



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

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009135070/04, 19.02.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 19.02.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 22.02.2007 DE 102007009319.7

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2011 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 27.12.2012 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 2006/108565 A, 19.10.2006. WO  
 2004/043967 A, 27.05.2004. WO 2005/066183 A,  
 21.07.2005. RU 2003133452 A, 27.03.2003.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 22.09.2009

(86) Заявка РСТ:  
 EP 2008/001271 (19.02.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2008/101660 (28.08.2008)

Адрес для переписки:  
 105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр.  
 1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

ШУНК Штефан (DE),  
 СОНДЕРС Дерек (DE),  
 ХАРЛЬФИНГЕР Штефани (DE),  
 ШТОЙФМЕЛЬ Соня (DE)

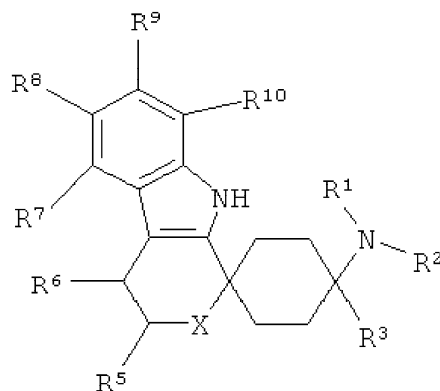
(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

## (54) СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым  
 спироциклическим производным циклогексана  
 формулы I:



I

где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют кольцо и представляют собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; R<sup>3</sup> означает насыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный C<sub>1-5</sub>-алкил; незамещенный или монозамещенный F, Cl, Br, I фенил; 5-членный гетероарил, содержащий серу в качестве гетероатома; незамещенный или монозамещенный F, Cl, Br, I фенил, прикрепленный через C<sub>1-3</sub>-алкильную группу; R<sup>5</sup> означает H; R<sup>6</sup> означает H, F, Cl; R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо друг от друга означают H, F, Cl, Br, I; X означает O, NR<sup>17</sup>; R<sup>17</sup> означает H,

COR<sup>12</sup>; R<sup>12</sup> означает H, ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, замещенный незамещенным фенилом C<sub>1-5</sub>алкил; в форме рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров, или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот или катионов. Соединения обладают связывающим действием в отношении ORL1-рецептора и  $\mu$ -опиоидного рецептора, что позволяет использовать их для лечения ряда заболеваний. 6 н. и 6 з.п. ф-лы, 11 пр.

R U 2 4 7 0 9 3 3 C 2

R U 2 4 7 0 9 3 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

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

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009135070/04, 19.02.2008**(24) Effective date for property rights:  
**19.02.2008**

Priority:

(30) Convention priority:  
**22.02.2007 DE 102007009319.7**(43) Application published: **27.03.2011 Bull. 9**(45) Date of publication: **27.12.2012 Bull. 36**(85) Commencement of national phase: **22.09.2009**(86) PCT application:  
**EP 2008/001271 (19.02.2008)**(87) PCT publication:  
**WO 2008/101660 (28.08.2008)**

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,  
sektcija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

**ShUNK Shtefan (DE),  
SONDERS Derek (DE),  
KhARL'FINGER Shtefani (DE),  
ShTOJFMEL' Sonja (DE)**

(73) Proprietor(s):

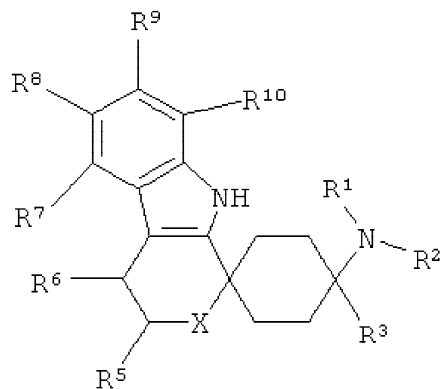
**GRJuNENTAL' GMBKh (DE)**(54) **SPIROCYCLIC CYCLOHEXANE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to novel spirocyclic cyclohexane derivatives of formula I:

, where:



I

 $R^1$  and  $R^2$  together form a ring and are -

$CH_2CH_2CH_2-$ ;  $R^3$  denotes a saturated, branched or straight, unsubstituted  $C_{1-5}$ -alkyl; unsubstituted or monosubstituted with F, Cl, Br, I phenyl; 5-member heteroaryl containing sulphur as a heteroatom; unsubstituted or monosubstituted with F, Cl, Br, I phenyl, attached through a  $C_{1-3}$ -alkyl group;  $R^5$  denotes H;  $R^6$  denotes H, F, Cl;  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  and  $R^{10}$  independently denote H, F, Cl, Br, I; X denotes O,  $NR^{17}$ ;  $R^{17}$  denotes H,  $COR^{12}$ ;  $R^{12}$  denotes H, unsaturated, branched or straight, unsubstituted or phenyl-substituted  $C_{1-5}$ -alkyl; in form of a racemate; enantiomers, diastereomers, mixtures of enantiomers or diastereomers, or a separate enantiomer or diastereomer; bases and/or salts of physiologically compatible acids or cations.

EFFECT: compounds have binding action on the ORL1 receptor and the  $\mu$ -opioid receptor, which enables their use to treat various diseases.

12 cl, 11 ex

Настоящее изобретение относится к спироциклическим производным циклогексана, к способам их получения, лекарственным средствам, содержащим эти соединения, и к применению спироциклических производных циклогексана для получения лекарственных средств.

5 Гептадекапептидный ноцицептин представляет собой эндогенный лиганд ORL1 (подобный опиоидному рецептору) рецептора (Meunier и др., Nature 377, 1995, стр.532-535), который принадлежит к семейству опиоидных рецепторов, может быть найден во многих областях мозга и спинного мозга и имеет высокое сродство с ORL1  
10 рецептором. ORL1 рецептор является гомологичным с  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$  опиоидными рецепторами и аминокислотная последовательность ноцицептинового пептида показывает сильное сходство с аминокислотной последовательностью известных опиоидных пептидов. Активация этого рецептора, вызванная ноцицептином, с помощью соединения с  $G_{i/o}$  белками приводит к ингибированию  
15 аденилатциклазы (Meunier и др., Nature 377, 1995, стр.532-535).

После интерцеребровентрикулярного применения ноцицептиновый пептид показывает проноцицептивную и гипералгезическую активность в разных животных моделях (Reinscheid и др., Science 270, 1995, стр.792-794). Эти данные могут  
20 объясняться как ингибирование вызванного стрессом обезболивания (Mogil и др., Neuroscience 75, 1996, стр.333-337). В этой связи также может быть продемонстрирована седативная активность ноцицептина (Jenck и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

С другой стороны, антиноцицептивный эффект ноцицептина также может быть  
25 продемонстрирован в разных животных моделях, в частности после интратекального введения. Ноцицептин имеет антиноцицептивный эффект в разных моделях боли, например, в тесте отдергивания хвоста у мышей (King и др., Neurosci. Lett., 223, 1997, стр.113-116). В моделях невропатической боли антиноцицептивный эффект  
30 ноцицептина также может быть определен и является особенно благотворным, так как эффективность ноцицептина возрастает после аксотомии спинномозговых нервов, что идет в разрез с обычными опиоидами, эффективность которых снижается при этих условиях (Abdulla и Smith, J. Neurosci., 18, 1998, стр.9685-9694).

ORL1 рецептор также вовлечен в регулирование дополнительных физиологических  
35 и патофизиологических процессов. Они включают, среди других, обучение и память (Manabe и др., Nature, 394, 1997, стр.577-581), способность слышать (Nishi и др., EMBO 1, 16, 1997, стр.1858-1864) и многочисленные другие процессы. Краткий обзор Calo и др. (Br. J.Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) дает общее описание показаний или биологических процессов, в которых принимает участие ORL1 рецептор или, очень  
40 возможно, мог бы принимать участие. Среди прочих указываются следующие: анальгетики, стимуляция и регулирование потребления пищи, эффект на  $\mu$ -агонисты, такие как морфин, лечение симптомов абстиненции, снижение силы зависимости от опиоидов, анксиолит, модуляция двигательной активности, расстройства памяти,  
45 эпилепсия; модуляция высвобождения нейромодулятора, в особенности глутамата, серотонина и допамина, и, следовательно, нейродегенеративные заболевания; влияние на сердечно-сосудистую систему, запуск процесса эрекции, диурез, антинатрийурез, баланс электролитов, артериальное кровяное давление, отечные расстройства,  
50 перистальтика кишечника (диарея), расслабление дыхательных путей, мочеиспускательный рефлекс (недержание мочи). Также обсуждается применение агонистов и антагонистов в качестве лекарственных средств, снижающих аппетит, обезболивающих средств (также при совведении с опиоидами) или ноотропиков.

Соответственно различны и возможные применения соединений, которые связывают ORL1 рецептор и активируют или ингибируют его. Кроме того, однако, опиоидные рецепторы, такие как  $\mu$ -рецептор, а также другие подтипы этих опиоидных рецепторов, а именно  $\delta$  и  $\kappa$ , играют важную роль в области терапии боли и также других описанных выше показаний. Соответственно, предпочтительно, если соединение также имеет эффект на эти опиоидные рецепторы.

WO 2004043967 раскрывает спироциклические производные циклогексана, имеющие высокое сродство к ORL1 рецептору, а также к  $\mu$ -опиоидному рецептору. WO 2004043967 раскрывает типичные соединения, в которых  $R^1$  и  $R^2$  образуют кольцо, но не описывает ни одного примера соединений, имеющих этот структурный элемент. Раскрыты только примеры соединений, в которых  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой H или  $\text{CH}_3$ , где по меньшей мере один из радикалов  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой H. Эти соединения имеют исключительно высокое сродство к  $\mu$ -опиоидному или ORL1 рецептору, как показано соответствующими данными.

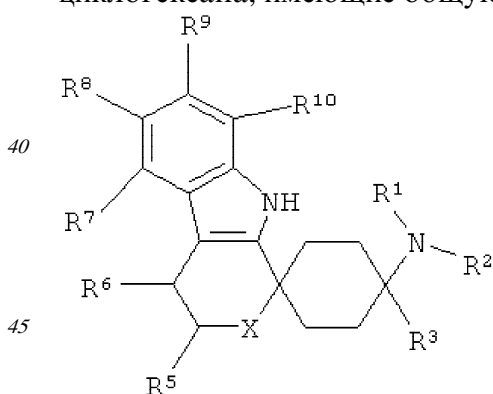
Метаболическая стабильность является критическим свойством для эффективности соединения и, следовательно, также для успешной разработки лекарственного средства. Соединения, раскрытые как примеры соединений в WO 2004043967, разлагаются в организме, среди других, путем N-деметилирования. Эти метаболиты, в свою очередь, также являются биологически активными.

Активные метаболиты должны быть полностью исследованы при разработке лекарственных средств. По этой причине предпочтительно разрабатывать соединения, которые образуют незначительное число метаболитов.

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении лекарственных средств, которые действуют в большей степени на ноцицептин/ORL1 рецепторную систему и которые имеют большую метаболическую стабильность, чем соединения, раскрытые в WO 2004043967.

Неожиданно было обнаружено, что определенные соединения, которые хотя и описаны в общих чертах в WO 2004043967, но не были раскрыты со ссылкой на примеры соединений, имеют большую метаболическую стабильность, чем раскрытые примеры соединений.

Поэтому данное изобретение обеспечивает спироциклические производные циклогексана, имеющие общую формулу I:



I

в которой

$R^1$  и  $R^2$  вместе образуют кольцо и представляют собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

или

$R^1$  и  $R^2$  представляют собой H;

$R^3$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, моно- или полизамещенный или незамещенный;  $C_{3-8}$ циклоалкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, моно- или полизамещенный или незамещенный; арил или гетероарил, в каждом случае незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или  $C_{3-8}$ циклоалкил, прикрепленный через  $C_{1-3}$  алкильную группу, в каждом случае незамещенный или моно- или полизамещенный;

$R^5$  представляет собой =O; H;  $C_{1-5}$ алкил, насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный;  $COOR^{13}$ ,  $CONR^{13}$ ,  $OR^{13}$ ;  $C_{3-8}$ циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или гетероарил, незамещенный или моно- или полизамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный;

$R^6$  представляет собой H; F, Cl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_2OR^{13}$ , CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ алкил, насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный;  $C_{3-8}$  циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или гетероарил, незамещенный или моно- или полизамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный;

или  $R^5$  и  $R^6$  вместе представляют собой  $(CH_2)_n$ , где  $n=2, 3, 4, 5$  или  $6$ , в которой отдельные атомы водорода также могут быть заменены на F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ , CN или  $C_{1-5}$ алкил;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо один от другого представляют собой H, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NHC(=O)NR^{14}R^{15}$ ,  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ,  $SO_2OR^{13}$  CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил, незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или гетероарил, незамещенный или моно- или полизамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный;

где  $R^{13}$  представляет собой H;  $C_{1-5}$ алкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный;  $C_{3-8}$ циклоалкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или гетероарил, незамещенный или моно- или полизамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо один от другого представляют собой H;  $C_{1-5}$ алкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; или  $C_{3-8}$ циклоалкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный; арил или гетероарил, незамещенный или моно- или полизамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный;

или  $R^{14}$  и  $R^{15}$  вместе образуют  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{16}CH_2CH_2$  или  $(CH_2)_{3-6}$ ,

где  $R^{16}$  представляет собой H;  $C_{1-5}$ алкил, насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; X представляет собой O, S, SO,  $SO_2$  или  $NR^{17}$ ;

5  $R^{17}$  представляет собой H;  $C_{1-5}$ алкил, насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный;  $COR^{12}$  или  $SO_2R^{12}$ ,

где  $R^{12}$  представляет собой H;  $C_{1-5}$ алкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, моно- или полизамещенный или незамещенный;  $C_{3-8}$ циклоалкил, в каждом случае насыщенный или ненасыщенный, моно- или полизамещенный или незамещенный; арил или гетероарил, в каждом случае моно- или полизамещенный или незамещенный; или арил,  $C_{3-8}$ циклоалкил или гетероарил, прикрепленный через  $C_{1-3}$ алкил, в каждом случае моно- или полизамещенный или незамещенный;  $OR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;

15 в форме рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смеси энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот или катионов.

Если разные радикалы, например  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$ , объединяют вместе или радикалы объединяют с их заместителями, такими как, например,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$  или  $COOR^{13}$ , заместитель, например  $R^{13}$ , может принимать различные значения для двух или большего количества радикалов, например  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$ , в пределах вещества.

