

P 0 4 0 1 8 8 4

Opiooid receptor antagonistá hatású 3-abiciklo[3.1.0]hexán-származékok

ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- 5 A találmány tárgya (I) általános képletnek megfelelő vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói - a képletben
- X jelentése H, halogénatom, -OH, -CN, 1-4 szénatomos alkil-, ~~amely 1-3 szénatomos halogénatommal szubsztituált~~ vagy -O(1-4 szénatomos alkil)-, ahol az -O(1-4 szénatomos alkil)csoport ~~1-4 szénatomos alkilcsoportja~~ adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituálva van,
- 10 Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H, vagy -NHS(=O)₂R¹¹, vagy
- 15 Q jelentése lehet még a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos alkilcsoport, amikor is egy biciklusos kondenzált gyűrű rendszer alakul ki a hozzá kapcsolódó fenilcsoporttal, ahol az említett heterociklusos alkilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és ahol az említett cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz;
- 20 R¹ és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és amelyek ~~cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport~~ adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz; és amely ~~cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport~~ adott esetben egy 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-csoporttal kondenzálva van;
- 25 amely az R¹ és R² csoportok által kialakított 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 tagú heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3 R¹² csoporttal szubsztituálva lehet és amely adott esetben kondenzált aril- vagy heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben 1-6-szorosan R¹² csoporttal szubsztituálva lehet, ahol az R¹² csoport jelentése R¹³, R¹⁶, 1-4 szénatomos
- 30

~~alkil-, amely egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $-CN$, 3-6 szénatomos cikloalkil-, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ vagy $-S(=O)_2R^{13}$;~~

5 R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz;

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, $-OH$, $-CN$, NO_2 , $-OR^{16}$, $-NH_2$, $-NHR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$ vagy $-NHC(=O)R^{16}$;

10 R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy metilcsoport;

R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} jelentése H;

R^{11} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-O-(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $4-(1\text{-metilimidazol})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-NH_2$, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos}$

15 $alkilén)-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

~~R^{13} , R^{14} és R^{15} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, R^{16} , 1-4 szénatomos alkil-, halogénatom-, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NHC(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)NH_2$ vagy $-C(=O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport, vagy az $-NR^{13}R^{14}$ csoportban lévő R^{13} és R^{14} adott esetben egymáshoz kapcsolódva egy 4-6-tagú heterociklusos alkil- vagy heteroarilcsoportot alkot, amely heteroaril-csoport adott esetben 1-3 további heteroatomot tartalmaz az N, S, O és $-C(=O)$ csoportok közül;~~

20 R^{16} és R^{17} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 heteroarilcsoport, amely heteroarilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S, $-C(=O)$ vagy N atomok közül és amely aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: 1-4 szénatomos alkil-, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$,

25 R^{16} és R^{17} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 heteroarilcsoport, amely heteroarilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S, $-C(=O)$ vagy N atomok közül és amely aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: 1-4 szénatomos alkil-, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$,

30

~~-NO₂, -C(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)OH, -C(=O)O(1-4 szénatomos alkil)-, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂ vagy -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil); és~~

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

- 5 A találmány szerinti vegyületek hatásosak különböző opioid receptorok által közvetített betegségek kezelésénél.

PR

fellemező ábrán : (I.) alt. képlet

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

5 **Opioid receptor antagonist hatású 3-azabicyclo[3.1.0]hexán-származékok és**
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

10 A találmány 3-azabicyclo[3.1.0]hexán-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek alkalmazására vonatkozik opioid receptorok által közvetített elváltozások, rendellenességek és állapotok kezelésénél. A találmány különösen vonatkozik ezen származékok alkalmazására bizonyos betegségek és állapotok kezelésénél, ilyenek például az irritábilis bél szindróma, drogfogyasztás vagy függőség, beleértve az alkoholizmust vagy függőséget, továbbá depresszió és táplálkozási zavarok.

15 A találmány szerinti vegyületek opiát receptorokhoz (például mu, kappa és delta opioid receptorok) kötődnek. A vegyületek, amelyek az ilyen receptorokhoz kötődnek valószínűséggel alkalmasak az opiát receptorok által közvetített betegségek kezelésére, ilyenek például az irritábilis bél szindróma, székrekedés, émelygés, hányás, valamint bőrviszketéses dermatosis, így allergiás dermatitis valamint atopia állatoknál és embereknél. Az opiát receptorokhoz
20 kötődni képes vegyületek továbbá alkalmasak táplálkozási zavarok, opiát túladagolás, depresszió, dohányzás és alkohol fogyasztás, valamint függőség, szexuális zavarok, sokk, stroke, gerincsérülések és fejsérülések kezelésénél.

Bizonyos 4-arilpiperidin-bázisú vegyületeket ismertetnek az EP 287339, EP 506468 és EP 506478 számú szabadalmi bejelentésekben mint opioid
25 antagonistákat. Továbbá, a WO 95/15327 publikációban azabicycloalkán-származékokat írnak le, amelyek neuroleptikus hatásúak. A WO 00/39089 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben 3-azabicyclo[3.1.0]hexán-származékokat ismertetnek, amelyek opioid receptor antagonisták.

30 Előnyös továbbá olyan hatóanyagok biztosítása például, amelyek opioid receptorokhoz kötődnek és amelyek nem szubsztrátumai az CYP2D6 enzimnek. A CYP2D6 enzim jelenléte a humán populációban változó és ezért könnyebb olyan adagolási mintákat kidolgozni hatóanyagoknak, amelyek nagyobb



általánossággal fordulnak elő a humán populációban, ha a hatóanyagot a CYP2D6 nem metabolizálja.

A találmány (I) általános képletű vegyületekre, valamint ezek gyógyszeré-szetileg elfogadható sóira vonatkozik - a képletben

- 5 X jelentése H, halogénatom, -OH, -CN, 1-4 szénatomos alkil-, amely 1-3-
szorosan halogénatommal szubsztituált vagy -O(1-4 szénatomos alkil)-,
ahol az -O(1-4 szénatomos alkil)csoport 1-4 szénatomos alkilcsoportja
adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituálva van,
- 10 Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4
szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-,
-C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos
alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H, vagy -NHS(=O)₂R¹¹, vagy
- 15 Q jelentése lehet még a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt egy 5- vagy
6-tagú heterociklusos alkilcsoport, amikoris egy biciklusos kondenzált
gyűrű rendszer alakul ki a hozzá kapcsolódó fenilcsoporttal, ahol az említ-
ett heterociklusos alkilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S,
-C(=O) és N csoportok közül és ahol az említett cikloalkil- vagy hetero-
ciklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz;
- 20 R¹ és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szén-
atomos cikloalkil- vagy 4-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely
1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és amely
cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két ket-
tőskötést tartalmaz; és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport
adott esetben egy 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-
25 -csoporttal kondenzálva van;
amely az R¹ és R² csoportok által kialakított 3-7 szénatomos cikloalkil-
vagy 4-7 tagú heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3 R¹² csoporttal
szubsztituálva lehet és amely adott esetben kondenzált aril- vagy
heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben 1-6-szorosan R¹² csoporttal
30 szubsztituálva lehet, ahol az R¹² csoport jelentése R¹³, R¹⁶, 1-4 szénatomos
alkil-, amely egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, -OR¹³,
-NO₂, -CN, 3-6 szénatomos cikloalkil-, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴,



$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$,
 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ vagy $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$;

R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz;

5 R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{16}$,
 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ vagy $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{16}$;

R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy metilcsoport;

R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} jelentése H;

10 R^{11} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-\text{O}-(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $4-(1-\text{metilimidazol})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-\text{NH}_2$, $-(1-4$
 $\text{szénatomos alkilén})-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkilén})-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

15 R^{13} , R^{14} és R^{15} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, R^{16} , 1-4
 szénatomos alkil- , halogénatom-, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{O}(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH-}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})(1-4$
 $\text{szénatomos alkil})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ vagy $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4$
20 $\text{szénatomos alkil})$ -csoport, vagy az $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ csoportban lévő R^{13} és R^{14}
adott esetben egymáshoz kapcsolódva egy 4-6-tagú heterociklusos alkil-
vagy heteroarilcsoportot alkothat, amely heteroaril-csoport adott esetben
1-3 további heteroatomot tartalmaz az N, S, O és $-\text{C}(=\text{O})$ csoportok közül;

25 R^{16} és R^{17} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 6-14 szénatomos
aril- vagy 5-14 heteroarilcsoport, amely heteroarilcsoport 1-3
heterocsoportot tartalmaz az O, S, $-\text{C}(=\text{O})$ vagy N atomok közül és amely
aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely követke-
ző csoporttal szubsztituálva lehet: 1-4 szénatomos alkil-, amely adott eset-
ben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$,
30 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénato-}$



mos alkil)-, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂ vagy -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil); és

n értéke 0, 1, 2, 3,4 vagy 5.

A találmány egy kiviteli formájánál az (I) általános képletű vegyületben R³ jelentése metil-, etil- vagy egyenes láncú propilcsoport. Egy másik kiviteli formánál R³ jelentése metil-, etil-, izopropil- vagy elágazó láncú propilcsoport. Egy előnyös kiviteli formánál R³ jelentése etilcsoport.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az (I) általános képletben R⁴ jelentése -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -(1-4 szénatomos alkilén)-OH, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -NH(1-4 szénatomos alkil)- vagy -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

A találmány egy másik kiviteli formájánál az (I) általános képletben R⁴ jelentése -CN, -NO₂, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂, vagy -NHC(=O)CH₃. Egy másik kiviteli formánál R⁴ jelentése -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ vagy -NHC(=O)CH₃. Egy előnyös kiviteli formánál R⁴ jelentése -OH csoport.

Egy másik kiviteli formánál az (I) általános képletben Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H vagy -NHS(=O)₂R¹¹ csoport.

Egy másik kiviteli formánál az (I) általános képletben Q jelentése F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH(CH₃)(CH₃), -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ vagy -NHS(=O)₂(4-(1-metilimidazol)). Egy másik kiviteli formánál Q jelentése F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ vagy -NHS(=O)₂(4-(1-metilimidazol)).

Egy további kiviteli formánál az (I) általános képletben X jelentése H, F, -OH, -C(=O)NH₂ vagy -CN. Egy másik kiviteli formánál X jelentése H, F, -OH vagy -CN. Egy további kiviteli formánál Q jelentése F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ vagy -NHS(=O)₂(4-1-metilimidazol) és X jelentése H, F, -OH vagy -CN.

Egy további kiviteli formánál az (I) általános képletű vegyületben n értéke 0, 1, 2 vagy 3. Előnyösen n értéke 1, 2 vagy 3.

Egy másik kiviteli formánál az (I) általános képletű vegyületben R^1 és R^2 a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportot alkotnak, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy két R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet.

5 Egy további kiviteli formánál az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklopentilcsoport, amely adott esetben egy vagy két R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet. Egy kiviteli formánál az R^1 és R^2 csoportok által kialakított ciklopentilcsoport nincs szubsztituálva R^{12} csoporttal.

10 Egy további kiviteli formánál az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy ciklohexilcsoport, amely adott esetben egy vagy két R^{12} csoporttal szubsztituálva van. Egy kiviteli formánál az R^1 és R^2 csoportok által kialakított ciklohexilcsoport nincs szubsztituálva R^{12} csoporttal.

15 Egy másik kiviteli formánál az R^1 és R^2 csoportok által kialakított gyűrű például egy ciklopentil- vagy ciklohexil-gyűrű, a benzolgyűrűhöz van kondenzálva és az R^1 és R^2 csoportok által kialakított gyűrű és a benzolgyűrű mindegyike adott esetben a fentiek szerint szubsztituálva van. Egy még előnyösebb kiviteli formánál a benzolgyűrű és/vagy az R^1 és R^2 csoportok által alkotott
20 gyűrű mindegyike adott esetben egy vagy két R^{12} csoporttal szubsztituálva van. Egy kiviteli formánál a benzolcsoport nincs szubsztituálva R^{12} csoporttal. Egy még előnyösebb kiviteli formánál R^1 és R^2 egy ciklohexilcsoportot alkot, amely ciklohexilcsoport a benzolgyűrűhöz van kondenzálva vagy R^1 és R^2 egy ciklopentilcsoportot alkot, amely ciklopentilcsoport a benzolgyűrűhöz van
25 kondenzálva. Bármelyik esetben (a ciklopentil van kondenzálva a benzolgyűrűhöz vagy a ciklohexil van kondenzálva a benzolgyűrűhöz) az említett ciklopentil- vagy ciklohexilcsoportok és/vagy a kondenzált benzolgyűrű mindegyike adott esetben egy vagy két fentiek szerinti R^{12} csoporttal szubsztituálva van. Egy másik kiviteli formánál a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, amely a
30 benzolgyűrűhöz kondenzálva van, nincs szubsztituálva R^{12} csoporttal.

Az előbb említett kiviteli formáknál, ha R^{12} jelen van, az az egyik kiviteli formánál -CN vagy halogénatom, például fluoratom.



Egy másik kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése együttesen ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott esetben a benzolgyűrűhöz kondenzálva van és R^3 jelentése metil-, etil-, izopropil- vagy egyenes láncú propilcsoport. Egy másik ilyen kiviteli formánál R^3 jelentése me-
 5 til-, etil- vagy egyenes láncú propilcsoport. Egy előnyös kiviteli formánál R^3 je-
 lentése etilcsoport.

Egy másik kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott esetben a ben-
 zolgyűrűvel kondenzálva van és R^4 jelentése -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ vagy
 10 -NHC(=O)CH₃. Egy másik ilyen kiviteli formánál R^4 jelentése -CN, -NO₂,
 -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ vagy -NHC(=O)CH₃. Egy másik ilyen kiviteli
 formánál R^4 jelentése -CN, -NO₂, -OH, -NH₂, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -(1-4
 szénatomos alkilén)-OH, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -NH(1-4 szén-
 atomos alkil) vagy -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-csoport.

15 Egy előnyös kiviteli formánál R^4 jelentése -OH csoport.

Egy másik kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése egy ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott esetben a ben-
 zolgyűrűvel kondenzálva van és Q jelentése F, -OH, -C(=O)NH₂,
 -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ vagy -NHS(=O)₂(4-(1-metil-
 20 imidazol))-csoport. Egy másik ilyen kiviteli formánál Q jelentése halogénatom,
 -OH, -O(1-4 szénatomos alkil), -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil), -N(1-4 szén-
 atomos alkil)(1-4 szénatomos alkil), -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos
 alkil), -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil), -NHS(=O)₂H
 vagy -NHS(=O)₂R¹¹. Egy másik ilyen kiviteli formánál Q jelentése F, - OH,
 25 -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₂CH₃,
 -NHS(=O)₂CH(CH₃)(CH₃), -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃ vagy -NHS(=O)₂(4-(1-
 metilimidazol))-csoport.

Egy másik találmány szerinti kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott
 30 esetben a benzolgyűrűvel kondenzálva van és X jelentése H, F, -OH,
 -C(=O)NH₂ vagy -CN csoport. Egy másik ilyen kiviteli formánál X jelentése H,
 F, -OH vagy -CN csoport.



Egy másik kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott esetben a benzolgyűrűvel kondenzálva van, Q jelentése F, -OH, $-C(=O)NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$ vagy $-NHS(=O)_2(4-1\text{-metilimidazol})$ - és X jelentése

5 H, F, -OH vagy -CN csoport.

Egy másik kiviteli formánál, ha R^1 és R^2 jelentése ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, a ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport adott esetben a benzolgyűrűvel kondenzálva van és n értéke 1, 2 vagy 3. Egy másik kiviteli formánál n értéke 1, 2 vagy 3 és Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos

10 alkil)-, $-NH_2$, $-NH(1-4\text{ szénatomos alkil})$, $-N(1-4\text{ szénatomos alkil})(1-4\text{ szénatomos alkil})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(1-4\text{ szénatomos alkil})$, $-C(=O)N(1-4\text{ szénatomos alkil})(1-4\text{ szénatomos alkil})$, $-NHS(=O)_2H$ vagy $-NHS(=O)_2R^{11}$ csoport.

