamino)metyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20
- N,N,3-trimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 3-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido-[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2-fluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25
- N,N-dimetyl-2-(metyltio)-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;

- N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5 • 2,2-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10 • 2-benzyl-6'-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 6'-fluor-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15 • 3,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20 • 3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 2,2,6'-trifluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;

- 2,6'-difluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,6,6'-trifluoro-N-metyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5
- 3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 4-butyl-3,3,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10
- 2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 4-butyl-2,2,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15
- 4-butyl-2,6,6'-trifluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 3,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20
- 4-butyl-3,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4-(tiofen-2-yl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 4-butyl-2,6'-difluoro-N,N-dimetyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano-[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25
- 3,3,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;

- 2,2,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 3,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 5
- 2,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,6,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 10
- 3,3-difluoro-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,2-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 3-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 15
- 2-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
 - 2,6-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-N,N-dimetyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 20
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
 - (E)-1-(4-(dimetylamino)-2-fluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 25
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,3-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;

- (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,2-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 5 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 10 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6'-difluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-3,3,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 15 • (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,2,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- (E)-1-(4-(dimetylamino)-2,6,6'-trifluoro-4-(3-fluorofenyl)-3',4'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-2'(9'H)-yl)-3-fenylprop-2-en-1-on;
- 20 • 2-metyl-4-(dimetylamino)I-4-fenyl-spiro[cykloheksan-1,8'-(5,6,7,8,9-penta-hydro-pyrido[3,4-b]-7-aza-indol)]:
- N,N,2-trimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin;
- 25 • 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido-[3,4-b]indol]-4-amin; og
- 2-benzyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido-[3,4-b]indol]-4-amin;

- 6'-fluor-2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 5 • N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-4',9'-dihydro-3'H-spiro-[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- N,N-dimetyl-4-fenyl-2-(fenyltio)-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 10 • 2-(3-fluorbenzyl)-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)eddiksyre-metylester
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'H-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 15 • 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 2-allyl-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydros-3'H-piro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 20 • 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metanol
- 2,6'-difluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-4-amin
- 25 • 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin

- 2-fluor-N,N-dimetyl-4-fenyl-2',3',4',9'-tetrahydrospiro[cykloheksan-1,1'-pyrido[3,4-b]indol]-4-amin

- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)etanol

5 • 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion

- N-((4-(dimetylamino)-4-(3-fluorfenyl)-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)metyl)-3-fenylkanelisyreamid

10 • tert-butyl 2-(2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)etoksy)acetat

- 2-(4-(dimetylamino)-4-fenyl-4',9'-dihydro-3'H-spiro[cykloheksan-1,1'-pyrano[3,4-b]indol]-2-yl)acetonitril

eller deres fysiologisk akseptable salter.

15

8. Legemidler som inneholder minst én forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7 i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding derav, av de frie forbindelsene og/eller deres fysiologisk akseptable salter, samt ev. egnede til setningsstoffer og/eller adjuvantia og/eller ev. ytterligere virkestoffer.

20

9. Anvendelse av en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7 i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding derav, av de frie forbindelsene og/eller deres fysiologisk akseptable salter, til fremstilling av et legemiddel til behandling av smerte.

25

10. Anvendelse av en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7 i form av en enkelt stereoisomer eller en blanding derav, av de frie forbindelsene og/eller deres fysiologisk akseptable salter, 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

30

dysfunksjoner, hjerte- og karsykdommer, hypotensjon, hypertensjon, tinnitus, kløe, migrene, nedsatt hørsel, mangel på tarmmotilitet, nedsatt næringsopptak, anoreksi, overvekt, motoriske forstyrrelser, diaré, kakeksi, urininkontinens eller som et muskelavslappende middel, antikonvulsivum eller anestetikum eller til samtidig administrering ved behandling med et opioid analgetikum eller med et anestetikum, til diurese eller antinatriurese, anksiolyse, til modulering av motorisk aktivitet, til modulering av nevrotransmitterfrigivelse og behandling av relaterte nevrodegenerative sykdommer, til behandling av abstinenssymptomer og/eller for å redusere det avhengighetsskapende potensialet ved opioider.

5

10