25 Соединения в соответствии с данным изобретением хорошо связываются с ORL1 рецептором и  $\mu$ -опиоидным рецептором.

В рамках значений данного изобретения выражение " $C_{1-8}$  алкил", " $C_{1-5}$ алкил" и " $C_{1-3}$ алкил" включает ациклический насыщенный или ненасыщенный углеводородный радикалы, которые могут быть разветвленными или линейными и незамещенными или моно- или полизамещенными, которые имеют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 C атомов или 1, 2, 3, 4 или 5 C атомов или 1, 2 или 3 C атомов, т.е.  $C_{1-8}$ алканилы,  $C_{2-8}$ алкенилы и  $C_{2-8}$ алкинилы или  $C_{1-5}$ алканилы,  $C_{2-5}$ алкенилы и  $C_{2-5}$ алкинилы или  $C_{1-3}$ алканилы,  $C_{2-3}$ алкенилы и  $C_{2-3}$ алкинилы. Алкенилы имеют по меньшей мере одну C-C двойную связь и алкинилы имеют по меньшей мере одну C-C тройную связь. Алкил предпочтительно выбирают из группы, которая включает такие как: метил, этил, н-пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 2-гексил; этиленил (винил), этинил, пропенил ( $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH=CH-CH_3$ ,  $-C(=CH_2)-CH_3$ ), пропилил ( $-CH-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv C-CH_3$ ), 1,1-диметилэтил, 1,1-диметилпропил, бутенил, бутинил, пентенил, пентинил, гексил, гексенил, гексинил, гептил, гептенил, гептинил, октил, октенил или октинил. Метил, этил, н-пропил и н-бутил являются особенно предпочтительными в рамках значений данного изобретения.

45 Для целей данного изобретения выражение "циклоалкил" или " $C_{3-8}$ циклоалкил" представляет собой циклические углеводороды, которые имеют 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода, где углеводороды могут быть насыщенными или ненасыщенными (но не ароматическими), незамещенными или моно- или полизамещенными.  $C_{3-8}$ циклоалкил предпочтительно выбирают из группы, которая включает такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Циклобутил, циклопентил и циклогексил являются особенно предпочтительными в рамках значений данного изобретения.

Термин  $(\text{CH}_2)_{3-6}$  понимают в значении  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  и  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

В рамках значений данного изобретения выражение "арил" представляет собой карбоциклические кольцевые системы, которые имеют до 14 кольцевых членов, с по меньшей мере одним ароматическим кольцом, но без гетероатомов в только одном из колец, среди других фенилы, нафтилы и фенантренилы, флуорантенилы, флуоренилы, инданилы и тетралинилы. Арильные радикалы также могут быть сконденсированы с другими насыщенными, (частично) ненасыщенными или ароматическими кольцевыми системами. Каждый арильный радикал может присутствовать в незамещенной или моно- или полизамещенной форме, где арильные заместители могут быть одинаковыми или различными и могут быть в любом желательном и возможном положении арила. Фенильные или нафтильные радикалы являются особенно предпочтительными.

Выражение "гетероарил" представляет собой 5-, 6- или 7-членный циклический ароматический радикал, имеющий по меньшей мере 1, необязательно также 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, где гетероатомы могут быть одинаковыми или различными и гетероцикл может быть незамещенным или моно- или полизамещенным; если гетероцикл является замещенным, заместители могут быть одинаковыми или различными и могут быть в любом желательном и возможном положении гетероарила. Гетероцикл также может представлять собой часть бициклической или полициклической системы, которая имеет до 14 кольцевых членов. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера. Предпочтительно выбирать гетероарильный радикал из группы, которая включает такие как пирролил, индолил, фурил (фуранил), бензофуранил, тиенил (тиофенил), бензотиенил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензодиоксоланил, бензодиоксанил, фталазинил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, индазолил, пуридил, индолизинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, карбазолил, феназинил, фенотиазинил или оксадиазолил, где прикрепление к соединениям, которые имеют общую структуру I, может происходить через любой желательный и возможный кольцевой член гетероарильного радикала.

В связи с определениями заместителей "алкил" представляет собой " $\text{C}_{1-5}$ алкил", пока не указано иное.

В связи с "алкилом" и "циклоалкилом" термин "замещенный" в рамках значений данного изобретения понимают в значении замещения одного или большего количества водородных радикалов с помощью таких как: F, Cl, Br, I,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -алкил,  $\text{NH}$ -арил,  $\text{NH}$ -гетероарил,  $\text{NH}$ -циклоалкил,  $\text{NH}$ -алкил-арил,  $\text{NH}$ -алкил-гетероарил,  $\text{NH}$ -алкил-ОН,  $\text{N}(\text{алкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-арил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-гетероарил})_2$ ,  $\text{N}(\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-ОН})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH, S-алкил, S-арил, S-гетероарил, S-алкил-арил, S-алкил-гетероарил, S-циклоалкил, S-алкил-ОН, O-алкил-3H, OH, O-алкил, O-арил, O-гетероарил, O-алкил-арил, O-алкил-гетероарил, O-циклоалкил, O-алкил-ОН, CHO,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}(=\text{O})$ арил,  $\text{C}(=\text{S})$ арил,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  алкил-арил,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  алкил-арил,  $\text{C}(=\text{O})$ -гетероарил,  $\text{C}(=\text{S})$ -гетероарил,  $\text{C}(=\text{O})$ -циклоалкил,  $\text{C}(=\text{S})$ -циклоалкил,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$  алкил,  $\text{CO}_2$  алкил-арил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -алкил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -арил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -циклоалкил,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил-арил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил-гетероарил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{SO}$ -алкил,  $\text{SO}_2$ -алкил,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2 =\text{O}$ ,  $=\text{S}$ , где полизамещенные радикалы понимают в значении радикалов, которые являются или замещенными много раз, например, два или три раза, на

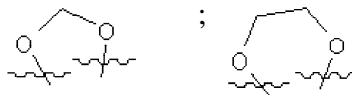


разных или одном атоме, например, три раза на одном С атоме, как в случае  $\text{CF}_3$  или  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ , или в разных местах, как в случае  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$ .

Полизамещение может происходить с одинаковыми или с разными заместителями.

Заместитель также может быть сам необязательно замещенным, так что -О алкил также включает среди других  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ . В рамках значений данного изобретения предпочтительно замещать алкил или циклоалкил с помощью F, Cl, Br, I, CN,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$  или  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ . Особенно предпочтительно замещать алкил или циклоалкил с помощью OH,  $\text{OCH}_3$  или  $\text{OC}_2\text{H}_5$ .

В связи с "арилом" или "гетероарилом" "моно- или полизамещенный" в рамках значений данного изобретения понимают в значении одиночного или множественного, например, два, три, четыре или пять раз, замещения одного или большего количества атомов водорода в кольцевой системе с помощью таких как F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NH}_2$ , NH-алкил, NH-арил, NH-гетероарил, NH-алкил-арил, NH-алкил-гетероарил, NH-циклоалкил, NH-алкил-OH,  $\text{N}(\text{алкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-арил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-гетероарил})_2$ ,  $\text{N}(\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{алкил-OH})_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH, S-алкил, S-циклоалкил, S-арил, S-гетероарил, S-алкил-арил, S-алкил-гетероарил, S-циклоалкил, S-алкил-OH, S-алкил-SH, OH, O-алкил, O-циклоалкил, O-арил, O-гетероарил, O-алкил-арил, O-алкил-гетероарил, O-циклоалкил, O-алкил-OH, CHO,  $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  алкил,  $\text{C}(=\text{O})$ арил,  $\text{C}(=\text{S})$ арил,  $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$  алкил-арил,  $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}$  алкил-арил,  $\text{C}(=\text{O})$ -гетероарил,  $\text{C}(=\text{S})$ -гетероарил,



$\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ -алкил,  $\text{CO}_2$ -алкил-арил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -алкил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -арил,  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ -циклоалкил,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил-арил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{алкил-гетероарил})_2$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{циклоалкил})_2$ , S(O)-алкил, S(O)-арил,  $\text{SO}_2$ -алкил,  $\text{SO}_2$ -арил,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ; алкил, циклоалкил, арил и/или гетероарил; на одном или необязательно разных атомах (где заместитель сам может быть необязательно замещенным).

Полизамещение проводят с одинаковыми или разными заместителями. В рамках значений данного изобретения особенно предпочтительно замещать арил или гетероарил с помощью F, Cl, Br, I, CN,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , SH,  $\text{CF}_3$ , OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$  или  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Термин соль понимают в значении любой формы активного ингредиента в соответствии с данным изобретением, в которой она принимает ионную форму или заряженную и соединяется с противоионом (катионом или анионом) или находится в растворе. Также в данное описание включаются комплексы активного ингредиента с другими молекулами и ионами, в особенности комплексы, которые комплексуются путем ионных взаимодействий. В частности, это означает (и это также является предпочтительным вариантом воплощения данного изобретения) физиологически совместимые соли, в особенности физиологически совместимые соли с катионами или основаниями и физиологически совместимые соли с анионами или кислотами или также соль, которая образуется с физиологически совместимой кислотой или физиологически совместимым катионом.

В рамках значений данного изобретения термин "физиологически совместимая соль с анионами или кислотами" понимают в значении солей по меньшей мере одного из соединений в соответствии с данным изобретением - главным образом, протежированных, например, на азоте - как катионе с по меньшей мере одним анионом, которые являются физиологически - особенно когда используют для людей

и/или млекопитающих - совместимыми. В рамках значений данного изобретения, главным образом, его понимают в значении соли, которая образуется с физиологически совместимой кислотой, а именно солей отдельного активного ингредиента с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически - особенно когда используют для людей и/или млекопитающих - совместимыми. Примеры физиологически совместимых солей определенных кислот включают соли таких кислот, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, лимонная кислота, глутаминовая кислота, сахариновая кислота, монометил-себациновая кислота, 5-оксопролин, гексан-1-сульфоновая кислота, никотиновая кислота, 2-, 3- или 4-аминобензойная кислота, 2,4,6-триметилбензойная кислота,  $\alpha$ -липоевая кислота, ацетилглицин, ацетилсалициловая кислота, гиппуровая кислота и/или аспарагиновая кислота. Гидрохлоридная соль, цитрат и гемицитрат являются особенно предпочтительными.

В рамках значений данного изобретения термин "соль, которая образуется с физиологически совместимой кислотой", понимают в значении солей отдельного активного ингредиента с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически - особенно когда используют для людей и/или млекопитающих - совместимыми. Гидрохлорид и цитрат являются особенно предпочтительными. Примеры физиологически совместимых кислот включают такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, винная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, лимонная кислота, глутаминовая кислота, сахариновая кислота, монометил-себациновая кислота, 5-оксопролин, гексан-1-сульфоновая кислота, никотиновая кислота, 2-, 3- или 4-аминобензойная кислота, 2,4,6-триметилбензойная кислота,  $\alpha$ -липоевая кислота, ацетилглицин, ацетил-салициловая кислота, гиппуровая кислота и/или аспарагиновая кислота.

В рамках значений данного изобретения термин "физиологически совместимая соль с катионами или основаниями" понимают в значении солей по меньшей мере одного из соединений в соответствии с данным изобретением - главным образом, (депротонированная) кислота - как анион с по меньшей мере одним, предпочтительно неорганическим, катионом, которые являются физиологически - особенно когда используют для людей и/или млекопитающих - совместимыми. Особенно предпочтительными являются соли щелочных и щелочноземельных металлов, а также соли аммония, но, в частности, соли (моно) или (ди)натрия, (моно) или (ди)калия, магния или кальция.

В рамках значений данного изобретения термин "соль, которая образуется с физиологически совместимым катионом" понимают в значении солей по меньшей мере одного из соединений как аниона с по меньшей мере одним неорганическим катионом, которые являются физиологически - особенно когда используют для людей и/или млекопитающих - совместимыми. Особенно предпочтительными являются соли щелочных и щелочноземельных металлов, а также соли аммония, но, в частности, соли (моно) или (ди)натрия, (моно) или (ди)калия, магния или кальция.

Предпочтительными являются соединения, имеющие общую формулу I, в которой "алкил, замещенный" или "циклоалкил, замещенный" представляет собой алкил или циклоалкил, замещенный с помощью F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>,

SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, и

"арил, замещенный" или "гетероарил, замещенный" представляет собой арил или гетероарил, замещенный с помощью F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

в форме рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смеси энантиомеров или диастереомеров или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот или катионов.

Для предпочтительного варианта воплощения спироциклических производных циклогексана в соответствии с данным изобретением,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют кольцо и представляют собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Спироциклические производные циклогексана, в которых R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> образуют кольцо и вместе представляют собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, являются особенно предпочтительными.

Также предпочтительными являются производные замещенного циклогексана, имеющие общую формулу I, в которой

R<sup>3</sup> представляет собой фенил, бензил или фенэтил, каждый незамещенный или моно- или полизамещенный на кольце; C<sub>1-5</sub>алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный; C<sub>4-6</sub>циклоалкил, незамещенный или моно- или полизамещенный; пиридил, тиенил, тиазолил, имидазолил, 1,2,4-триазолил или бензимидазолил, незамещенный или моно- или полизамещенный.

Особенно предпочтительными являются спироциклические производные циклогексана, имеющие общую формулу I, в которой R<sup>3</sup> представляет собой фенил, бензил, фенэтил, тиенил, пиридил, тиазолил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, бензимидазолил или бензил, незамещенный или моно- или полизамещенный с помощью F, Cl, Br, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; этил, н-пропил, 2-пропил, аллил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, циклопентил или циклогексил, каждый незамещенный или моно- или полизамещенный с помощью OH, OCH<sub>3</sub> или OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

где тиенил, пиридил, тиазолил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и бензимидазолил являются предпочтительно незамещенными;

в особенности фенил, незамещенный или монозамещенный с помощью F, Cl, CN, CH<sub>3</sub>; тиенил; этил, н-пропил или н-бутил, незамещенный или моно- или полизамещенный с помощью OCH<sub>3</sub>, OH или OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, в особенности с помощью OCH<sub>3</sub>.

Для предпочтительного варианта воплощения спироциклических производных циклогексана в соответствии с данным изобретением радикал R<sup>5</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>O-фенил, где фенильный радикал может быть замещенным с помощью F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или CH<sub>2</sub>OH.

Производные замещенного циклогексана, в которых R<sup>5</sup> представляет собой H, являются особенно предпочтительными.