Egy másik kiviteli formánál az (I) általános képletben R^5 és R^8 mindegyikének jelentése hidrogénatom.

15

Az alábbiakban megadunk néhány előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet.

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

20 exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

25 exo-1-{3-[6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexanol;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

30 exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-benzamid;

exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;



exo-2-metoxi-etánszulfonsav-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav-[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid;

5 exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-fenil}-metánszulfonamid;

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid;

10 exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

exo-3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamid;

exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid;

15 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid;

exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol;

20 exo-2-[6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indán-2-ol;

exo-3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol;

valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

25 További előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek a következők:

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid-citrát;

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

30 exo-1-{3-[6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexanol;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;



exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid-citrát;

5 exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid;

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid-bezilát;

10 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid-tozilát;

exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

15 exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid-citrát;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol;

20 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol-citrát;

exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-benzamid;

exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

25 exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid-mezilát;

exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

30 exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid-citrát;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;



exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-fenil}-metánszulfonamid;

exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

5 exo-2-[6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indán-2-ol;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid;

exo-3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamid;

10 exo-1-metil-1H-imidazol-4-szulfonsav[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid;

exo-3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol.

Előnyösek továbbá az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

15 exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid-citrát

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

20 exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid;

exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid-bezilát;

25 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid-tozilát;

exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

30 exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid-mezilát;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;



exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

5 exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid-citrát;

exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol;

10 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol-citrát;

exo-2-[6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indán-2-ol;

exo-3-{6-etil-3-[2-(2-hidroxi-indán-2-il)-etil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;

15 (+/-)-exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

(+)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

20 (-)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

exo-3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

exo-3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;

25 exo-N-(3-{3-[3-(1-ciano-ciklohexil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

30 exo-N-{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

exo-N-{3-[6-etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-aza-biciklo-
[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

exo-3-[6-Etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabiciklo-
[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

5 exo-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo-
[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

• exo-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-aza-
biciklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid

10 valamint a fenti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sója, amennyiben az nem só formában volt megadva.

Az "alkilcsoport" kifejezés, hacsak másképpen nem jelöljük, egyértékű szénhidrogéncsoportot jelent, ami egyenes vagy elágazó láncú. Példaként említjük a korlátozás szándéka nélkül a metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy terc-butil-csoportot.

15 A "cikloalkilcsoport" jelentése hacsak másképpen nem jelöljük, nem aromás, telített, ciklusos alkilcsoport, ahol az alkilcsoport valamely fenti csoport. Példaképpen említjük a korlátozás szándéka nélkül a következőket: ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

20 Az "arilcsoport" jelentése hacsak másképpen nem jelöljük, szerves csoport, amely egy aromás szénhidrogénből származik a hidrogénatom eltávolítás után, ilyen a fenil-, naftil-, indenil- vagy fluorenilcsoport.

25 A "heteroarilcsoport" aromás csoportot jelent, ami egy vagy több heteroatomot (O, S vagy N), előnyösen 1-4 heteroatomot tartalmaz. Az egy vagy több heteroatomot tartalmazó többgyűrűs csoport ahol legalább az egyik gyűrű aromás az heteroarilcsoport. A heteroarilcsoportok közé tartoznak az olyan gyűrű rendszerek is, amelyek egy vagy több oxocsoporttal vannak szubsztituálva. A heteroarilcsoportok közül említjük például a következőket: piridinil-, piridazinil-, imidazolil-, pirimidinil-, pirazolil-, triazolil-, pirazinil-, kinolil-, izokinolil-, tetrazolil-, furil-, tienil-, izoxazolil-, tiazolil-, oxazolil-,
30 izotiazolil-, pirrolil-, indolil-, benzimidazolil-, benzofuranil-, cinnolinil-, indazolil-, indolizinil-, ftalazinil-, triazinil-, izoindolil-, purinil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, furazanil-, benzofurazanil-, benztiofenil-, benzotriazolil-, benzotiazolil-, benzoxazolil-, kinazolinil-, kinoxalinil-, naftiridinil-,



dihidrokinolil-, tetrahydrokinolil-, dihydroizokinolil-, tetrahydroizokinolil-, benzofuril-, furopiridinil-, pirolpirimidinil-vagy azaindolil-csoport.

Az előzőekben említett csoportok kapcsolódhatnak C-csoporton keresztül vagy N-csoporton keresztül, ahol az lehetséges. Így például a pirrolilcsoport lehet pirrol-1-il (N-atomnál kapcsolódó) vagy pirrol-3-il (C-atomnál kapcsolódó). Az említett csoportok mindegyike magába foglalja az összes lehetséges tautomer formát is.

Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek sókat is alkothatnak savas vagy bázikus csoportjukon keresztül. Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói lehetnek például a következőkkel alkotott sók: sósav, p-toluolszulfonsav, fumársav, citromsav, borostyánkősav, szalicilsav, oxálsav, hidrogén-bromid, foszforsav, metánszulfonsav, borkősav, maleinsav, di-p-toluol-borkősav, ecetsav, kénsav, hidrogén-jodid, mandulasav, nátrium, kálium, magnézium, kalcium vagy lítium.

Az (I) általános képletű vegyületek tartalmazhatnak optikai centrumokat is, és így különböző enantiomer és más sztereoizomer konfigurációt alkothatnak. A találmány oltalmi körébe tartoznak az összes enantiomerek, diasztereomerek, és egyéb sztereoizomerek, valamint ezek racém és más keverékei is.

A következőkben, valamint a példákban ismertetésre kerülő előállítási eljárásokban elsődlegesen olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyek relatív sztereokémiája a (II) általános képlet szerinti - a képletben R^{1-4} , Q, X és n jelentése a fenti. A (II) általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói az előnyös találmány szerinti vegyületek. A (II) általános képletű vegyületek exodiasztereomerek viszonyítva a kondenzált ciklopropán-pirrolidin gyűrű rendszeren lévő kvaterner szénatomhoz. Más szakkal, a (II) általános képletű vegyület fenolcsoportja (a hozzá kapcsolódó Q és X csoportokkal) a [3.1.0]-biciklopirrolidin-rész exo-oldalán van.

Előnyösek azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H vagy -NHS(=O)₂R¹¹.



A találmány oltalmi körébe tartoznak az izotóposan jelzett vegyületek, amelyek azonosak az (I) általános képletű vegyületekkel, kivéve azt, hogy egy vagy több atom olyan atommal van helyettesítve, amelynek atomtömege vagy atomszáma különbözik a természetben általánosságban előforduló atomszám vagy atomtömeg értékektől. A találmány szerinti vegyületekbe beépíthető izotópok közül említjük például a következők izotópjait: hidrogén, szén, nitrogén, oxigén, foszfor, fluor, jód vagy klór, így ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I és ^{125}I . A találmány szerinti vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói, amelyek a fentiek szerinti izotópokat és/vagy más atomok izotópjait tartalmazzák, mind az oltalmi körbe tartoznak. Az izotóposan jelzett találmány szerinti vegyületek például azok, amelyekbe ^3H vagy ^{14}C radioaktív izotópok vannak beépítve, alkalmasak a hatóanyag és/vagy szubsztrátum szövetbeli eloszlásának vizsgálatára. A triciált, azaz ^3H , és szén-14, azaz ^{14}C izotópok különösen előnyösek a könnyű előállíthatóság és detektálhatóság szempontjából. A ^{11}C és ^{18}F izotópok különösen alkalmasak a PET (pozitron emissziós tomográfia) és a ^{125}I izotópok a SPECT (egyetlen foton emissziós komputerizált tomográfia) vizsgálatoknál az agy leképezésére. Továbbá, nehezebb izotópokkal, így például deuteriummal, azaz ^2H izotóppal végzett helyettesítés bizonyos terápiás előnyöket jelenthet, amely a nagyobb metabolikus stabilitás, például a megnövekedett in vivo felezési idő vagy csökkent dózis követelmény eredménye, és ezek bizonyos körülmények között előnyösek lehetnek. Az izotóposan jelzett (I) általános képletű vegyületeket általában az alábbiakban ismertetett reakcióvázlatok és/vagy példák szerint állítjuk elő úgy, hogy könnyen hozzáférhető izotóposan jelzett reagenssel helyettesítjük a nem izotópos reagenst.

A találmányunk oltalmi körébe tartoznak továbbá a (XXI) általános képletnek megfelelő vegyületek, amely képletben

R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal egy 5-7 szénatomos

cikloalkil vagy 5-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, $-\text{C}(=\text{O})$ és N atomok közül és amely

cikloalkil- vagy heterociklusos alkil- adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-csoporttal kondenzálva van;



az R^1 és R^2 csoportok által alkotott 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy 5-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoportok mindegyike adott esetben 1-3-szorosan R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet és az említett adott esetben kondenzált aril- vagy heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben egy-

5 mástól függetlenül 1-6-szorosan R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet, és az R^{12} csoportok jelentése R^{13} , halogénatom, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $-CN$, 3-6 szénatomos cikloalkil-, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ vagy $-S(=O)_2R^{13}$;

10 az R^{13} , R^{14} és R^{15} csoportok mindegyikének jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol bármelyik 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NHC(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)NH_2$ vagy $-C(=O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport; és

15

R^{18} jelentése $-O-$ vagy $-NH-$ csoport.

20 A (XXI) általános képletű csoportok alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületek előállításánál.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá a (IV) általános képletnek megfelelő vegyületek - a képletben

X jelentése H, halogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely

25 1-3-szorosan halogénatommal szubsztituált vagy $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, ahol az 1-4 szénatomos alkil- vagy $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport adott esetben 1-3-szorosan halogénatommal szubsztituált, és

Q jelentése halogénatom, $-OH$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NHS(=O)_2H$ vagy $-NHS(=O)_2R^{11}$ csoport.

30

A (IV) általános képletű vegyületek az (I) általános képletű vegyületek előállításánál kerülnek felhasználásra.



A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek farmakológiai hatással rendelkeznek állatoknál, különösen emlősöknél, beleértve az embereket is.

A találmány szerinti vegyületek alkalmasak emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére, amelyek opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségben vagy állapotban szenvednek, a kezelésnél az említett emlősöknek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek opioid receptor vagy receptorok gátlására hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adagolunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek továbbá alkalmasak emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére, akik az opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségben vagy állapotban szenvednek, amely kezelésnél az emlősöknek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek betegségek vagy állapotok kezelésére hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek továbbá alkalmasak emlősöknél, beleértve az embereket is, a következő állapotok vagy betegségek kezelésére: irritábilis bél szindróma; székrekedés; émelygés; hányás; bőrvizsketési dermatosis, beleértve az allergiás dermatitis-t és kontakt dermatitis-t; psoriasis; ekcéma; rovarcsípés; táplálkozási zavarok, beleértve az anorexia-t, bulimia-t és elhízást; depresszió; dohányzás; drog fogyasztás, beleértve az alkohol fogyasztást, amfetamin, kokain és opiátok, így például morfium, ópium vagy heroin fogyasztását; opiát túladagolás, szexuális zavarok, beleértve a merevedési zavarokat és impotenciát, stroke, fejsérülés, traumás agysérülés, gerincvelősérülés, Parkinson betegség, Alzheimer betegség, korral összefüggő észlelési hiányok és figyelem zavarok és hyperaktivitási elváltozások; ezen betegségeknek az emlősöknek az (I) általános képletű vegyületek opioid receptor vagy receptorok gátlására hatásos mennyiségét adagoljuk.

A találmány vonatkozik továbbá emlősök, így emberek kezelésére szolgáló eljárásra is a következő állapotok és elváltozások esetén: irritábilis bél szindróma; székrekedés; émelygés; hányás; bőrvizsketési dermatosis-ok, beleértve az allergiás dermatitis-t és kontakt dermatitis-t; psoriasis; ekcéma; rovarcsípés; táplálkozási zavarok, beleértve az anorexia-t, bulimia-t és elhízást, depresszió, dohányzás, drog fogyasztás, beleértve az alkohol, amfetamin, kokain és opiátok fogyasztását, így például morfium, ópium vagy heroin; opiát túladagolás; szexuális zavarok, beleértve a merevedési zavarokat és impotenciát; stroke;



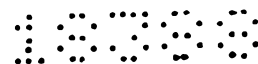
fejsérülések; traumás agysérülések; gerincvelő károsodás; Parkinson betegség; Alzheimer betegség, korral összefüggő észlelési hiányok és figyelem hiány és hyperaktivitási elváltozások; a kezelési eljárás során az emlősöknek az említett betegségek vagy állapotok kezelésére hatásos mennyiségű (I) általános képletnek megfelelő vegyületet adagolunk.

A találmány vonatkozik továbbá emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekre, amelyek alkalmasak az opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségek és állapotok kezelésére, amely-nél a betegnek az (I) általános képletnek megfelelő vegyület opioid receptor vagy receptorok gátlására hatásos mennyiségét adagoljuk egy gyógyszerészeti-leg hordozóval együtt.

A találmány vonatkozik továbbá emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekre, amely-nél az opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségek vagy állapotok kezelésére hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adagolunk egy gyógyszerészeti-leg elfogadható hordozóval együtt.

A találmány oltalmi körébe tartoznak továbbá az emlősöknél, beleértve az embereket is, alkalmazható, következő betegségek és állapotok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények is: irritábilis bél szindróma; székrekedés; émelygés; hányás; bőrviszketéses dermatosis-ok, beleértve az allergiás dermatitis-t és kontakt dermatitis-t; psoriasis; ekcéma; rovarcsípés; táplálkozási zavarok, beleértve az anorexia-t, bulimia-t és elhízást; depresszió; dohányzás; drog fogyasztás, beleértve az alkohol, amfetamin, kokain és opiátok fogyasztását, így például morfium, ópium vagy heroin; opiát túladagolás; szexuális zavarok, beleértve a merevedési zavarokat és impotenciát; stroke; fejsérülések; traumás agysérülések; gerincvelő károsodás; Parkinson betegség; Alzheimer betegség; korral összefüggő észlelési hiányok és figyelem hiány és hyperaktivitási elváltozások, amely készítmények az (I) általános képletű vegyületek opioid receptor vagy receptorok gátlásához hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyszerészeti-leg elfogadható hordozóval együtt.

A találmány vonatkozik továbbá emlősök, beleértve az embereket is, kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményekre is, amelyek a következő elváltozások és állapotok kezelésére szolgálnak: irritábilis bél szindróma; székrekedés;



émelygés; hányás; bőrvizsketeses dermatosis-ok, beleértve az allergiás dermatitis-t és kontakt dermatitis-t; psoriasis; ekcéma; rovarcsípés; táplálkozási zavarok, beleértve az anorexia-t, bulimia-t és elhízást; depresszió; dohányzás; drog fogyasztás, beleértve az alkohol, amfetamin, kokain és opiátok fogyasztását, így például morfium, ópium vagy heroin, opiát túladagolás; szexuális zavarok, beleértve a merevedési zavarokat és impotenciát; stroke; fejsérülések; traumás agysérülések; gerincvelő károsodás; Parkinson betegség; Alzheimer betegség; korral összefüggő észlelési hiányok és figyelem hiány és hyperaktivitási elváltozások, amely készítmények az (I) általános képletnek megfelelő vegyületek az említett betegségek vagy állapotok kezelésére hatásos mennyiségét tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval együtt.

A "kezelés" vagy "kezeljük", stb., kifejezések magukban foglalják a betegség vagy állapot megfordítását, enyhítését vagy a betegség kialakulásának gátlását vagy azok egy vagy több tünetének gátlását. A kifejezések magukba foglalják továbbá a betegség vagy állapot vagy annak tüneteinek kialakulásának gátlását, beleértve a betegség vagy állapot vagy azok tüneteinek súlyosságának csökkentését is. Így a "kezelés" kifejezés vonatkozik arra is, amikor az (I) általános képletű vegyületet nem a betegség vagy állapot fennállásakor adagoljuk. A kezelés magába foglalja tehát a betegség vagy állapot vagy azok tüneteinek előfordulásának megelőzését és ismételt előfordulásának megelőzését.

