



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 60 792 A1** 2005.07.28

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 60 792.7**

(22) Anmeldetag: **23.12.2003**

(43) Offenlegungstag: **28.07.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 491/04**

**C07D 471/04, C07D 497/04, A61K 31/4439,  
A61P 25/00**

(71) Anmelder:

**Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE**

(72) Erfinder:

**Sundermann, Bernd, Dr., 52066 Aachen, DE;**

**Hinze, Claudia, Dr., 52066 Aachen, DE;**

**Oberbörsch, Stefan, Dr., 52074 Aachen, DE;**

**Schick, Hans, Prof. Dr., 10405 Berlin, DE;**

**Sonnenschein, Helmut, Dr., 10245 Berlin, DE;**

**Henkel, Birgitta, Dr., 12555 Berlin, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

**DE 102 52 667 A1**

**DE 100 44 649 A1**

**WO 02/0 90 330 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Spirocyclische Cyclohexan-Derivate**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen, und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft spirocyclische Cyclohexan-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von spirocyclischen Cyclohexan-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

### Stand der Technik

**[0002]** Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist und eine hohe Affinität für den ORL1-Rezeptor aufweist. Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den  $\mu$ ,  $\kappa$  und  $\delta$  Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit  $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

**[0003]** Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Reinscheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., Neuroscience 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

**[0004]** Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin wirkt antinociceptiv in verschiedenen Schmerzmodellen, beispielsweise im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116). In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen, die insofern besonders interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, J. Neurosci., 18, 1998, S. 9685-9694).

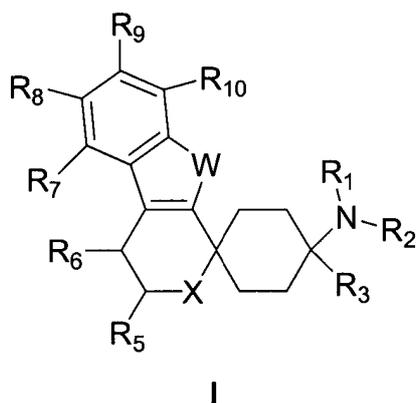
**[0005]** Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf  $\mu$ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugerscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

**[0006]** Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen aber gerade im Bereich der Schmerztherapie aber auch anderen der genannten Indikationen Opioidrezeptoren wie der  $\mu$ -Rezeptor, aber auch die anderen Subtypen dieser Opioidrezeptoren, nämlich  $\delta$  und  $\kappa$  eine große Rolle. Entsprechend ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung an diesen Opioidrezeptoren zeigen.

### Aufgabenstellung

**[0007]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

**[0008]** Gegenstand der Erfindung sind daher spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

$R^1$  und  $R^2$ , unabhängig voneinander für H; CHO;  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste  $R^1$  und  $R^2$  zusammen für  $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2NR^{11}CH_2CH_2$  oder  $(CH_2)_{3-6}$  stehen, wobei  $R^{11}$  H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

$R^3$  für Heteroaryl oder  $C_{1-3}$ -Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

W für  $NR^4$ , O oder S steht

und

$R^4$  für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $COR^{12}$ ;  $SO_2R^{12}$  steht,

wobei  $R^{12}$  H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $OR^{13}$ ;  $NR^{14}R^{15}$  bedeutet;

$R^5$  für =O; H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $COOR^{13}$ ,  $CONR^{13}$ ,  $OR^{13}$ ;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

$R^6$  für H; F, Cl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_2OR^{13}$ , CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

oder  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam  $(CH_2)_n$  mit  $n = 2, 3, 4, 5$  oder  $6$  bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ , CN oder  $C_{1-5}$ -Alkyl ersetzt sein können;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für

H, F, Cl, Br, I,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{13}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_2OR^{13}$ , CN,  $COOR^{13}$ ,  $NR^{14}R^{15}$ ;  $C_{1-5}$ -Alkyl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;

wobei  $R^{13}$  H;  $C_{1-5}$ -Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über  $C_{1-3}$ -Alkyl gebundenes Aryl,  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

$R^{14}$  und  $R^{15}$  unabhängig voneinander H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder  $C_{3-8}$ -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder un-

gesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;  
 oder R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> zusammen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> bilden,  
 wobei R<sup>16</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;  
 X für O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>17</sup> steht;  
 R<sup>17</sup> für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR<sup>12</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>,  
 in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen.