Также предпочтительными являются производные замещенного циклогексана, имеющие общую формулу I, в которой R<sup>6</sup> может представлять собой H; метил, этил, CF<sub>3</sub>, бензил или фенил, где бензильный или фенильный радикал может быть замещенным с помощью F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Спироциклические производные циклогексана, в которых R<sup>6</sup> представляет собой H,

являются особенно предпочтительными.

Также предпочтительными являются спироциклические производные циклогексана, в которых  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо один от другого представляют собой H;  $C_{1-5}$  алкил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NHCH_3$ , тиенил, пиримидинил, пиридил,  $N(CH_3)_2$  или  $NO_2$ ,

предпочтительно один из радикалов  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  представляет собой H;  $C_{1-5}$  алкил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$  или  $NO_2$ , в то время как другие радикалы представляют собой H,

или два из радикалов  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо один от другого представляют собой H;  $C_{1-5}$  алкил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  или  $N(CH_3)_2$  или  $NO_2$ , в то время как другие радикалы представляют собой H.

Спироциклические производные циклогексана, в которых  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  независимо один от другого представляют собой H, F, OH, Cl или  $OCH_3$ , являются особенно предпочтительными.

Соединения, в которых X представляет собой O, являются особенно предпочтительными. Соединения, имеющие общую формулу I, в которой X представляет собой  $NR^{17}$ , также являются особенно предпочтительными.

Наиболее особенно предпочтительными соединениями являются соединения из группы, которая включает такие как:

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-азетидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (2:1)

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (2:1)

N-{4',9'-Дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (4:3) (не-полярный диастереомер)

N-{4',9'-Дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1)

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-бутилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1)

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-бензилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}амин

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол] (полярный диастереомер)

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол] (неполярный диастереомер)

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-4',9'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]индол] (один из двух возможных диастереомеров)

1-(4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-3',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол]-2'(9'Н)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (полярный диастереомер)

4-(Азетидин-1-ил)-6'-фтор-4-(тиофен-2-ил)-4',9'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]индол] 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1) (неполярный диастереомер)

необязательно также в виде смеси.

Вещества в соответствии с данным изобретением действуют, например, на ORL1

рецептор, связанный с различными болезнями, так что они являются приемлемыми в качестве фармацевтического активного ингредиента в лекарственном средстве.

Поэтому данное изобретение также обеспечивает лекарственные средства, которые содержат по меньшей мере одну спироциклическую производную циклогексана в соответствии с данным изобретением, необязательно вместе с приемлемыми добавками, и/или вспомогательными веществами, и/или необязательно дополнительными активными ингредиентами.

Соединения в соответствии с данным изобретением демонстрируют соизмеримое средство к  $\mu$ -опиоидному или к ORL1 рецептору как соединения, раскрытые, например, в WO 2004043967. Однако, в сравнении с этими соединениями они являются метаболически более стабильными и поэтому являются особенно подходящими для разработки лекарственных средств.

Лекарственные средства в соответствии с данным изобретением необязательно содержат, дополнительно к, по меньшей мере, одной спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением, подходящие добавки и/или вспомогательные вещества, включая носители, наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества, и могут быть введены в виде жидких лекарственных форм в форме инъекционных растворов, капель или соков, в виде полутвердых лекарственных форм в форме гранул, таблеток, пилюль, повязок, капсул, пластырей/пластырей, наносимых методом разбрызгивания, или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т.д. и их количество для применения зависит от того, вводится ли лекарственное средство оральным, пероральным, парентеральным, внутривенным, внутривенным, интрадермальным, внутримышечным, интраназальным, защечным, ректальным или местным способом, например, на кожу, слизистые мембраны или в глаза. Препараты в форме таблеток, пастилок, капсул, гранул, капель, соков и сиропов подходят для перорального введения; растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты и спреи подходят для парентерального, местного и ингаляционного введения. Спироциклические производные циклогексана в соответствии с данным изобретением в композиции «депо», в растворенной форме или в пластыре, необязательно с добавлением агентов, ускоряющих проникание в кожу, представляют собой препараты для чрескожного введения. Формы препаратов, подходящие для перорального или чрескожного введения могут доставлять спироциклические производные циклогексана в соответствии с данным изобретением на основе замедленного высвобождения. Спироциклические производные циклогексана в соответствии с данным изобретением также могут быть использованы в парентеральных пролонгированных формах «депо», таких как, например, импланты или имплантированные насосы. В принципе к лекарственным средствам в соответствии с данным изобретением могут быть добавлены другие дополнительные активные ингредиенты, известные специалисту, квалифицированному в данной области техники.

Количество активного ингредиента, которое необходимо ввести пациенту, изменяется в соответствии с весом пациента, типом введения, показанием и тяжестью заболевания. Традиционно вводят от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 0,5 мг/кг, по меньшей мере, одной спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением.

Для всех описанных выше форм лекарственного средства в соответствии с данным изобретением особенно предпочтительно, когда лекарственное средство содержит кроме одной спироциклической производной циклогексана дополнительный активный

ингредиент, в частности опиоид, предпочтительно сильный опиоид, в особенности морфин, или обезболивающее средство, предпочтительно гексобарбитал или галотан.

В предпочтительной форме лекарственного средства спироциклическая производная циклогексана в соответствии с данным изобретением присутствует в форме чистого диастереомера и/или энантиомера.

Как описано во введении в отношении предыдущего уровня техники, ORL1 рецептор идентифицирован, в частности, в механизме боли. Spiroциклические производные циклогексана в соответствии с данным изобретением соответственно могут быть использованы для получения лекарственного средства для лечения боли, в частности острой, невропатической или хронической боли.

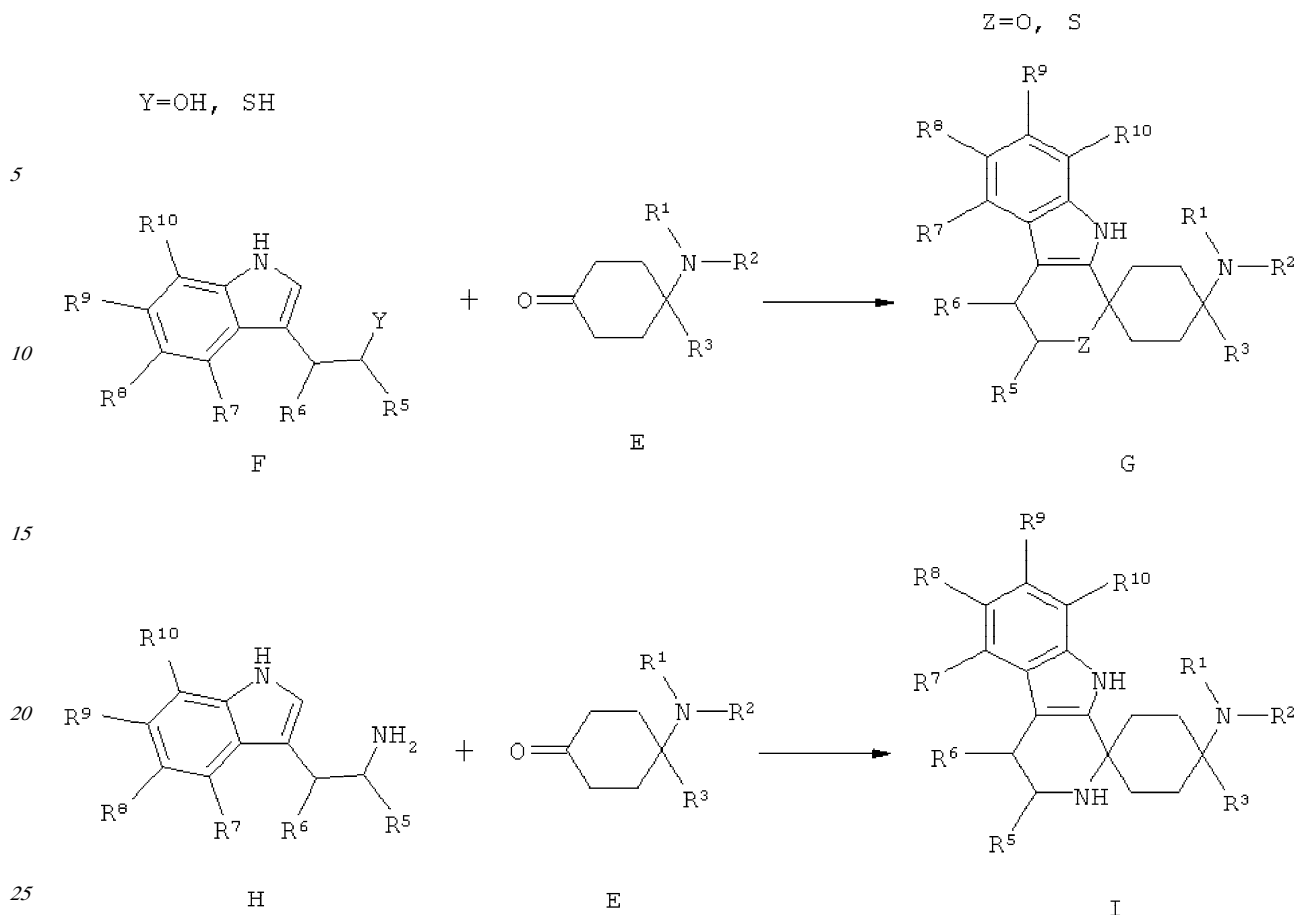
Поэтому данное изобретение также обеспечивает применение спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением для получения лекарственного средства для лечения боли, в частности острой, висцеральной, невропатической или хронической боли.

Данное изобретение также обеспечивает применение спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением для получения лекарственного средства для лечения тревожных состояний, стресса и связанных со стрессом синдромов, депрессии, эпилепсии, болезни Альцгеймера, старческого слабоумия, общей когнитивной дисфункции, расстройств обучения и памяти (в качестве ноотропного средства), симптомов отмены, злоупотребления и/или зависимости от алкоголя, и/или наркотика, и/или лекарственного средства, отпускаемого по рецепту, сексуальных дисфункций, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотензии, гипертензии, тиннитуса, зуда, мигрени, нарушения слуха, расстройств моторики пищеварительного тракта, расстройств приема пищи, анорексии, ожирения, двигательных расстройств, диареи, кахексии, недержания мочи, или в качестве мышечного релаксанта, противосудорожного или обезболивающего средства, или для совведения при лечении опиоидным анальгетиком или с обезболивающим средством, для диуреза или антинатрийуреза, анксиолиза, для модуляции двигательной активности, для модуляции высвобождения нейротрансмиттера и лечения связанных нейродегенеративных заболеваний, для лечения симптомов отмены и/или для снижения тяжести зависимости от опиоидов.

В одном из описанных выше применений спироциклическую производную циклогексана может быть предпочтительно использовать в форме чистого диастереомера и/или энантиомера, рацемата или неэквимолярной или эквимолярной смеси диастереомеров и/или энантиомеров.

Данное изобретение также обеспечивает способ лечения, в одном из описанных выше показаний, нечеловеческого млекопитающего или человека, который требует лечения боли, в особенности хронической боли, путем введения терапевтически активной дозы спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением или лекарственного средства в соответствии с данным изобретением.

Данное изобретение также обеспечивает способ получения спироциклических производных циклогексана в соответствии с данным изобретением, как описано в следующем описании и примерах. Особенно подходящим является способ получения спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением, в котором производную циклогексана, которая имеет общую формулу E, вводят в реакцию с производной индола, которая имеет общую формулу F или H:

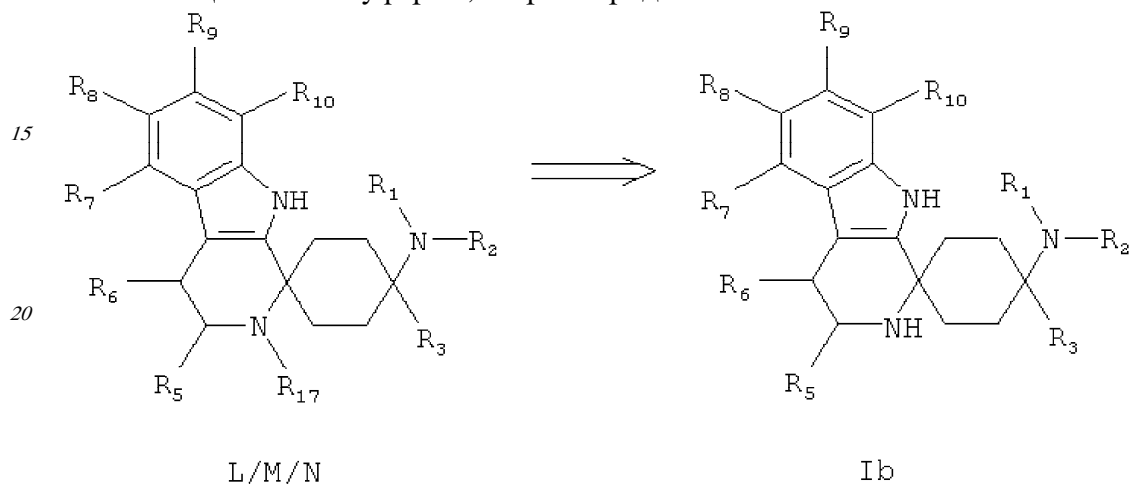


Триптофолы типа F (Y=O) могут быть введены в реакции окса-Пикте-Шпенглера и триптамины типа H в реакции Пикте-Шпенглера, с кетонами и добавлением по меньшей мере одного приемлемого агента из группы, которая включает кислоты, ангидриды кислот, сложные эфиры или слабо кислотореагирующие соли или кислоты Льюиса с образованием продуктов, имеющих формулу I. Для X=SH реакция протекает аналогичным способом.

Предпочтительно, по меньшей мере, один реагент используют из группы, которая включает карбоновые кислоты, фосфорные кислоты или сульфоновые кислоты или их ангидриды, триалкилсилиловые сложные эфиры карбоновой кислоты, кислотореагирующие соли, неорганические кислоты или кислоты Льюиса, выбранные из группы, которая включает трифторид бора, хлорид индия (III), тетрахлорид титана, хлорид алюминия (III), или с добавлением, по меньшей мере, одной соли переходного металла, предпочтительно, с добавлением, по меньшей мере, одного трифлата переходного металла (трифторметан-сульфонат переходного металла), особенно предпочтительно с добавлением, по меньшей мере, одного трифторметан-сульфоната переходного металла, выбранного из группы, которая включает трифторметансульфонат скандия (III), трифторметансульфонат иттербия (III) и трифторметансульфонат индия (III), необязательно с добавлением целита, со связанными с твердой фазой реагентами или реагентами, при повышенной или пониженной температуре, с микроволновым облучением или без, необязательно в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как, например, хлорированные или нехлорированные, предпочтительно ароматические углеводороды, ацетонитрил; в эфирных растворителях, предпочтительно в диэтиловом эфире или ТГФ; или в нитрометане, в подходящих случаях также в

спиртах или воде.