Az "emlősök" kifejezés, hacsak másképpen nem jelöljük, magába foglal bármilyen emlőst, így például a korlátozás szándéka nélkül kutyákat, macskákat, valamint magába foglalja az embereket is.

Az "opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegség vagy állapot" kifejezés magába foglal minden betegséget vagy állapotot, amelyet legalább részben az endogén ligandumok opioid receptorokhoz való kötődése vált ki legalább részben, így például az endogén ligandumok a mu, kappa, és/vagy delta opioid receptorokhoz kötődhetnek. Az opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségek és állapotok közé tartoznak a korlátozás szándéka nélkül az irritábilis bél szindróma, táplálkozási zavarok, szexuális zavarok, depresszió, dohányzás és drog fogyasztás, valamint más egyéb, már említett specifikus betegségek és állapotok.



A találmány szerinti (I) általános képletnek megfelelő vegyületeket, valamint ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóit előállíthatjuk az I-VIII. reakcióvázlatok szerint. Hacsak másképpen nem jelöljük, a Q, X, n és $R^1 - R^{15}$ jelentése azonos a fentiekben megadottakkal. L jelentése lehasadócsoport. A kapott

5 termékek izolálását és tisztítását a szakterületen ismert standard eljárásokkal végezzük.

A "reakció inert" kifejezés olyan oldószer rendszerre vonatkozik, amelyben a komponensek nem lépnek kölcsönhatásba a kiindulási anyagokkal, reagensekkel vagy intermedierekkel olyan mértékben, amely károsan befolyásolná

10 a kívánt termék kihozatalát.

Bármelyik továbbiakban ismertetésre kerülő szintetikus lépésnél szükséges és/vagy kívánatos lehet az érzékeny vagy reakcióképes csoportokat a molekula bármelyik részén védeni. Ezt a szokásos védőcsoportokkal tudjuk biztosítani, ilyeneket ismertetnek például a következő szakirodalmi helyeken: T. W.

15 Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; és T. W. Greene és P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991.

Az I reakcióvázlaton bemutatjuk az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyek képletében $X = H, F, Cl, Br$, $Q = F, Cl, Br, NO_2, OCH_3$, $R^3 =$ etilcsoport, $R^5, R^8 =$ hidrogénatom, $R^6, R^7, R^9, R^{10} = C=O$ és R^1, R^2 és R^4 jelentése a fenti.

20

Az I reakcióvázlaton a (II) általános képletű ketont hidrazinnal reagáltatjuk alkoholos oldószerben, például metanolban, szobahőmérséklet és kb. a visszafolyatás hőmérséklete közötti értéken, előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén, így kapjuk a kívánt (III) általános képletű hidrazont. A (III) általános képletű hidrazont ezután alkalmas oxidálószerrel, így például MnO_2 -vel oxidáljuk oldószerben, ez lehet dioxán vagy tetrahidrofurán, szobahőmérsékleten, így kapjuk a diazonium ion intermediert (nincs ábrázolva). Ezt az intermedier

25 maleimid reagenssel, például N-benzilmaleimiddel kezeljük dioxánban szobahőmérséklet és a visszafolyatás közötti hőmérsékleten előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén, így kapjuk a kívánt (IV) általános képletű vegyületet.

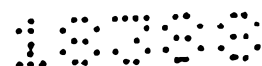
30

A II-VI reakcióvázlatokon bemutatjuk az olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását, amelyek képletében $X = H, F, Br$, $Q = NHSO_2R^{11}, F, Br$,

CN, CONH₂, OCH₃, OH, R³ = etilcsoport, R⁵, R⁸, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ = hidrogénatom és R¹, R² és R⁴ jelentése a fenti.

A II reakcióvázlat szerint az (V) általános képletű vegyületet hidrogéngázzal kezeljük (atmoszférikus nyomástól 50 psi nyomásig terjedő nyomáson) alkalmas katalizátor, így például szénhordozós katalizátor jelenlétében oldószerben, például etil-acetátban szobahőmérséklet és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 60°C-on, így nyerjük a (VI) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet megfelelően szubsztituált szulfonil-kloriddal, így metánszulfonil-kloriddal kezeljük egy alkalmas bázis, például piridin vagy trietilamin jelenlétében oldószerben, például etil-acetátban 0°C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten, így nyerjük a kívánt (VII) általános képletű szulfonamidot. Ezt a vegyületet egy redukálószerrel, például nátrium-bórhidriddel kezeljük bór-trifluorid-dietyl-éterát jelenlétében oldószerben, például etil-éterben vagy tetrahidrofuránban szobahőmérséklet és a visszafolyatás hőmérséklete közötti értéken előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén. Így nyerjük a kívánt (VIII) általános képletű vegyületet.

A (VIII) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a III reakcióvázlaton bemutatott reakció szerint is. E szerint egy (X) általános képletű vegyületet állítunk elő a (IX) általános képletű vegyület és egy redukálószer reagáltatásával, ez lehet például nátrium-bórhidrid bór-trifluorid-dietyl-éterát jelenlétében. Ezt a reakciót oldószerben, például éterben vagy tetrahidrofuránban végezzük szobahőmérsékleten a visszafolyatás közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén. A (X) általános képletű vegyületet benzofenon-iminnel kezeljük megfelelő katalizátor, például palládium(II)acetát és BINAP jelenlétében egy bázis alkalmazásával, ez lehet például nátrium-terc-butoxid toluolban szobahőmérséklet és visszafolyatás közötti hőmérsékleten, így nyerjük a kívánt (XI) általános képletű vegyületet. A (XI) általános képletű anilint ezután a megfelelően szubsztituált szulfonil-kloriddal, például metánszulfonil-kloriddal kezeljük alkalmas bázis, például piridin vagy trietilamin jelenlétében oldószerben, például etil-acetátban 0°C és szobahőmérséklet közötti értéken, előnyösen szobahőmérsékleten, így nyerjük a kívánt (VIII) általános képletű szulfonamid vegyületet.



A IV reakcióvázlat szerint egy (X) általános képletű bromidot kezelünk cink-cianiddal alkalmas katalizátor, így tetrakisztrifenilfoszfin-palládium(0) jelenlétében oldószerben, például dimetilformamidban szobahőmérséklet és kb. a visszafolytatás hőmérséklete közötti hőmérsékleten, előnyösen 85°C-on, így nyerjük a megfelelő (XII) általános képletnek megfelelő nitrilt. Ezt a nitrilt híg nitrogén-peroxiddal oxidáljuk alkalmas alkálifém bázis, például nátrium-karbonát jelenlétében oldószerben, például dimetilformamidban vagy dimetilszulfidban 0°C és szobahőmérséklet közötti értéken, előnyösen szobahőmérsékleten, így nyerjük a megfelelő (XIII) általános képletű amidot.

Az V reakcióvázlat szerint a (XIV) általános képletű vegyületet egy redukálószerrel, például nátrium-bórhidriddel kezeljük bór-trifluorid-dietyl-éterát jelenlétében oldószerben, például etil-éterben vagy tetrahidrofuranban szobahőmérséklet és kb. a visszafolytatás közötti értéken, előnyösen a visszafolytatás hőmérsékletén, így nyerjük a (XV) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet bór-trikloriddal kezeljük tetra-alkilammónium só, így például tetrabutilammónium-jodid jelenlétében oldószerben, például diklórmétánban vagy diklóretánban -78 °C és szobahőmérséklet között, előnyösen szobahőmérsékleten, így nyerjük a megfelelő (XVI) általános képletű fenolt. A fentiek szerinti transzformációs reakció másik változatánál vizes hidrogén-bromidos és ecetsavas kezelést alkalmazunk kb. a visszafolytatás hőmérsékletén.

A VI reakcióvázlat szerint a (XVIII) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy (XVII) általános képletű vegyületet ammónium-formáttal reagáltatunk alkalmas katalizátor, így például szénhordozós katalizátor alkalmazásával alkoholos oldószerben, például metanolban vagy etanolban szobahőmérséklet és kb. a visszafolytatás közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolytatás hőmérsékletén. A (XVII) általános képletű vegyületet kezelhetjük hidrogéngázzal is (atmoszférikus értéktől 50 psi értékig terjedő nyomáson) alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládium jelenlétében alkoholos oldószerben, például metanolban szobahőmérséklet és 60°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 60°C-on. Így szintén (XVIII) általános képletű vegyületet nyerünk.

A VII reakcióvázlat szerinti (XVIII) általános képletű vegyületet a megfelelően szubsztituált (XIX) általános képletű aldehiddel és egy redukálószerrel, így például nátrium-triacetoxibórhidriddel kezeljük ecetsav jelenlétében oldó-



szerben, például diklórmétánban vagy diklóretánban 0°C és szobahőmérséklet közötti értéken, előnyösen szobahőmérsékleten, így nyerjük a megfelelő (XXII) általános képletű vegyületet. A (XXII) általános képletű vegyület előállíthatjuk még a (XVIII) általános képletű vegyület és egy megfelelő (XX) általános képletű alkilezőszer reagáltatásával. Ezt a reakciót alkalmas bázis, például kálium-karbonát jelenlétében végezzük oldószerben, például acetonitrilben szobahőmérsékleten és kb. a visszafolyatás közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén. Így nyerjük a kívánt (XXII) általános képletű vegyületet. A (XIX) és (XX) képleteknek megfelelő reagenseket a szakterületen ismert módszerekkel állítjuk elő.

A VIII reakcióvázlat szerint (XXIII) általános képletű vegyületet állítunk elő úgy, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyületet (XXI) általános képletű vegyülettel - a képletben R^{18} jelentése oxigénatom vagy -NH csoport - reagáltatunk. A reakciót megfelelő bázis, így trietilamin jelenlétében alkoholos oldószerben, így etanolban végezzük szobahőmérséklet és kb. a visszafolyatás közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén, így nyerjük a (XXIII) általános képletű vegyületet. Ezt a vegyületet úgy is előállíthatjuk, hogy egy (XVIII) általános képletű vegyületet egy megfelelően szubsztituált (XXIV) általános képletű savkloriddal reagáltatjuk. A reakciót alkalmas bázis, például Et_3N vagy piridin jelenlétében végezzük oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy metilén-kloridban 0°C és szobahőmérséklet között, előnyösen szobahőmérsékleten. A reakciónál kapott amid terméket (ez nincs ábrázolva) ezután alkalmas redukálószerrel, például lítium-alumínium-hidriddel redukáljuk oldószerben, például etil-éterben vagy tetrahidrofuránban szobahőmérséklet és kb. a visszafolyatás közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolyatás hőmérsékletén, így nyerjük a kívánt (XXIII) általános képletű vegyületet. A (XXI) és (XXIV) általános képletű reagenseket ismert módon állítjuk elő.

További (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő a szakterületen ismert transzformációs reakciókkal.

A fentiek szerint előállított (I) általános képletű vegyületek sztereokémiáját ismert spektroszkópiás módszerekkel határozhatjuk meg. Az (I) általános képletű vegyületek exo diasztereomerjeinek elválasztását az exo/endo keverék-



től ismert módon végezzük, így például kristályosítással vagy kromatográfiás módszerrel.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit ismert módon állítjuk elő úgy, hogy a megfelelő szabad bázist vagy savat tartalmazó oldatot vagy szuszpenziót 1 kémiai ekvivalens mennyiségű gyógyszerészetileg elfogadható savval vagy bázissal kezeljük. A kapott sók elválasztására a szokásos betöményítést vagy kristályosítást alkalmazzuk. Az alkalmas savak közül említjük a következőket: ecetsav, tejsav, borostyánkősav, maleinsav, borkősav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, benzoesav, cinnaminsav, 10 fumársav, kénsav, foszforsav, sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid, szulfaminsav, szulfonsavak, így metánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, valamint ezekkel rokon savak. A bázisok közül említjük a nátriumot, káliumot és kalciumot.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk önmagukban vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal kombinációban egyszeri vagy többszöri dózisok formájában. Az alkalmas gyógyszerészeti hordozók közé tartoznak az inert, szilárd hígítóanyagok vagy töltőanyagok, steril vizes oldatok és különböző szerves oldószerek. Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítményeket könnyen adagolhatjuk különböző dózisok formájában, ilyenek a tabletták, porok, nyelv alatti 20 tabletták, szirupok, injekciózható oldatok, stb. Ezek a gyógyszerkészítmények kívánt esetben tartalmazhatnak további alkotókat is, ilyenek a különböző ízanyagok, kötőanyagok, excipiensek, stb. Így például az orális adagolású tabletták különböző excipienseket tartalmaznak, ilyenek a nátrium-citrát, kalciumkarbonát és kalcium-foszfát, ezeket együtt alkalmazhatjuk különböző 25 dezintegránsokkal, ilyenek a keményítő, metil-cellulóz, alginsav, bizonyos komplex szilikátok, valamint kötőanyagokat is alkalmazhatunk, ilyenek a poli(vinil-pirrolidon), szacharóz, zselatin és akácmézga. Alkalmazhatunk továbbá csúsztatóanyagokat, ilyenek a magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és talkum. Ezeket a tablettázásnál alkalmazzuk. Hasonló típusú szilárd összetételeket alkalmazhatunk töltőanyagként a lágy és zselatin kapszuláknál is. Az előnyös anyagok közé tartozik ezeknél a laktóz vagy tejcukor és a nagy molekulatömegű polietilén-glikolok. Ha vizes szuszpenziókat vagy elixíreket alkal-



mazunk orális adagolásra, itt a hatóanyagot különböző ízesítő- és édesítőszerrel, továbbá színezőanyagokkal és festékekkel, továbbá kívánt esetben emulgeáló vagy szuszpendálószerrel kombináljuk, hígítóként vizet, etanolt, propilénlikolt, glicerint vagy ezek kombinációit alkalmazzuk.

5 Parenterális adagoláshoz a találmány szerinti vegyületeket vagy azok gyógyszerészetileg elfogadható sóit tartalmazó oldatokat alkalmazzuk, erre a célra szezám- vagy földimogyoróolajat, vizes propilénlikolt vagy steril, vizes oldatot alkalmazzuk. Az ilyen vizes oldatokat kívánt esetben pufferoljuk és a folyékony hígítót ezután izotoniássá tesszük megfelelő sóoldattal vagy glükózzal. Ezek az adott vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris, szubkután és intraperitoneális adagolásra. A steril, vizes közegek könnyen előállíthatók a szakember számára ismert módon.

15 Az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóit adagolhatjuk orálisan, transzdermálisan, azaz például tapaszt segítségével, parenterálisan, például intravénásan, rektálisan, topikálisan vagy inhalálással. Általában az ismertetett betegségek vagy állapotok kezelésénél az (I) általános képletű vegyület napi dózisa például 0,01 mg/kg - 100 mg/kg, előnyösen 0,1 mg/kg - 10 mg/kg. Például a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható sója dózisa felnőtt humán, átlagos tömegű (kb. 70 kg) beteg kezelésénél 0,5 mg és 10 g, előnyösen 10 mg és 1 g közötti mennyiség naponta egy vagy osztott dózisok formájában. Az említett dózis intervallumoktól el lehet térni a kezelőorvos javaslatára, függően a beteg, tömegétől, korától, a kezelni kívánt betegségtől, annak komolyságától és az adott adagolási módtól.

25 Az (I) általános képletű vegyületekről azt találtuk, hogy az opioid kötési vizsgálatoknál szelektív aktivitást mutatnak a mu, kappa és delta opioid receptorokhoz. A mu, kappa és delta opioid receptorok kötésének vizsgálatához a következő vizsgálati eljárást alkalmazzuk.