**[0009]** Bei der Zusammenfassung verschiedener Reste, beispielsweise R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> sowie der Zusammenfassung von Resten an deren Substituenten, wie z. B. OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> oder COOR<sup>13</sup>, kann ein Substituent, z.B. R<sup>13</sup>, für zwei oder mehrere Reste, beispielsweise R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>, innerhalb einer Substanz unterschiedliche Bedeutungen annehmen.

**[0010]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen gute Bindung an den ORL1-Rezeptor, aber auch an andere Opioidrezeptoren.

**[0011]** Die Ausdrücke "C<sub>1-5</sub>-Alkyl" und "C<sub>1-3</sub>-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen bzw. 1, 2 oder 3 C-Atomen, d.h. C<sub>1-5</sub>-Alkanyle, C<sub>2-5</sub>-Alkenyle und C<sub>2-5</sub>-Alkinyle bzw. C<sub>1-3</sub>-Alkanyle, C<sub>2-3</sub>-Alkenyle und C<sub>2-3</sub>-Alkinyle. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinyle mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>), Propinyl (-CH-C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>), 1,1-Dimethylethyl, 1,1-Dimethylpropyl, Butenyl, Butinyl, Pentenyl und Pentinyl, umfaßt.

**[0012]** Der Ausdruck "Cycloalkyl" oder "C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Kohlenwasserstoffe gesättigt oder ungesättigt (aber nicht aromatisch), unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. In Bezug auf Cycloalkyl umfasst der Begriff auch gesättigte oder ungesättigte (aber nicht aromatische) Cycloalkyle, in denen ein oder zwei Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom S, N oder O ersetzt sind. Vorteilhaft ist C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl, aber auch Tetrahydropyranyl, Dioxanyl, Dioxolanyl, Morpholinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrazolinonyl und Pyrrolidinyl enthält.

**[0013]** Unter dem Begriff (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> ist -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- zu verstehen.

**[0014]** Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung carbocyclische Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring, aber ohne Heteroatome in nur einem der Ringe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Phenanthrenyle, Fluoranthenyle, Fluorenyle, Indanyle und Tetralinyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Besonders vorteilhaft sind Phenyl- oder Naphthyl-Reste.

**[0015]** Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die Substituenten gleich oder verschieden sein und in jeder beliebigen und möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Benzothiadiazolyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxanyl, Phtalazinyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indazolyl, Purinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyinl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl,

nyl oder Oxadiazolyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann.

**[0016]** Im Zusammenhang mit "Alkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffreste durch F, Cl, Br, I, -CN, NH<sub>2</sub>, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NH-Aryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, SO-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, PO(O-C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>2</sub>, Si(C<sub>1-6</sub>-Alkyl)<sub>3</sub>, Si(C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl)<sub>3</sub>, Si(CH<sub>2</sub>-C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl)<sub>3</sub>, Si(Phenyl)<sub>3</sub>, Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF<sub>3</sub> oder -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Ggf. kann ein Substituent auch seinerseits substituiert sein; so umfaßt -OAlkyl u.a. auch -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

**[0017]** In Bezug auf "Aryl", "Heteroaryl" sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- vier- oder fünffache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH<sub>2</sub>, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Cycloalkyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, N(Alkyl-OH)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Cycloalkyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Cycloalkyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=S)C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Cycloalkyl, C(=S)-Cycloalkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>-Alkyl-Aryl, C(=O)NH<sub>2</sub>, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NH-Aryl, C(=O)NH-Cycloalkyl, C(=O)N(Alkyl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Aryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)<sub>2</sub>, C(=O)N(Cycloalkyl)<sub>2</sub>, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO<sub>2</sub>-Alkyl, SO<sub>2</sub>-Aryl, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, CF<sub>3</sub>, =O, =S; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heteroaryl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

**[0018]** Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze, insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

**[0019]** Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxasäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglucin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz, das Citrat und das Hemicitrat.