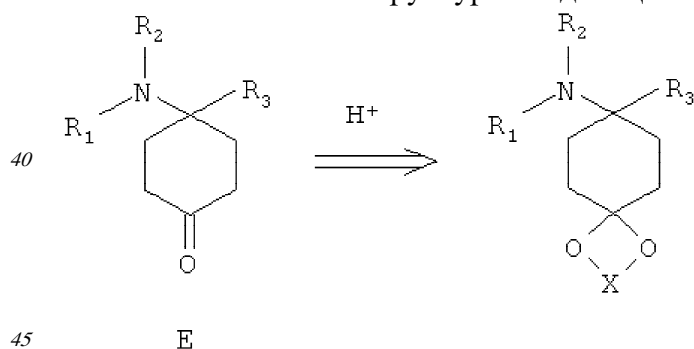
Особенно предпочтительно используют пара-толуолсульфонат пиридиния, пентаоксид фосфора в присутствии целита, трифторидэтерат бора, трифторуксусная кислота, орто-титановая кислота тетраизопропиловый сложный эфир вместе с  
 5 трифторуксусной кислотой, триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты, трифторметансульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, уксусная кислота, фосфорная кислота, полифосфорная кислота, полифосфатный сложный эфир, п-  
 10 толуолсульфоновая кислота, соляная кислота HCl газообразная, серная кислота вместе с ацетатным буфером, тетрахлорид олова.



Вторичные амины типа Ib могут быть ацилированы, сульфонированы или карбамоилированы с помощью способов, известных специалисту, квалифицированному в данной области техники, с образованием соединений  
 30 типа L/M/N. Эти реакции предпочтительно проводят при повышенной температуре, особенно предпочтительно при микроволновом облучении.

Такой способ, известный специалисту, квалифицированному в данной области техники, может представлять собой реакцию с ангидридом или хлорангидридом кислоты с добавлением основания, например, триэтиламина.

Синтез кетоновой структурной единицы

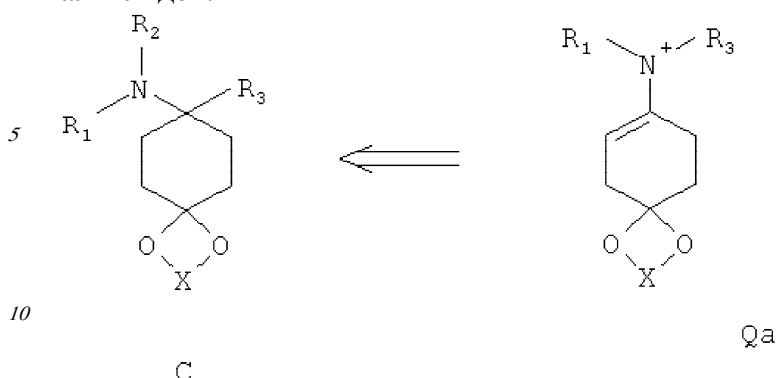


C или их соли с кислотами D

Соединения, имеющие формулу E, могут быть высвобождены из соответствующих ацеталей C или из их солей D, с помощью способов, известных специалисту, квалифицированному в данной области техники, путем снятия защиты, используя  
 50 кислоты. В данном описании X выбирают из группы, которая включает алкил, алкил/алкилиден/(насыщенный/ненасыщенный) арил- или алкил-замещенный

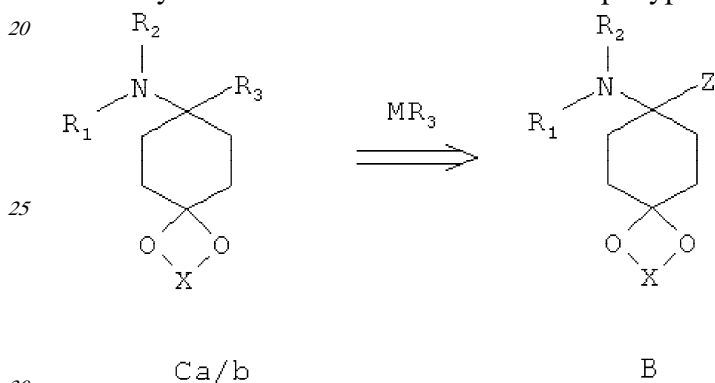


алкилиден:



15 Аминоацетали C, имеющие два заместителя на атоме азота, также могут быть получены с помощью способов, известных специалисту, квалифицированному в данной области техники, путем добавления углеродных нуклеофилов к солям энаминов Qa, предпочтительно с органометаллическими соединениями в инертных растворителях.

20 Получение иминов известно из литературы:



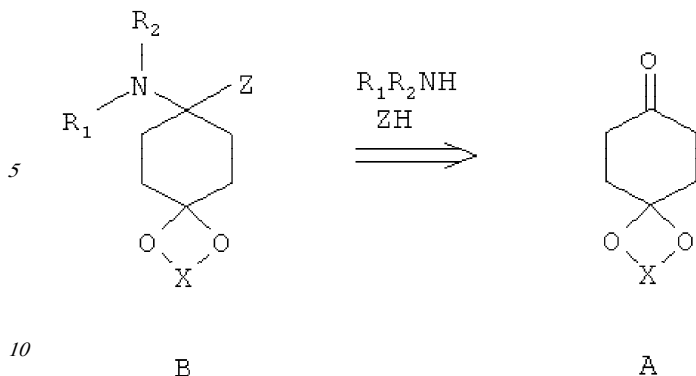
35 В основном, ацетали C также могут быть получены путем замещения подходящими уходящими группами Z в структурах, имеющих формулу B. Подходящие уходящие группы представляют собой предпочтительно циано-группы; 1,2,3-триазол-1-ильные группы. Другие подходящие уходящие группы представляют собой 1H-бензо[d][1,2,3] триазол-1-ильные группы и пиразол-1-ильные группы (Katritzky и др., Synthesis 1989, 66-69).

40 Особенно предпочтительным путем получения соединений, имеющих структуру C, является реакция аминонитрилов B с соответствующими органометаллическими соединениями, предпочтительно соединениями Гриньяра, предпочтительно в эфирах, предпочтительно при комнатной температуре. Органометаллические соединения являются коммерчески доступными или могут быть получены по известным способам. Другим особенно предпочтительным путем получения соединений, имеющих

45 структуру C, является реакция аминотриазолов B с соответствующими органометаллическими соединениями, предпочтительно соединениями Гриньяра, предпочтительно в эфирах, предпочтительно при комнатной температуре.

Органометаллические соединения являются коммерчески доступными или могут быть получены по известным способам, известным из литературы.

50



Структуры, имеющие формулу В, могут быть получены путем введения в реакцию кетонов А с аминами и кислотными реагентами Z-H. Приемлемые реагенты Z-H  
15 включают, например, цианид водорода, 1,2,3-триазол, бензотриазол или пиразол.

Особенно предпочтительным путем получения соединений, имеющих структуру В, является реакция кетонов с цианидами металлов и соответствующим амином в присутствии кислоты, предпочтительно в спирте, при температурах 40-60°C, предпочтительно при комнатной температуре, с цианидами щелочных металлов в  
20 метаноле.

Наиболее предпочтительным путем получения соединений, имеющих структуру В, является реакция кетонов с 1,2,3-триазолом и соответствующим амином при дегидратирующих условиях, предпочтительно используя водоотделитель, при  
25 повышенной температуре в инертном растворителе или используя молекулярные сита или другой десикант. Аналогичные структуры, имеющие бензотриазольные или пиразольные группы вместо триазольных групп, могут быть введены в структуру В аналогичным способом.

Соединения, имеющие общие формулы F и H, являются коммерчески доступными,  
30 или их получение известно из предыдущего уровня техники, или они могут быть получены исходя из предыдущего уровня техники по способу, который является очевидным специалисту, квалифицированному в данной области техники. Следующие ссылки имеют особое отношение к данному описанию: Jirkovsky и др., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck и др., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada и др.,  
35 Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden и др., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer и др., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini и др. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386-5389; Davis и др., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi и др., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave и др.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236;  
40 Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz и др.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Вас и др. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ма и др. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato и др. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5-8.

#### Примеры

Следующие примеры служат для более детального описания данного изобретения,  
45 но не ограничивают общей сути данного изобретения.

Выходы полученных соединений не оптимизированы.

Все температуры не скорректированы.

Термин "эфир" означает диэтиловый эфир, "ЕЕ" означает этилацетат и "DCM"  
50 означает дихлорметан. "Эквивалент" означает эквивалентное количество вещества, "температура плавления" означает точку плавления или интервал температур плавления, "разлож." означает разложение, "RT" означает комнатную температуру, "абс." означает абсолютный (безводный), "рац" означает рацемический, "конц."

означает концентрированный, "мин" означает минуты, "час" означает часы, "дн." означает дни, "объем.%" означает объемный процент, "мас.%" означает массовый процент и "М" означает концентрацию в моль/л.

5 Силикагель 60 (0,040-0,063 мм) от E.Merck, Darmstadt, используют как стационарную фазу для колоночной хроматографии.

Исследования с помощью тонкослойной хроматографии проводят, используя НРТС хроматопластины, силикагель 60 F 254, от E.Merck, Darmstadt.

10 Соотношения смешивания подвижных растворителей для хроматографических анализов всегда представляют в соотношении объем/объем.

Кето-структурная единица 1: 4-Азетидин-1-ил-4-фенилциклогексанон

Стадия 1: 8-Азетидин-1-ил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил

1,4-Диоксаспиро[4,5]декан-8-он (4,84 г, 31 ммоль), а потом цианид калия (4,85 г, 74,4 ммоль) в воде (15 мл) добавляют с охлаждением льдом к смеси 4 N соляной кислоты (8,1 мл), метанола (4,9 мл) и азетидина (8,5 г, 10 мл, 149 ммоль). Указанную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней, затем добавляют воду (50 мл) и эту смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме.

20 Выход: 6,77 г (98%), масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,45-1,63 (m, 4H); 1,67-1,82 (m, 4H); 1,99 (q, 2H, J=7,1 Гц); 3,21 (t, 4H, J=7,1 Гц); 3,86 (s, 4H).

25 Стадия 2: 1-(8-Фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)азетидин

Раствор 8-азетидин-1-ил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (2,20 г, 9,9 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) добавляют капельным способом в атмосфере аргона и с охлаждением льдом к 2 M раствору фенил-магнийхлорида в тетрагидрофуране (12 мл, 24 ммоль) и затем эту смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После добавления насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл) и воды (5 мл) фазы разделяют и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью флэш хроматографии (100 г, 20×4,0 см) со смесью этилацетат/циклогексан (1:1).

35 Выход: 670 мг (25%), бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,27-1,40 (m, 2H); 1,55-2,00 (m, 8H); 2,86 (t, 4H, J=6,8 Гц); 3,76-3,89 (m, 4H); 7,24-7,45 (m, 5H).

40 Стадия 3: 4-Азетидин-1-ил-4-фенилциклогексанон (кето-структурная единица 1)

6 N Соляную кислоту (2 мл) добавляют к раствору 1-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)азетидина (370 мг, 1,3 ммоль) в ацетоне (30 мл) и указанную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. pH доводят до 10 путем добавления 5 N раствора гидроксида натрия и водную фазу экстрагируют с помощью дихлорметана (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме.

45 Выход: 274 мг (92%), белое твердое вещество

Температура плавления: не определима

50 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,67 (td, 2H, J=13,8, 6,9 Гц); 1,95-2,13 (m, 4H); 2,20-2,33 (m, 2H); 2,40-2,47 (m, 1H); 2,52-2,57 (m, 1H); 2,94 (t, 4H, J=6,9 Гц); 7,28-7,47 (m, 5H).

Кето-структурная единица 2: 4-Пирролидин-4-ил-4-фенилциклогексанон

Стадия 1: 8-Пирролидин-1-ил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил

Пирролидин (22,5 мл, 0,306 моль), циклогексан-1,4-диона моноэтилен-кеталь (10,0 г, 0,064 моль) и цианид калия (10,0 г, 0,15 моль) добавляют с охлаждением льдом к смеси 4N соляной кислоты (17 мл) и метанола (10 мл). Указанную смесь перемешивают в течение 74 часов при комнатной температуре и затем после добавления воды (80 мл) ее экстрагируют диэтиловым эфиром (4×70 мл). После концентрирования до небольшого объема остаток переносят в дихлорметан (70 мл) и сушат в течение ночи с сульфатом магния. Органическую фазу концентрируют до небольшого объема и кеталь 8-пирролидин-1-ил-1,4-диокса Spiro[4,5]декан-8-карбонитрил получают в виде белого твердого вещества с температурой плавления 65-67°C с выходом 68% (10,2 г).

Стадия 2: 4-(8-Фенил-1,4-диокса Spiro[4,5]дец-8-ил)пирролидина гидрохлорид Аминонитрила 8-пирролидин-1-ил-1,4-диокса Spiro[4,5]декан-8-карбонитрила (10,0 г, 42,6 ммоль), растворенного в THF (90 мл), добавляют в атмосфере аргона и с охлаждением льдом в течение 15 минут к 1,82 М раствор фенил-магний хлорида в THF (70 мл, 0,127 моль) и эту смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) с охлаждением льдом и затем экстрагируют диэтиловым эфиром (3×100 мл). Органическую фазу экстрагируют путем перемешивания с водой (70 мл) и насыщенным раствором NaCl (70 мл) и концентрируют до небольшого объема. Собирают желтую кристаллическую пасту (11,8 г), которая кроме желаемого продукта еще содержит кеталь 8-пирролидин-1-ил-1,4-диокса Spiro[4,5]декан-8-карбонитрила. Сырой продукт растворяют в этил-метил-кетоне (70 мл) и ClSiMe<sub>3</sub> (8 мл, 0,063 моль) добавляют с охлаждением льдом. После 6 часов реакции гидрохлорид 4-(8-фенил-1,4-диокса Spiro[4,5]дец-8-ил)пирролидина может быть выделен в виде белого твердого вещества с выходом 43% (5,9 г).