30 A delta opioid receptorokhoz való affinitást vizsgálhatjuk delta opioid receptor ligandum [³H]-naltrindol NG108-15 neuroblasztoma-glioma sejtekhez való kötésével a Law és munkatársai által ismertetett módosított módszerrel (Law, P.Y., Koehler, J.E. és Lori, H.H., "Comparison of Opiate Inhibition of Adenilate Cyclase Activity in Neuroblastoma N18TG2 and Neuroblastoma X



Glioma NG108-15 Hybrid Cell Lines", Molecular Pharmacology, 21: 483-491 (1982)). A Law és munkatársai által leírtak teljes terjedelmükben referenciaként szolgálnak. A kappa opioid receptorhoz való affinitást [^3H]-bremazocin kappa receptorokhoz való kötésével vizsgáljuk Robson és munkatársai módszere szerint (Robson, L. E., és mtársai, "Opioid Binding Sites of the Kappa-type in Guinea-pig Cerebellum", Neuroscience (Oxford). 12(2): 621-627 (1984)). A Robson és munkatársai leírás teljes egészében referenciaként szolgál. A mu opioid receptorokhoz való affinitás vizsgálatához a mu receptor ligandum [^3H]-DAMGO (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, Mass.; specific activity 55Ci/mmól, 1,5nM) kötési affinitást vizsgáljuk patkány előagy szövethöz. Röviden, a kötési vizsgálatnál nyers patkány előagy szövet membrán készítményt adagolunk 96-lyukú polipropilén lemezekbe, amelyek a [^3H]-DAMGO radioligandumot és a vizsgálandó vegyületet tartalmazzák, 90 percig 25°C-on inkubáljuk, majd a tesztet befejezzük úgy, hogy az anyagot gyorsan 5 mM Trisz HCl pH 7,4 pufferral Wallac Filtermat B szűrőn átszűrjük és Betaplate berendezéssel (Wallac) számláljuk.

A kapott adatokat IC_{50} analízis alkalmazásával analizáljuk Graphpad Prism szoftver felhasználásával, e szerint a K_i értékeket a következő összefüggés alapján számoljuk:

$$\text{K}_i = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{}^3\text{H ligandum}] / \text{K}_D)$$

ahol IC_{50} jelenti azt a koncentrációt, amelynél a ^3H ligandum 50%-át helyettesíti a vizsgálandó vegyület és K_D jelentése disszociációs konstans értéke a ^3H ligandumra a receptor oldanál.

Biológiai aktivitás

Meghatároztuk a 7., 8. és 9. példák szerinti (I) általános képletnek megfelelő vegyületek K_i értékét mu opioid receptor kötési vizsgálatban agyszövethez a fentiek szerint. A vegyületek K_i értéke kb. 200 nM vagy ennél kevesebb a mu receptor esetén.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai előnye, hogy azokat a p450 izozim CYP2D6 nem metabolizálja. Mivel a humán populációban igen változó a CYP2D6 jelenléte, előnyös, ha a hatóanyag nem metabolizálódik a CYP2D6 enzimmel, mivel a humán populációban felhasználásra kerülő hatásos dózis független a CYP2D6 különbségektől.



Az, hogy egy vegyületet metabolizálja a CYP2D6 vagy nem, például a PanVera Corporation (Madison, Wisconsin) cégtől beszerezett CYP2D6 felhasználásával határozhatjuk meg. Azon vegyületek azonosítását, hogy azok szubsztrátumként szolgálnak a CYP2D-hez vagy nem, például a következő vizsgálatot határozhatjuk meg.

A vegyületeket humán rekombináns CYP2D6 Baculosomes™-el inkubáljuk (PanVera Corporation; Madison, Wisconsin). Közelebbről, 1 µM vegyületet, 2,8 pmól/ml rCYP2D6 anyagot, 100 mM foszfát puffert (pH=7,4) és 1,67 mg/ml NADPH-t (Sigma Aldrich #201-210) inkubálunk 37°C-on. Ezután 50 µl alikvot mintát veszünk ki a 0., 5., 10., 20. és 30. percekben, majd a reakciót jéghideg nátrium-karbonát puffer adagolásával (50 µl, 20 mM pH=10,5, belső standarddal) leállítjuk. A kapott oldatot extraháljuk (10-szeres térfogatú terc-butil-metil-észter), majd a mintákat LC/MS vizsgálatot analízáljuk. Az alap vegyület veszteséget monitorizáljuk és számoljuk az elhasznált vegyület felezési idejét WinNonlin alkalmazásával.

A következő példákban a találmányt mutatjuk be közelebbről a korlátozás szándéka nélkül, az oltalmi kört az igénypontok határozzák meg.

Példák

1. Eljárás

1-(3,5-Difluor-fenil)-propilidén-hidrazin

5,00 g (29,40 mmól) 1-(3,5-difluor-fenil)-propán-1-on-t feloldunk 5,0 ml CH₃OH-ban és keverés közben 42,00 ml (29,40 mmól) 35%-os vizes hidrazon oldathoz adagoljuk. A kapott keveréket 75°C-on 1 órán át melegítjük, majd környezeti hőmérsékletre lehűtjük, azonos mennyiségű CH₂Cl₂-t és H₂O-t tartalmazó keverékbe öntjük, a szerves fázist elválasztjuk és telített NaCl oldattal mossuk. A szerves fázist ezután MgSO₄-en szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 8:1 arányú hidrazon izomerek keverékét nyerjük (5,53 g, > 95%) sárga olaj formájában.

(Fő izomer) 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,11-7,16 (m, 2H), 6,65-6,71 (m, 1H), 5,52 (br s, 2H), 2,53 (q, J=7,88, 2H), 1,18 (t, J=7,05, 3H)

A fenti eljárás szerint állítjuk elő a következő vegyületeket is.

1-(3-Bróm-5-fluor-fenil)-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,54-7,55 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,54 (q, $J=7,88$, 2H), 1,12 (t, 3H)

1-(3-Metoxi-fenil)-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,15-7,24 (m, 3H), 6,80-6,83 (m, 1H), 5,41 (br s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (q, $J=7,88$, 2H), 1,12 (t, 3H)

1-(3-Nitro-fenil)-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 3,52 (q, 2H), 1,17 (t, 3H)

1-(3-Bróm-fenil)-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,77 (s, 1H), 7,45-7,66 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,45 (brs, 2H), 2,51 (q, 2H), 1,10 (t, 3H); MS ($M+1$) 227,1

1-(3,5-Dibróm-fenil)-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,52 (brs, 2H), 2,53 (q, 2H), 1,12 (t, 3H)

1-(3-Bróm-fenil)-butilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 5,47 (brs, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H), 0,91-0,94 (m, 3H)

1-(3-Bróm-fenil)-2-metil-propilidén-hidrazin

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,07-7,09 (m, 1H), 4,92 (brs, 2H), 2,61-2,68 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS ($M+1$) 241,1

2. eljárás

exo-3-Benzil-6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion

5,40 g (29,40 mmól) 1-(3,5-difluor-fenil)-propilidén-hidrazint (előállítás az 1. eljárás szerint) feloldunk 60,0 ml dioxánban és szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk MnO_2 -t. A kapott keveréket 45 percig keverjük, a kapott fekete szuszpenziót celiten szűrjük, majd 20,0 ml dioxánnal átmoszuk. A kapott mélyvörös színű oldatot ezután 20 percig 1-benzil-pirrol-2,5-dionnal kezeljük, majd a keveréket szobahőmérsékleten 1,75 órán át keverjük. Ezután 100°C-on 21 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, csökkentett



nyomáson betöményítjük, a kapott világossárga olajat meleg CH₃OH-val kezeljük és a kapott fehér, szilárd anyagot szűrjük. A szilárd anyagot CH₃OH-ból átkristályosítjuk, így 6,46 g (64%) kívánt terméket nyerünk fehér, szilárd anyag formájában.

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,37-7,40 (m, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 6,77-6,82 (m, 2H), 6,67-6,72 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,39 (q, J=7,47, 2H), 0,67 (t, J=7,47 3H)

A fentiek szerint állítjuk elő a következő vegyületeket.

10 **exo-3-Benzil-6-(3-bróm-5-fluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,37-7,40 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,39 (q, J=7,47, 2H), 0,67 (t, J=7,47, 3H)

15 **exo-3-Benzil-6-etil-6-(3-metoxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,38-7,41 (m, 2H), 7,17-7,30 (m, 4H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,41 (q, J=7,47, 2H), 0,67 (t, J=7,47)

20 **exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,36-7,43 (m, 4H), 7,15-7,30 (m, 5H), 4,58 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,40 (q, J=7,47, 2H), 0,66 (t, J=7,47, 3H)

exo-3-Benzil-6-etil-6-(3-nitro-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion

25 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8,18-8,21 (m, 2H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,38-7,41 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,46 (q, 2H), 0,67 (t, 3H)

exo-3-Benzil-6-(3,5-dibróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,55 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 7H), 4,58 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,37 (q, 2H), 0,66 (t, J=7,47, 3H)

30 **exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion**



400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,46-7,47 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 5H), 4,57 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,29-1,33 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 0,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,37-7,40 (m, 4H), 7,21-7,30 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,18-1,25 (m, 1H), 0,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS ($M+1$) 400,0

3. eljárás

exo-6-(3-Amino-fenil)-3-benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-dion

15,2 g (43,4 mmól) exo-3-Benzil-6-etil-6-(3-nitro-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-diont (előállítás a 2. eljárás szerint) feloldunk 150 ml etil-acetátban és 30 psi nyomáson 750 mg 10% Pd/C katalizátor jelenlétében 6 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A kapott keveréket ezután celiten szűrjük, betöményítjük, így 14 g kívánt terméket nyerünk.

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,38-7,40 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,14 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,58-6,61 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,36-1,42 (m, 2H), 0,65-0,71 (m, 3H); MS ($M+1$) 362,2

exo-N-[3-(3-Benzil-6-etil-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-metánszulfonamid

25 g (78,1 mmól) előzőek szerint előállított exo-6-(3-amino-fenil)-3-benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán-2,4-diont feloldunk etil-acetátban, hozzáadunk 6,35 ml (82,2 mmól) metánszulfonil-kloridot és 13,1 ml (93,8 mmól) trietil-amint és az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, majd 16 órán át keverjük. A kiváló szilárd csapadékot szűrjük, a visszamaradó oldatot 1 N sósavval, majd sóoldattal és vízzel kezeljük, a szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A kapott nyers terméket Et_2O -val elkeverjük, így 30 g kívánt terméket nyerünk.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,40-7,46 (m, 2H), 7,22-7,37 (m, 5H), 7,11-7,20 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 0,65-0,71 (m, 3H); MS ($M+1$) 399,2

1. példa



**exo-N-[3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-
metánszulfonamid**

30 g (75,4 mmól) exo-N-[3-(3-benzil-6-etil-2,4-dioxo-3-azabicyclo-
[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-metánszulfonamid (előállítás a fentiek szerint) THF-ben
5 szuszpendálunk, lehűtjük -5°C-ra és hozzáadunk 6,0 g (158,3 mmól) nátrium-
bórhidridet, majd 26,8 ml (211,1 mmól) bór-trifluorid-dietil-éterátot lassú ada-
golással. A keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 2 órán át
keverjük, majd visszafolyatás közben 16 órán át melegítjük. Az anyagot ezután
lehűtjük 0°C-ra, hozzáadunk 30 g piperazint cseppenként 300 ml H₂O-ban. A
10 kapott keveréket szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, Et₂O-val hígítjuk, a
rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist Et₂O-val extraháljuk, a szerves fázisokat
egyesítjük, szárítjuk és betöményítjük. Tisztítás után 19,2 g kívánt terméket
nyerünk.

400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,28-7,33 (m, 4H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,15
15 (s, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82-
2,88 (m, 2H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 0,83 (t, 3H)

2. példa

exo-3-Benzil-6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

Egy gázzal szárított üvegedényben nitrogénatmoszférában elkeverünk
20 2,95 g (8,64 mmól) exo-3-benzil-6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo-
[3.1.0]hexán-2,4-diont (előállítás a 2. eljárás szerint) és 689 mg (18,15 mmól)
nátrium-bórhidridet 100 ml vízmentes THF-ben, majd lehűtjük -5°C-ra és hoz-
záadunk cseppenként 2,67 ml (24,19 mmól) bór-trifluorid-dietil-éterátot. A ka-
pott keveréket hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 2 órán át keverjük,
25 majd visszafolyatás közben 3 órán át melegítjük. Az anyagot ezután 0°C-ra le-
hűtjük, hozzáadunk 4,46 g (51,85 mmól) piperazint cseppenként 30 ml H₂O-
ban, majd a keveréket 18 órán keresztül visszafolyatás közben melegítjük. A
keveréket ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, ekkor vízzel hígítjuk,
kétszer etil-acetáttal extraháljuk, a szerves extraktumokat egyesítjük, kétszer
30 vízzel, majd egyszer telített NaCl oldattal mossuk és MgSO₄ felett szárítjuk. A
folyadékot ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, így 2,62 g (97%) kí-
vánt terméket nyerünk tiszta, színtelen olaj formájában.



400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,27-7,32 (m, 5H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 3,65 (br s, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,74 (s, 2H), 0,83 (t, 3H)

A 2. példában leírtak szerint a következő vegyületeket állítjuk még elő.

5 **exo-3-Benzil-6-(3-bróm-5-fluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán**

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,23-7,32 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,04 (d, $J=10,0$, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,73 (d, $J=1,6$, 2H), 0,83 (t, 3H)

10 **exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán**

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,39-7,40 (m, 1H), 7,21-7,34 (m, 6H), 7,09-7,18 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,05 (d, $J=9,54$, 2H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 0,85 (t, $J=7,47$, 3H),

exo-3-Benzil-6-(3,5-dibróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

15 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,43 (s, 1H), 7,21-7,32 (m, 7H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (d, $J=9,54$, 2H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 0,82 (t, $J=7,47$, 3H); MS ($M+1$) 436,0

exo-3-Benzil-6-etil-6-(3-metoxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

20 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,22-7,35 (m, 5H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,06 (d, $J=9,54$, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,08 (q, 2H), 1,80-1,82 (m, 2H), 0,88-0,91 (m, 3H); MS ($M+1$) 308,2

exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,38-7,39 (m, 1H), 7,07-7,33 (m, 8H), 3,65 (s, 2H), 3,05 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 2,00-2,27 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

exo-3-Benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

30 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,19-7,41 (m, 7H), 7,06-7,14 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,00 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,58-2,61 (m, 1H), 1,76-1,78 (m, 2H), 0,83 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

3. példa

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav[3-(3-benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil-amid]



3,2 g (8,98 mmól) exo-3-benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo-
[3.1.0]hexánt (előállítás a 2. példa szerint) feloldunk 25 ml vízmentes toluol-
ban és szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadunk 1,81 ml (10,8 mmól)
benzofenon-imint, 8 mg (0,013 mmól) BINAP-ot, 2,0 mg (0,009 mmól) pallá-
dium(II)acetátot és 1,2 g (12,57 mmól) nátrium-terc-butoxidot. A kapott keve-
5 réket lehűtjük -78°C-ra és vákuumban N₂ átöblítéssel oxigénmentesítjük. A ke-
veréket ezután enyhe visszafolyatás után 16 órán át keverjük, majd szobahő-
mérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 2 ml koncentrált sósavat és 30 ml vizet és
visszafolyatás közben 4 órán át melegítjük. A kapott keveréket 0°C-ra lehűtjük,
10 a pH értékét pH=12-re beállítjuk 1 N NaOH-val, majd a rétegeket szétválaszt-
juk, a vizes fázist 3x30 ml CH₂Cl₂-vel extraháljuk, a szerves fázisokat egyesít-
jük, szárítjuk, betöményítjük, így 1,87 g terméket nyerünk. A nyers anilint a
következő lépésében további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

1,0 g (3,42 mmól) fentiek szerint előállított anilint feloldunk 10 ml víz-
15 mentes piridinben és 0°C-on keverés közben hozzáadunk 814 mg (5,13 mmól)
2-metoxi-etánszulfonil-kloridot. A keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át ke-
verjük, majd hideg, telített NaHCO₃ oldatot adunk hozzá és etil-acetáttal hígít-
juk. A rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szer-
ves rétegeket egyesítjük, MgSO₄ felett szárítjuk és betöményítjük. A nyers ter-
20 méket flash kromatográfiával tisztítjuk (70% etil-acetát/hexán), így 1,1 g nyers
terméket nyerünk.