**[0020]** Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders be-

vorzugt ist das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, Saccharinsäure, Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoesäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoesäure,  $\alpha$ -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

**[0021]** Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist einer (deprotonierten) Säure – als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

**[0022]** Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch Ammoniumsalze, insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

**[0023]** Für eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für H,  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen,

$R^3$  für Heteroaryl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, steht

$R^5$  für H,  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, substituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, COOR<sup>13</sup>, steht

$R^6$  für H oder  $C_{1-5}$ -Alkyl steht,

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> stehen.

**[0024]** Gemäß der Erfindung bevorzugt sind auch spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I, worin

W für NR<sup>4</sup>, O oder S steht und X O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>17</sup> bedeutet,

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht

$R^3$  für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht

$R^4$  für H;  $C_{1-3}$ -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H mit m = 0 bis 2, steht, und/oder

$R^5$  und  $R^6$  jeweils für H stehen und/oder

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, OC<sub>1-3</sub>-Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, SH, SCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>, stehen,

wobei Verbindungen, bei denen W für NR<sup>4</sup> und X für O steht besonders bevorzugt sind.

**[0025]** Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander H oder CH<sub>3</sub> bedeuten, wobei  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig H bedeuten.

**[0026]** Für eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

$R^3$  Thienyl oder Pyridyl bedeutet.

**[0027]** Für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

der Rest  $R^5$  für H, CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH steht

der Rest  $R^6$  für H steht

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub>

bedeuten

vorzugsweise

die Reste R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> für H

oder

einer der Reste R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> steht, während die übrigen Reste H sind,

oder

zwei der Reste R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> stehen, während die übrigen Reste H sind.

**[0028]** Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen, bei denen W NR<sup>4</sup>, X O und R<sup>4</sup> H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Acetyl, Phenyl, Benzyl oder COR<sup>12</sup> bedeutet.

**[0029]** Für eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate gilt, dass

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder CH<sub>3</sub>, insbesondere CH<sub>3</sub> bedeuten, R<sup>3</sup> Pyridyl oder Thienyl bedeutet.

**[0030]** Ganz besonders bevorzugt sind spirocyclische Cyclohexan-Derivate aus der Gruppe

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

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

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolares Diastereoisomer

1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Citrat, polares Diastereoisomer

gegebenenfalls auch als Gemisch.

**[0031]** Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten ORL1-Rezeptor, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in einem Arzneimittel eignen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat, sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

**[0032]** Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster/Sprühpflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate verzögert freisetzen. Die erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate können auch in parenteralen Langzeitdepotformen wie z. B. Implantaten oder implantierten Pumpen angewendet werden. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

**[0033]** Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,00005 bis 50 mg/kg, bevorzugt 0,001 bis 0,5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats appliziert.

**[0034]** Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem spirocyclischen Cyclohexan-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff,

insbesondere ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

**[0035]** In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltene erfindungsgemäßes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

**[0036]** Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können erfindungsgemäße spirocyclische Cyclohexan-Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