Стадия 3: 4-Пирролидин-4-ил-4-фенилциклогексанон (кето-структурная единица 2) Указанный гидрохлорид 4-(8-фенил-1,4-диокса Spiro[4,5] дец-8-ил)пирролидина гидрохлорида (5,8 г, 17,9 ммоль) растворяют в 7,5N соляной кислоте (16 мл) и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. По завершении гидролиза реакционную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (2×50 мл), водную фазу делают щелочной, используя 5N раствор гидроксида натрия с охлаждением льдом, экстрагируют дихлорметаном (3×50 мл) и концентрируют до небольшого объема. Кетон 4-пирролидин-4-ил-4-фенилциклогексанона может быть выделен в виде желтого твердого вещества с температурой плавления 75-79°C и выходом 96% (4,1 г).

Кето-структурная единица 3: 4-Бутил-4-пирролидин-1-ила циклогексанон Стадия 1: 1-(8-Пирролидин-1-ил-1,4-диокса Spiro[4,5]дец-8-ил)-1H-[1,2,3]триазол Пирролидин (1,95 г, 2,29 мл, 27,5 ммоль), 1,2,3-триазол (2,07 г, 30 ммоль) и молекулярные сита 4 Å (7,14 г) добавляют к раствору 1,4-диокса Spiro[4,5]декан-8-она (3,9 г, 25 ммоль) в толуоле (40 мл). Указанную смесь перемешивают в течение 7 часов при 90°C. Затем этот раствор декантируют и сразу вводят в следующую реакцию.

Стадия 2: 1-(8-Бутил-1,4-диокса Spiro[4,5]дец-8-ил)пирролидин Реакционный раствор производных триазола, полученных выше (приблизительно 6,9 г, 25 ммоль) в толуоле (38 мл) добавляют капельным способом к 2M раствору н-бутил-магний хлорида (25 мл, 50 ммоль) в тетрагидрофуране в атмосфере аргона и с охлаждением льдом. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем выливают в насыщенный раствор хлорида аммония (60 мл). Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×70 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия,

концентрируют до небольшого объема в вакууме и остаток (12 г) очищают с помощью флэш хроматографии (400 г, 20×7,6 см) со смесью этилацетат/метанол (9:1).

Выход: 2,70 г (40% за две стадии), коричневое масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 0,87 (t, 3H, J=7,1 Гц); 1,12-1,29 (m, 4H); 1,30-1,45 (m, 4H); 1,46-1,60 (m, 4H); 1,61-1,75 (m, 6H); 1,93 (t, 1H, J=7,1 Гц); 2,36 (t, 1H, J=7,0 Гц), 2,58 (br s, 2H), 3,83 (s, 4H).

Стадия 3: 4-Бутил-4-пирролидин-1-ила циклогексанон (кето-структурная единица 3)

Воду (10,0 мл) и 37% соляную кислоту (14,0 мл) добавляют к раствору 1-(8-бутил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)пирролидина (2,70 г, 10,1 ммоль) в ацетоне (100 мл) и эту смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем 4 М раствор гидроксида натрия добавляют медленно к этой смеси, пока она не достигнет pH 10. Указанную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (4×40 мл), объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт (2,6 г) очищают флэш-хроматографией (260 г, 30×5,6 см) с помощью этилацетата/метанола (9:1).

Выход: 1,06 г (47%), коричневое масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): 0,88 (t, 3H, J=6,7 Гц); 1,14-1,34 (m, 4H); 1,40-1,50 (m, 2H); 1,62-1,88 (m, 8H); 2,04 (dt, 2H, J=15,0, 3,9 Гц); 2,42 (ddd, 2H, J=6,3, 11,8, 15,5 Гц); 2,63 (t, 4H, J=6,0 Гц).

Кето-структурная единица 4: 4-Бензил -4-(4-метоксибензиламино)циклогексанон

Стадия 1: (1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-8-илиден)-(4-метоксибензил)амин

Молекулярные сита 4 Å (6 г) добавляют к раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (4,69 г, 30 ммоль) и 4-метоксибензил-амин (5,35 г, 5,06 мл, 39 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (45 мл) и эту смесь перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре. Для аналитических целей аликвотную часть раствора отбирают и концентрируют до небольшого объема в вакууме.

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

Указанный образец содержит 4-метоксибензил-амин.

Реакционную смесь фильтруют и реакционный раствор используют в следующей стадии без дополнительной обработки.

Стадия 2: (8-Бензил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)(4-метоксибензил)амин

В нагретой колбе 0,6 М раствор (1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-илиден)-(4-метоксибензил)амин в тетрагидрофуране (17 мл, 10 ммоль) медленно добавляют капельным способом в атмосфере аргона и с охлаждением льдом к 2 М раствору бензил магний хлорида в тетрагидрофуране (10 мл, 20 ммоль). Указанную смесь перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре и затем добавляют капельным способом к 20% раствору хлорида аммония (20 мл) с охлаждением ледяной водой. Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывают 2 N раствором гидроксида натрия (20 мл) и водой (20 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт (3,7 г) очищают с помощью флэш-хроматографии (370 г, 22×7,5 см) со смесью этилацетат/циклогексан (1:2) с 1% триэтиламина.

Выход: 1,27 г (34%), желтоватое масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,53-1,66 (m, 6H); 1,89-2,03 (m, 2H); 2,77 (s, 2H); 3,76 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,95 (s, 4H); 6,82-6,88 (m, 2H); 7,12-7,37 (m, 7H). Обменный протон не

идентифицирован.

Стадия 3: 4-Бензил-4-(4-метоксибензиламино)циклогексанон (кетоструктурная единица 4)

6 М соляную кислоту (7 мл) добавляют к раствору (8-бензил-1,4-диоксаспиро[4,5]дец-8-ил)(4-метоксибензил)амин (1,2 г, 3,3 ммоль) в ацетоне (17 мл). Реакционный раствор перемешивают в течение 20 часов при комнатной температуре, затем делают щелочным (pH~9) с помощью 25% раствора карбоната калия и экстрагируют диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до приблизительно 10 мл в вакууме. Осажденное отложение отфильтровывают и сушат в вакууме.

Выход: 790 мг (74%), белое твердое вещество

Температура плавления: 122-124°C

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

Кетоструктурная единица 5: 4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)циклогексанон

Стадия 1: (1-(8-(3-Фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)азетидин

Раствор 8-азетидин-1-ил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (13,9 г, 62,53 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (70 мл) добавляют капельным способом в атмосфере аргона и с охлаждением льдом к 1М раствору 3-фторфенил магния бромида в тетрагидрофуране (250 мл, 250 ммоль) и затем эту смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Потом насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл) добавляют с охлаждением льдом и эту смесь энергично перемешивают в течение 20 минут. Затем фазы разделяют и водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Этим путем получают сырой продукт с выходом 18 г (99%) в виде желтого масла.

Стадия 2: ((1-(8-(3-Фторфенил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)азетидина гидрохлорид

Сырой продукт, полученный, как описано выше (18 г, 61,8 ммоль), растворяют в этил-метил-кетоне (100 мл), перемешивают с ClSiMe<sub>3</sub> (30 мл, 0,237 моль) с охлаждением льдом и перемешивают в открытой колбе при комнатной температуре. Так как никакого гидрохлорида не выпало в осадок даже через 24 часа, смесь концентрируют досуха (20 г коричневого масла, 99%) и используют для кетального расщепления без дополнительной очистки.

Стадия 3: 4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)циклогексанон (кетоструктурная единица 5)

Раствор гидрохлорида, полученного выше, (20 г, 61 ммоль) в воде (50 мл) смешивают с концентрированной соляной кислотой (50 мл) и ацетоном (50 мл) и перемешивают в течение 48 часов при комнатной температуре. pH доводят до 11 последующим добавлением 5N раствора гидроксида натрия и затем водную фазу экстрагируют дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт (15 г) очищают с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (150 г); этил ацетат (1000 мл)]. Этим путем получают желаемый кетон с выходом 6 г (40%).

Кетоструктурная единица 6: 4-(Азетидин-1-ил)-4-(тиофен-2-ил)циклогексанон

Стадия 1: 1-(8-(Тиофен-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)азетидин

Каталитическое количество йода добавляют к магнию (5,1 г) в 50 мл диэтилового

эфира. Через 10 минут раствор 2-бромтиофена (5,7 г) в 10 мл ТНФ добавляют к этой реакционной смеси. После того как началась реакция Гриньяра, капельным способом добавляют 2-бромтиофен (15 мл), растворенный в 50 мл ТНФ, и по завершении добавления эту смесь перемешивают в течение двух часов при комнатной температуре. 8-Азетидин-1-ил-1,4-диоксапиро[4,5]декан-8-карбонитрил (12 г), растворенный в 60 мл ТНФ добавляют капельным способом к этой реакционной смеси при 60-70°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и прохождение реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии (50% EtOAc/гексан).

После окончания превращения реакционную смесь охлаждают до 0°C, гасят насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и затем экстрагируют этил ацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя при сниженном давлении остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (кремнезем, 5-10% EtOAc/гексан). Целевой продукт получают в виде коричневого масла (10,2 г, 68%).

Стадия 2: 4-(Азетидин-1-ил)-4-(тиофен-2-ил)циклогексанон (кетоструктурная единица 6)

50 мл 6N соляной кислоты добавляют к раствору 1-(8-(тиофен-2-ил)-1,4-диоксапиро[4.5]декан-8-ил)азетидина (10 г) в 100 мл метанола при 0°C и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Прохождение реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии (75% EtOAc/гексан). После окончания превращения метанол удаляют дистиллированием и остаток смешивают с водой (150 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя при сниженном давлении остаток переносят в холодную воду (150 мл) и указанный раствор перемешивают в течение 1 часа и затем фильтруют.

Остаток, который собирают, переносят в этилацетат и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя при сниженном давлении целевой продукт (6,5 г, 78%) получают в форме коричневого твердого вещества.

Пример А-1

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-азетидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (2:1) (один из двух возможных диастереомеров)

Трифторметансульфовую кислоту (235 мг, 138 мкл, 1,57 ммоль) добавляют к раствору 4-азетидин-1-ил-4-фенилциклогексанона (кетоструктурная единица 1) (270 мг, 1,18 ммоль) и 5-фтортриптофола (211 мг, 1,18 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) при 5-10°C и эту смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После добавления 0,5 М раствора гидроксида натрия (10 мл) фазы разделяют и водную фазу экстрагируют с помощью дихлорметана (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт (280 мг) очищают с помощью флэш-хроматографии (18 г, 20×2,0 см) со смесью этилацетат/циклогексан (1:1) и 1% триэтиламина.

Выход: 119 мг (29%), белое твердое вещество

Температура плавления: 249-257°C

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

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

5 Лимонную кислоту (72 мг, 0,37 ммоль) в изопропанолe (5 мл) добавляют к раствору спиروزифира, полученного выше (119 мг, 0,3 ммоль) в горячем изопропанолe (60 мл). Осажденное отложение А-1 отфильтровывают и сушат.

Выход: 120 мг (82%), белое твердое вещество

Температура плавления: 189-194°C

10 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,68-1,83 (m, 6H); 2,13-2,35 (m, 4H); 2,59-2,76 (m, 4H); 3,11 (t, 4H, J=6,5 Гц); 3,85 (t, 2H, J=5,3 Гц); 6,87 (dt, 1H, J=9,5, 2,5 Гц); 7,14 (dd, 1H, J=9,9, 2,5 Гц); 7,30-7,37 (m, 2H); 7,38-7,48 (m, 4H), 10,95 (s, 1H).

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

Пример А-2

20 N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (2:1) (один из двух возможных диастереомеров)

25 Трифторметансульфоновую кислоту (399 мг, 232 мкл, 2,66 ммоль) добавляют к раствору 4-пирролидин-4-ил-4-фенилциклогексанона (кетоструктурная единица 2) (486 мг, 2 ммоль) и 5-фтортриптофола (358 мг, 2 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 5-10°C и эту смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После добавления 0,5 М раствора гидроксида натрия (10 мл), фазы разделяют и водную фазу экстрагируют дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме. Сырой продукт (596 мг) очищают с помощью флэш-хроматографии (18 г, 20×1,5 см) со смесью этил ацетат/циклогексан (1:9→2:1) и 1% триэтиламина. Получают две фракции.

Фракция 1:

Выход: 390 мг (48%), белое твердое вещество

35 Температура плавления: >260°C

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

40 <sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 22,1; 23,3; 29,2; 30,5; 44,3; 56,5; 58,7; 71,7; 103,1 (d, J=23 Гц); 106,2 (d, J=4 Гц); 109,0 (J=26 Гц); 112,6 (d, J=10 Гц); 126,1; 126,3; 126,7; 126,8; 127,0; 127,3; 127,5 (d, J=10 Гц); 132,4; 140,8; 141,9; 157,5 (d, J=231 Гц).

Фракция 2:

Выход: 140 мг (17%), белое твердое вещество

45 Температура плавления: 188-191°C

50 <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,59 (br s, 4H); 1,76-1,88 (m, 1H); 2,08-2,20 (m, 2H); 2,34-2,48 (m, 3H); 2,52-2,60 (m, 2H); 2,66 (d, 1H, J=18,5 Гц); 2,80 (t, 3H, J=7,3 Гц); 3,47 (dd, 2H, J=13,1, 7,3 Гц); 4,58 (t, 1H, J=5,3 Гц); 6,22 (s, 1H); 6,77-6,84 (m, 1H); 6,81 (dt, 1H, J=8,8, 1,9 Гц); 7,12-7,24 (m, 3H); 7,32 (t, 2H, J=7,6 Гц); 7,48 (d, 2H, J=7,9 Гц); 10,07 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 22,9; 26,0; 28,6; 28,9; 33,4; 44,8; 58,2; 61,7; 102,7 (d, J=24 Гц); 107,9 (d, J=6 Гц); 108,7 (d, J=26 Гц); 111,4 (d, J=10 Гц); 125,7; 126,2; 126,8; 127,5; 129,1 (d, J=10 Гц); 129,3; 131,7; 138,0; 142,2; 156,6 (d, J=231 Гц).



Фракция 1 и фракция 2 представляют собой одинаковые соединения.

Лимонную кислоту (138 мг, 0,71 ммоль) в горячем изопропанол (10 мл) добавляют к раствору фракции 1, полученной, как описано выше, (230 мг, 0,57 ммоль) в кипящем изопропанол (180 мл). В течение нескольких секунд осаждается густой, белый осадок

А-2, который отфильтровывают после охлаждения.