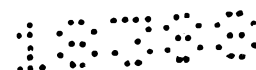
400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,23-7,30 (m, 5H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,01-
7,08 (m, 2H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,21 (t, J = 5,6
Hz, 2H), 3,19 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,73-
25 1,75 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); MS (M+1) 415,1

A 3. példa szerint állítjuk elő a következő vegyületeket is.

**exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav[3-(3-benzil-6-etil-3-aza-bicyclo-
[3.1.0]hex-6-il)-fenil-amid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,41 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 6H), 6,91-7,11
30 (m, 4H), 3,67 (bs, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,80-2,95 (brm, 4H), 1,91-1,95 (m, 2H),
1,71 (brs, 2H), 0,70 (t, 3H); MS (M+1) 437,0

**exo-N-[3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluor-fenil]-
metánszulfonamid**



400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28-7,34 (m, 5H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,73-6,76 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,00-3,04 (m, 5H), 2,76-2,80 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,72-1,74 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); MS (M+1) 389,1

exo-N-[3-(3-Benzil-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28-7,30 (m, 4H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,02 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,75-2,77 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,71-1,73 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

exo-N-[3-(3-Benzil-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,28-7,31 (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,95-2,99 (m, 5H), 2,84-2,86 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 1H), 1,75-1,77 (m, 2H), 0,82 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H)

exo-N-[3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-ciano-fenil]-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,20-7,31 (m, 8H), 3,63 (s, 2H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), 2,08 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,71-1,72 (m, 2H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 396,3

exo-Etánszulfonsav[3-(3-benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,17-7,34 (m, 6H), 6,99-7,07 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,01-3,10 (m, 4H), 2,81-2,83 (m, 2H), 2,01 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,82-1,84 (m, 2H), 1,31-1,34 (m, 3H), 0,79-0,83 (m, 3H); MS (M+1) 385,3

4. példa

exo-3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3,1,0]hex-6-il)-benzamid

5,0 g (14,0 mmól) exo-3-benzil-6-(3-bróm-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt (előállítás a 2. példa szerint) feloldunk 75 ml vízmentes DMF-ben és keverés közben szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,5 g (21 mmól) cink-cianidot és 8,1 g (7,0 mmól) tetrakisztrifenilfoszfin-palládiumot (0). A keveréket ezután lehűtjük -78°C -ra, vákuumban N_2 átöblítéssel oxigén-mentesítjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük, végül 85°C -on 3 órán át melegítjük. A keveréket ezután visszahűtjük szobahőmérsékletre, etil-acetáttal és vízzel hígít-



juk, a rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, a szerves rétegeket egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük és egy kis méretű szilikaágyon szűrjük. Az oldatot ezután betöményítjük, így 3,5 g nyers nitrilt nyerünk, ezt további tisztítás nélkül alkalmazzuk.

5 3,4 g (11,2 mmól) fentiek szerint előállított nitrilt feloldunk 90 ml DMSO-ban és keverés közben szobahőmérsékleten hozzáadunk 5,7 ml (56 mmól) 30%-os H_2O_2 -t és 216 mg (1,57 mmól) kálium-karbonátot. A kapott anyagot 3,5 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk, etil-acetáttal extraháljuk, szerves fázisokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. Így 3,17 g terméket nyerünk.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,30-7,39 (m, 5H), 7,09 (t, 1H), 6,70- 6,71 (m, 1H), 6,61-6,63 (m, 1H), 6,49-6,51 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,56 (brs, 2H), 3,04-3,10 (m, 2H), 2,82-2,87 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 1,77-1,79 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 3H)

15 A 4. példában leírtak szerint állítjuk elő a következő vegyületeket.

exo-3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluor-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,21-7,34 (m, 6H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,07 (brs, 1H), 5,90 (brs, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,76-1,78 (m, 2H), 0,82 (t, 3H); MS (M+1)

20 339,2

exo-3-(3-Benzil-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75-7,77 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 6H), 6,59 (brs, 1H), 6,54 (brs, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,06 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 2,80-2,82 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

25 2H), 1,18-1,25 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

5. példa

exo-3-(3-Benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol

2,63 g (8,55 mmól) exo-3-benzil-6-etil-6-(3-metoxi-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt (előállítás a 2. példa szerint) feloldunk 42 ml vízmentes metilénkloridban és keverés közben -78°C -on hozzáadunk 7,9 g (21,4 mmól) TBAI-t és 38,5 ml (38,5 mmól) 1 M bór-triklorid oldatot. A keveréket 0°C -ra melegítjük, 3 órán át keverjük, hozzáadunk hideg vizes NaHCO_3 oldatot, majd metilénkloriddal hígítjuk és a rétegeket szétválasztjuk. A vizes fázist metilén-

30 kloridban és keverés közben -78°C -on hozzáadunk 7,9 g (21,4 mmól) TBAI-t

és 38,5 ml (38,5 mmól) 1 M bór-triklorid oldatot. A keveréket 0°C -ra melegít-

jük, 3 órán át keverjük, hozzáadunk hideg vizes NaHCO_3 oldatot, majd meti-

lén-kloriddal hígítjuk és a rétegeket szétválasztjuk. A vizes fázist metilén-



kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A nyers terméket flash kromatográfiával tisztítjuk, így nyerjük a kívánt fenolt.

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,21-7,38 (m, 5H), 7,05 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,59-6,61 (m, 1H), 6,00 (brs, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,79-2,95 (m, 4H), 1,82-1,88 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H), 0,81-0,85 (m, 3H); MS ($M+1$) 294,5

6. példa

exo-6-(3,5-Difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

459 mg (1,465 mmól) exo-3-benzil-6-(3,5-difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt (előállítás a 2. példa szerint) és 277 mg (4,395 mmól) ammónium-formátot feloldunk 14,0 ml CH_3OH -ban és hozzáadunk keverés közben 184 mg 10% palládium/szén katalizátort. A kapott anyagot visszafolyatás közben 4 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, celiten szűrjük, CH_3OH -val mossuk. A szűrletet ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, így 343 mg olajos, fehér, szilárd anyagot nyerünk. Ezt feloldjuk CH_2Cl_2 -ben, vizes 1M NaOH-val meglúgosítjuk, majd vizes sósavval és vizes NaHCO_3 oldattal semlegesítjük. A vizes fázist háromszor CH_2Cl_2 -vel extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, MgSO_4 felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, így 105 mg (32%) kívánt terméket nyerünk tiszta, színtelen olaj formájában.

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 6,83-6,90 (m, 2H), 6,68-6,77 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 3H), 3,19 (d, $J=12,4$, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,86-1,87 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 2H), 0,78-0,85 (m, 3H)

Alternatív reakciókörülmények alkalmazásával állítjuk elő a következő vegyületeket.

exo-3-(6-Etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluor-benzamid

500 ml-es Parr edénybe bemérünk 1,40 g (4,14 mmól) exo-3-(3-benzil-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluor-benzamidot (előállítása a 7. példa szerint) és szobahőmérsékleten 60 ml metanolban feloldjuk, majd hozzáadunk 350 mg 10% Pd/C katalizátor és a kapott keveréket 50 psi H_2 nyomáson 60°C -on 18 órán át hidrogénezzük. A keveréket ezután szobahőmérsékletre le-



hűtjük, celiten szűrjük, többször metanollal átmoszuk, a kapott oldatot csökkentett nyomáson betöményítjük, így 1,3 g kívánt terméket nyerünk.

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 2,33 (brs, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H), 0,85 (t, 3H); MS ($M+1$) 249,1

A 6. példában leírtak szerint a következő vegyületeket állítjuk elő.

exo-N-[3-(6-Etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-5-fluor-fenil]-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 6,89 (s, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,05-3,08 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); MS ($M+1$) 299,1

exo-3-(6-Etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenol

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,57-6,59 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 2,00-2,02 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 0,79-0,84 (m, 3H); MS ($M+1$) 204,3

exo-N-[3-(6-Etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,29 (t, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30-2,38 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 2H), 0,86 (t, 3H)

exo-3-(6-Etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,61-7,80 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 2H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 0,79 (t, 3H); MS ($M+1$) 231,3,

exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav[3-(6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,15-3,18 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 2H), 0,72 (t, 3H); MS ($M+1$) 347,3

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav[3-(6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,02-7,21 (m, 4H), 3,79-3,84 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 5H), 3,21-3,31 (m, 4H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,62-1,78 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); MS ($M+1$) 325,1



exo-N-[3-(6-Propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl]-methanesulfonamide

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,23-7,26 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,04-2,06 (m, 2H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,21-1,26 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

exo-N-[3-(6-Isopropyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl]-ethanesulfonamide

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,20-7,24 (m, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07-2,09 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H),

exo-3-(6-Propyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamide

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,77-7,79 (m, 1H), 7,67-7,70 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,20 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,14-2,16 (m, 2H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,16-1,22 (m, 2H), 0,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H),

exo-Ethanesulfonic acid[3-(6-ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-phenyl]-amide

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,01-7,21 (m, 4H), 3,18-3,21 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 4H), 1,88-1,90 (m, 2H), 1,63 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS ($M+1$) 295,2

7. példa

Általános eljárás a (XXII) képletnek megfelelő vegyületek redukatív alkilezéssel történő előállítására

1,0 ekvivalens (XVII) általános képletnek megfelelő vegyületet feloldunk 0,2 M metilén-kloridban és keverés közben szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,0 ekvivalens (XIX) általános képletnek megfelelő aldehidet, 2,0 ekvivalens ecetsavat és 2,0 ekvivalens nátrium-triacetoxibórhidridet. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd a reakciót telített nátrium-hidrogén-karbonát adagolásával leállítjuk és az anyagot metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük, vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk, így nyerjük a kívánt tercier amint 40-95 %-os kihozattal.



A következő vegyületeket a 7. példában leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő (XVIII) általános képletű kiindulási aminből és (XIX) általános képletnek megfelelő aldehidből.

A vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit a következőképpen állítjuk elő. A (XXII) általános képletnek megfelelő vegyületeket a megfelelő oldószerben, így például metil-etil-keetonban, metilén-klorid/metanol (1:1) elegyben vagy metanolban (0,1 M) oldjuk szobahőmérsékleten és keverés közben hozzáadjuk a megfelelő savat, így citromsavat, p-toluolszulfonsavat, metánszulfonsavat vagy benzolszulfonsavat (1,0 ekvivalens) egy adagban. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 18 óráig terjedő ideig keverjük, mialatt csapadék képződik. A kapott szilárd anyagot szűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk, így nyerjük a kívánt sókat.

exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,16-7,23 (m, 2H), 6,98-7,09 (m, 3H), 2,94-2,97 (m, 4H), 2,81-2,84 (m, 2H), 2,516 (s, 2H), 1,21-1,94 (m, 16H), 0,76 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 421,2

exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid-citrát

o.p.: 85-90 °C.

exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,50-2,53 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 4H), 1,53-1,59 (m, 4H), 1,31,1,48 (m, 5H), 1,28-1,20 (m, 3H), 0,78 (t, J=7,6, 3H); MS (m+1) 421,2

exo-1-{3-[6-(3,5-Difluor-fenil)-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexanol

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,68-6,74 (m, 2H), 6,54-6,6 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 4H), 2,49-2,52 (m, 2H), 1,76-1,96 (m, 4H), 1,19-1,66 (m, 14H), 0,80 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 364,2

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propin]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,69 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,01- 3,04 (m, 2H), 2,84, 2,87 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 2H), 1,74-1,75 (m, 2H), 1,17-1,72 (m, 8H), 0,73 (t, $J=7,2$, 3H); MS ($m+1$) 371,2

5 **exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid**

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,19 (t, $J=8,0$, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,0-7,9 (m, 2H), 3,78-20 3,80 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18-3,21 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 4H), 2,53 (s, 2H), 1,73-1,83 (m, 4H), 1,19-1,62 (m, 14H), 0,79 (t, $J=7,4$, 3H); MS ($m+1$) 465,1

10 **exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid-citrát**

o.p.: 120-124 °C.

15 **exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid**

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,84-6,88 (m, 2H), 6,68-6,71 (m, 1H), 2,97,2,99 (m, 5H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,73-1,78 (m, 4H), 1,23-1,64 (m, 14H), 0,78 (t, $J=7,4$, 3H); MS ($m+1$) 439,3

20 **exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid-bezilát**

o.p.: 85-88 °C.

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,02-3,04 (m, 2H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,87-1,88 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,19-1,624 (m, 14H), 0,780 (t, $J=7,4$); MS ($m+1$) 389,2

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid-tozilát

30 o.p.: 118-123 °C.

exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,44 (s, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,90-6,92 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,21-1,76 (m, 17H), 0,64 (t, $J=7,4$); MS ($m+1$) 487,2

5 **exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid-citrát**
o.p.: 145-148 °C.

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenol

10 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,03 (t, $J=7,6$, 1H), 6,63-6,67 (m, 3H), 3,04-3,07 (m, 2H), 2,61-2,64 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,72-1,75 (m, 2H), 1,17-1,65 (m, 17H), 7,6 (t, $J=7,2$, 3H); MS ($m+1$) 344,3

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenol-citrát

15 o.p.: 147-152 °C.

exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(1-nitro-ciklohexil)-propil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

20 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 4H), 1,93 (q, $J = 7,47$ Hz, 2H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,73-1,75 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 5H), 1,31-1,48 (m, 5H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS ($M+1$) 450,3,

exo-N-(3-{3-[3-(1-Amino-ciklohexil)-propin-6-etil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,14-7,17 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 3,26-3,35 (brs, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,36-2,39 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,69 (s, 2H), 1,21-1,39 (m, 14H), 0,73-0,76 (m, 3H); MS ($M+1$) 420,3

exo-N-(1-{3-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-aza-bicyklo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexil)-acetamid

30 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,83-2,90 (m, 4H), 2,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,87 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,75-1,79 (m, 4H), 1,25-1,52 (m, 10H), 0,79 (t, $J = 7,9$ Hz, 3H); MS ($M+1$) 462,3



**exo-N-(3-{6-Etil-3-[2-(2-hidroxi-indán-2-il)-etil]-3-azabicyclo-
[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,99-7,21 (m, 8H), 2,94-3,14 (m, 8H), 2,93 (s, 3H), 2,88-2,91 (m, 2H), 1,85 (brs, 4H), 1,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 441,2

exo-3-{6-Etil-3-[2-(2-hidroxi-indán-2-il)-etil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,69-7,71 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 6,18 (brs, 1H), 5,92 (brs, 1H), 2,93-3,11 (m, 8H), 2,86-2,88 (m, 2H), 1,81-1,87 (m, 4H), 1,68 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 391,1

**exo-3-{3-[3-(1-Hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-propil-3-azabicyclo-
[3.1.0]hex-6-il}-benzamid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,69-7,70 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,24 (brs, 1H), 6,00 (brs, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,50-2,53 (m, 2H), 1,82 (s, 2H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,12-1,59 (m, 16H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 385,5

**exo-N-(3-{3-[3-(1-Hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-propil-3-azabicyclo-
[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,15-7,19 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 2,93 (s, 5H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,77-1,78 (m, 2H), 1,12-1,66 (m, 18H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 435,3

**exo-N-(3-{3-[3-(1-Ciano-ciklohexil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo-
[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 3H), 2,95-2,97 (m, 5H), 2,77-2,78 (m, 2H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 4H), 1,50-1,74 (m, 11H), 1,12-1,22 (m, 3H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 430,3

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,18 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09-7,10 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 3,79 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,18 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,08 (brs, 2H), 3,06 (brs, 2H), 2,90 (brs, 2H), 1,87 (brs, 2H), 1,15-1,67 (m, 18H), 0,84 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 479,3



exo-3-{3-[3-(1-Ciano-ciklohexil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70-7,71 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,20 (brs, 1H), 6,02 (brs, 1H), 2,98 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,50-1,72 (m, 9H), 1,09-1,22 (m, 3H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 380,3

exo-N-(3-{3-[3-(1-Ciano-ciklopentil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,19-7,21 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 3H), 2,94-2,96 (m, 5H), 2,84-2,86 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 2H), 1,53-2,08 (m, 14H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 416,1

exo-3-{3-[3-(1-Ciano-ciklopentil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70-7,71 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 6,27 (brs, 1H), 6,21 (brs, 1H), 2,97 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,91 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52-1,84 (m, 12H), 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 366,3