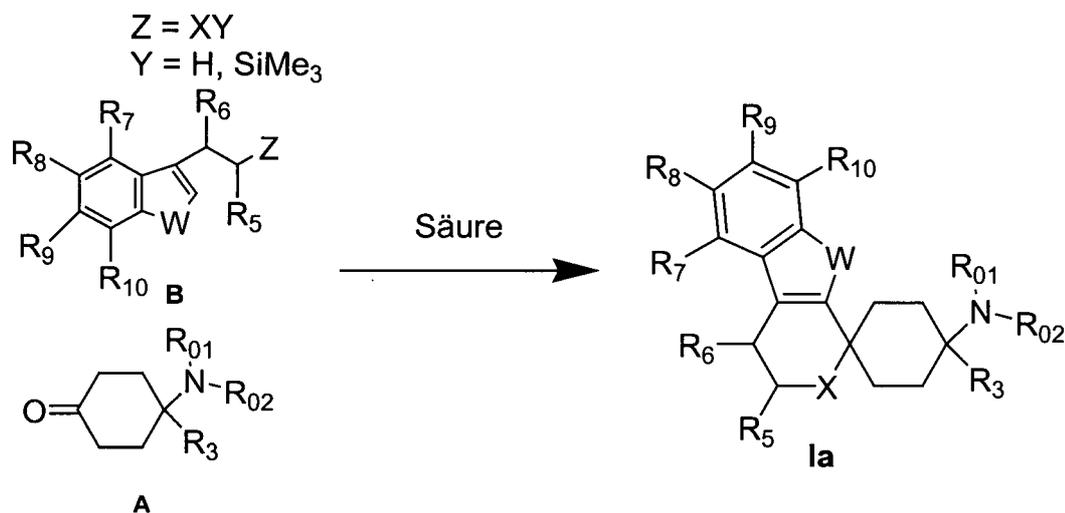
**[0037]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

**[0038]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anästhetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anästhetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

**[0039]** Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes spirocyclisches Cyclohexan-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

**[0040]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

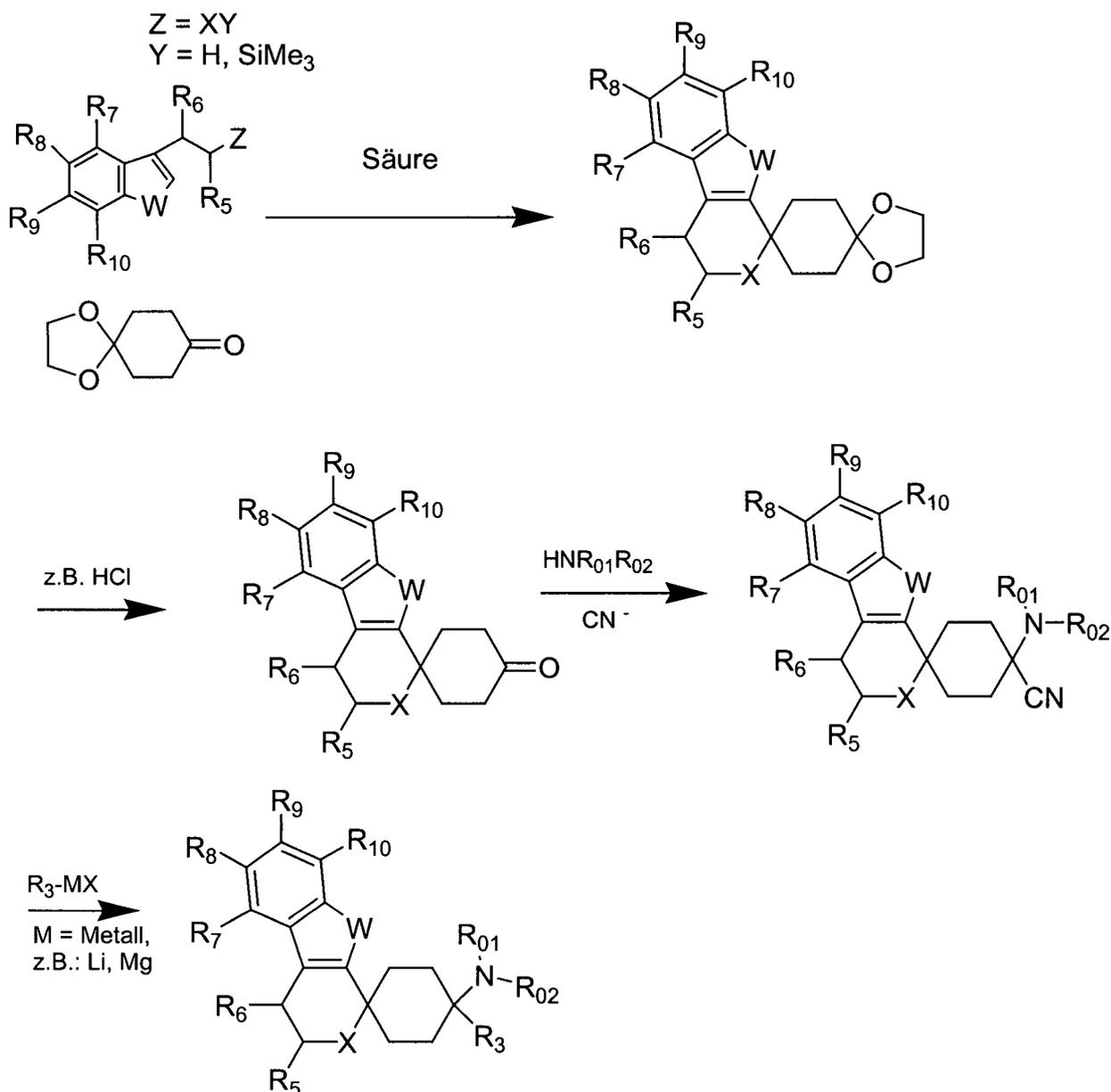
**[0041]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet ist dabei ein, im folgenden Hauptverfahren genanntes, Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen spirocyclischen Cyclohexan-Derivats mit folgenden Schritten, wobei X, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben, und R<sup>01</sup> und R<sup>02</sup> die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> angegebene Bedeutung haben und zusätzlich unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen können:



**[0042]** Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia werden Ketone der allgemeinen Formel A mit Heteroaromaten der allgemeinen Formel B unter Zugabe von Säure oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, umgesetzt.

**[0043]** Die Herstellung geeigneter 4-Aminocyclohexanone ist aus der Literatur bekannt (Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

**[0044]** Alternativ kann die Herstellung auch nach folgendem Schema erfolgen, wobei X, W, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben, und R<sup>01</sup> und R<sup>02</sup> die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> angegebene Bedeutung haben und zusätzlich unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen können.



**[0045]** Spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, bei denen X  $NR^{17}$  und  $R^{17}$   $COR^{12}$  oder  $SO_2R^{12}$  bedeutet, können durch die Umsetzung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten der allgemeinen Formel I, bei denen X NH bedeutet, durch Umsetzung mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid unter Zugabe einer Base, beispielsweise Triethylamin, erhalten werden. Vorzugsweise findet diese Reaktion unter Mikrowelleneinstrahlung statt.

**[0046]** Spirocyclische Cyclohexanderivate der allgemeinen Formel I, bei denen X SO oder  $SO_2$  bedeuten, können durch Umsetzung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten der allgemeinen Formel I, bei denen X S bedeutet, mit einem Oxidationsmittel, beispielsweise  $H_2O_2$ , erhalten werden.

#### Ausführungsbeispiel

**[0047]** Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**[0048]** Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

**[0049]** Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

**[0050]** Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat, „DCM“ Dichlormethan, „DMF“ Dimethylformamid, „DMSO“ Dimethylsulfoxid und „THF“ Tetrahydrofuran. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmen-

genäquivalente, „Smp.“ Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „Zers.“ Zersetzung, „RT“ Raumtemperatur, „abs.“ absolut (wasserfrei), „rac.“ racemisch, „konz.“ konzentriert, „min“ Minuten, „h“ Stunden, „d“ Tage, „Vol.“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

**[0051]** Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 – 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

**[0052]** Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

**[0053]** Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Beispiel 1: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren, Diastereoisomerengemisch

**[0054]** 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (4,37 g, 20 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)-ethylamin ("Tryptamin", 3,2 g, 20 mmol) wurden unter Argon in trockenem MeOH (200 ml) gelöst. Nach einer Reaktionszeit von 24 h wurde MeOH abdestilliert, der gelbe, ölige Rückstand in 1,2-Dichlorethan (200 ml) suspendiert, Trifluoressigsäure (20 ml) zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit NaOH (5 mol/l) auf pH 11 eingestellt. Nach Zugabe von EE (50 ml) fiel beim Rühren ein weißer Feststoff aus, der über eine Fritte abgesaugt wurde. Der Feststoff wurde mit Wasser (3 × 25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. 1,1-(3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren wurde als Diastereoisomerengemisch erhalten (4,9 g weißer Feststoff, Smp. 122-125 °C).