Выход: 150 мг (45%), белое твердое вещество

Температура плавления: 263-270°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,65 (br s, 4H); 1,76 (d, 2H; J=12,5 Гц); 1,88 (t, 2H, J=13,6 Гц); 2,24 (t, 2H, J=12,4 Гц); 2,43 (d, 2H, J=12,9 Гц); 2,52-2,68 (m, 8H); 2,72 (d, 2H, J=15,3 Гц); 3,88 (t, 2H, J=5,4 Гц); 6,88 (dt, 1H, J=9,4, 2,6 Гц); 7,14 (dd, 1H, J=9,94, 2,47 Гц); 7,22-7,30 (m, 1H); 7,31-7,46 (m, 5H); 10,79 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 22,1; 29,1; 30,4; 43,0; 44,9; 57,6; 58,8; 71,6; 72,2; 102,3; 102,4 (d, J=23 Гц); 105,6 (d, J=5 Гц); 108,3 (d, J=26 Гц); 111,9 (d, J=11 Гц); 126,6; 126,8; 127,5; 132,4; 140,0; 141,7; 156,7 (d, J=231 Гц); 171,3; 175,1.

Пример А-3

N-{4',9'-Дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'H)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидина 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (4:3) (не диастереомер)

Кето-структурную единицу 2 (4-пирролидин-4-ил-4-фенилциклогексанон) (243 мг, 1 ммоль) отмеряют вместе с триптофолом (161 мг, 1 ммоль) в абсолютном дихлорметане (50 мл). Затем добавляют метансульфоновую кислоту (0,13 мл, 2 ммоль). Эту смесь перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре, при этом в течение данного времени никакого осадка не наблюдают. 1N NaOH (20 мл) добавляют к реакционной смеси и ее перемешивают в течение одного часа.

Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют дихлорметаном (2×20 мл). Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют до небольшого объема.

Целевой спироэфир получают в виде смеси диастереомеров (303 мг, 78%).

Спироэфирную диастереомерную смесь, полученную, как описано выше (303 мг, 0,78 ммоль), экстрагируют путем перемешивания в течение 15 минут с метанолом (60 мл), остаток отделяют фильтрованием (248 мг) и перекристаллизовывают из 2-пропанола (150 мл). Неполярный спироэфир (89 мг) осаждают первым. Фильтрат концентрируют до небольшого объема и снова собирают смесь диастереоизомеров (103 мг).

Чистый, неполярный спироэфир (89 мг, 0,23 ммоль), полученный, как описано выше, смешивают с этанолом (45 мл) и нагревают до 60°C. Лимонную кислоту в этаноле (48 мг, 0,25 ммоль, 5 мл) добавляют к этой суспензии и эту смесь перемешивают в течение 10 минут при 60°C и в течение 1 часа при комнатной температуре. Неполярный цитрат А-3 откачивают и выделяют в виде бесцветного твердого вещества (75 мг, 17%) с температурой плавления 259°C.

Пример А-4

N-{4',9'-Дигидро-4-фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'H)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидина 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1, полярный диастереомер)

Спироэфирную диастереомерную смесь (103 мг, 0,285 ммоль), собранную в примере А-3, растворяют в этаноле (80 мл) при 60°C и добавляют лимонную кислоту в этаноле (54 мг, 0,28 ммоль, 5 мл) при повышенной температуре. Эту смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и неполярный цитрат, осажденный в начале (85 мг, 19%), отделяют фильтрованием. Фильтрат концентрируют до 2 мл, смешивают с диэтиловым эфиром (40 мл) и осажденное бесцветное твердое вещество откачивают. Полярный цитрат А-4 получают с

выходом 16% (73 мг) и с температурой плавления 179-180°C.

#### Пример А-5

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-бутилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}-пирролидина 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1) (один из двух  
5 возможных диастереомеров)

Трифторметансульфоновую кислоту (949 мг, 552 мкл, 6,3 ммоль) добавляют к раствору 4-бутил-4-пирролидин-1-ил-циклогексанона (кетоструктурная единица 3) (1,06 г, 4,7 ммоль) и 2-(5-фтор-1Н-3-ил)этанолу (854 мг, 4,7 ммоль) в безводном  
10 дихлорметане (60 мл) в атмосфере аргона и с охлаждением льдом и эту смесь перемешивают в течение 1 дня при комнатной температуре. Затем добавляют дополнительное количество трифторметансульфоновой кислоты (300 мг, 174 мкл, 2 ммоль) и эту смесь перемешивают снова в течение 1 дня при комнатной температуре. Затем реакционную смесь смешивают с 0,5 М раствора гидроксида натрия (48 мл) и перемешивают в течение 20 минут. Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют  
15 дихлорметаном (2×20 мл) и объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия. Сырой продукт (1,8 г) очищают с помощью флэш-хроматографии (180 г, 20×5,6 см) со смесью хлороформ/метанол (95:5).

20 Выход: 370 мг (19%), желтоватое твердое вещество (фракция 1)

Указанный продукт находится в форме гидрохлорида. Хлорид водорода предположительно выходит из хлороформа, который используют для хроматографии.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,97 (t, 3H, J=6,8 Гц), 1,35-1,41 (m, 4H); 1,46-1,52 (m, 2H); 1,57 (d, 2H, J=14,6 Гц), 1,89-1,98 (m, 4H); 2,22 (dt, 2H, J=14,6, 6,0 Гц), 2,35-2,45 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J=5,3 Гц), 2,78 (dt, 2H, J=14,6, 3,5 Гц); 3,10 (dt, 2H, J=13,0, 6,9 Гц), 3,63 (dt, 2H, J=12,2 и 6,6 Гц), 3,92 (t, 2H, J=5,3 Гц), 6,81 (dt, 1H, J=9,2 и 2,5 Гц), 7,06 (dd, 1H, J=9,7, 2,4 Гц), 7,37 (dd, 1H, J=8,8, 4,5 Гц); 10,36 (br s, 1H); 11,04 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 13,9; 22,6; 23,4; 25,1; 26,6; 27,0; 29,5; 32,6; 48,2; 60,3; 66,5; 71,0;  
30 102,4 (d, J=23 Гц); 106,1 (d, J=4 Гц); 109,2 (d, J=10 Гц); 112,4 (d, J=10 Гц); 126,3 (d, J=10 Гц); 132,4; 139,8; 157,5 (d, J=233 Гц).

Также получают загрязненный продукт (фракция 2, 322 мг, 17%) и непрореагировавший кетон (фракция 3, 227 мг, 23%).

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр сырой смеси продукта показывает, что образуется только один диастереоизомер и алкен, в то время как последний не выделяют.

Раствор фракции 1 (350 мг, 0,83 ммоль) в хлороформе (20 мл) промывают с помощью раствора гидрокарбоната натрия, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме.

40 Выход: 204 мг (70%), аморфное желтоватое вещество

Температура плавления: 70°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 0,93 (t, 3H, J=6,7 Гц), 1,21-1,38 (m, 4H); 1,38-1,42 (m, 2H); 1,48 (d, 2H, J=12,8 Гц); 1,74 (d, 2H, J=12,8 Гц); 1,74-1,84 (m, 4H); 1,88 (dt, 2H, J=13,5, 2,9 Гц); 2,04 (dt, 2H, J=13,2, 3,2 Гц); 2,69 (t, 4H, J=5,8 Гц); 2,74 (t, 2H, J=5,4 Гц); 3,99 (t, 2H, J=5,4 Гц); 6,87 (dt, 1H, J=9,1, 2,5 Гц); 7,11 (dd, 1H, J=9,5, 2,4 Гц); 7,23 (dd, 1H, J=8,7, 4,3 Гц); 7,90 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 14,2; 22,5; 24,0; 24,1; 24,8; 27,0; 28,6; 30,8; 31,1; 44,1; 54,7; 59,7;  
50 72,4; 103,2 (d, J=24 Гц); 107,1 (d, J=5 Гц); 109,4 (d, J=26 Гц); 111,2 (d, J=10 Гц); 127,6 (d, J=10 Гц); 132,0; 141,7; 157,8 (d, J=234 Гц).

Раствор желтого твердого вещества, полученного как описано выше (свободное основание фракции 1) (180 мг, 0,46 ммоль) в горячем этаноле (15 мл) смешивают с

горячим раствором лимонной кислоты (90 мг, 0,46 ммоль) в этаноле (1,2 мл).

Осаждается белый осадок, который отфильтровывают после охлаждения.

Выход: 137 мг (50%), белое твердое вещество (А-5)

Температура плавления: 198-199°C

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

Пример А-6

N-{6'-Фтор-4',9'-дигидро-4-бензилспиро[циклогексан-1,1'(3'H)-пирано[3,4-b]индол]-4-ил}амин

Стадия 1: 4-Бензил-6'-фтор-N-(4-метоксибензил)-4',9'-дигидро-3,Н-спиро-  
[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]индол]-4-амин (один из двух возможных  
диастереомеров)

Трифторметансульфоновую кислоту (458 мг, 266 мкл, 3,05 ммоль) добавляют  
капельным способом с охлаждением ледяной водой к раствору 4-бензил-4-(4-  
метоксибензиламино)циклогексанона (кетоструктурная единица 4) (760 мг, 2,35  
ммоль) и 2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)этанола (421 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (50  
мл). Реакционную смесь перемешивают в течение еще 20 часов при комнатной  
температуре. Затем эту смесь смешивают с 0,5 М раствора гидроксида натрия (24 мл) и  
потом перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. Органическую  
фазу отделяют и водную фазу экстрагируют с дихлорметаном (3×25 мл).

Объединенные органические фазы промывают раствором хлорида натрия (50 мл),  
сушат над сульфатом натрия и концентрируют до небольшого объема в вакууме.

Выход: 1,07 г (94%), белое твердое вещество

Температура плавления: 76-79°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1,52 (d, 2H, J=13 Гц); 1,71-1,95 (m, 4H); 2,07 (dt, 2H, J=13,1 и 3,3 Гц);  
2,74 (t, 2H, J=5,4 Гц); 2,85 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,85 (s, 2H); 3,99 (t, 2H, J=5,34 Гц); 6,81-  
6,97 (m, 3H); 7,06-7,41 (m, 10H); 7,96 (br s, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 22,7; 30,7 (4); 44,9; 45,5; 53,6; 54,4; 55,5; 59,9; 72,5; 103,4 (d, J=24 Гц);  
107,4; 109,7 (d, J=25 Гц); 111,5 (d, J=10 Гц); 114,2 (2); 126,5; 127,7 (d, J=10 Гц); 128,4 (2);  
129,3 (2); 130,7 (2); 132,3; 133,3; 137,7; 141,5; 158,1 (d, J=233 Гц); 159,1.

Раствор лимонной кислоты (96 мг, 0,5 ммоль) в этаноле (0,5 мл) добавляют к  
горячему раствору спироэфира, полученному, как описано выше, (120 мг, 0,25 ммоль)  
в этаноле (1 мл). После охлаждения этот раствор смешивают с диэтиловым эфиром (20  
мл). Осажденное отложение отфильтровывают, промывают этанолом и диэтиловым  
эфиром и сушат в вакууме.

Выход: 70 мг (41%), белое твердое вещество

Температура плавления: 135-141°C

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,53-1,84 (m, 6H); 1,95-2,15 (m, 2H); 2,62 (q, 4H, J=15,3 Гц); 2,55-  
2,65 (m, 2H); 2,88 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (t, 2H, J=5,3 Гц); 3,97 (s, 2H); 6,86 (dt, 1H, J=  
9,3, 2,5 Гц); 6,98 (d, 2H, J=8,5 Гц); 7,20-7,37 (m, 7H); 7,48 (d, 2H, J=8,5 Гц); 10,66 (s, 1H).

Стадия 2: 4-Бензил-6'-фтор-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]  
индол]-4-амин (А-6)

Раствор свободного основания 6'-фтор-4',9'-дигидро-N-(4-метоксибензил)-4-бензил-  
спиро[циклогексан-1,1'(3'H)-пирано[3,4-b]индол]-4-амин-цитрата (200 мг, 0,4 ммоль) в

тетрагидрофуране (20 мл) и метаноле (20 мл) смешивают с 10% палладием на угле (40 мг) и гидрогенируют в течение 7 часов при 3 барах и при 40°C. Затем реакционную смесь фильтруют через гофрированный фильтр, осадок на фильтре промывают с

помощью метанола и фильтрат концентрируют до небольшого объема в вакууме.

Сырой продукт (186 мг) очищают с помощью флэш-хроматографии (20 г, 21×2 см) с метанолом.

Выход: 136 мг (64%), окрашенное в бежевый цвет твердое вещество  
Температура плавления 198-205°C (разложение)

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): 1,21-1,38 (m, 2H); 1,52-1,82 (m, 5H); 1,91-2,42 (m, 3H); 2,46-2,71 (m, 4H); 3,82 (t, 2H, J=5,0 Гц); 6,78-6,89 (m, 1H); 7,04-7,31 (m, 7H); 11,0 (s, 0,7H); 11,07 (s, 0,3H).

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

#### Пример А-7

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол](полярный диастереомер)

Кето-структурную единицу 5 (742 мг, 3 ммоль) и триптамин (481 мг, 3 ммоль) растворяют в MeOH (30 мл). Чистый желтый реакционный раствор перемешивают в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем MeOH удаляют на роторном испарителе и остаток растворяют в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл). После добавления трифторуксусной кислоты (3 мл, 40 ммоль), эту смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Прохождение реакции контролируют с помощью ДС. Для обработки эту смесь смешивают с 5N NaOH (50 мл) с охлаждением льдом. Водную фазу отделяют и экстрагируют дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрируют досуха. После добавления MeOH (20 мл) осаждается белое твердое вещество (630 мг), которое представляет собой смесь двух диастереоизомеров. Два диастереоизомера могут быть разделены колоночной хроматографией [силикагель 60 (20 г); MeOH (200 мл)].

Полярный продукт (А-7) получают с выходом 355 мг (30%) с температурой плавления 186-188°C.

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

Неполярный продукт получают с выходом 110 мг (9%) с температурой плавления 277-281°C.

<sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm: 15,4; 22,8; 26,3; 30,4; 31,2; 34,3; 38,5; 46,3; 51,0; 56,5; 106,4; 111,0; 112,9; 113,1; 113,3; 113,5; 117,2; 117,9; 120,0; 122,7; 127,0; 129,0; 129,1; 135,6; 141,9; 144,1; 160,8; 163,2.

#### Пример А-8

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол] (неполярный диастереомер)

Пример А-8 представляет собой неполярный диастереомер, полученный в примере А-7.

#### Пример А-9

4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]индол] (один из двух возможных диастереомеров)

Кето-структурную единицу 5 (495 мг, 2 ммоль) и триптофол (322 мг; 2 ммоль) растворяют в сухом дихлорметане (20 мл). Триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты (465 мкл, 2,4 ммоль) добавляют при температуре 0°C. Красно-коричневую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Прохождение реакции контролируют с помощью тонкослойной хроматографии. Для обработки эту партию смешивают с 5N NaOH (50 мл) с охлаждением льдом. Водную фазу отделяют и экстрагируют дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрируют досуха. Добавление MeOH (20 мл) приводит к осаждению белого твердого вещества, которое содержит один из двух возможных диастереоизомеров. Маточная жидкость не содержит спироэфира.

Этим способом получают А-9 с выходом 240 мг (31%) с температурой плавления 270-274°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1,64-1,78 (m, 6H), 2,09 (d, J=13,81 Гц, 2H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,66 (t, J=5,40 Гц, 2H), 2,98 (t, J=6,83 Гц, 4H), 3,87 (dd, J=12,39 Гц, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,12-7,23 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 1H), 10,88 (s, 1H).

#### Пример А-10

1-(4-(Азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-3',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-b]индол]-2'(9'H)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он (полярный диастереомер)

Хлорид коричной кислоты (371 мг, 2,23 ммоль) растворяют в атмосфере аргона в абсолютном тетрагидрофуране (30 мл) и смешивают при комнатной температуре со свободным основанием полярного спироамина А-7 (290 мг, 0,744 ммоль), растворенным в абсолютном тетрагидрофуране (15 мл), в течение 20 минут. После 1,5 часового времени реакции мутный реакционный раствор разбавляют водой (10 мл), смешивают с 1N раствором гидроксида натрия (10 мл) с охлаждением льдом и перемешивают в течение 2 часов. Тетрагидрофуран удаляют в вакууме. Осаждают твердое вещество, которое отделяют фильтрованием и промывают водой (3×5 мл). Сырой продукт (350 мг) выделяют и отделяют с помощью хроматографии [силикагель 60 (50 г); этилацетат (600 мл)]. Этим способом получают полярный амид А-9 с выходом 192 мг (50%) с температурой плавления 120-126°C.

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

#### Пример А-11

4-(Азетидин-1-ил)-6'-фтор-4-(тиофен-2-ил)-4',9'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-b]индол] 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (1:1) (неполярный диастереомер)

Кето-структурную единицу 6 (706 мг, 3 ммоль) отмеряют вместе с 5-фтортриптофолом (537 мг, 3 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Затем триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты (0,64 мл, 3,3 ммоль), растворенный в дихлорметане (2 мл), добавляют с охлаждением льдом. Эту партию перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Для обработки реакционную смесь смешивают с водой (10 мл) и 2N NaOH (10 мл) и перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре. Для дополнительной обработки реакционной смеси органическую фазу отделяют и оставшуюся водную фазу экстрагируют путем встряхивания с дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (2×20 мл) и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток,

полученный после удаления растворителя дистилляцией (1,2 г), очищают с помощью колоночной хроматографии [силикагель 60 (50 г); этилацетат (500 мл)]. Неполярный диастереоизомер получают с выходом 166 мг (14%) в виде бледно-желтого масла.

Полярный диастереоизомер получают с выходом 10 мг (<1%) в виде желтого масла.

5 Для получения цитрата неполярный спироэфир, полученный, как описано выше, (160 мг, 0,4 ммоль) растворяют в горячем изопропанол (40 мл) и смешивают с также горячим изопропанольным раствором лимонной кислоты (80 мг, 0,4 ммоль в 3 мл). Реакционную смесь затем хранят в течение 16 часов в холодильнике. Твердое  
10 вещество, которое образовалось, откачивают. Этим путем получают целевой цитрат с выходом 193 мг (78%) в виде белого твердого вещества (температура плавления 174-176°C).

<sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm: 14,9, 22,0, 28,5, 30,2, 38,9, 42,8, 46,5, 56,8,  
15 58,8, 71,5, 72,3, 102,3, 102,5, 105,5, 108,2, 108,5, 111,9, 112,0, 123,8, 124,3, 126,5, 126,7, 132,4, 141,6, 145,5, 155,6, 157,9, 171,2, 174,8.

Исследования на эффективность соединений в соответствии с данным изобретением  
Измерение ORL1 связывания

Производные циклогексана, имеющие общую формулу I, исследуют в анализе на  
20 связывание рецептора с <sup>3</sup>H-ноцицептин/орфанин FQ с мембранами рекомбинантных CHO-ORL1 клеток. Эту тестовую систему производят в соответствии со способом, описанным Ardati и др. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, стр.816-824).

Концентрация <sup>3</sup>H-ноцицептин/орфанин FQ в этих анализах составляет 0,5 нМ.

25 Анализы связывания проводят с 20 мкг количествами мембранного белка на 200 мкл партию в 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub> и 1 mM EDTA. Связывание с ORL1 рецептором определяют, используя 1 мг количества WGA-SPA гранул (Amersham-Pharmacia, Freiburg, Germany), путем инкубирования этой партии в течение одного часа при комнатной температуре и последующего измерения в Trilux сцинтилляционном  
30 счетчике (Wallac, Finland). Средство представляют в Таблице 1 как наномолярное K<sub>i</sub> значение или в % ингибирования при c=1 мкМ.

Измерение μ связывания

Рецепторное средство к μ-опиоидному рецептору человека определяют в  
35 однородных сериях опытов в микротитровых планшетах. С этой целью серии разведения спироциклической производной циклогексана, которую тестируют, инкубируют в течение 90 минут при комнатной температуре с рецепторным мембранным препаратом (15-40 мкг белка на 250 мкл инкубационную серию) CHO-K1  
40 клеток, которые экспрессируют μ-опиоидный рецептор человека (RB-НОМ рецепторный мембранный препарат от NEN, Zaventem, Belgium), в присутствии 1 нмоль/л радиоактивного лиганда [<sup>3</sup>H] налоксона (NET719, NEN, Zaventem, Belgium) и 1 мг WGA-SPA гранул (гранулы агглютинаина из проростков пшеницы SPA от Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany) в общем объеме 250 мкл. 50 ммоль/л  
45 трис-НСI, дополненные 0,05 мас.% азида натрия и 0,06 мас.% альбумина бычьей сыворотки, используют как инкубационный буфер. Для того чтобы определить неспецифическое связывание, также добавляют 25 мкмоль/л налоксона. В конце девяностоминутного периода инкубирования микротитровые планшеты  
50 центрифугируют в течение 20 минут при 1000 g и радиоактивность измеряют в β счетчике (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany). Процент замещения радиоактивного лиганда от его связывания с μ-опиатным рецептором человека определяют при концентрации тестового вещества 1 мкмоль/л и представляют в виде процента ингибирования (% ингибирования) специфического связывания. В некоторых



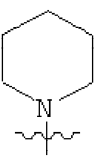
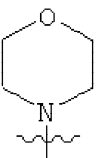
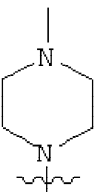
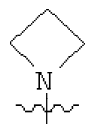
случаях процент замещения благодаря различным концентрациям соединений, имеющие общую формулу I, которые необходимо исследовать, используют для расчета  $IC_{50}$  ингибирующих концентраций, которые приводят к 50-процентному замещению радиоактивного лиганда.  $K_i$  значения для исследуемых веществ получают экстраполяцией, используя уравнение Ченга-Пруссоффа (Cheng-Prusoff).

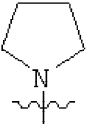
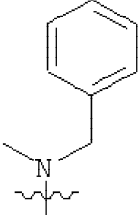
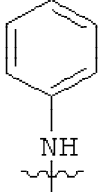
В некоторых случаях определение  $K_i$  значения опускают и определяют только ингибирование при тестовой концентрации 1 мкМ.

#### Сравнительные эксперименты

Соединения, имеющие одинаковое исходное вещество и отличающиеся только радикалами  $R^1$  и  $R^2$ , сравнивают одно с другим. Благодаря высокому сродству диметильных и монометильных соединений из WO 2004043967 к  $\mu$ -опиоидному рецептору и к ORL1 рецептору, указанные средства представлены как  $K_i$  значение или как % ингибирования при тестовой концентрации 1 мкМ. Эта тестовая концентрация является очень низкой и подходит для определения соединений, которые имеют очень высокое сродство.

1.)  $R^3 = \text{фенил}$ ,  $R^8 = \text{F}$ ,  $R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = \text{H}$ ,  $X = \text{O}$

№	$NR^1R^2$	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	$K_i$ (ORL1) среднее [мкМ]	% ингибирования ( $\mu$ ) [1 мкМ]	$K_i$ ( $\mu$ ) среднее [мкМ]
V-1		99	0,0032	86	0,0027
V-2		91	0,0112	100	0,0008
№	$NR^1R^2$	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	$K_i$ (ORL1) среднее [мкМ]	% ингибирования ( $\mu$ ) [1 мкМ]	$K_i$ ( $\mu$ ) среднее [мкМ]
V-3		0		17	0,7367
V-4		2		8	
V-5		76		65	1,4100
A-1		91	0,0123	101	0,0019

5	A-2		56	0,3833	98	0,0018
10	V-6		18		39	
15	V-7		-8	2,9000	-16	6,9433

20 Эти два соединения V-1 и V-2 имеют очень высокое сродство к  $\mu$ -опиоидному и к ORL1 рецептору. В случае  $\mu$ -опиоидного рецептора  $K_i$  значение находится в низком наномолярном интервале, в то время как в случае ORL1 рецептора оно находится в однозначном или низком двухзначном наномолярном интервале. Замещение  $\text{CH}_3$  группы фенильным или бензильным радикалом приводит к получению соединений, сохраняющих сродство только в микромолярном интервале (V-6, V-7). В случае закрытый кольца между радикалами  $R^1$  и  $R^2$  и пиперидиновым, морфолиновым или пиперазиновым кольцом, сродство также не теряется, но падает до значений в микромолярном интервале. Только в случае пирролидина и азетидина получают наномолярные  $K_i$  значения для сохраненного  $\mu$ -опиоидного компонента. Соединения имеют более высокую метаболическую стабильность в сравнении с диметильными соединениями.

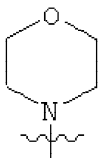
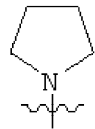
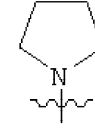
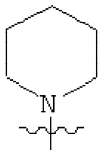
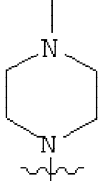
35 Как показано в таблице, представленной выше, N-деметилловый метаболит V-1, а именно V-2, имеет аналогично высокую активность к исходному веществу V-1. Так как активный метаболит должен подвергаться трудоемким исследованиям при разработке лекарственных средств, предпочтительно избегать метаболита. A-1 и A-2 не образуют N-деметилловый метаболит. Было показано, что скорость превращения A-1 и A-2 для микросом печени является сниженной в сравнении с V-1. Неожиданно A-1 и A-2 показывают очень низкие скорости превращения для микросом печени человека в сравнении с микросомами печени мыши.

2.)  $R^3 = \text{фенил}$ ,  $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} = \text{H}$ ,  $X = \text{O}$

45 №	$\text{NR}^1\text{R}^2$	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	$K_i$ (ORL1) среднее [мкМ]	% ингибирования ( $\mu$ ) [1 мкМ]	$K_i$ ( $\mu$ ) среднее [мкМ]
V-8		98	0,0002	96	0,0012

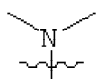
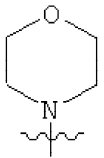
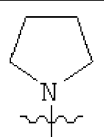
50

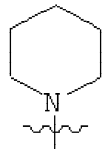
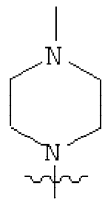


5	V-9		5		-3	
10	A-3	 (неполярный диастереомер)	95	0,0035	94	0,0011
15	A-4	 (полярный диастереомер)	61	0,11	100	0,0098
	№	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	Ki (ORL1) среднее [мкМ]	% ингибирования (μ) [1 мкМ]	Ki (μ) среднее [мкМ]
20	V-10		-2		43	
25	V-11		-12		2	
30						

Только соединение А-3, в котором NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> представляет собой пирролидин, имеет сродство к μ или к ORL1 рецептору, которое сравнимо с V-8. Другие варианты R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> приводят к ухудшению значений сродства.

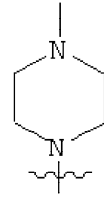
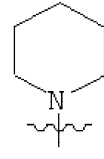
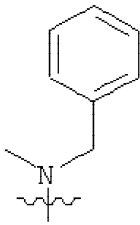
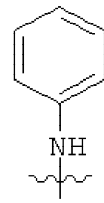
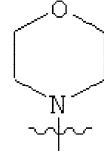
3.) R<sup>3</sup> = н-бутил, R<sup>8</sup>=F, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>=H, X=O

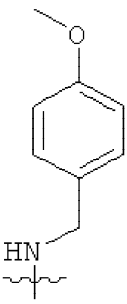
40	V-12		0,0016 мкМ		0,0009 мкМ	
45	V-13		6		39	
50	A-5		47		94	

5	V-14		9	42
10	V-15		8	34

15 В сериях, показанных в 3.) также отдельно от соединения V-12 ( $NR^1R^2 =$  диметиламин), только соединение А-5 имеет очень высокое сродство к  $\mu$ -опиоидному рецептору.

4.)  $R^3 =$  бензил,  $R^8 = F$ ,  $R^5, R^6, R^7, R^9, R^{10} = H$ ,  $X = O$

№	$NR^1R^2$	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	% ингибирования ( $\mu$ ) [1 мкМ] или $K_i$ ( $\mu$ ) [мкМ]	
20	A-6	$NH_2$	27	90
25	V-16		11	38
30	V-17		5	39
35	V-18		10	26
40	V-19		8	-2
45	V-20		-3	7

5	V-21		49	1,2 мкМ
10				

В сравнительных сериях, показанных в 4.), R1 и R<sup>2</sup>=H также приводят к получению очень активных соединений в сравнении с широким рядом других вариантов замещения. Эти соединения также имеют преимущества, что касается метаболизма.

Очень хорошие сродства к  $\mu$  или ORL1 рецептору также определяются для следующих примеров:

№	Ki (ORL1) [мкМ]	Ki ( $\mu$ ) [мкМ]
A-8	0,0008	0,0009
A-9	0,0048	0,0020
A-11	0,0066	0,0048

#### Сравнительные анализы метаболической стабильности

Метаболическую стабильность образцовых соединений А-1 и А-2 сравнивают со стабильностью соединения V-1.

С этой целью вещества инкубируют *in vitro* с микросомами печени (мыши, человека) и их метаболическую стабильность сравнивают.

#### Способы

Исходные растворы А-1, А-2 и V-1 10 ммоль/л в ДМСО, разведенные инкубационным буфером до 10 мкмоль/л, используют для инкубирования микросом. 4% BSA (альбумин бычьей сыворотки) добавляют к инкубационному буферу (100 ммоль/л фосфата калия, рН 7,4) для улучшения стабильности веществ в растворе и предотвращения неспецифических потерь из-за адсорбционного эффекта. Микросомы (мыши и человека) размораживают только за короткое время до эксперимента и разбавляют инкубационным буфером до 3 нмоль/мл Р450. Раствор кофактора (10 ммоль/л NADP, 10 ммоль/л глюкозы-6-фосфата) получают в инкубационном буфере и предварительно инкубируют в течение 5 минут при 37°C.

Инкубационные серии содержат 250 мкл: 150 мкл инкубационного буфера + 25 мкл 10 мкмоль/л раствора вещества + 25 мкл микросомного разведения (3 нмоль Р450/мл), и ферментативную реакцию начинают путем добавления 50 мкл раствора кофактора. Время инкубирования составляет 0, 5, 10 и 15 минут при 37°C. Указанные реакции останавливают добавлением 50 мкл ацетонитрила.

Кроме веществ, которые необходимо проанализировать, верапамил также инкубируют как позитивный контроль для обеспечения метаболической активности используемых микросом.

Затем 50 мкл инкубационных серий делают щелочными с помощью 25 мкл аммиака и экстрагируют с помощью 500 мкл метил-трет-бутилового эфира. Органическую фазу выпаривают в атмосфере азота и переносят в 400 мкл смеси 50% ацетонитрил/тетрагидрофуран ():1, (объем/объем), 50% воды с 0,1% муравьиной кислоты.

Вещества количественно измеряют с помощью чувствительного и

специфического LC-MS/MS метода. Калибровочные образцы (0,1-1 мкмоль/л) получают для отдельных аналитов в инкубационном буфере+4% альбумина бычьей сыворотки и экстрагируют с калибровочными образцами.

#### Результат

5 Скорость метаболического превращения А-2 с микросомами мышей снижена на 22% в сравнении с V-1; с микросомами людей скорость превращения снижена до приблизительно 30% от скорости V-1. Для А-1 никакого превращения не может быть  
10 определено с микросомами людей, в то время как при тех же условиях позитивный контроль верапамил превращают в достаточной степени. С микросомами мышей скорость для А-1 снижена до меньше чем 10% скорости превращения для V-1.

Вещество [1 мкмоль/л]	Скорость превращения для	
	микросом людей (300 пмоль/мл) [нмоль/мин/нмоль Р450]	микросом мышей (300 пмоль/мл) [нмоль/мин/нмоль Р450]
V1	0,0300	0,0255
A2	0,0105	0,0200
A1	никакого превращения не определено	0,0009

#### Вывод

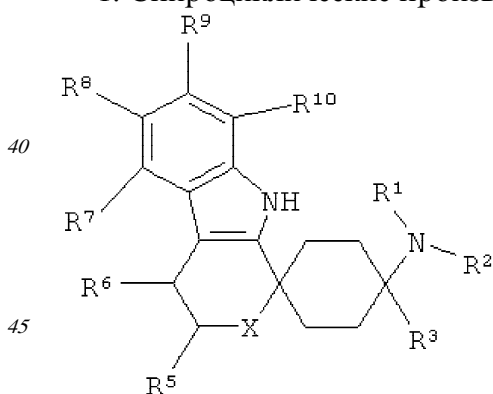
20 Скорость NADP-зависимой микросомальной биотрансформации снижена в соединениях в соответствии с данным изобретением в сравнении с метилированной  
25 аминогруппой. Степень этого снижения зависит от вида и является более выраженной с микросомами человека, чем с микросомами мышей. Сама кольцевая структура (четырёхчленное кольцо/пятичленное кольцо) также имеет влияние на скорость превращения.

Парентеральный раствор спироциклической производной циклогексана в соответствии с данным изобретением

30 38 г одной из спироциклических производных циклогексана в соответствии с данным изобретением, в этом случае примера 3, растворяют в 1 л воды для инъекций при комнатной температуре и затем приводят к изотоническим условиям путем добавления безводной глюкозы для инъекций.

#### Формула изобретения

##### 1. Spirocyclic derivatives of cyclohexane of general formula I



I

50 в которой  
R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе образуют кольцо и представляют собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub>-алкил, в каждом случае насыщенный, разветвленный

или неразветвленный, незамещенный; фенил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный F, Cl, Br или I; 5-членный гетероарил, содержащий в качестве гетероатома атом серы; или фенил, прикрепленный через C<sub>1-3</sub>-алкильную группу, незамещенный или монозамещенный F, Cl, Br или I;

R<sup>5</sup> представляет собой H;

R<sup>6</sup> представляет собой H, F или Cl;

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> независимо один от другого представляют собой H, F, Cl, Br или I;

X представляет собой O или NR<sup>17</sup>;

R<sup>17</sup> представляет собой H или COR<sup>12</sup>,

где R<sup>12</sup> представляет собой H или C<sub>1-5</sub>-алкил, в каждом случае ненасыщенный, разветвленный или неразветвленный, замещенный незамещенным фенилом;

в форме рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров, или отдельного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых кислот или катионов.

2. Spiroциклические производные циклогексана по п.1, в которых R<sup>3</sup> представляет собой фенил, бензил или фенэтил, каждый из которых является незамещенным или монозамещенным на кольце; C<sub>1-5</sub>-алкил; тиенил.

3. Spiroциклические производные циклогексана по п.2, в которых R<sup>3</sup> представляет собой фенил, незамещенный или монозамещенный F, Cl; тиенил; этил, н-пропил или н-бутил.

4. Spiroциклические производные циклогексана по п.1, в которых R<sup>6</sup> представляет собой H.

5. Spiroциклические производные циклогексана по п.1, в которых X представляет собой O.

6. Spiroциклические производные циклогексана по п.1, в которых X представляет собой NR<sup>17</sup>.

7. Spiroциклические производные циклогексана по п.1, выбранные из группы, включающей

N-{6'-фтор-4',9'-дигидро-4''фенилспиро[циклогексан-1,1'(3'Н)-пирано[3,4-*b*]индол]-4-ил}азетидин, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (2:1);

4-(азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-*b*]индол](полярный диастереомер);

4-(азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-2',3',4',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-*b*]индол];

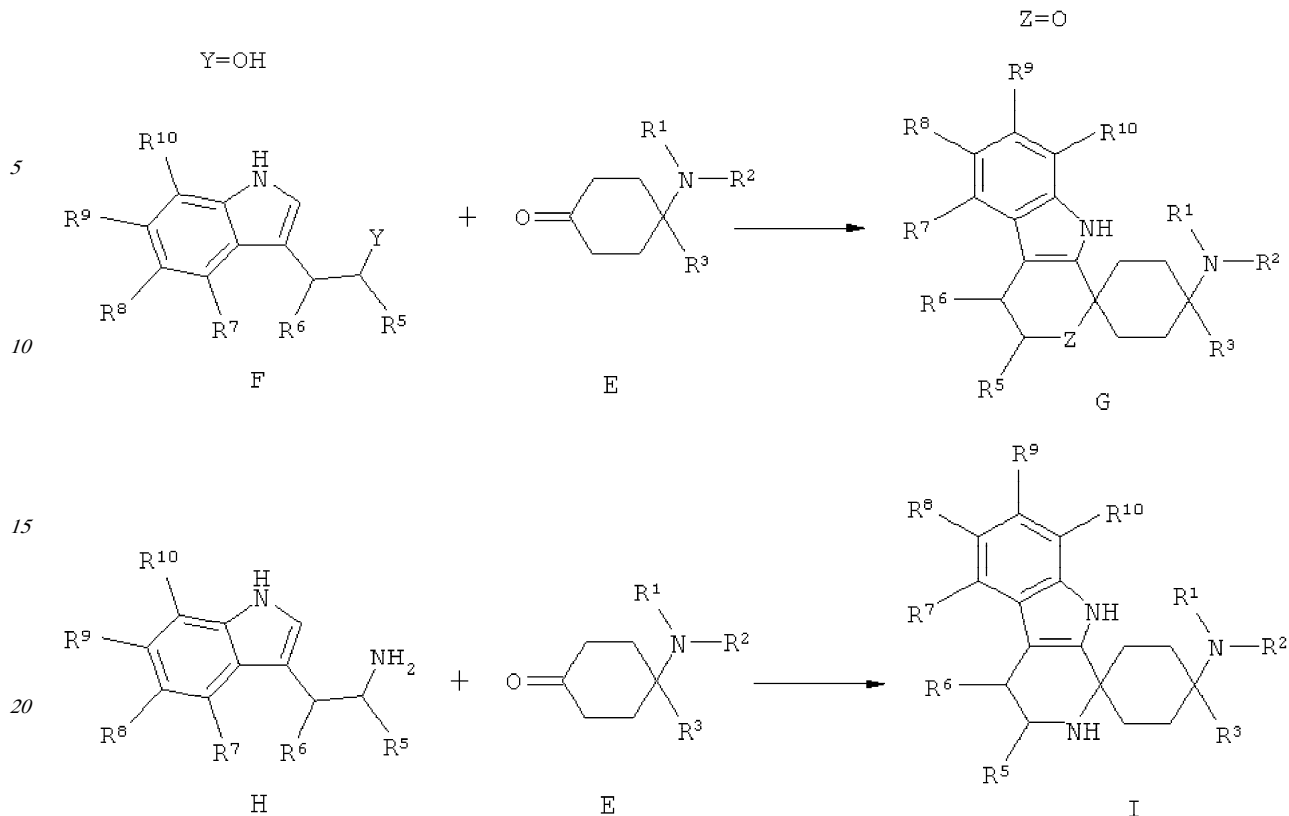
4-(азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-4',9'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-*b*]индол];

1-(4-(азетидин-1-ил)-4-(3-фторфенил)-3',4'-дигидроспиро[циклогексан-1,1'-пиридо[3,4-*b*]индол]-2'(9'Н)-ил)-3-фенилпроп-2-ен-1-он(полярный диастереомер); и

4-(азетидин-1-ил)-6'-фтор-4-(тиофен-2-ил)-4',9'-дигидро-3'Н-спиро[циклогексан-1,1'-пирано[3,4-*b*]индол]2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат(1:1)(неполярный диастереомер);

необязательно также в виде смеси.

8. Способ получения спироциклических производных циклогексана по п.1, отличающийся тем, что реагент общей формулы E



25 вводят в реакцию с добавлением кислоты или ее триметилсилиловых сложных эфиров, например таких как триметилсилиловый сложный эфир трифторметансульфоновой кислоты, трифторметансульфоновая кислота, уксусная кислота, фосфорная кислота, метансульфоновая кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, например таком как дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диэтиловый эфир или нитрометан, с реагентом общей формулы F или H, где радикалы R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> и R<sup>5</sup>-R<sup>10</sup> имеют значения, указанные по п.1.

30 9. Способ получения спироциклических производных циклогексана по п.1, в которых X представляет собой NR<sup>17</sup>, и R<sup>17</sup> представляет собой COR<sup>12</sup>, отличающийся тем, что спироциклическое производное циклогексана, в котором X представляет собой NH, вводят в реакцию с ангидридом или хлорангидридом кислоты с добавлением основания, например триэтиламина, предпочтительно при микроволновом облучении.

40 10. Лекарственное средство, обладающее связывающим действием в отношении ORL1-рецептора и  $\mu$ -опиоидного рецептора, содержащее по меньшей мере одно спироциклическое производное циклогексана по одному из пп.1-7 необязательно в форме его рацемата, чистых стереоизомеров, в частности энантиомеров и диастереомеров при любом соотношении смеси; в форме его кислот или его оснований или в форме его солей, в частности физиологически совместимых солей или солей физиологически совместимых кислот или катионов; или в форме его сольватов, в частности гидратов, и которое необязательно содержит подходящие добавки и/или вспомогательные вещества.

50 11. Применение спироциклического производного циклогексана по п.1 необязательно в форме его рацемата, чистых стереоизомеров, в частности энантиомеров и диастереомеров при любом соотношении смеси; в форме его кислот или его оснований или в форме его солей, в частности физиологически совместимых солей или солей физиологически совместимых кислот или катионов; для получения

лекарственного средства для лечения боли, в частности острой, невропатической или хронической боли.

12. Применение спироциклического производного циклогексана по п.1  
5  
необязательно в форме его рацемата, чистых стереоизомеров, в частности  
энантимеров и диастереомеров в любом соотношении смеси; в форме его кислот или  
его оснований или в форме его солей, в частности физиологически совместимых солей  
или солей физиологически совместимых кислот или катионов; для получения  
10  
лекарственного средства для лечения тревожных состояний, стресса и связанных со  
стрессом синдромов, депрессии, эпилепсии, болезни Альцгеймера, старческого  
слабоумия, общей когнитивной дисфункции, расстройств обучения и памяти (в  
качестве ноотропного средства), симптомов отмены, злоупотребления и/или  
зависимости от алкоголя, и/или наркотика, и/или лекарственного средства,  
15  
отпускаемого по рецепту, сексуальных дисфункций, сердечно-сосудистых заболеваний,  
гипотензии, гипертензии, тиннитуса, зуда, мигрени, нарушения слуха, расстройств  
моторики пищеварительного тракта, расстройств приема пищи, анорексии, ожирения,  
двигательных расстройств, диареи, кахексии, недержания мочи или в качестве  
мышечного релаксанта, противосудорожного или обезболивающего средства, или для  
20  
соведения при лечении опиоидным анальгетиком или обезболивающим средством, для  
диуреза или антинатрийуреза, анксиолиза, для модуляции двигательной активности,  
для модуляции высвобождения нейротрансмиттера и лечения связанных  
нейродегенеративных заболеваний, для лечения симптомов отмены и/или для  
25  
снижения тяжести зависимости от опиоидов.

30

35

40

45

50