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{3-[3-(1-ciano-ciklopentil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,52-1,83 (m, 12H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 460,3

exo-N-(1-{3-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexil)-benzamid

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,69-7,71 (m, 2H), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,83 (s, 4H), 2,42-2,46 (m, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 4H), 1,72 (s, 2H), 1,27-1,57 (m, 10H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 524,3

exo-N-(1-{3-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-propil}-ciklohexil)-izobutiramid



400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,87 (s, 4H), 2,44 (brs, 2H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 2H), 1,83 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,71-1,76 (m, 4H), 1,16-1,55 (m, 10H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 490,4

exo-N-(3-{3-[3-(1-Hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82-2,84 (m, 2H), 2,57 (brs, 2H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,19-1,64 (m, 14H), 0,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); MS (M+1) 435,3

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav(3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,15-7,19 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 3H), 3,78 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,95-1,99 (m, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,22-1,64 (m, 14H), 0,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); MS (M+1) 479,3

exo-N-(3-{3-[3-cisz-(3-Bróm-fenil)-3-hidroxi-ciklobutilmetil]-6-etil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,63-7,64 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,00-7,07 (m, 3H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,66-2,70 (m, 4H), 2,08-2,15 (m, 3H), 1,81-1,86 (m, 4H), 0,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 519,2, 521,3

exo-N-{3-[6-Etil-3-(cisz-3-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,52-7,54 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,16-7,17 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 2H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,15-2,26 (m, 5H), 1,73-1,79 (m, 2H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 441,3

exo-3-{3-[3-cisz-(3-Bróm-fenil)-3-hidroxi-ciklobutilmetil]-6-etil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,75-7,76 (m, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H),



2,74-2,76 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,05-2,07 (m, 3H), 1,94-1,95 (m, 3H), 1,87 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,78 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 471,2

exo-3-[6-Etil-3-(cisz-3-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyklo-[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

5 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,34-7,52 (m, 4H), 7,24-7,27 (m, 1H), 3,94 (brs, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,09 (brs, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,33-2,35 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 3H), 1,78 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 391,2

exo-3-{6-Etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-aza-bicyklo-[3.1.0]hex-6-il}-benzamid

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 6,29 (brs, 1H), 6,02 (brs, 1H), 3,35 (s, 2H), 2,87 (s, 4H), 2,42-2,45 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 4H), 1,51-1,54 (m, 4H), 1,29-1,50 (m, 8H), 0,73-0,77 (m, 3H); MS (M+1) 371,3

exo-N-(3-{3-[3-(1-Hidroximetil-ciklopentil)-propil]-6-izopropil-3-aza-bicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

15 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,12-3,14 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,79-2,82 (m, 2H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,84-1,85 (m, 2H), 1,30-1,58 (m, 12H), 0,80 (d, J = 7,1 Hz, 6H); MS (M-H) 435,3

exo-1-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-ciklohexánkarbonsav-amid

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (brs, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,68 (brs, 1H), 5,75 (brs, 1H), 2,99-3,08 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 4H), 1,43-1,53 (m, 5H), 1,19-1,31 (m, 3H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 420,3

exo-N-{3-[6-Etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyklo-[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid

30 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,02-7,29 (m, 9H), 3,12-3,16 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,47-2,59 (m, 3H), 2,29-2,34 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 4H), 0,80-0,84 (m, 3H); MS(M+1) 441,3

exo-3-[6-Etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyklo-[3.1.0]hex-6-il]-benzamid



400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,73-7,74 (m, 1H), 7,56-7,58 (m, 1H), 7,14-7,41 (m, 7H), 6,20 (brs, 1 H), 5,70 (brs, 1 H), 3,29-3,35 (m, 1 H), 2,95-3,11 (m, 6H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,31-2,37 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 0,79-0,83 (m, 3H); MS (M+1) 391,3

5 **exo-N-{3-[3-(cisz-1-Hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-6-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid**

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,14-7,28 (m, 6H), 7,01-7,09 (m, 3H), 3,23 (brs, 2H), 3,05-3,07 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,02-2,16 (m, 1H), 1,90 (s, 2H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H);

10 MS (M+1) 455,3

exo-2-{2-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il-etil]-indán-2-karbonsav-terc-butil-észter

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02-7,19 (m, 6H), 7,00-7,01 (m, 2H), 3,38 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 6H), 2,43-2,47 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 4H), 1,72-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,76 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 525,3

exo-2-{2-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-etil}-indán-2-karbonsav

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,99-7,13 (m, 7H), 6,85-6,87 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 2,98-3,03 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 5H), 2,72 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 2,02-2,04 (m, 2H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,52-1,54 (m, 2H), 0,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 469,3

exo-2-{2-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-il]-etil}-indán-2-karbonsav-amid

25 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,07-7,23 (m, 7H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,51 (brs, 1H), 5,78 (brs, 1H), 3,40 (d, $J = 16,2$ Hz, 2H), 2,90-2,99 (m, 9H), 2,63-2,66 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 4H), 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS (M+1) 468,3

exo-N-(3-{6-Etil-3-[2-(2-hidroximetil-indán-2-il)-etil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid

30 400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 6H), 6,97-6,99 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,31-3,34 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 16,2$



Hz, 2H), 2,71-2,77 (m, 4H), 2,66 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 1,87-1,89 (m, 2H), 1,80-1,83 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 455,3

exo-N-(3-{6-Etil-3-[3-(2-nitro-indán-2-il)-propil]-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,14-7,23 (m, 5H), 6,99-7,08 (m, 3H), 3,87 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 2,93-2,96 (m, 5H), 2,72-2,74 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 1,87 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72-1,73 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 484,4

exo-3-{6-Etil-3-[3-(2-nitro-indán-2-il)-propin-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70-7,72 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 6,13 (brs, 1H), 5,93 (brs, 1H), 3,87 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 2,72-2,74 (m, 2H), 2,43-2,46 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 1,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 434,4

exo-N-(3-{3-[3-(2-Amino-indán-2-il)-propil]-6-etil-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid

20 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,18-7,29 (m, 6H), 7,05-7,10 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,22 (ABq, ΔAB=42,8 Hz, J = 17,0 Hz, 4H), 2,93-3,08 (m, 7H), 2,15 (s, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 454,4

exo-3-{3-[3-(2-Amino-indán-2-il)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 4H), 6,51 (brs, 1H), 6,28 (brs, 1H), 2,79-2,99 (m, 10H), 2,47 (brs, 2H), 1,56-1,85 (m, 8H), 0,70-0,73 (m, 3H); MS (M+1) 404,4

exo-3-{3-[3-(2-Acetilamino-indán-2-il)-propin-6-etil-3-azabicyclo-[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

30 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 4H), 6,25 (brs, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,85 (brs, 1H), 3,30 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,86-2,91



(m, 4H), 2,46-2,50 (m, 2H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 4H), 1,44-1,49 (m, 2H), 0,74 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 446,4

**exo-N-(2-{3-[6-Etil-6-(3-metánszulfonilamino-fenil)-3-azabicyklo-
[3.1.0]hex-3-il}-propil]-indán-2-il)-acetamid**

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,07-7,19 (m, 7H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,30 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 7H), 2,53-2,57 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,74-1,86 (m, 4H), 1,52-1,54 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 496,4

10 **exo-Etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,15-7,19 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,96-6,98 (m, 1H), 3,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,84 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,51-2,52 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,72 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,43-1,64 (m, 9H), 1,29-1,42 (m, 8H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 435,4

8. példa

Általános eljárás (XXIII) általános képletű vegyületek előállítására

A (XVIII) általános képletnek megfelelő vegyületet feloldunk 0,1 M etanolban szobahőmérsékleten és hozzáadunk 3 ekvivalens trietil-amint és a megfelelő (XXI) általános képletű vegyületet (1,2 ekvivalens). A kapott keveréket 80°C-on 1-5 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük és a kapott anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk, így nyerjük a kívánt tercier amint 50-90%-os kihozattal.

25 A következő vegyületeket a 8. példában leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő (XVIII) általános képletű kiindulási aminből és (XXI) általános képletű reagensből kiindulva.

30 A vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit a következőképpen állítjuk elő. A (XXIII) általános képletű vegyületet (előállítása a 8. példa szerint, 1 ekvivalens) feloldjuk a megfelelő oldószerben, így például metil-etil-etonban, metilén-klorid/metanol (1:1) elegyben vagy metanolban (0,1 M) szobahőmérsékleten és keverés közben hozzáadjuk a megfelelő savat, így citromsavat, p-toluolszulfonsavat, metánszulfonsavat vagy benzolszulfonsavat (1,0 ekvivalens) egy adagban. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 18 óráig terjedő



ideig keverjük, mialatt csapadék képződik. A kapott szilárd anyagot szűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk, így nyerjük a kívánt sókat.

exo-3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-benzamid

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,52-7,53 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 5H), 6,18-6,25 (m, 2H), 3,22-3,2 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 2,95-3,00 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,86-1,95 (m, 4H), 0,82-0,83 (m, 3H)

exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10-7,25 (m, 7H), 6,99-7,05 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 7H), 2,81 (s, 2H), 1,83-1,90 (m, 4H), 0,830 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 427,1

exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid-mezilát

15 o.p.: 210-230 °C.

exo-3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

20 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,0-7,09 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,05-3,10 (m, 2H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 0,79 (t, J=7,4, 3H)

exo-3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid-citrát

o.p.: 120-124 °C.

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,10-7,27 (m, 6H), 7,00-7,07 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,23 (m, 4H), 3,01-3,0 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 4H), 2,800 (s, 2H), 1,80-1,89 (m, 4H), 0,82-0,89 (m, 3H); MS (m+1) 471,2

exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-6-il]-5-fluor-fenil}-metánszulfonamid

30 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,19-7,20 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,73-6,80 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,94-



3,02 (m &H), 2,81 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 0,84 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 445,3

exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05-7,23 (m, 7H), 6,95, 6,97 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,73-1,82 (m, 4H), 0,670,72 (m, 3H); MS (m+1) 493,1

exo-2-[6-Etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indán-2-ol

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,07-7,21 (m, 5H), 6,76-6,80 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 6,61-6,64 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 5H), 3,03-3,10 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 1,78-1,86 (m, 4H), 0,853 (m, 3H); MS (m+1) 496,3

(+/-)-exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid

15 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,20-7,24 (m, 2H), 6,96-7,09 (m, 6H), 3,13-3,18 (m, 3H), 2,99-3,06 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 5H), 1,82-1,94 (m, 5H), 1,69-1,73 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,5Hz, 3H); MS(M+1) 441,3

(+/-)-exo-2-Metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

20 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,05-7,21 (m, 8H), 3,78-3,81 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,98-3,21 (m, 8H), 2,77-2,79 (m, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 1,83-1,86 (m, 6H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 485,3

(+/-)-exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

25 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,02-7,12 (m, 7H), 6,94-6,96 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,98-3,16 (m, 5H), 2,72-2,83 (m, 3H), 2,65 (brs, 2H), 1,67-1,86 (m, 8H), 0,69 (t, J = 7,5, 3H); MS (M+1) 507,3

(+/-)-exo-3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

30 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 4H), 6,13 (brs, 1H), 5,89 (brs, 1H),



2,98-3,22 (m, 6H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,61 -2,69 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 6H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 391,3

exo-N-{3-Ciano-5-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánsulfonamid

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,25-7,32 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 5H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,92-2,97 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,89 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81-1,84 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 452,3

10 **(+)-exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánsulfonamid**

MS (M+1) 441,3; [α]_D +3,91° (c 1,04, MeOH)

(-)-exo-N-{3-[6-Etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánsulfonamid

MS (M+1) 441,3; [α]_D -5,04° (c 1,07, MeOH)

15 **(+/-)-exo-N-(3-(6-Etil-3-[2-hidroxi-3-(2-hidroxi-indán-2-il)-propin-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil)-metánsulfonamid**

400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,08-7,22 (m, 6H), 7,01-7,03 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 5H), 2,96-2,98 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 6H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 471,2

20 **exo-3-[3-(2-Hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid**

400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7,78-7,79 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,09-7,17 (m, 4H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,12 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,99-3,02 (m, 2H), 2,89 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 391,3

exo-N-{3-[3-(2-Hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánsulfonamid

30 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,00-7,24 (m, 8H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,03-3,14 (m, 2H), 2,98 (s, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 1,79-1,83 (m, 4H), 1,19-1,26 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 441,2



exo-2-Metoxi-etánszulfonsav{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,00-7,22 (m, 8H), 3,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,19-3,22 (m, 4H), 3,02-3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 1,80-1,84 (s, 4H), 1,21-1,27 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); MS ($M+1$) 485,3

exo-N-{3-[3-(2-Hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,01-7,22 (m, 8H), 3,13-3,20 (m, 4H), 2,93-2,99 (m, 7H), 2,85 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 1H), 1,89 (s, 2H), 0,84 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H); MS ($M+1$) 441,2

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,03-7,21 (m, 8H), 3,80 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,13-3,38 (m, 6H), 2,99 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,90 (s, 2H), 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); MS ($M+1$) 485,3

exo-Etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyklo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,04-7,28 (m, 8H), 4,16-4,21 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,02-3,20 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 1,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,5$, 3H); MS ($M+1$) 441,6

9. példa

Másik eljárás a (XXIII) általános képletű vegyületek előállítására

1 ekvivalens (XVIII) általános képletű vegyületet feloldunk 0,1 M THF-ben szobahőmérsékleten, hozzáadunk 5 ekvivalens Et_3N -t, 5 ekvivalens piridint és 2 ekvivalens megfelelően szubsztituált (XXIV) általános képletű savkloridot. A kapott anyagot 24 óráig terjedő ideig keverjük, majd telített NaHCO_3 -mat adagolunk és metilén-kloriddal hígítjuk. A rétegeket szétválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes MgSO_4 felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott terméket további tisztítás nélkül alkalmazzuk a következő lépésnél.

1 ekvivalens fentiek szerint előállított amid vegyületet feloldunk 0,2 M THF-ben szobahőmérsékleten és hozzáadunk 4 ekvivalens lítium-alumínium-hidridet, majd a kapott keveréket 70°C -on 5 óráig terjedő ideig melegítjük,



majd szobahőmérsékletre lehűtjük. A reakciót ezután óvatosan $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ /Celite 1:1 arányú keverékének adagolásával leállítjuk, majd a kapott zagyot szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. Az anyagot ezután THF-el hígítjuk, celiten szűrjük, a szűrőlepenyt többször $9/1=\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ eleggyel
5 átmoszuk, a kapott oldatot betöményítjük, a visszamaradó anyagot flash kromatográfiával tisztítjuk, így nyerjük a kívánt (XXIII) képletű tercier amint 40-80%-os kihozattal.

A következő vegyületeket állítjuk még elő a 9. példában leírtak szerint a megfelelő (XVIII) képletű aminből és (XXIV) általános képletnek megfelelő
10 savkloridból.

A vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit az alábbiak szerint állítjuk elő. 1 ekvivalens (XXIII) általános képletű vegyületet (előállítás a 9. példa szerint) feloldjuk a megfelelő oldószerben, így metil-etil-ketonban, metilénklorid/metanol (1:1) elegyben vagy 0,1 M metanolban szobahőmérsékleten,
15 hozzáadjuk a megfelelő savat, így citromsavat, p-toluolszulfonsavat, metánszulfonsavat vagy benzolszulfonsavat (1,0 ekvivalens) egy adagban és a kapott anyagot szobahőmérsékleten 18 óráig terjedő ideig keverjük, mialatt csapadék képződik. A kapott szilárd anyagot szűrjük, csökkentett nyomáson szárítjuk, így nyerjük a kívánt sókat.

exo-2-Metoxi-etánszulfonsav[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid

400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,11-7,22 (m, 7H), 7,01-7,10 (m, 1H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,19-3,22 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 4H), 2,50-2,79 (m, 7H), 1,97-2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 0,840 (t, $J=7,4,3\text{H}$); MS ($m+1$) 455,1

exo-3-(6-Etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-benzamid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,77-7,78 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,03-7,06 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 4H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,83-1,84 (m, 2H), 0,80-0,87 (m, 3H); MS ($m+1$) 361,2

exo-1-Metil-1H-imidazol-4-szulfonsav[3-(6-etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il)-fenil]-amid

400 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,65 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,03-7,15 (m, 5H), 6,97-6,80 (m, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,95-3,18 (m, 4H),



2,82-2,84 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 3H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,70-1,71 (m, 2H), 0,72 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 477,1

exo-3-(6-Etil-3-indán-2-ilmetil-3-azabícló[3.1.0]hex-6-il)-fenol

5 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,16-7,20 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 3H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,72-6,72 (m, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 4H), 2,59-2,75 (m, 3H), 2,51-2,58 (m, 2H), 1,91-2,03 (m, 2H), 1,75-1,79 (m, 2H), 0,83 (t, J=7,4, 3H); MS (m+1) 334,2

exo-3-[6-Etil-3-(2-indán-2-il-etil)-3-azabícló[3.1.0]hex-6-il]-benzamid

10 400 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,08-7,16 (m, 4H), 6,14 (brs, 1H), 5,79 (brs, 1H), 3,02-3,05 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 4H), 2,42-2,48 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS (M+1) 375,2



Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletnek megfelelő vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói - a képletben

- 5 X jelentése H, halogénatom, -OH, -CN, 1-4 szénatomos alkil-, amely 1-3-szorosan halogénatommal szubsztituált vagy -O(1-4 szénatomos alkil)-, ahol az -O(1-4 szénatomos alkil)csoport 1-4 szénatomos alkilcsoportja adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituálva van,
- 10 Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H, vagy -NHS(=O)₂R¹¹, vagy
- 15 Q jelentése lehet még a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú heterociklusos alkilcsoport, amikoris egy biciklusos kondenzált gyűrű rendszer alakul ki a hozzá kapcsolódó fenilcsoporttal, ahol az említett heterociklusos alkilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és ahol az említett cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz;
- 20 R¹ és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz; és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-
- 25 -csoporttal kondenzálva van;
- amely az R¹ és R² csoportok által kialakított 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 tagú heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3 R¹² csoporttal szubsztituálva lehet és amely adott esetben kondenzált aril- vagy heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben 1-6-szorosan R¹² csoporttal
- 30 szubsztituálva lehet, ahol az R¹² csoport jelentése R¹³, R¹⁶, 1-4 szénatomos alkil-, amely egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, -OR¹³, -NO₂, -CN, 3-6 szénatomos cikloalkil-, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴,



$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$,
 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ vagy $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$;

R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz;

5 R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{16}$,
 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ vagy $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{16}$;

R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy metilcsoport;

R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} jelentése H;

10 R^{11} jelentése 1-4 szénatomos alkil-, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-\text{O}-(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $4-(1\text{-metilimidazol})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-\text{NH}_2$, $-(1-4$
 $\text{szénatomos alkilén})-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkilén})-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport;

R^{13} , R^{14} és R^{15} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, R^{16} , 1-4
 15 szénatomos alkil-, halogénatom-, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{O}(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})(1-4$
 20 szénatomos alkil)-, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ vagy $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4$
 $\text{szénatomos alkil})$ -csoport, vagy az $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ csoportban lévő R^{13} és R^{14}
 adott esetben egymáshoz kapcsolódva egy 4-6-tagú heterociklusos alkil-
 vagy heteroarilcsoportot alkothat, amely heteroaril-csoport adott esetben
 1-3 további heteroatomot tartalmaz az N, S, O és $-\text{C}(=\text{O})$ csoportok közül;

R^{16} és R^{17} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 6-14 szénatomos
 25 aril- vagy 5-14 heteroarilcsoport, amely heteroarilcsoport 1-3
 heterocsoportot tartalmaz az O, S, $-\text{C}(=\text{O})$ vagy N atomok közül és amely
 aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely követke-
 ző csoporttal szubsztituálva lehet: 1-4 szénatomos alkil-, amely adott eset-
 30 ben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{N}(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-\text{O}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{S}(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(1-4 \text{ szénato-}$



mos alkil)-, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂ vagy -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil); és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó (II) általános képletű

5 vegyületek valamint gyógyszerészetileg elfogadható sói - a képletben

X jelentése H, halogénatom, -OH, -CN, 1-4 szénatomos alkil-, amely 1-3-szorosan halogénatommal szubsztituált vagy -O(1-4 szénatomos alkil)-, ahol az -O(1-4 szénatomos alkil)csoport 1-4 szénatomos alkilcsoportja adott esetben 1-3 halogénatommal szubsztituálva van,

10 Q jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szénatomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -NHS(=O)₂H, vagy -NHS(=O)₂R¹¹, vagy

15 Q jelentése lehet még a hozzá kapcsolódó szénatommal együtt egy a 5- vagy 6-tagú heterociklusos alkilcsoport, amikor is egy biciklusos kondenzált gyűrű rendszer alakul ki a hozzá kapcsolódó fenilcsoporttal, ahol az említett heterociklusos alkilcsoport 1-3 heterocsoportot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és ahol az említett cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz;

20 R¹ és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt egy 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, -C(=O) és N csoportok közül és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz; és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben a 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-

25 -csoportoz van kondenzálva; amely az R¹ és R² csoportok által kialakított 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy 4-7 tagú heterociklusos gyűrű adott esetben 1-3 R¹² csoporttal szubsztituálva lehet és amely adott esetben kondenzált aril- vagy 30 heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben 1-6-szorosan R¹² csoporttal szubsztituálva lehet, ahol az R¹² csoport jelentése R¹³, R¹⁶, 1-4 szénatomos alkil-, amely egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, -OR¹³, -NO₂, -CN, 3-6 szénatomos cikloalkil-, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(=O)R¹⁴,



$-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$,
 $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ vagy $-S(=O)_2R^{13}$;

R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz;

5 R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, $-OH$, $-CN$, NO^2 , $-OR^{16}$, $-NH_2$, $-NHR^{16}$,
 $-NR^{16}R^{17}$ vagy $-NHC(=O)R^{16}$;

R^5 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy metilcsoport;

R^6 , R^7 , R^9 és R^{10} jelentése H;

10 R^{11} jelentése 1-4 szénatomos alkil, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-O-(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $4-(1\text{-metilimidazol})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos alkilén})-NH_2$, $-(1-4$
 $\text{szénatomos alkilén})-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkilén})-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})\text{-csoport}$;

R^{13} , R^{14} és R^{15} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül H, R^{16} , 1-4
 15 szénatomos alkil-, halogénatom-, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(1-4 \text{ szénatomos}$
 $\text{alkil})-$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NHC(=O)(1-4$
 20 szénatomos alkil)-, $-C(=O)NH_2$ vagy $-C(=O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4$
 $\text{szénatomos alkil})\text{-csoport}$, vagy $-NR^{13}R^{14}$ csoportban az R^{13} és R^{14} adott
 esetben egymáshoz kapcsolódva egy 4-6-tagú heterociklusos alkil- vagy
 heteroarilcsoportot alkothat, amely heteroaril-csoport adott esetben 1-3 to-
 vábbi heteroatomot tartalmaz az N, S, O és $-C(=O)$ csoportok közül;

R^{16} és R^{17} mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 6-14 szénatomos
 25 aril- vagy 5-14 heteroarilcsoport, amely heteroarilcsoport 1-3
 heterocsoportot tartalmaz az O, S, $-C(=O)$ vagy N atomok közül és amely
 aril- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely követke-
 ző csoporttal szubsztituálva lehet: 1-4 szénatomos alkil-, amely adott eset-
 ben egy vagy két telítetlen kötést tartalmaz, halogénatom, $-OH$, $-SH$,
 30 $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénato-}$
 $\text{mos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$,
 $-NO_2$, $-C(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(1-4 \text{ szénato-}$



mos alkil)-, -NHC(=O)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂ vagy
-C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil); és

n értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R³ jelentése
5 metil-, etil-, izopropil- vagy egyenes láncú propilcsoport.

4. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében R⁴
jelentése -CN, -NO₂, -OH, -OCH₃, -CH₂OH, -NH₂ vagy -NHC(=O)CH₃ csoport.

5. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében Q
jelentése F, -OH, -C(=O)NH₂, -NHS(=O)₂CH₃, -NHS(=O)₂CH₂CH₃,
10 -NHS(=O)₂CH₂CH₂CH₃, -NHS(=O)₂CH(CH₃)(CH₃), -NHS(=O)₂CH₂CH₂OCH₃
vagy -NHS(=O)₂(4-(1-metilimidazol))-csoport.

6. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében X
jelentése H, F, -OH, -C(=O)NH₂ vagy -CN csoport.

7. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében Q
15 jelentése halogénatom, -OH, -O(1-4 szénatomos alkil)-, -NH₂, -NH(1-4 szén-
atomos alkil)-, -N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)NH₂,
-C(=O)NH(1-4 szénatomos alkil)-, -C(=O)N(1-4 szénatomos alkil)(1-4 szén-
atomos alkil)-, -NHS(=O)₂H, vagy -NHS(=O)₂R¹¹ csoport.

8. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹
20 és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt ciklopropil-,
ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport, amelyek mindegyike adott
esetben egy vagy két R¹² csoporttal szubsztituált.

9. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹
és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt ciklopentil- vagy
25 ciklohexilcsoport, amely ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport benzolgyűrűvel
kondenzált, ahol a ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport és/vagy a benzolgyűrű
adott esetben egy vagy két R¹² csoporttal szubsztituált.

10. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹
és R² jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal együtt ciklobutilcsoport,
30 amely adott esetben R¹² csoporttal szubsztituált, amely R¹² csoport jelentése F,
-CN vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó valamely követke-
ző vegyület:



- exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;
- exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid-citrát;
- 5 exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroximetil-ciklopentil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;
- exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid;
- exo-N-(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-fenil)-metánszulfonamid-bezilát;
- 10 exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid;
- exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-5-fluor-benzamid-tozilát;
- 15 exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;
- exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid-mezilát;
- exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;
- 20 exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;
- exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;
- 25 exo-3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid-citrát;
- exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol;
- exo-3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-cyclohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenol-citrát;
- 30 exo-2-[6-etil-6-(3-hidroxi-fenil)-3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetil]-indán-2-ol;



exo-3-{6-etil-3-[2-(2-hidroxi-indán-2-il)-etil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;

(+/-)-exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

5 (+)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

(-)-exo-N-{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalin-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

10 exo-3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

exo-3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-benzamid;

exo-N-(3-{3-[3-(1-ciano-ciklohexil)-propil]-6-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-metánszulfonamid;

15 exo-2-metoxi-etánszulfonsav{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-propil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid;

exo-N-{3-[3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

20 exo-2-metoxi-etánszulfonsav(3-{3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-6-izopropil-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid;

exo-N-{3-[6-etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-metánszulfonamid;

exo-3-[6-etil-3-(cisz-1-hidroxi-3-fenil-ciklobutilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-benzamid;

25 exo-etánszulfonsav{3-[6-etil-3-(2-hidroxi-indán-2-ilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il]-fenil}-amid vagy

exo-etánszulfonsav(3-{6-etil-3-[3-(1-hidroxi-ciklohexil)-propil]-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il}-fenil)-amid,

30 valamint a fenti vegyületek sói, amennyiben azok nem só formában lettek megadva.

12. Gyógyszerkészítmény emlősöknél opioid receptor vagy receptorok által közvetített betegségek vagy állapotok kezelésére, amely az 1. igénypont sze-

rinti valamely vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt.

13. (XXI) általános képletnek megfelelő vegyület - a képletben

R^1 és R^2 jelentése a hozzájuk kapcsolódó szénatommal egy 5-7 szénatomos

5 cikloalkil vagy 5-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoport, amely 1-3 heteroatomot tartalmaz az O, S, $-C(=O)$ és N atomok közül és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkil- adott esetben egy vagy két kettőskötést tartalmaz és amely cikloalkil- vagy heterociklusos alkilcsoport adott esetben egy 6-14 szénatomos aril- vagy 5-14 szénatomos heteroaril-
10 csoporttal kondenzálva van;

az R^1 és R^2 csoportok által alkotott 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy 5-7 szénatomos heterociklusos alkilcsoportok mindegyike adott esetben 1-3-szorosan R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet és az említett adott esetben kondenzált aril- vagy heteroaril-csoportok mindegyike adott esetben egy-
15 mástól függetlenül 1-6-szorosan R^{12} csoporttal szubsztituálva lehet, és az R^{12} csoportok jelentése R^{13} , halogénatom, $-OR^{13}$, $-NO_2$, $-CN$, 3-6 szénatomos cikloalkil-, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)R^{13}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ vagy $-S(=O)_2R^{13}$;

20 az R^{13} , R^{14} és R^{15} csoportok mindegyikének jelentése H vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol bármelyik 1-4 szénatomos alkilcsoport adott esetben 1-3-szorosan valamely következő csoporttal szubsztituálva lehet: halogénatom, $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-S(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-NHC(=O)(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$, $-C(=O)NH_2$ vagy $-C(=O)N(1-4 \text{ szénatomos alkil})(1-4 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport; és

R^{18} jelentése $-O-$ vagy $-NH-$ csoport.

30 14. (IV) általános képletű vegyületek - a képletben

X jelentése H, halogénatom, $-OH$, $-CN$, 1-4 szénatomos alkilcsoport, amely 1-3-szorosan halogénatommal szubsztituált vagy $-O(1-4 \text{ szénatomos}$

Q

10

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

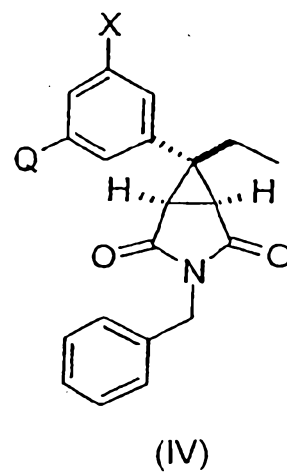
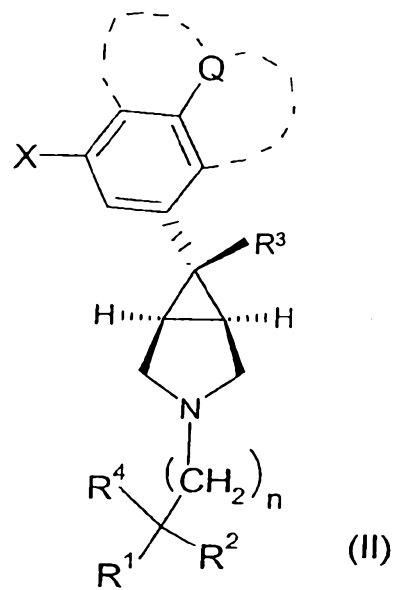
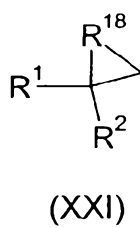
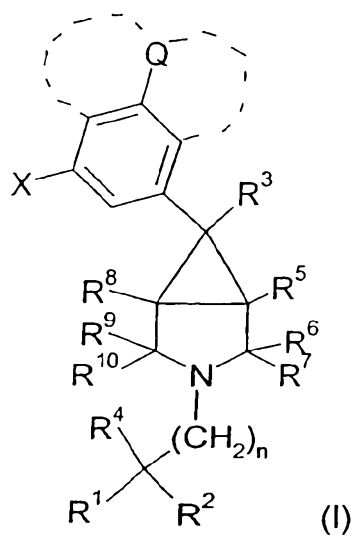
5 dlat rajz

2004. 10. 27.

R

P04 01884

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 1/5

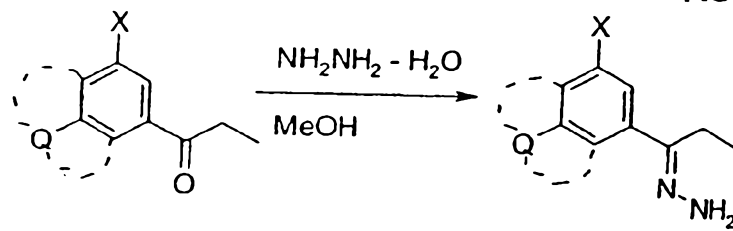


P04 01884

2/5

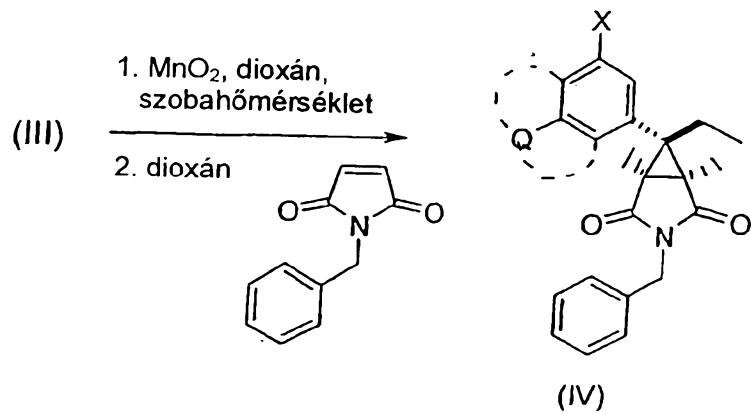
I. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



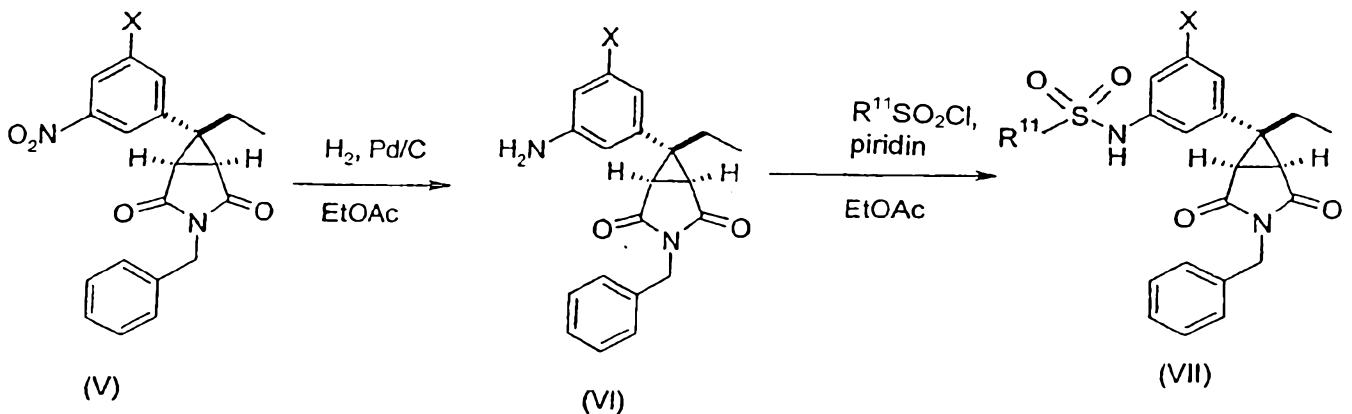
(II)

(III)



(IV)

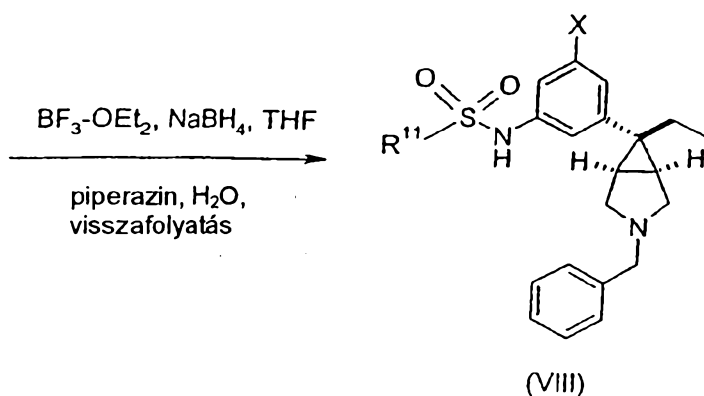
II. reakcióvázlat



(V)

(VI)

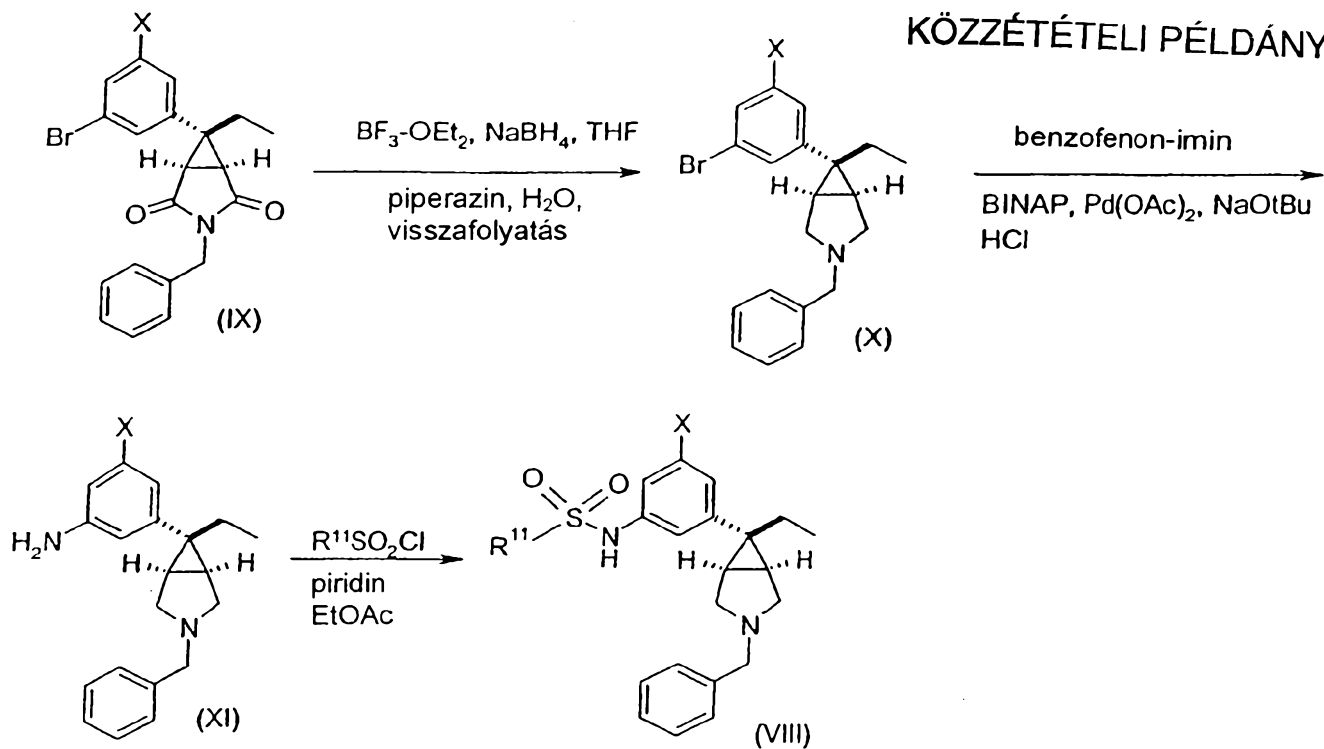
(VII)



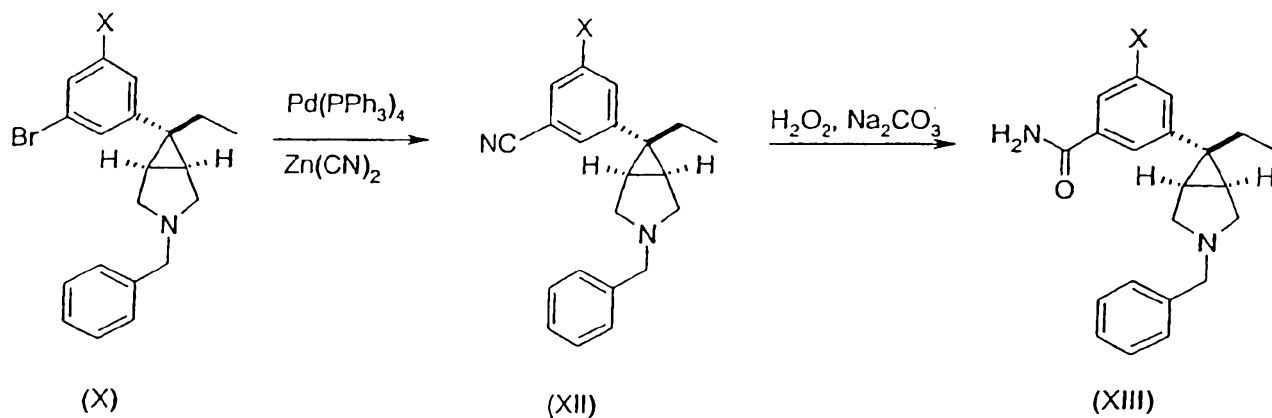
(VIII)

III. reakcióvázlat

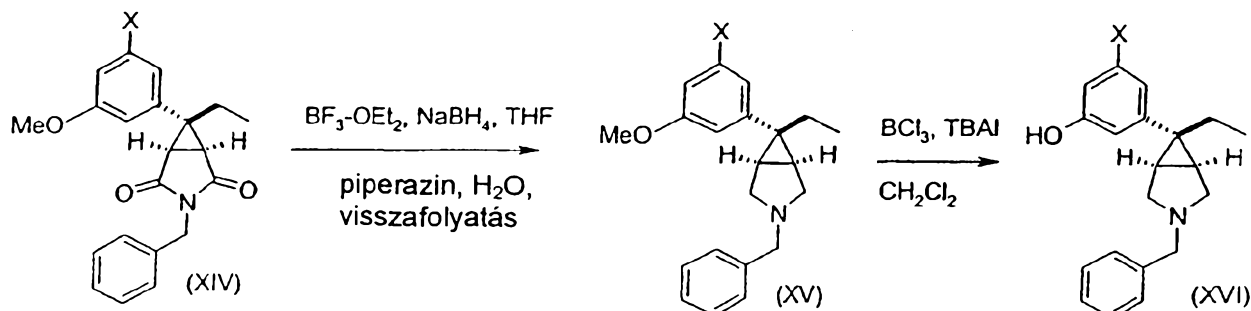
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



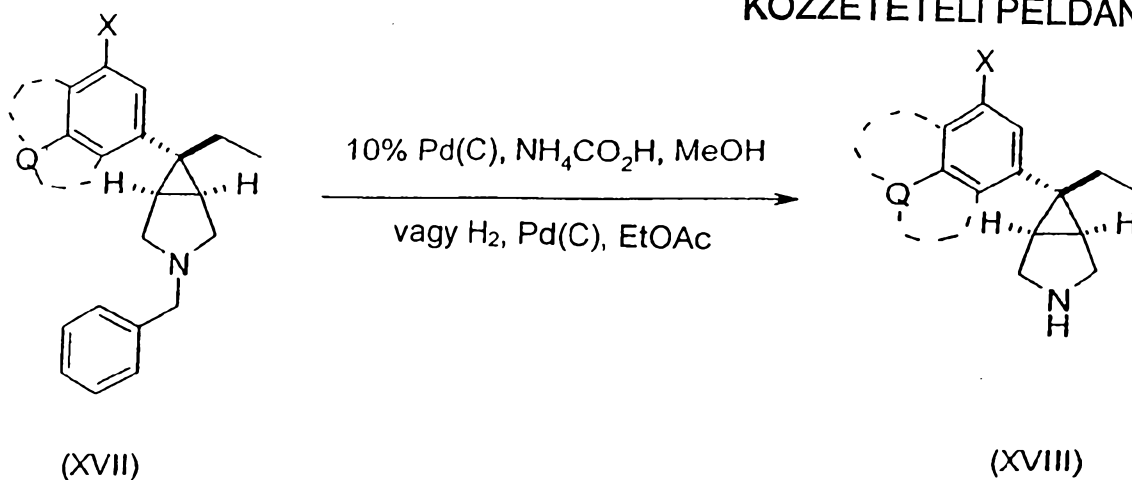
IV. reakcióvázlat



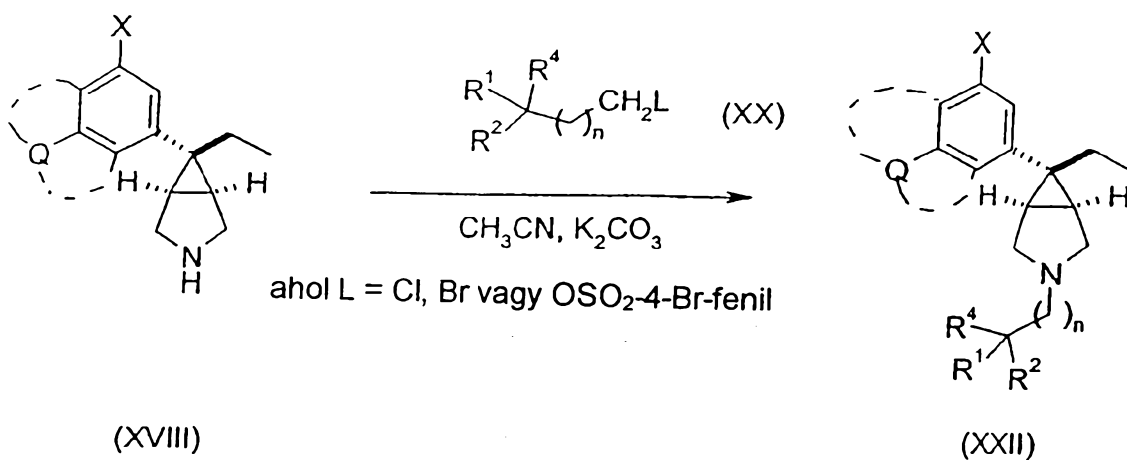
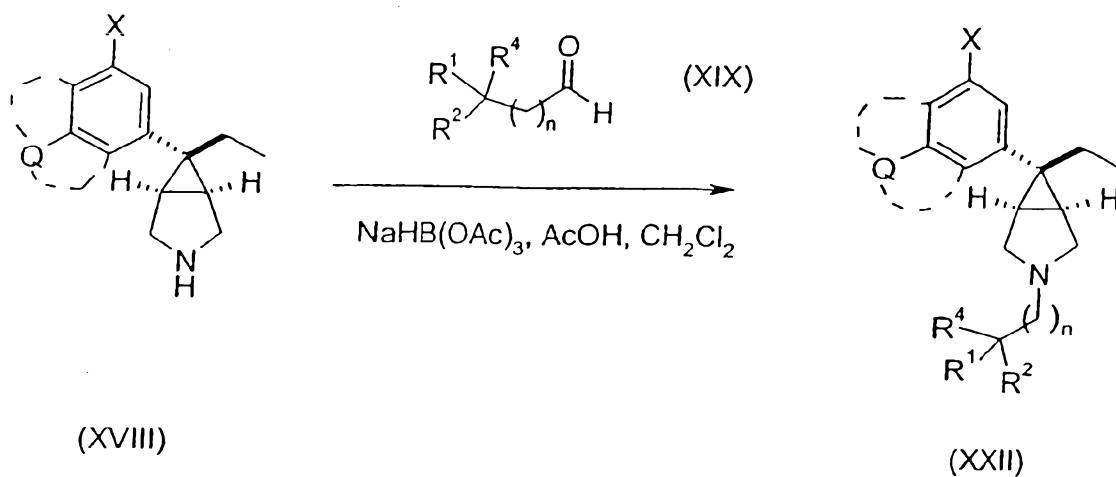
V. reakcióvázlat



VI. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



VII. reakcióvázlat



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

VIII. reakcióvázlat