Beispiel 2: 2-Acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren

**[0055]** Das nach Beispiel 1 erhaltene 1,1-(3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren (200 mg, 0,56 mmol) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, Acetanhydrid (484 µl, 5,6 mmol) zugetropft und 5 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Pyridin am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit Wasser (10 ml) verdünnt, mit 5M NaOH auf pH 11 eingestellt und mit EE (3 × 10 ml) extrahiert. Aus den vereinigten organischen Extrakten fiel ein Feststoff aus, der abgesaugt und getrocknet wurde. Es wurden 160 mg eines diastereoisomerenreinen weißen Feststoffs erhalten. 150 mg (0,37 mmol) hiervon wurden in heißem Ethanol (10 ml) gelöst und mit einer ebenfalls heißen Lösung von Citronensäure (72 mg, 0,37 mmol) in Ethanol (1 ml) versetzt. Nach dem Abkühlen auf ca. 5 °C wurde der Ansatz 4 h stehen gelassen, dann zur Trockene eingeeengt. Das Citrat von 2-Acetyl-1,1-(3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen)-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren wurde so in einer Ausbeute von 222 mg erhalten (weißer Schaum, Smp. 108-112 °C).

Beispiel 3: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren Citrat

**[0056]** Unter Argon wurden 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (218 mg, 1 mmol) und 2-Benzo[b]thiophen-2-yl-ethanol (178 mg, 1 mmol) in abs. DCM (5 ml) gelöst, Methansulfonsäure (3 ml) zugegeben und der Ansatz 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit Eis (5 g) und Wasser (30 ml) versetzt. Nach der Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat (4,4 g, 52 mmol) und der Zugabe von 5M NaOH (1 ml) wurde DCM (10 ml) hinzugefügt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit DCM (2 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nach dem Trocknen eingeeengt und der Rückstand (375 mg) chromatographisch an Kieselgel (45 g, Eluent: EE/Methanol 10 : 1 gefolgt von 4 : 1, dann Methanol) getrennt. Das Rohprodukt wurde in einer Ausbeute von 143 mg (0,377 mmol) als weißer Feststoff erhalten (Smp. 155-168 °C), in Ethanol (10 ml) bei 50 °C gelöst, mit Citronensäure (72 mg, 0,377 mmol), gelöst in warmem Ethanol (3 ml), versetzt, 2 h bei RT gerührt und auf 5 ml eingeeengt. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und mit Ethanol (2 × 1 ml) gewaschen. Das Citrat von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren wurde in einer Ausbeute von 179 mg erhalten (weißer Feststoff, Smp. 189-191 °C).

Beispiel 4: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolares Diastereoisomer

**[0057]** 4-Dimethylamino-4-pyridin-2-ylcyclohexanon (654 mg, 3 mmol) und 2-(1H-Indol-3-yl)ethanol ("Tryptophol", 483 mg, 3 mmol) wurden in DCM (50 ml) vorgelegt, innerhalb von 3 min Methansulfonsäure (400 µl, 6,2

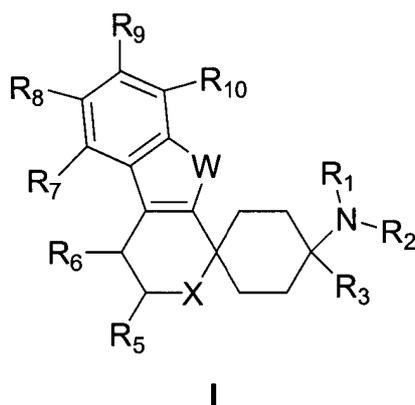
mmol) zugegeben und 70 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 2M NaOH (15 ml) versetzt, 20 min gerührt, die organische Phase abgetrennt und die verbliebende wäßrige Phase mit Dichlormethan (3 × 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 30 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel (60 g, EE/Ethanol 2 : 1) chromatographiert und die Base des unpolaren Diastereoisomeren des Zielprodukts in einer Ausbeute von 123 mg gewonnen. 108 mg (0,3 mmol) hiervon wurden heißem Ethanol (15 ml) gelöst, mit einer ebenfalls heißen ethanolischen Citronensäurelösung (58 mg, 0,3 mmol in 1 ml) versetzt und der Ansatz 12 h bei 5 °C belassen. Der entstandene Feststoff wurde abgesaugt. Das Hemicitrat des unpolaren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol wurde so in einer Ausbeute von 79 mg erhalten (weißer Feststoff, Smp. 255-260 °C)

Beispiel 5: 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Citrat, polares Diastereoisomer

**[0058]** Wie für Beispiel 4 beschrieben wurden auch 415 mg des polaren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol erhalten. 400 mg (1,1 mmol) hiervon wurden in heißem Ethanol (12 ml) gelöst und heiße ethanolische Citronensäurelösung (insgesamt 211 mg, 1,1 mmol in 2 ml) zugegeben. Der Ansatz wurde 2 h bei 5 °C belassen und dann zur Trockene eingeeengt. Das Citrat des polaren Diastereoisomeren von 1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol wurde so in einer Ausbeute von 612 mg erhalten (weißer glasartiger Feststoff, Smp. 96-100 °C).

### Patentansprüche

1. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, unabhängig voneinander für H; CHO; C<sub>1-5</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen für CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> stehen,

wobei R<sup>11</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R<sup>3</sup> für Heteroaryl oder C<sub>1-3</sub>-Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert, steht;

W für NR<sup>4</sup>, O oder S steht

und

R<sup>4</sup> für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl, oder Heteroaryl, jeweils substituiert oder unsubstituiert; über eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-Gruppe gebundenes Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; COR<sup>12</sup>; SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht,

wobei R<sup>12</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

iert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; OR<sup>13</sup>; NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> bedeutet;  
R<sup>5</sup> für =O; H; COOR<sup>13</sup>, CONR<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup>; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;  
R<sup>6</sup> für H; F, Cl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>, CN, COOR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;  
oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten, wobei einzelne Wasserstoffatome auch durch F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>13</sup>, CN oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl ersetzt sein können;  
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für  
H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OR<sup>13</sup>, SR<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>OR<sup>13</sup>, CN, COOR<sup>13</sup>, NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, stehen;  
wobei R<sup>13</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;  
R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> unabhängig voneinander H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über C<sub>1-3</sub>-Alkyl gebundenes Aryl, C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl oder Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeuten;  
oder R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> zusammen CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>16</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> oder (CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub> bilden,  
wobei R<sup>16</sup> H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;  
X für O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>17</sup> steht;  
R<sup>17</sup> für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt; COR<sup>12</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> steht, in Form des Razemats; der Enantiomere, Diastereomere, Mischungen der Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; der Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen.

2. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, oder CHO stehen, und/oder  
R<sup>3</sup> für Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, steht

3. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>5</sup> für H, C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert oder COOR<sup>13</sup> steht und R<sup>6</sup> H oder C<sub>1-5</sub>-Alkyl bedeutet.

4. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass  
R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-5</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, COOH, COOCH<sub>3</sub>, NHCH<sub>3</sub> oder N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder NO<sub>2</sub> stehen.

5. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  
W für NR<sup>4</sup>, O oder S steht und X O, S, SO, SO<sub>2</sub> oder NR<sup>17</sup> bedeutet,  
R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander für H; C<sub>1-4</sub>-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht  
R<sup>3</sup> für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;  
R<sup>4</sup> für H; C<sub>1-3</sub>-Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  
CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H mit m = 0 bis 2, steht, und/oder  
R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils für H stehen und/oder

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl,  $OC_{1-3}$ -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH, SH,  $SCH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NHCH_3$  oder  $N(CH_3)_2$  oder  $NO_2$ , stehen.

6. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander H oder  $CH_3$  bedeuten, wobei  $R^1$  und  $R^2$  nicht gleichzeitig H bedeuten.

7. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, dass W für  $NR^4$  steht und X O bedeutet,  $R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-4}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder CHO steht  $R^3$  für Heteroaryl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht  $R^4$  für H;  $C_{1-3}$ -Alkyl, ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;  $CO(CH_2)_mH$  mit  $m = 0$  bis 2, steht,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils für H stehen und/oder  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl,  $OC_{1-3}$ -Alkyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I,  $CF_3$ , OH, SH,  $SCH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NHCH_3$  oder  $N(CH_3)_2$  oder  $NO_2$ , stehen.

8. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_3$  Thienyl oder Pyridyl bedeutet

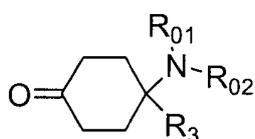
9. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest  $R^5$  für H,  $CH_3$ ,  $COOCH_3$  oder  $CH_2OH$  steht  
der Rest  $R^6$  für H steht  
die Reste  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  für H stehen  
oder  
einer der Reste  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  oder  $N(CH_3)_2$  oder  $NO_2$  steht, während die übrigen Reste H bedeuten,  
oder  
zwei der Reste  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  unabhängig voneinander für H;  $C_{1-5}$ -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; F, Cl, Br, I, OH,  $OCH_3$ , COOH,  $COOCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$  oder  $N(CH_3)_2$  oder  $NO_2$  stehen, während die übrigen Reste H bedeuten.

10. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$   $CH_3$  bedeuten und  $R^3$  Thienyl oder Pyridyl bedeutet.

11. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass W für  $NR^4$ , X für O und  $R^4$  für H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ , Acetyl, Phenyl, Benzyl oder  $COR^{12}$  steht.

12. Spirocyclische Cyclohexan-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-11 aus der Gruppe  
1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren  
2-Acetyl-1,1-[3-dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2,9-diazafluoren  
1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-3,4-dihydro-1H-2-oxa-9-thiafluoren  
1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Hemicitrat, unpolares Diastereoisomer  
1,1-[3-Dimethylamino-3-(pyridin-2-yl)pentamethylen]-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol Citrat, polares Diastereoisomer  
gegebenenfalls auch als Gemisch.

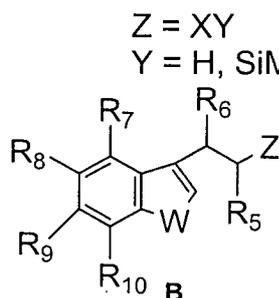
13. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Edukt der allgemeinen Formel A



A

wobei die Reste  $R^{01}$  und  $R^{02}$  die für  $R^2$  angegebene Bedeutung haben und zusätzlich für eine Schutzgruppe

stehen können, unter Zugabe von Säure, oder deren Trimethylsilylester, beispielsweise Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester, Trifluormethansulfonsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure oder Trifluoressigsäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Dichlorethan, Dichlormethan, Chloroform, Acetonitril, Diethylether oder Nitromethan, mit einem Edukt der allgemeinen Formel B



umgesetzt wird, wobei die Reste R<sup>1</sup>-R<sup>10</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

14. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X NR<sup>17</sup> und R<sup>17</sup> COR<sup>12</sup> oder SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X NH bedeutet, unter Zugabe von Base, beispielsweise Triethylamin, mit einem Anhydrid oder einem Säurechlorid umgesetzt wird, vorzugsweise unter Mikrowelleneinstrahlung.

15. Verfahren zur Herstellung von spirocyclischen Cyclohexanderivaten gemäß Anspruch 1, bei denen X SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass ein spirocyclisches Cyclohexanderivat, bei dem X S bedeutet, mit Hilfe eines Oxidationsmittels, beispielsweise H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, oxidiert wird.

16. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein spirocyclisches Cyclohexan-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate, sowie gegebenenfalls enthaltend geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weiterer Wirkstoffe.

17. Verwendung eines spirocyclischen Cyclohexan-Derivates gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, gegebenenfalls in Form seines Razemats, der reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren und Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

18. Verwendung eines spirocyclisches Cyclohexan-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugserscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugserscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen