(12) **PATENT**

(19) NO (11) **321658** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20013148	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.19 PCT/IB99/01852
(22)	Inng.dag	2001.06.22	(85)	Videreføringsdag	2001.06.22
(24)	Løpedag	1999.11.19	(30)	Prioritet	1998.12.23, GB, 9828485 1999.05.27, GB, 9912425
(41)	Alm.tilgj	2001.08.23			
(45)	Meddelt	2006.06.19			

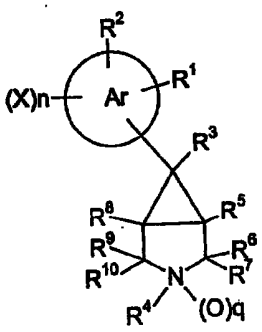
(73)	Innehaver	Pfizer Inc , 235 East 42nd Street, NY10017 NEW YORK, US
(72)	Oppfinner	Bernard Joseph Banks, c/o Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB Stephen Paul Gibson, c/o Pfizer Global Research and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB Robert James Crook, Sandwich, Kent, England, GB Graham Lunn, c/o Pfizer Global R&D, Ramsgate Road, CT139NJ SANDWICH, KENT, GB Alan John Pettman, c/o Pfizer Central Research, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, England, GB
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS , Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, NO

(54) Benevnelse **3-Azabicyklo[3.1.0]heksanderivater som opiatreceptorligander**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Forbindelser med formel (I), deres salter og prodroger derav, hvor substituentene er som definert heri, beskrives å være opiatbindende midler som er nyttige ved behandling av opiatmedierte tilstander. Det beskrives også fremgangsmåter ved fremstilling av slike substanser.



(I)

Foreliggende oppfinnelse vedrører farmasøytisk nyttige forbindelser av formel I som angitt i krav 1, spesielt forbindelser som bindes til opiatreceptorer (f.eks. my-, kappa- og deltaopioidreceptorer). Forbindelser som bindes til slike receptorer, vil sannsynligvis være nyttige ved behandling av sykdommer som moduleres av opiatreceptorer, f.eks. irritabel tarm-syndrom; forstoppelse; kvalme; oppkast; og prurittiske dermatoser, såsom allergisk dermatitt og atopi i dyr og mennesker. Forbindelser som bindes til opiatreceptorer, er også blitt indikert ved behandling av spiseforstyrrelser, opiatoverdoser, depresjon, røyk- og alkoholavhengighet, seksuell dysfunksjon, sjokk, slag, ryggradskader og hodetrauma.

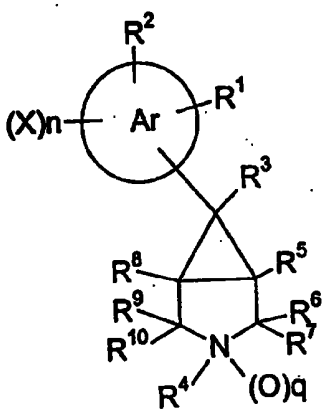
Det finnes et spesielt behov for en forbedret behandling av kløe. Kløe eller pruritt er et vanlig dermatologisk symptom som kan gi opphav til betydelig ubehag i både mennesker og dyr. Pruritt er ofte forbundet med inflammatoriske hudsykdommer som kan være forårsaket av overfølsomhetsreaksjoner, innbefattet reaksjoner på insektstikk, såsom loppebitt, og miljøallergener, såsom husstøvmidd eller pollen; bakterielle og fungale infeksjoner på huden; eller av ektoparasittinfeksjoner.

Eksisterende behandlinger som er blitt brukt ved behandling av pruritt, omfatter anvendelse av corticosteroider og antihistaminer. Imidlertid er begge disse behandlinger kjent for å ha uønskede bivirkninger. Andre terapier som er blitt brukt, omfatter anvendelse av kosttilskudd med essensielle fettsyrer, selv om disse har ulempene av at de virker langsomt og at de kun gir en begrenset virkning mot allergisk dermatitt. Diverse bløtgjørere såsom bløt parafin, glycerin og lanolin brukes også, men med begrenset fremgang.

Dermed finnes det et fortsatt behov for alternative og/eller forbedrede behandlingsmuligheter for pruritt.

Visse 4-arylpiperidin-baserte forbindelser beskrives bl.a. i Europa-patentsøknadene EP 287339, EP 506468 og EP 506478 å være opioidantagonister. I tillegg beskriver den internasjonale patentsøknad WO 95/15327 azabicykloalkanderivater som er nyttige som neuroleptiske midler.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en forbindelse med formel I,



(I)

hvor "Ar"-ringen representerer fenyl eller pyridyl;

R^1 tatt alene er H, halogen, NH_2, NY^2WY^1, Het^1, CN eller OH,

Y^2 er H,

W er SO_2, CO eller C(O)O, $P(Y^1)=O$, $P(Y^1)=S$,

Y^1 er C_{1-10}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra halogen, OH, C_{1-4}-alkoksy, C_{1-6}-alkanoyloksy, $CONH_2$, C_{1-6}-alkoksykarbonyl, NH_2, aryl eller ftalimidyl), Het^1, aryl (valgfritt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra C_{1-4}-alkyl og halogen), NH_2, $N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$ eller $NH(C_{1-6}\text{-alkyl})$,

Het^1 er en heterocyklisk gruppe valgt fra pyridyl, isoksazolyl, triazolyl, imidazolyl, quinolinyl,

isoquinolinyl, tienyl, benzimidazolyl eller benzoksadiazolyl, hvilken gruppe eventuelt er substituert med en eller flere C_{1-6}alkylsubstituenter

R^2 tatt alene er H eller halogen;

eller R^1 og R^2 kan, når de er bundet til nabo-karbonatomer, tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, og kan representere Het^{1a};

Het^{1a} er en imidazolyl, hvilken gruppe valgfritt kan være substituert med C_{1-4}haloalkyl
og hvis det foreligger et S-atom i en ring, kan det foreligge som en del av en -S-, S(O)- eller -S(O_2)-gruppe,

R^3 er CN eller C_{1-6}alkyl (eventuelt substituert med en eller flere halogen, OH, C_{1-6}alkoksy, C_{1-6}alkanoyloksy og/eller NY^2WY^1,

R^4 er C_{1-10}-alkyl, C_{3-10}-alkenyl eller C_{3-10}-alkynyl hvor hver gruppe er bundet til N-atomet via et sp^3-karbon, og som valgfritt kan være substituert med én eller flere av OH, CN, halogen, C_{1-6}-alkoksy (valgfritt substituert med aryl), aryloksy (valgfritt substituert med én eller flere av halogen) og/eller C_{1-4}-alkoksy), C_{1-6}-alkoksykarbonyl, C_{2-6}-alkanoyloksy, C_{3-8}-cykloalkyl, C_{3-8}-cykloalkyloksy, C_{4-9}-cykloalkanoyl, aryl (valgfritt substituert med én eller flere halogen, C_{1-6}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere halogen), C_{1-4}-alkoksy, OH og/eller NY^2WY), C_{1-4}-alkoksy, C_{1-4}-halogenalkoksy, OH, C_{1-4}-halogenalkoksy og/eller NY^2WY), heterocyklus (valgfritt substituert med én eller flere av halogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-4}-alkoksy, og/eller =O, heterocyklyloksy (valgfritt substituert med én eller flere av C_{1-6}-alkyl, adamantyl eller $CONR^{14}R^{15}$,

R^{14} og R^{15} hver uavhengig representerer H, eller C_{3-8}-cykloalkyl,

R^5 og R^8 er H, R^5 og R^8 kan tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, for å danne en C_{3-8}-cykloalkylring,

R^6, R^7, R^9 og R^{10} er H,

X er halogen,

n er 0, 1 eller 2;

q er 0

"Heterocyklus" er en gruppe valgt fra indolyl, benzotienyl, benzodioksolyl, tienyl, pyridyl, benzofuranyl, quinolinyl, benzotiazolyl, benzisoksazolyl, dihydroindolyl, benzoksazolyl eller kromehyl.

"Aryl", også i definisjonene av "aryloksy" osv., betyr en fenyl, naftyl, idanyl eller tetrahydronaftyl og som kan være bundet til resten av forbindelsen via hvilke(t) som helst tilgjengelige atom(er);

"Alkyl"-, "alkenyl"- og "alkynyl"-grupper kan være rettkjedet eller forgrenet hvis antallet karbonatomer tillater det;

eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt derivat derav.

Hvor det foreligger en kondensert heterocyklisk gruppe, kan denne være bundet til resten av forbindelsen via hvilke(t) som helst tilgjengelige atom(er).

"Halogenalkyl"-, "halogenalkoksy"-grupper og lignende kan inneholde flere enn ett halogenatom, og kan f.eks. være per-halogenert.

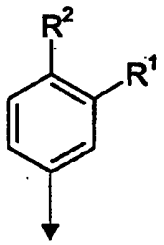
Visse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan forekomme i én eller flere geometriske og/eller stereoisomere former.

Foreliggende oppfinnelse omfatter alle slike enkelte isomerer og salter og prodroger derav.

Visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan foreligge i flere enn én tautomer form. På lignende måte kan visse forbindelser ifølge oppfinnelsen ha dobbeltioniske former. Det bør forstås at oppfinnelsen omfatter alle slike tautomerer, dobbeltioner og deres derivater.

De farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med formel (I) omfatter syreaddisjons- og basesaltene derav. Egnede syreaddisjonssalter dannes fra syrer som danner ikke-toksiske salter, og eksempler er hydroklorid-, hydrobromid-, hydrojodid-, sulfat-, hydrogensulfat-, nitrat-, fosfat-, hydrogenfosfat-, acetat-, maleat-, fumarat-, laktat-, tartrat-, citrat-, glukonat-, suksinat-, benzoat-, metansulfonat-, benzensulfonat- og p-toluensulfonatsaltene. Egnede basesalter dannes fra baser som danner ikke-toksiske salter, og eksempler er aluminium-, kalsium-, litium-, magnesium-, kalium-, natrium-, sink- og dietanolaminsaltene. For en oversikt over egnede salter, se Berge *et al*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Fortrinnsvis representerer "Ar"-ringen fenyl eller pyridyl Mest foretrukket representerer "Ar"-ringen en gruppe med formel:



R^1 tatt alene er fortrinnsvis OH, CN, halogen, NH_2, NY^2WY^1 eller Het^1
R^1 tatt alene er mer foretrukket OH, CN, I, Cl, NH_2, valgfritt benzo-kondensert heteroaryl, $NHSO_2Y^1$, $NHCOY^1$ eller

$NHCO_2Y^1$

R^1 tatt alene er enda mer foretrukket OH, CN, I, Cl, NH_2, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, imidazol-2-yl, pyridin-2-yl, tien-2-yl, imidazol-4-yl, benzimidazol-2-yl, $NHSO_2(C_{1-6}$-alkyl), $NHSO_2(C_{1-6}$-alkyl substituert med metoksy, $CONH_2$, OH, $CO_2(C_{2-6}$-alkyl), ftalimido, NH eller halogen), $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2NH(C_{1-6}$-alkyl), $NHSO_2N(C_{1-6}$-alkyl$)_2$, $NHSO_2Het_{1a}$, $NHCO(C_{1-6}$-alkyl) eller $NHCO_2(C_{1-6}$-alkyl)

Enda mer foretrukket er R^1 OH, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2C_2H_5$, $NHSO_2$-(n-C_3H_7), $NHSO_2$(i-C_3H_7), $NHSO_2$(n-C_4H_7), $NHSO_2NH$(i-C_3H_7), $NHSO_2$-(N-metylimidazol-4-yl), $NHSO_2(CH_2)_2OCH_3$, $NHSO_2(CH_2)_2OH$, 1,2,4-triazolyl eller imidazol-2-yl

Mest foretrukket er R^1 OH, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2C_2H_5$ eller imidazol-2-yl.

R^2 tatt alene er fortrinnsvis H.

R^1 og R^2 tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, er fortrinnsvis en imidazolgruppe som valgfritt kan være 2-substituert med CF_3.

X er fortrinnsvis Cl.

n er fortrinnsvis 0.

R^3 er fortrinnsvis CN, C_{1-6}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere av halogen, OH, C_{1-6}-alkoksy, C_{1-6}-alkanoyloksy, og/eller NY^2WY^1)

R^3 er mer foretrukket H, CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7 eller CH_2OCH_3

R^3 er mest foretrukket CH_3.

R^4 er fortrinnsvis C_{1-10}-alkyl, C_{3-10}-alkenyl eller C_{3-10}-alkynyl, hver av hvilke grupper er bundet til N-atomet via et sp^3-karbon, som hver valgfritt kan være substituert med C_{3-8}-cykloalkyl, aryl (valgfritt substituert med én eller flere av metyl, etyl, halogen, CH_2CN, CF_3, $NHSO_2CH_3$, OH, =O, metoksy, OCF_3), valgfritt benzokondensert heteroaryl (valg-

fritt substituert med én eller flere av metyl, halogen, CH_2CN, CF_3, $NHSO_2CH_3$, metoksy, OH, =O, OCF_3), OH, aryloksy, adamantyl eller (valgfritt benzokondensert) heteroaryloksy (valgfritt substituert med én eller flere av metyl, halogen, CH_2CN, CF_3, $NHSO_2CH_3$, OH, =O, metoksy, OCF_3)

R^4 er mer foretrukket n-heksyl, 3-fenylpropyl, 3-fenyloksypropyl, 3-cykloheksylpropyl, 5-metylheksyl, 2-fenyloksyetyl, (4-cyanometyl)benzyl, 2-cykloheksyloksyetyl, 2-benzyloksyetyl, 3-cykloheksylprop-2-en-1-yl, 2-(cykloheksylkarbonyl)etyl, 3-(2-metylfenyl)propyl, 3-fenylprop-2-en-1-yl, 2-(indol-3-yl)etyl, 3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl, (indan-2-yl)metyl, 3-(4-fluorfenyl)propyl, 3-(tien-2-yl)-propyl, 3-(tien-3-yl)propyl, 3-(pyrid-2-yl)propyl, 3-(3-metyltien-2-yl)propyl, 3-(tien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(tien-3-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(pyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metyltien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metylpyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl eller 3-(2-metoksyfenyl)propyl

R^4 er enda mer foretrukket n-heksyl, 3-fenylpropyl, (4-cyanometyl)benzyl, 2-benzyloksyetyl, 3-cykloheksylprop-2-en-1-yl, 2-(indol-3-yl)etyl, 3-(2-metylfenyl)propyl, 3-(4-fluorfenyl)propyl, 3-(pyrid-2-yl)propyl, 3-fenylprop-2-en-1-yl, 3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl, 3-(tien-2-yl)propyl, 3-(tien-3-yl)propyl, 3-(3-metyltien-2-yl)propyl, 3-(tien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(tien-3-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(pyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metyltien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(6-metylpyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl eller 3-(2-metoksyfenyl)-propyl.

Fortrinnsvis tas R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 og R^{10} hver for seg, og er H.

En foretrukken gruppe forbindelser er slike hvor "Ar"-ringen, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, q og $(X)_n$ har verdiene som oppgis i de følgende eksempler.

En mest foretrukken gruppe forbindelser er de som nevnes i eksemplene, spesielt eksemplene 1, 5, 6, 10-13, 18, 20, 25-28, 32-34, 36, 38, 40, 42, 45, 47, 48, 57, 62, 67-69, 76,

79, 80, 84, 88, 90, 92, 97, 99, 102, 113, 114, 118, 119, 122-124, 136, 139 og 143, og saltene derav, enda mer spesielt forbindelsene fra eksemplene 1, 5, 10, 12, 13, 26, 28, 36, 40, 45, 47, 48, 62, 68, 69, 79, 80, 84, 88, 90, 97, 99, 102, 113, 118, 114, 119, 122-124, 136, 139 og 143 og saltene derav. Enda mer foretrukne er forbindelsene fra eksemplene 1, 10, 13, 26, 28, 62, 68, 69, 79, 80, 84, 88, 90, 97, 102, 113, 114, 118, 119, 12, 123, 124, 136, 139 og 143 og saltene derav. Mest foretrukne er forbindelsene fra eksemplene 1, 10, 26, 79, 97, 102, 118, 139 og 143 og saltene derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer dessuten syntetiske metoder for fremstilling av forbindelser og salter ifølge oppfinnelsen, som beskrives i det følgende og i eksemplene og fremstillingene. Fagmannen vil forstå at forbindelsene ifølge oppfinnelsen også kunne fremstilles ved andre metoder enn hva som beskrives heri, ved tilpasning av metodene som beskrives heri og/eller tilpasning av metoder som er kjent innen faget, f.eks. teknikken som beskrives heri, eller ved bruk av standard publikasjoner såsom
"Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", R.C. Larock, VCH (1989 eller senere utgaver),
"Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure", J. March, Wiley-Interscience (3. eller senere utgaver),
"Organic Synthesis - The Disconnection Approach", S. Warren (Wiley), (1982 eller senere utgaver),
"Designing Organic Syntheses", S. Warren (Wiley) (1983 eller senere utgaver),
"Guidebook To Organic Synthesis", R.K. Mackie og D.M. Smith (Longman) (1982 eller senere utgaver) osv.,
og publikasjonene som nevnes deri, som veiledning.

Det bør forstås at de syntetiske transformasjonsmetoder som beskrives heri, kun skal tjene som eksempler, og de kan utføres i forskjellig rekkefølge for å effektivt tilveie-

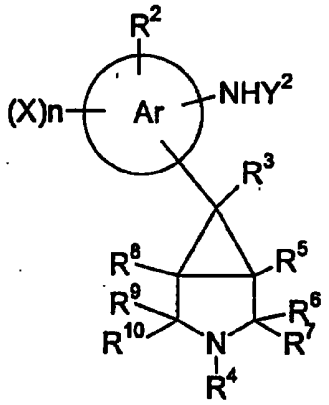
bringe de ønskede forbindelser. Fagmannen vil utøve sitt skjønn og sine kunnskaper for å komme frem til den mest effektive reaksjonssekvens for syntese av en gitt målforbindelse. F.eks. kan substituenter tilsettes til og/eller kjemiske transformasjoner kan utføres på, forskjellige mellomprodukter enn hva som beskrives i det følgende i sammenheng med en bestemt omsetning. Dette vil avhenge bl.a. av faktorer såsom naturen av andre funksjonelle grupper som foreligger i et bestemt substrat, tilgjengeligheten av nøkkel-mellomprodukter og beskyttelsesgruppestrategien som (eventuelt) skal benyttes. Det er åpenbart at kjemitypen som er omfattet, vil påvirke valget av reagensmiddel som skal brukes i syntesetrinnene, behovet for, og typen av beskyttelsesgrupper som skal brukes, og sekvensen for å utføre syntesen. Fremgangsmåtene kan tilpasses reaksjonsmidlene, reagensmidlene og andre reaksjonsparametre etter behov, på en måte som vil være åpenbar for fagmannen ved henvisning til standard publikasjoner og eksemplene som følger.

Det vil forstås av fagmannen at følsomme funksjonelle grupper kan trenge å beskyttes og avbeskyttes under syntesen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Dette kan oppnås ved konvensjonelle metoder, f.eks. som beskrevet i "Protective Groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), og litteraturhenvisninger deri. Funksjonelle grupper som det kan være ønskelig å beskytte, omfatter okso, hydroksy, amino og karboksylsyre. Egnede beskyttende grupper for okso omfatter acetaler, ketaler (f.eks. etylenketaler) og ditianer. Egnede beskyttende grupper for hydroksy omfatter trialkylsilyl- og diarylalkylsilylgrupper (f.eks. tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldifenylsilyl eller trimetylsilyl) og tetrahydropyranyl. Egnede beskyttende grupper for amino omfatter tert-butyloksykarbonyl, 9-fluorenylmetoksykarbonyl eller benzyloksykarbonyl. Egnede beskyttende grupper for karboksylsyre omfatter C_{1-6}-alkyl eller benzylestere.

I de følgende metoder er, hvis intet annet er nevnt, substituentene som definert ovenfor under henvisning til forbindelsene med formel (I).

Oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formel I som definert ovenfor eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt derivat derav, som omfatter:

(a) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer NY^2WY^1, å omsette en forbindelse med formel II,



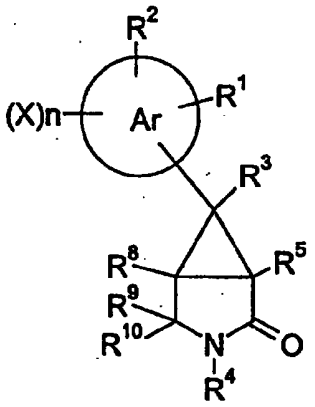
II

med en forbindelse med formel III,

$$Z^1\text{-}WY^1 \qquad \text{III}$$

hvor Z^1 er en egnet utgående gruppe, såsom halogen eller Y^1SO_2O-;

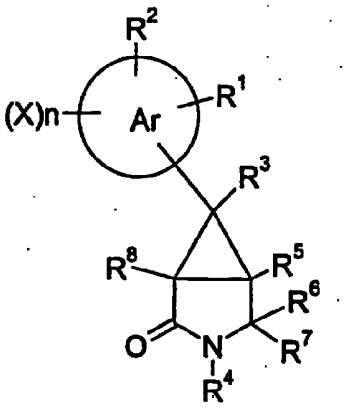
(b) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og både R^6 og R^7 representerer H, reduksjon av en forbindelse med formel IV,



IV

ved bruk av et egnet reduksjonsmiddel;

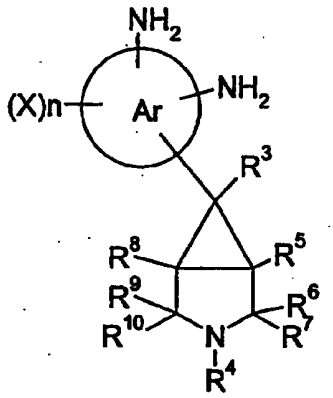
(c) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og både R^9 og R^{10} representerer H, reduksjon av en forbindelse med formel V,



V

ved bruk av et egnet reduksjonsmiddel;

(d) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 og R^2 er bundet til nabo-karbonatomer og tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, for å representere Het^{1a}, hvor Het^{1a} representerer en imidazolenhet, omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel VI,



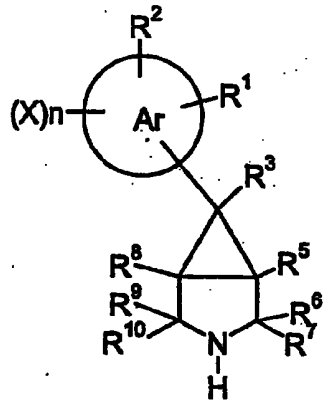
VI

med en forbindelse med formel VII,

$$R^{y}CO_2H \qquad \text{VII}$$

hvor R^y representerer H eller hvilken som helst av de valgfrie substituenter på Het^{1a} (som definert ovenfor), fortrinnsvis H, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-halogenalkyl;

(e) hvor q er 0, omsette en forbindelse med formel VIII,



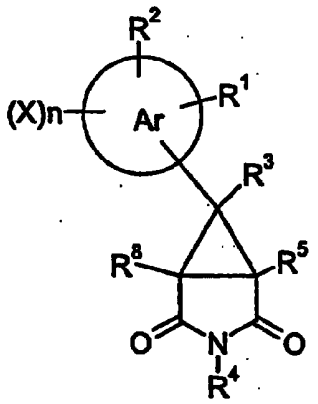
VIII

med en forbindelse med formel IX,

$$R^4\text{-Lg} \qquad \text{IX}$$

hvor Lg er en utgående gruppe;

(f) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^6, R^7, R^9 og R^{10} hver er H, reduksjon av en forbindelse med formel X,



X

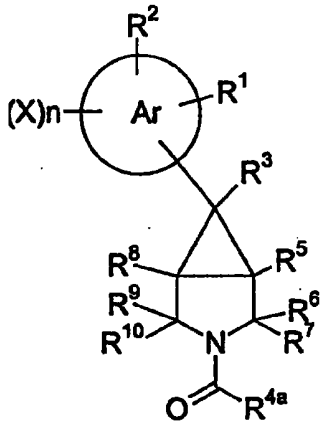
med et egnet reduksjonsmiddel;

(g) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer OH, omsette en forbindelse med formel II hvor Y^2 er H, som definert ovenfor, med fluorborsyre og isoamylnitritt;

(h) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer Cl, omsette en forbindelse med formel II hvor Y^2 er H, som definert ovenfor, med natriumnitritt i nærvær av fortynnet syre, fulgt av omsetning med kobber(I)klorid i nærvær av konsentrert syre;

(i) for forbindelser med formel I hvor q er 1, omsette en forbindelse med formel I hvor q er 0 med et egnet oksidasjonsmiddel såsom vandig hydrogenperoksid; eller

(j) for forbindelser med formel I hvor q er 0, ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel XXXI,



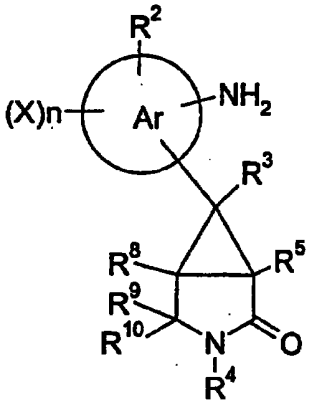
XXXI

hvor $R^{4a}CH_2$ har den samme betydning som R^4 som definert ovenfor,

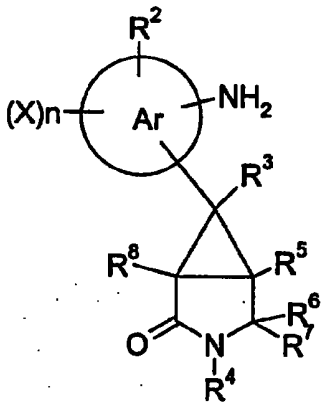
og hvor ønsket eller nødvendig, omdanne den dannede forbindelse med formel I til et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt derivat eller omvendt.

I fremgangsmåte (a) kan omsetningen utføres ved mellom 0°C og romtemperatur i nærvær av en egnet base (f.eks. pyridin) og et egnet organisk løsemiddel (f.eks. diklormetan).

Forbindelser med formel II kan fremstilles ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel XI eller formel XII,



XI

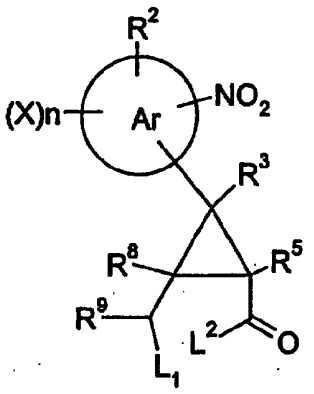


XII

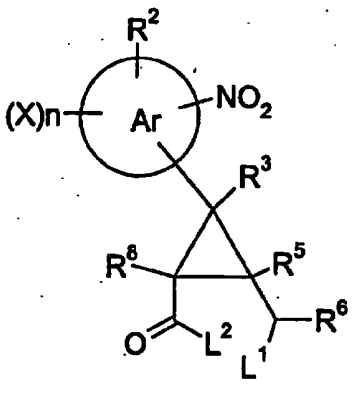
i nærvær av et egnet reduksjonsmiddel, såsom litiumaluminiumhydrid. Omsetningen kan utføres ved mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperaturen i nærvær av et egnet løsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran).

Forbindelser med formel XI og XII kan fremstilles ved reduksjon av de tilsvarende $-NO_2$-forbindelser under betingelser som er velkjent for fagmannen (f.eks. ved bruk av H_2/Raney-Ni eller i nærvær av $CaCl_2$ og jernpulver, i nærvær av et egnet løsemiddelsystem (f.eks. EtOH, EtOAc og/eller vann)). Fagmannen vil forstå at ved fremstilling av en forbindelse med formel II hvor Y^2 er H, fra en slik tilsvarende $-NO_2$-forbindelse, kan de to ovennevnte reduksjonstrinn utføres i samme trinn eller sekvensielt i hvilken som helst rekkefølge.

De nevnte tilsvarende $-NO_2$-forbindelser kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel XII eller formel XIV, alt ettersom,



XIII



XIV

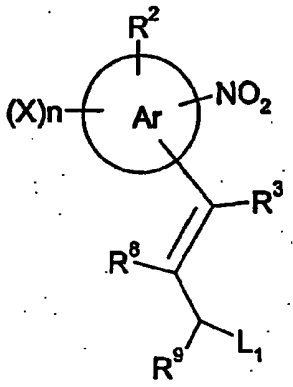
hvor L^1 representerer en egnet utgående gruppe [såsom halogen (f.eks. klor eller brom)], L^2 representerer en egnet utgående gruppe (såsom C_{1-3}-alkoksy) og R^3 er som definert ovenfor,

med en forbindelse med formel XV,

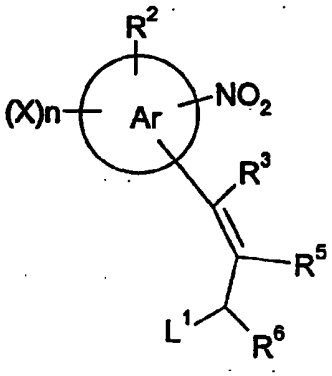
R^4NH_2 XV

Omsetningen kan utføres ved mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperaturen i nærvær av en egnet base (f.eks. $NaHCO_3$) og et egnet organisk løsemiddel (f.eks. dimetylformamid) eller ved en høyere temperatur (f.eks. mellom 50 og 200°C, fortrinnsvis mellom 100 og 160°C) i nærvær av ren forbindelse med formel XV.

Forbindelser med formel XIII og XIV kan fremstilles i henhold til standardteknikker. F.eks. kan forbindelser med formel XIII og XIV fremstilles ved å omsette en tilsvarende forbindelse med formel XVI eller XVII,



XVI



XVII

med en forbindelse med henholdsvis formel XVIII eller XIX,

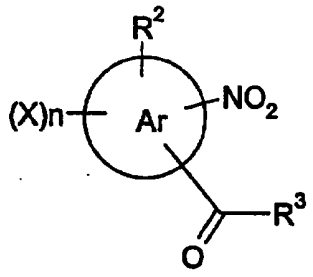
$N_2CHR^5COL^2$ XVIII

$N_2CHR^8COL^2$ XIX

hvor L^2 er som definert ovenfor. Omsetningen kan utføres ved romtemperatur i nærvær av en egnet katalysator [f.eks. $Rh_2(OAc)_4$] og et egnet ikke-protisk organisk løsemiddel (f.eks. diklormetan).

Forbindelser med formel XVI og formel XVII er tilgjengelige eller kan fremstilles ved bruk av kjente teknikker. Forbin-

delser med formel XVI og formel XVII kan f.eks. fremstilles fra tilsvarende forbindelser med formel XX,

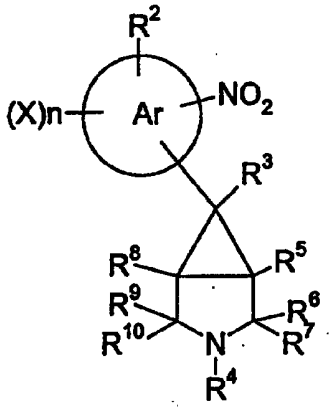


XX

f.eks. ved å utføre en Wittig-reaksjon ved bruk av en egnet leverandør av den nukleofile gruppe $RO_2C-CR^5H^-$ eller $RO_2C-CR^8H^-$ (hvor R representerer lavere (f.eks. C_{1-3}) alkyl), alt ettersom, under betingelser som er velkjent for fagmannen. $-CO_2R$-gruppen av den dannede forbindelse kan omdannes til en egnet $-CH_2L^1$-gruppe ved bruk av standardteknikker (f.eks. reduksjon av esteren til den primære alkohol og omdannelse av sistnevnte til et alkylhalogenid) under betingelser som er velkjent for fagmannen.

I fremgangsmåtene (b) og (c) omfatter egnede reduksjonsmidler litiumaluminiumhydrid. Omsetningen kan utføres ved mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperaturen i nærvær av et egnet løsemiddel (f.eks. tetrahydrofuran).

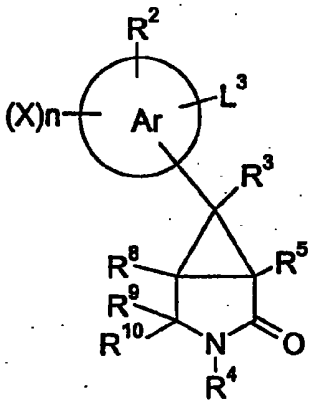
Forbindelser med formel II kan fremstilles ved reduksjon av den tilsvarende forbindelse med formel XXX,



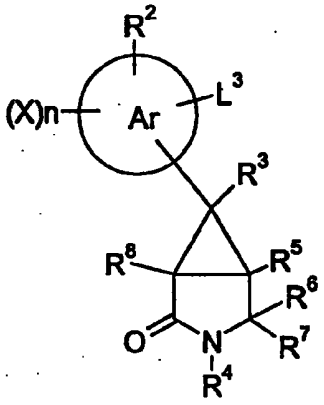
XXX

analogt med de ovennevnte fremgangsmåtetrinn.

Forbindelser med formel IV og V kan fremstilles fra forbindelser med henholdsvis formel XXI og XXII,



XXI



XXII

hvor L^3 representerer en gruppe som har evnen til å gjennomgå funksjonelle gruppetransformasjoner (f.eks. cyano) ved bruk av standard funksjonelle gruppesubstitusjons- eller omdannelsesteknikker.

For eksempel:

(1) Forbindelser med formel IV og V hvor R^1 representerer 1,2,4-triazol-3-yl, kan fremstilles ved omsetning av en egnet forbindelse med formel XXI eller XXII hvor L^3 repre-

senterer -CN, med HCl (gass) i nærvær av en egnet lavere alkylalkohol (f.eks. etanol), f.eks. ved mellom 0°C og romtemperatur, fulgt av omsetning av det dannede mellomprodukt med maursyrehydrazid (f.eks. ved tilbakeløpstemperaturen, med eller uten nærvær av et egnet organisk løsemiddel (f.eks. metanol), fulgt av, om nødvendig, fjerning av løsemidlet og oppvarming av det dannede residuum til en høy temperatur (f.eks. ca. 150°C)).

(2) Forbindelser med formel IV og V hvor R^1 representerer imidazol-2-yl, kan fremstilles ved omsetning av en egnet forbindelse med formel XXI eller XXII hvor L^3 representerer -CN, med HCl (gass) i nærvær av en egnet lavere alkylalkohol (f.eks. etanol), f.eks. ved mellom 0°C og romtemperatur, fulgt av omsetning av det dannede mellomprodukt med aminoacetaldehyddialkylacetal (f.eks. dimetylacetal) (f.eks. ved eller rundt tilbakeløpstemperaturen i nærvær av et egnet løsemiddel, såsom metanol).

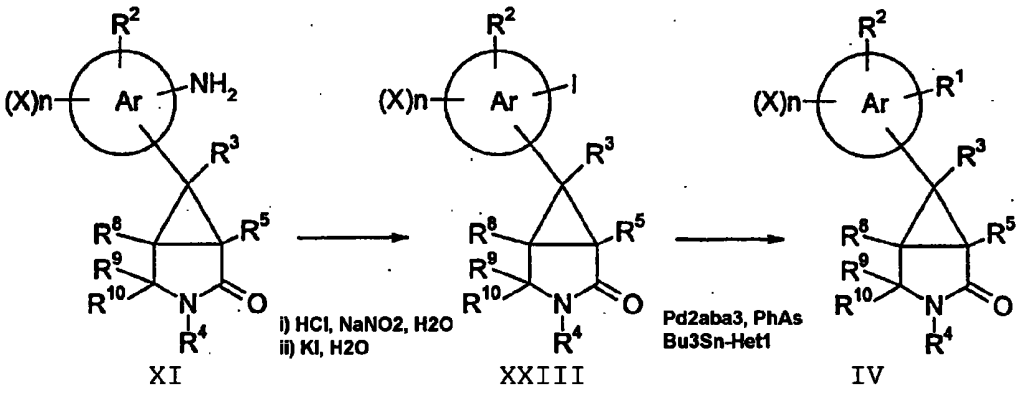
(3) Forbindelser med formel IV og V hvor R^1 representerer 1,2,3-triazol-5-yl, kan fremstilles ved omsetning av en egnet forbindelse med formel XXI eller XXII hvor L^3 representerer -CN, med diazometan eller et beskyttet (f.eks. trialkylsilyl) derivat derav, f.eks. ved mellom 0°C og romtemperatur i nærvær av en egnet base (f.eks. n-BuLi) og, valgfritt, et egnet organisk løsemiddel (f.eks. THF), fulgt av fjerning av beskyttelsesgruppen etter behov.

(4) Forbindelser med formel IV og V hvor R^1 representerer benzimidazol-2-yl, kan fremstilles ved omsetning av en egnet forbindelse med formel XXI eller XXII hvor L^3 representerer C=NH(OEt), med 1,2-diaminobenzen. Omsetningen kan utføres i et løsemiddel såsom metanol, ved en hevet temperatur (såsom tilbakeløpstemperaturen for løsemidlet). **Fremstillinger 81 osv. gir nærmere detaljer.**

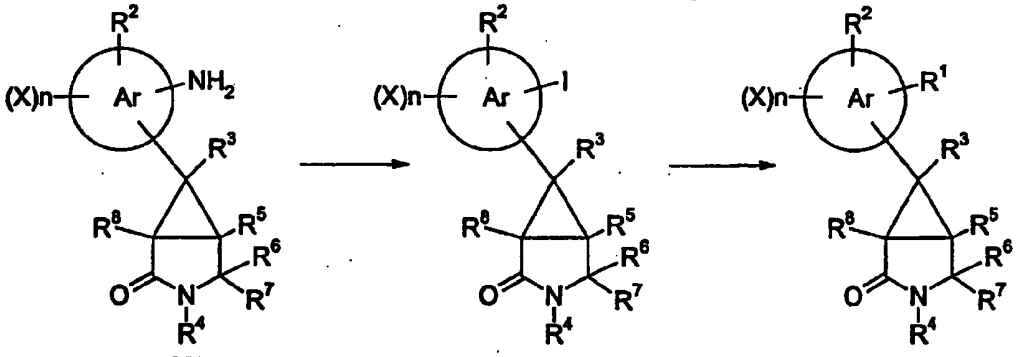
Forbindelser med formel IV og V hvor R^1 representerer Het^1, kan også fremstilles fra forbindelser med henholdsvis for-

mel XI og XII, i henhold til det følgende skjema, hvor Het^1 er som definert ovenfor. **Nærmere detaljer finnes i de følgende fremstillinger 67, 68 osv.**

Forbindelser med formel XXI og XXII kan fremstilles analogt med metoder som beskrives heri, f.eks. hva som ble beskrevet ovenfor for fremstillingen av forbindelser med formel II.



XI XXIII IV



XII XXIV V

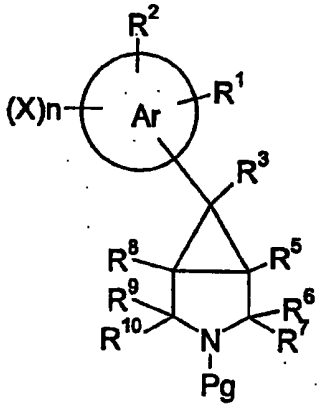
Andre forbindelser med formel (IV) og (V) kan fremstilles analogt med metoder som beskrives heri (f.eks. analogt med metoder som ble beskrevet ovenfor for fremstilling av forbindelser med formel XI og XII (og spesielt den tilsvarende $-NO_2$-forbindelse)).

I fremgangsmåte (d) kan omsetningen utføres ved oppvarming under tilbakeløp, med eller uten nærvær av et egnet organisk løsemiddel.

Forbindelser med formel VI kan fremstilles ved bruk av kjente teknikker. F.eks. kan forbindelser med formel VI fremstilles ved nitrering (i 4-posisjon) av en tilsvarende 3-aminobenzenforbindelse (en forbindelse med formel II), hvor den sistnevnte forbindelse kan aktiveres ved å omdanne 3-aminogruppen til en 3-amidogruppe, fulgt av hydrolyse av amidet og reduksjon av 4-nitrobenzenforbindelsen. Alle disse omsetninger kan utføres ved bruk av teknikker som er kjent for fagmannen, og som **illustreres i de følgende fremstillinger 45-48 osv.**

I fremgangsmåte (e) omfatter egnede utgående grupper som Lg kan representere, halogen, såsom brom, eller en sulfonatgruppe såsom tosylat. Omsetningen kan utføres i et løsemiddel som ikke påvirker omsetningen på ugunstig måte (f.eks. dimetylformamid), ved en hevet temperatur (f.eks. 50°C), i nærvær av en base (f.eks. natriumhydrogenkarbonat). En katalysator såsom natriumjodid kan valgfritt tilsettes.

Forbindelser med formel VIII kan fremstilles fra forbindelser med formel XXV,

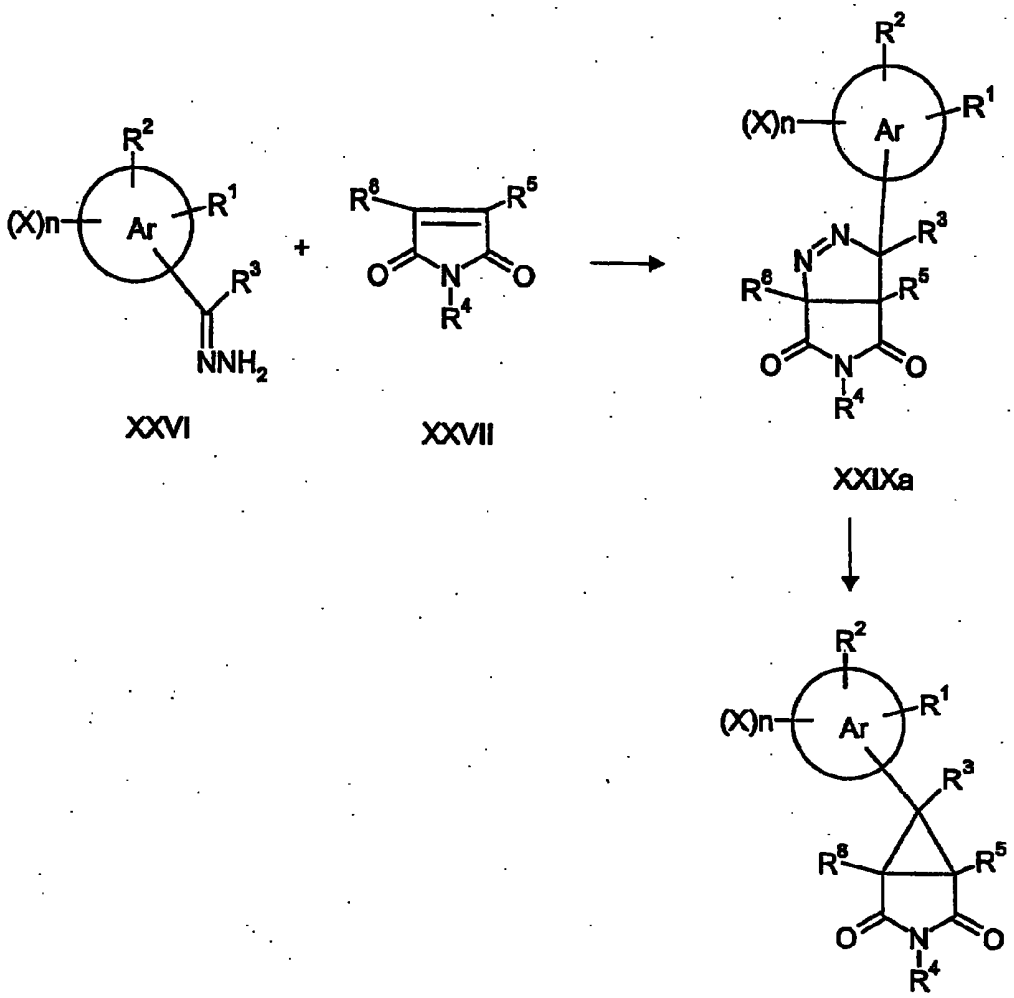


hvor Pg representerer en egnet beskyttende gruppe. Egnede beskyttende grupper omfatter allyl, som kan fjernes ved bruk av en palladium(0)katalysator og N,N-dimetylbarbitursyre (se Fremstilling 53 osv. nedenfor). Forbindelser med formel XXV kan fremstilles ved bruk av analoge metoder som

hva som beskrives heri for fremstilling av forbindelser med formel I.

I fremgangsmåte (f) omfatter egnede reduksjonsmidler litiumaluminiumhydrid. Omsetningen kan utføres i et løsemiddel som ikke påvirker omsetningen på ugunstig måte (f.eks. tetrahydrofuran), ved en hevet temperatur (f.eks. tilbakeløpstemperaturen for løsemidlet).

Forbindelser med formel X kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel XXVI med en forbindelse med formel XXVII i nærvær av et oksidasjonsmiddel. Egnede oksidasjonsmidler omfatter mangandioksid. Omsetningen kan utføres i et løsemiddel som ikke påvirker omsetningen på ugunstig måte (f.eks. dioksan), ved en hevet temperatur såsom tilbakeløpstemperaturen for løsemidlet (se f.eks. Fremstilling 77 osv. nedenfor). Mellomproduktforbindelsene XXIXa isoleres ved bruk av egnede betingelser (se f.eks. Fremstilling 58).



Forbindelser med formel XXVI kan fremstilles fra forbindelser med formel XXVIII ved omsetning av det tilsvarende keton med hydrazinmonohydrat ved bruk av kjente teknikker (og som beskrevet i Fremstilling 76 osv. nedenfor).

Fremgangsmåte (f) er spesielt nyttig når Ar representerer en valgfritt benzokondensert 5- eller 6-leddet heteroarylring. En lignende fremgangsmåte kan brukes for å danne forbindelser med formel II: nitro-forløperforbindelsen kan fremstilles fra en forbindelse med formel XX som definert ovenfor, ved bruk av de ovenfor beskrevne trinn (se f.eks. Fremstillingene 57-61 osv.).

I fremgangsmåte (g) kan omsetningen utføres i et løsemiddel som ikke påvirker omsetningen på ugunstig måte (f.eks. etanol), først under romtemperatur og deretter ved en hevet temperatur (Eksemplene 79 osv. gir nærmere detaljer).

I fremgangsmåte (h) omfatter egnede syrer henholdsvis fortynnet vandig saltsyre og konsentrert saltsyre. Omsetningen kan utføres ved eller rundt romtemperatur, mens den avsluttes ved en hevet temperatur (f.eks. 90°C). Eksemplene 51 gir nærmere detaljer.

I fremgangsmåte (j) kan forbindelsen med formel XXXI fremstilles ved acylering av forbindelsen med formel VIII som definert ovenfor, med et acyleringsmiddel med formel $R^{4a}CO\text{-}L_g$, hvor L_g er en egnet utgående gruppe som definert ovenfor i sammenheng med (e), og omfatter halogen, (alkyl, halogenalkyl eller aryl)sulfonat, $OCOR^{4a}$ (dvs. et syreanhydrid) og lignende, velkjent for dem som utøver faget. Se f.eks. betingelsene som brukes for Fremstilling 47.

Det vil være åpenbart for fagmannen at forbindelser med formel I kan omdannes til andre forbindelser med formel I ved bruk av kjente teknikker. F.eks. kan forbindelser med formel I hvor Y^1 representerer alkoksykarbonyl, omdannes til forbindelser hvor Y^1 representerer alkyl som er substituert med OH, ved reduksjon ved bruk av $LiAlH_4$ (Eksempel 57 gir nærmere detaljer). På lignende måte kan mellomproduktforbindelser omdannes til hverandre ved bruk av kjente teknikker (se f.eks. Fremstilling 85).

Mellomproduktforbindelser såsom de som har formel III, XV, XVIII, XIX, XX, VII, IX, XXVI, XXVII og XXVIII, og derivater derav, kan, når de ikke er tilgjengelige i handelen eller når de ikke beskrives i det følgende, dannes enten analogt med fremgangsmåtene som beskrives heri, eller ved konvensjonelle syntesefremgangsmåter i henhold til standardteknikker, fra lett tilgjengelige utgangsstoffer ved bruk av egnede reagensmidler og reaksjonsbetingelser.

Oppfinnelsen tilveiebringer videre mellomproduktforbindelsene med formel II, IV, V, VI, VIII, X, X^a, XI, XII, XIII, XIV, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXIX, XXIXa, XXX, XXXI som definert ovenfor.

Hvor det er ønskelig eller nødvendig, kan forbindelsen med formel (I) omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav, bekvemt ved å blande sammen oppløsninger av en forbindelse med formel (I) og den ønskede syre eller base, alt ettersom. Saltet kan felles fra oppløsningen og samles ved filtrering, eller kan samles på annen måte såsom inndamping av løsemidlet. Begge typer salt kan også dannes eller omdannes til hverandre ved bruk av ionbytte-harpiksteknikker.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan renses ved konvensjonelle metoder, f.eks. kan en separasjon av diastereomerer oppnås ved konvensjonelle teknikker, f.eks. ved fraksjonell krystallisasjon, kromatografi eller H.P.L.C. av en stereoisomer blanding av en forbindelse med formel (I) eller et salt derav. En enkelt enantiomer av en forbindelse med formel (I) kan også fremstilles fra et tilsvarende optisk rent mellomprodukt, eller ved oppløsning, såsom ved H.P.L.C. av det tilsvarende racemat ved bruk av en egnet kiral bærer eller ved fraksjonell krystallisasjon av de diastereomere salter som dannes ved omsetning av det tilsvarende racemat med en egnet optisk aktiv base eller syre.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er nyttige fordi de har farmakologisk aktivitet i dyr, spesielt pattedyr, inkludert mennesker. De er derfor indikert som farmasøytika, og spesielt for anvendelse som legemidler for dyr.

Ifølge et ytterligere trekk av oppfinnelsen tilveiebringes forbindelsene ifølge oppfinnelsen for anvendelse ved fremstilling av legemidler, så som farmasøytika og legemidler for dyr.

Med begrepet "behandling" menes så vel terapeutisk (kurerende) og profylaktisk behandling.

Spesielt har substansene ifølge oppfinnelsen vist seg å være nyttige ved behandling av sykdommer og tilstander som moduleres via opiatreceptorer, såsom irritabel tarm-syndrom; forstoppelse; kvalme; oppkasting; pruritt; spiseforstyrrelser; opiatoverdoser; depresjon; røyk- og alkoholavhengighet; seksuell dysfunksjon; sjokk; slag; ryggradskader og/eller hodetrauma; og tilstander som kjennetegnes ved at de har pruritt som et symptom.

Dermed tilveiebringes i henhold til et ytterligere trekk av oppfinnelsen anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en sykdom som moduleres via en opiatreceptor. Det tilveiebringes videre anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved fremstilling av et legemiddel for behandling av såsom irritabel tarm-syndrom; forstoppelse; kvalme; oppkasting; pruritt; spiseforstyrrelser; opiatoverdoser; depresjon; røyk- og alkoholavhengighet; seksuell dysfunksjon; sjokk; slag; ryggradskader og/eller hodetrauma; og tilstander som kjennetegnes ved at de har pruritt som et symptom.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen forventes dermed å være nyttige for en kurerende eller profylaktisk behandling av prurittiske dermatoser innbefattet allergisk dermatitt og atopi i dyr og mennesker. Andre sykdommer og tilstander som kan nevnes, omfatter kontaktdermatitt, psoriasis, eksem og insektstikk.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil normalt administreres oralt eller ved hvilken som helst parenteral rute, i form av farmasøytiske preparater omfattende den aktive ingrediens, valgfritt i form av et ikke-toksisk, organisk eller uorganisk syre- eller baseaddisjonssalt, i en farmasøytisk akseptabel doseringsform. Avhengig av forstyrrelsen og pasienten som skal behandles, samt administrasjonsruten,

kan sammensetningene administreres i forskjellige doser (se nedenfor).

Selv om det er mulig å administrere en forbindelse ifølge oppfinnelsen direkte uten noen formulering, brukes forbindelsene fortrinnsvis i form av en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk formulering, omfattende en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabel bærer, tynner eller eksipiens, og en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Bæreren, tynneren eller eksipiensen kan velges med hensyn til den tenkte administrasjonsrute og standard farmasøytisk og/eller veterinærmedisinsk praksis. Farmasøytiske sammensetninger omfattende forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan inneholde fra 0,1 vekt% til 90,0 vekt% aktiv ingrediens.

Fremgangsmåtene ved hvilke forbindelsene kan administreres for veterinærmedisinsk anvendelse, omfatter oral administrasjon av kapsler, bolustabletter, tabletter eller en utbløtingsvæske, topisk administrasjon som en salve, en påhellingsvæske, en påpunktingsvæske, en dip, en spray, en mousse, et shampoo, en krage eller en pulverformulering, eller de kan alternativt administreres ved injeksjon (f.eks. subkutant, intramuskulært eller intravenøst), eller som et implantat. Slike formuleringer kan fremstilles på konvensjonell måte i henhold til standard veterinærmedisinsk praksis.

Formuleringene vil variere med hensyn til vekten av den aktive forbindelse som foreligger deri, avhengig av arten av dyret som skal behandles, alvoret og infeksjonstypen og dyrets kroppsvekt. For parenteral, topisk og oral administrasjon er typiske doseområder av den aktive ingrediens 0,01 til 100 mg pr. kg kroppsvekt av dyret. Området er fortrinnsvis 0,1 til 10 mg pr. kg.

I hvert tilfelle vil veterinæren eller fagmannen kunne bestemme den faktiske dosering som vil være best egnet for en enkelt pasient, som kan variere med arten, alderen, vek-

ten og responsen av den bestemte pasient. De ovennevnte doseringer er eksempler på gjennomsnittstilfellet, og det kan såklart finnes enkelte tilfeller hvor høyere eller lavere doseringsområder er påkrevet, og slike ligger innen rammen for foreliggende oppfinnelse.

For veterinærmedisinsk anvendelse har forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesiell verdi ved behandling av pruritt i husdyr såsom katter og hunder og i hester.

Som et alternativ for å behandle dyr, kan forbindelsene administreres med dyrefôret, og med dette formål kan det fremstilles et konsentrert fôradditiv eller en forhåndsblanding som skal blandes med det normale dyrefôr.

For anvendelse i mennesker, administreres forbindelsene som en farmasøytisk formulering som inneholder den aktive ingrediens sammen med en farmasøytisk akseptabel tynner eller bærer. Slike sammensetninger omfatter konvensjonelle tablett-, kapsel- og salvepreparater som er formulert i henhold til standard farmasøytisk praksis.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres enten alene eller i kombinasjon med ett eller flere midler som brukes ved behandling eller forebyggelse av sykdom eller ved lindring eller fjerning av symptomer. Eksempler på slike midler (som bringes med illustrasjonsformål og som ikke bør anses å være begrensende) omfatter antiparasittiske midler, f.eks. fipronil, lufenuron, imidacloprid, avermectiner (f.eks. abamectin, ivermectin, doramectin), milbemyciner, organofosfater, pyrethroider; antihistaminer, f.eks. chlorfeniramin, trimeprazin, difenhydramin, doksylamin; antifungale midler, f.eks. fluconazol, ketoconazol, itraconazol, griseofulvin, amphotericin B; antibakterielle midler, f.eks. enroflaxacin, marbofloxacin, ampicillin, amoksycillin; anti-inflammatoriske midler, f.eks. prednisolon, betametason, dexametason, carprofen, ketoprofen; kosttilskudd, f.eks. gamma-linoleinsyre; og bløtgjørere.

Derfor tilveiebringer oppfinnelsen videre et produkt som inneholder en forbindelse ifølge oppfinnelsen og én eller flere utvalgte forbindelser fra den ovennevnte liste som et kombinert preparat for simultan, adskilt eller sekvensiell anvendelse ved behandling av sykdommer som moduleres via opiatreceptorer.

Fagmannen vil også forstå at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan tas som en enkelt dose eller på behovsbasis (dvs. etter behov eller ønske).

Dermed tilveiebringes i henhold til et ytterligere trekk farmasøytisk eller veterinærmedisinsk formulering omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen blandet med en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabel adjuvans, tynner eller bærer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også ha den fordel at de ved behandling av humane eller animalske pasienter, kan være mer virksomme enn, være mindre toksiske enn, ha et bredere aktivitetsområde enn, være mer potente enn, fremkalle færre bivirkninger enn, lettere absorberes enn, eller de kan ha andre nyttige farmakologiske egenskaper sammenlignet med, forbindelsene som er kjent i teknikkens stand.

De biologiske aktiviteter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble bestemt ved den følgende testmetode.

Biologisk test

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har vist seg å oppvise aktivitet i tre opioidreceptor-bindingassayer som er selektive for my-, kappa- og deltaopioidreceptorene i hundehjernen. Assayene ble utført ved den følgende fremgangsmåte.

Laboratorieavlede beagle-hunder ble brukt som kilde for hundehjernevev. Dyrene ble eutanaisert, deres hjerne ble

fjernet, og cerebellum ble kastet. Resten av hjernevevet ble snittet i små stykker som veide omtrent 3 g, og homogenisert i 50 mM Tris pH 7,4-buffer ved 4°C ved bruk av en "Kinematica Polytron"-vevhomogenisator. Det dannede homogenat ble sentrifugert ved 48.400 x g i 10 minutter, og supernatanten ble kastet. Pelleten ble resuspendert i Tris-buffer og inkubert ved 37°C i 10 minutter. Sentrifugerings-, resuspensjons- og inkubasjonstrinnene ble gjentatt to ganger til, og den endelige pellet ble resuspendert i Tris-buffer og lagret ved -80°C. Membranmateriale som var blitt preparert på denne måte, kunne lagres i opptil fire uker før bruk.

For my-, kappa- og deltaassayer ble økende konsentrasjoner av testforbindelse (5×10^{-2} til 10^{-5}M), Tris buffer og ^{3}H-ligand (my = [D-Ala^2,N-Me-Phe^4,Gly-ol^5]-Enkephalin, DAMGO; kappa = U-69,593; delta = Enkephalin, [D-pen^{2,5}]DPDPE) kombinert i polystyrenrør. Reaksjonen ble initiert ved tilsetning av vev, og blandingen ble inkubert ved romtemperatur i 90 minutter. Reaksjonen ble deretter avsluttet ved rask filtrering ved bruk av en "Brandel Cell Harvester" gjennom "Betaplate" GF/A-glassfiberfiltre som på forhånd var blitt bløtlagt i 50 mM Tris pH 7,4, 0,1% polyetyleniminbuffer. Filtrene ble deretter vasket tre ganger med 0,5 ml iskald Tris pH 7,4-buffer. For my- og delta-assayene ble vaskede filtre plassert i poser, og "Starscint"-scintillasjonsmiddel ble tilsatt, og for kappa-assayet brukte man "Meltilex" B/HS-fast scintillasjonsmiddel. Poser som inneholdt filtrene og scintillasjonsmidlet, ble varmeforseglet og kvantifisert ved hjelp av en "Betaplate" 1204-betateller.

Dobbelte prøver ble utført for hver testforbindelse, og den genererte data ble analysert ved bruk av IC_{50}-analyse-programvare i "Graphpad Prism". Ki-verdiene ble beregnet ved bruk av "Graphpad Prism" i henhold til den følgende formel:

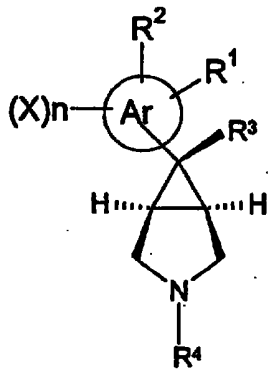
$$Ki = IC_{50}/1 + [^3H\text{-ligand}]/K_D$$

hvor IC_{50} er konsentrasjonen ved hvilken 50% av ^3H-liganden er forflyttet av testforbindelsen, og K_D er dissosiasjonskonstanten for ^3H-liganden på receptorsetet.

Biologisk aktivitet

Ki-verdiene for visse forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse i opioidreceptor-bindingsassayene ble bestemt, og forbindelsene fra eksemplene 1, 6, 8, 14-16, 19 og 21-24 viste seg å ha Ki-verdier på 4.000 nM eller mindre for μ-receptor.

Man tror at fremgangsmåtene som brukes i de følgende eksempler, danner forbindelser som har den relative stereokjemi som vises nedenfor, og slike forbindelser foretrekkes:



hvor R^{1-4} og $(X)_n$ er som definert ovenfor.

Oppfinnelsen skal illustreres ved hjelp av de følgende eksempler og fremstillinger, hvor de følgende forkortelser kan tenkes å bli brukt:

APCI = kjemisk ionisering ved atmosfæretrykk
DMF = dimetylformamid
DMSO = dimetylsulfoksid
d (med hensyn til tid) = day
d (med hensyn til NMR) = dublett
ES (med hensyn til MS) = elektrospray

EtOAc = etylacetat
EtOH = etanol
h = time
MeOH = metanol
min = minutt
MS = massespektrum
n-BuOH = n-butanol
ODS = octadekylsilyl
THF = tetrahydrofuran
TSP = termospray

Smeltepunktene ble bestemt ved bruk av et Gallenkamp-smeltepunktapparat, og er ukorrigert. Den nukleærmagnetiske resonans (NMR)-spekraldataen viser til ^1H, og ble erholdt ved bruk av et "Varian Unity" 300- eller 400-spektrometer, hvor de observerte kjemiske forskyvninger (δ) var i samsvar med den tenkte struktur. Den massespektrale (MS)-data ble erholdt på et "Fisons Instruments Trio 1000" eller et "Fisons Instruments Trio 1000 APCI" eller et "Finnigan Navigator MS" eller et "Micromass Platform LC"-spektrometer. De beregnede og observerte ioner som oppgis, viser til den isotopiske sammensetning med lavest masse. Romtemperatur betyr 20 til 25°C. Massespektrometret som brukes som detektor på det analytiske HPLC-MS-system, er et "Micromass VG Platform II" som kjører på "Masslynx/Openlynx"-programvare. Systemet kan kjøre positive og negative ioner med enten Elektrospray- eller APCI-prober, og er kalibrert til 1972 Da. Det innhenter fullstendig diodearraydata fra 190 nm til 600 nm. HPLC betyr høyytelsesvæskekromatografi. De anvendte HPLC-betingelser var:

Betingelser 1: "Rainin Dynamax"-kolonne, 8µ ODS, 24 × 300 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 45 ml/min, under eluering med metanol:vann (70:30), UV-påvisning av produkt ved 246 nm.

Betingelser 2: "Rainin Dynamax"-kolonne, 5µ ODS, 21,6 × 250 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 5 ml/min,

under eluering med acetonitril:vann (50:50), UV-påvisning av produkt ved 246 nm.

Betingelser 3: "Rainin Dynamax"-kolonne, 8µ ODS, 41 x 250 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 45 ml/min, under eluering med acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetatbuffer (50:50), UV-påvisning av produkt ved 235 nm.

Betingelser 4: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ C_{18}-kiselgel, 21,2 x 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 20 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetatbuffer (30:70 til 95:5 i løpet av 10 min), UV-påvisning av produkt ved 220 nm.

Betingelser 5: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ ODS, 21,2 x 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 20 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetatbuffer (5:95 til 95:5 i løpet av 20 min), UV-påvisning av produkt ved 215 nm.

Betingelser 6: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ C_{18}-kiselgel, 4,6 x 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 1 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig heptansulfonsyre (10:90 til 90:10 i løpet av 30 min), UV-påvisning av produkt ved 220 nm.

Betingelser 7: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ C_{18}-kiselgel, 21,2 x 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 20 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,05 M vandig ammoniumacetatbuffer (50:50 i 15 min deretter 50:50 til 90:10 i løpet av 5 min), UV-påvisning av produkt ved 220 mm.

Betingelser 8: "Phenomenex Magellen"-kolonne, 5µ C_{18}-kiselgel, 21,2 x 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 20 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetatbuffer (15:85 til 85:15), UV-påvisning av produkt ved 220 nm.

Betingelser 9: "Phenomenex Magellen"-kolonne, 5µ ODS, 10 × 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 5 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetatbuffer (5:95 til 30:70 i løpet av 5 min og deretter 30:70 i ytterligere 20 min), UV-påvisning av produkt ved 225 nm.

Betingelser 10: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ C_{18}-kiselgel, 21,2 × 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 20 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:0,1 M vandig ammoniumacetat (5:95 til 40:60 i løpet av 5 min og deretter 40:60 i ytterligere 25 min), UV-påvisning av produkt ved 210 nm.

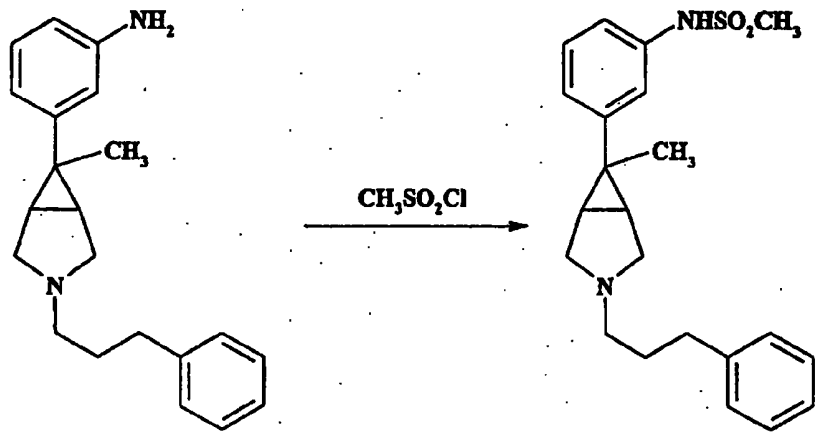
Betingelser 11: "Phenomenex Magellan"-kolonne, 5µ ODS, 10 × 150 mm, kolonnetemperatur 40°C, strømningshastighet 5 ml/min, under eluering med en gradient av acetonitril:vann (5:95 til 55:45 i løpet av 5 min), UV-påvisning av produkt ved 210 nm.

Den frie baseform av azabicyklusene kunne erholdes fra hydroklorid- eller acetatsaltene, f.eks. på den følgende måte. Saltet (0,3 mmol) ble løst opp i diklormetan (20 ml) og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (20 ml). Den basiske blanding ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi den frie base.

SPE-patron viser til en fastfase-ekstraksjonspatron. Disse kan erverves i handelen fra Varian ("Mega Bond Elut") eller "Isolute".

Eksempel 1

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 28 mg, 0,09 mmol) i diklormetan (2 ml), ved 0°C under nitrogen, tilsatte man pyridin (20 µl, 0,24 mmol) og deretter metansulfonylklorid (25 µl, 37 mg , 0,32 mmol) i løpet av 5 minutter. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble deretter omrørt i 2 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (18 mg, 52%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,56 (s, 3H), 1,77 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 7,14-7,3 (m, 6H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 385,4; $C_{22}H_{28}N_2SO_2$+H krever 385,2

Eksempel 2

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamidacetatsalt

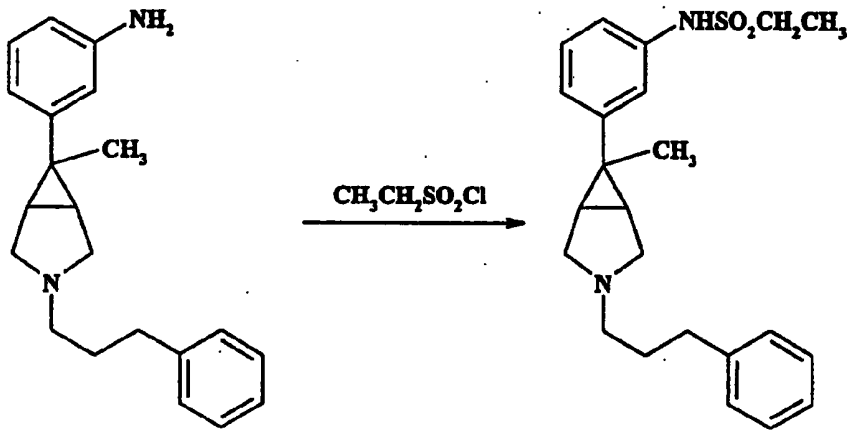
N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Eksempel 1, 260 mg, 0,67 mmol) ble renset ytterligere ved preparativ HPLC (betingelser 3). Sammenslåing og inndamping av de rene fraksjoner gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (87 mg)

smp. 116-117°C

NMR (CD_3OD) δ: 1,45 (s, 3H), 1,93 (m, 5H), 2,09 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 3,46 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,10-7,33 (m, 7H)

Eksempel 3

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}-1-etansulfonamid

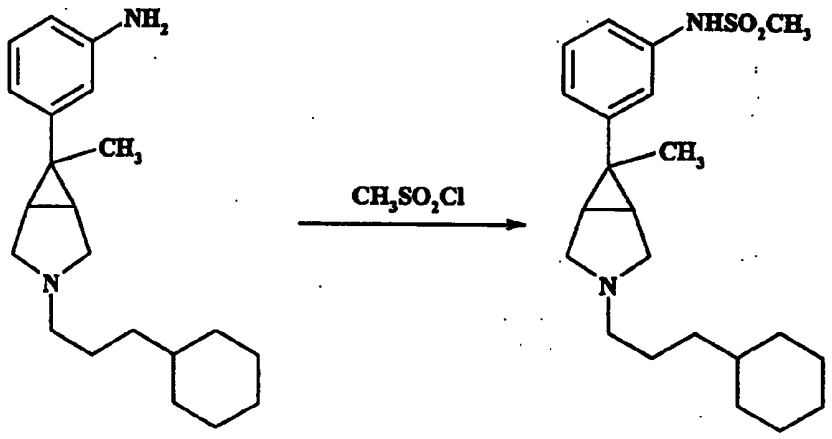


Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 110 mg, 0,36 mmol) i diklormetan (4 ml), ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (56 µl, 0,72 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter etansulfonylklorid (67 µl, 92 mg , 0,72 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 16 timer. Ytterligere pyridin (56 µl, 0,72

mmol) og etansulfonylklorid (67 µl, 92 mg , 0,72 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Råblandingen ble renset ved kiselgel (40 g) kolonnekromatografi under eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (48 mg, 34%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (t, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,76 (m, 4H), 2,48 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,12 (q, 3H), 6,97-7,11 (m, 3H), 7,11-7,33 (m, 6H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 399,2; $C_{23}H_{30}N_2SO_2$+H krever 399,2

Eksempel 4
N-{3-[3-(3-Cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av 3-[3-(3-cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 10, 25 mg, 0,08 mmol) i diklormetan (2 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (20 µl, 0,24 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter metansulfonylklorid (25 µl, 37 mg, 0,32 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 90 minutter. Ytterligere metansulfonylklorid (10 µl, 15 mg, 0,13 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 time. Blandingen ble inndampet under vakuum,

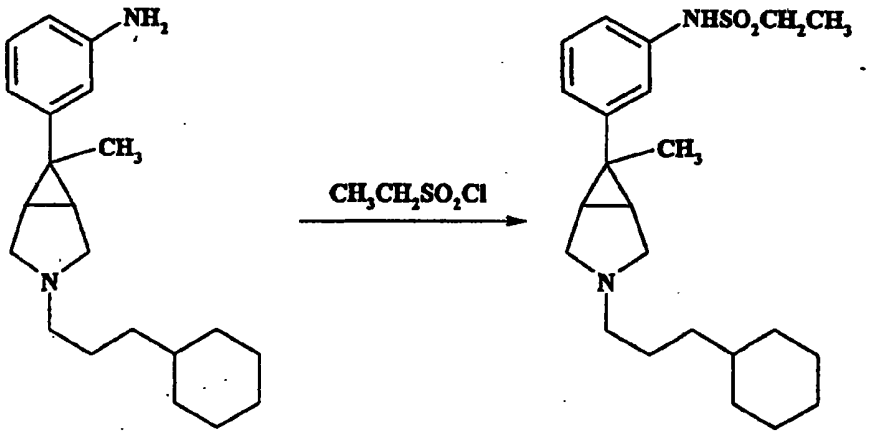
og residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (18 mg, 58%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (m, 2H), 1,06-1,31 (m, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 7H), 2,43 (t, 2H), 2,81 (d, 2H), 2,99 (d, 2H), 3,01 (s, 3H), 6,98-7,10 (m, 3H), 7,24 (m, 1H)

MS (termospray): m/z [MH^+] 391,5; $C_{22}H_{34}N_2SO_2$+H krever 391,2

Eksempel 5

N-{3-[3-(3-Cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}-1-etansulfonamid

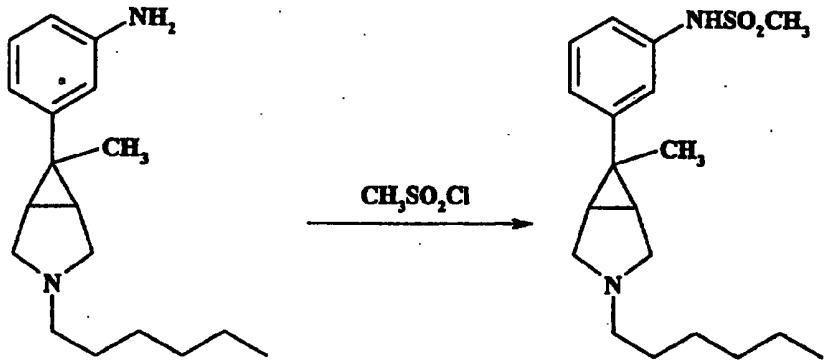


Til en oppløsning av 3-[3-(3-cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 10, 25 mg, 0,08 mmol) i diklormetan (2 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (20 µl, 0,24 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter etansulfonylklorid (25 µl, 34 mg, 0,26 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 1,5 h. Ytterligere etansulfonylklorid (25 µl, 34 mg, 0,26 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under

eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (21 mg, 65%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (m, 2H), 1,06-1,31 (m, 6H), 1,37 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 7H), 2,43 (t, 2H), 2,83 (d, 2H), 2,98 (d, 2H), 3,13 (q, 2H), 6,98-7,10 (m, 3H), 7,24 (t, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 405,6; $C_{23}H_{36}N_2SO_2$+H krever 405,3

Eksempel 6
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-metansulfonamid

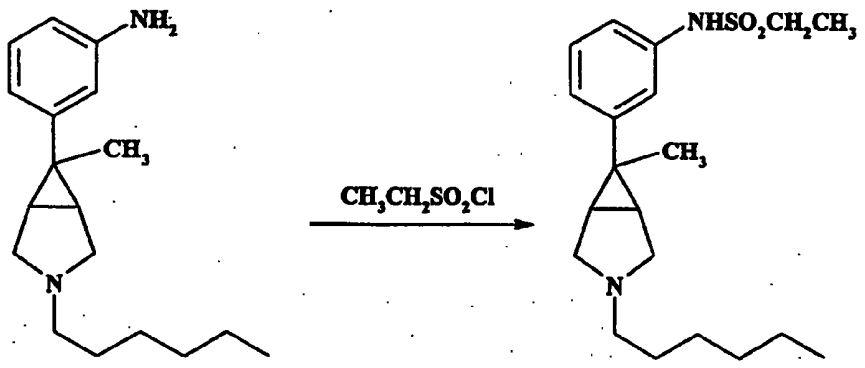


Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 200 mg, 0,735 mmol) i diklormetan (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man pyridin (0,15 ml, 1,84 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter metansulfonylklorid (0,11 ml, 158 mg, 1,38 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 h og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med 90:10:1 etylacetatmetanol-ammoniakkoppløsning (0,880) og deretter med 80:20:1 etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum

for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (212 mg, 82%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,97 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,22 (m, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 351,1; $C_{19}H_{30}N_2SO_2$+H krever 351,2

Eksempel 7
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid



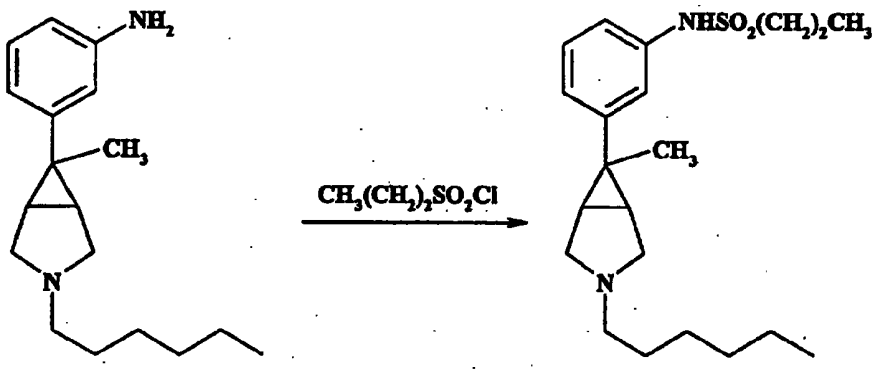
Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 200 mg, 0,735 mmol) i diklormetan (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man pyridin (0,15 ml, 1,84 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter etansulfonylklorid (0,131 ml, 177 mg, 1,38 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 timer og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat og deretter med 90:10:1 etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (140 mg, 52%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,34 (t, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 2,63 (m, 2H),

2,97 (m, 2H), 3,11 (q, 2H), 3,20 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,04-7,15 (m, 2H), 7,21 (m, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 365,3; $C_{20}H_{32}N_2SO_2$+H krever 365,2

Eksempel 8

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-propansulfonamid

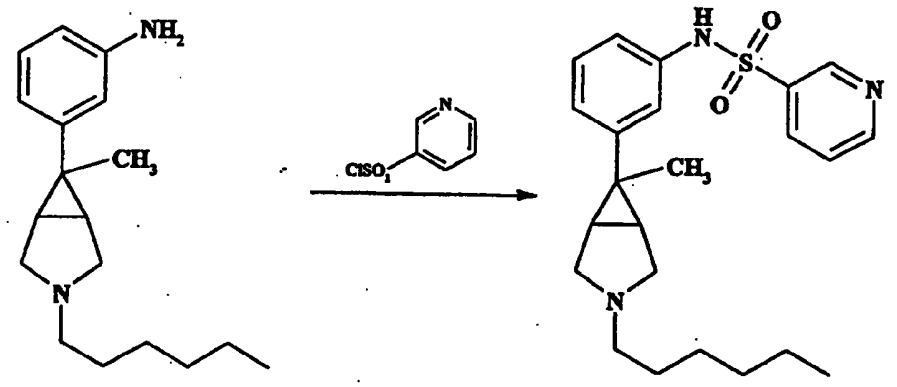


Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 200 mg, 0,735 mmol) i diklormetan (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man pyridin (0,15 ml, 1,84 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter propansulfonylklorid (0,16 ml, 202 mg, 1,42 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 timer og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat og deretter med 90:10:1 etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (40 mg, 14%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,02 (t, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,93-3,07 (m, 4H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,22 (m, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 379,2; $C_{21}H_{34}N_2SO_2$+H krever 379,2

Eksempel 9

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-3-pyridinsulfonamid

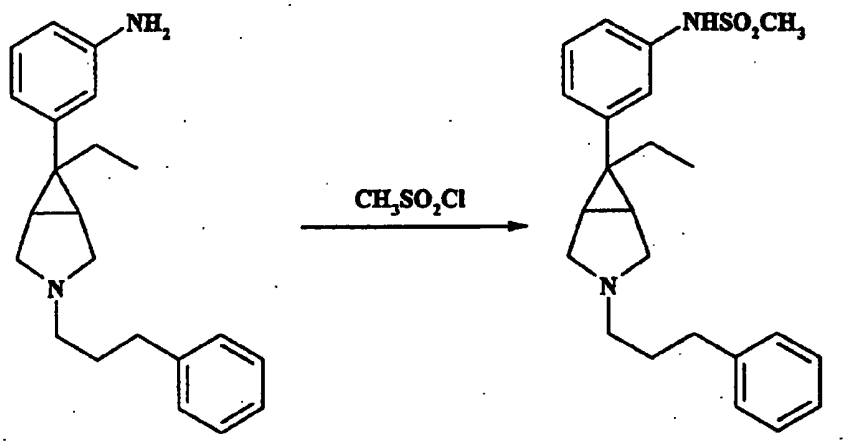


Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 220 mg, 0,809 mmol) i diklormetan (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man pyridin (0,196 ml, 2,42 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter 3-pyridinsulfonylklorid (198 mg, 1,21 mmol). Blandingen ble omrørt i 48 timer og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat og deretter med 90:10:1 etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekorange olje (200 mg, 60%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (t, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,77 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,91 (d, 2H), 3,11 (m, 2H), 6,91-7,04 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,94 (s, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 414,2; $C_{23}H_{31}N_3SO_2$+H krever 414,2

Eksempel 10

N-{3-[6-Etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamidacetatsalt

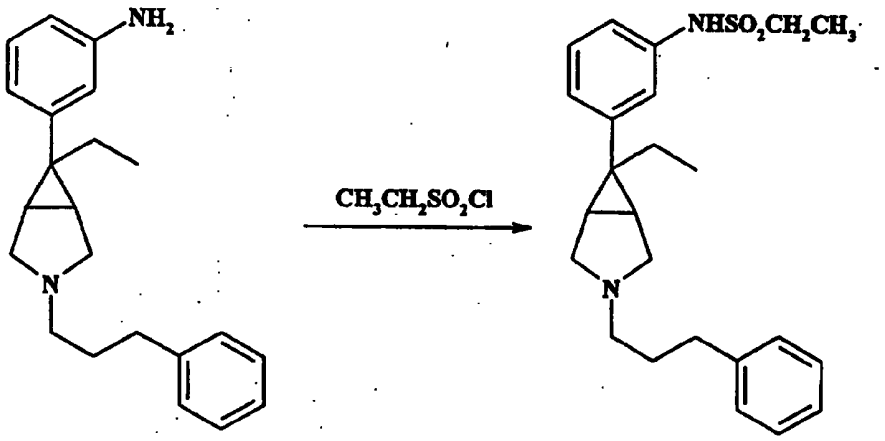


Til en oppløsning av 3-[6-etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 18, 500 mg, 1,56 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (0,20 ml, 2,6 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter metansulfonylklorid (0,20 ml, 300 mg, 2,6 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (25 g) kolonnekromatografi under eluering med 70:30:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje. Denne ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 3). Sammenslåing og inndamping av de rene fraksjoner gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (140 mg, 20%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82 (t, 3H), 1,76 (q, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,05 (m, 5H), 2,65 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,50 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,14-7,33 (m, 6H)
MS: m/z [MH^+] 399,1; $C_{23}H_{30}N_2O_2S$+H krever 399,2

Eksempel 11

N-{3-[6-Etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}-1-etansulfonamidacetatsalt



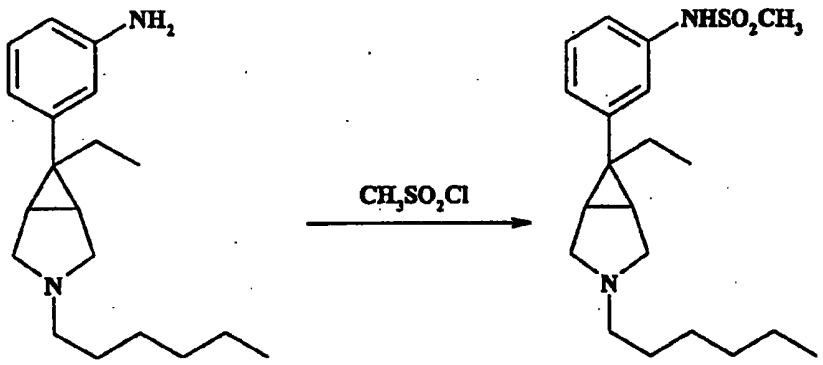
Til en oppløsning av 3-[6-etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 18, 500 mg, 1,56 mmol) i diklormetan (20 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (0,20 ml, 2,6 mmol) og deretter dråpevis i løpet av 5 minutter etansulfonylklorid (0,20 ml, 0,27 g, 2,1 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (25 g) kolonnekromatografi under eluering med 50:50:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje. Denne ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 3). Sammenslåing og inndamping av de rene fraksjoner gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (120 mg, 17%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,80 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,74 (q, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,99 (m, 5H), 2,62 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,81 (d, 2H), 3,08 (q, 2H), 3,43 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,07-7,37 (m, 8H)

MS: m/z [MH^+] 413,1; $C_{24}H_{32}N_2O_2S$+H krever 413,2

Eksempel 12

N-[3-(6-Etyl-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-metansulfonamid

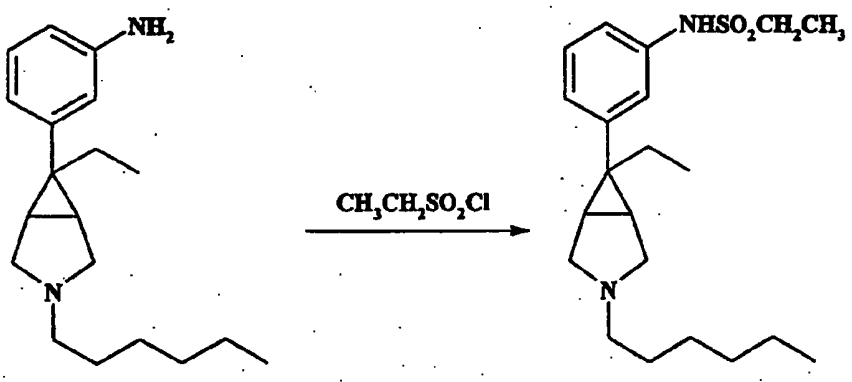


Til en oppløsning av 3-(6-etyl-3-heksyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 20, 500 mg, 1,56 mmol) i pyridin (5 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 5 minutter metansulfonylklorid (0,20 ml, 0,30 g, 2,6 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (25 g) kolonnekromatografi under eluering med 50:50:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (180 mg, 33%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,94 (q, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 7,00-7,13 (m, 3H), 7,24 (t, 1H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 365,1; $C_{20}H_{32}N_2O_2S$+H krever 365,2

Eksempel 13

N-[3-(6-Etyl-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid



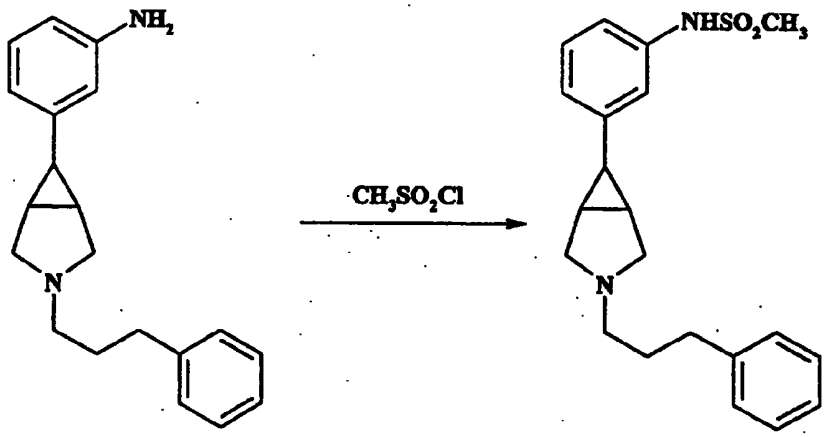
Til en oppløsning av 3-[6-etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 20, 500 mg, 1,56 mmol) i pyridin (5 ml), ved 0°C under nitrogen, tilsatte man dråpevis i løpet av 5 minutter etansulfonylklorid (0,25 ml, 0,34 g, 2,6 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (25 g) kolonnekromatografi under eluering med 50:50:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (150 mg, 31%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,80 (t, 3H), 0,88 (t, 3H), 1,29 (m, 6H), 1,35 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,93 (q, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,97 (d, 2H), 3,10 (q, 2H), 7,02-7,29 (m, 4H)

MS (elektrospray): m/z [MH^+] 379,1; $C_{21}H_{34}N_2O_2S$+H krever 379,2

Eksempel 14

N-[3-(3-{3-Fenylpropyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid



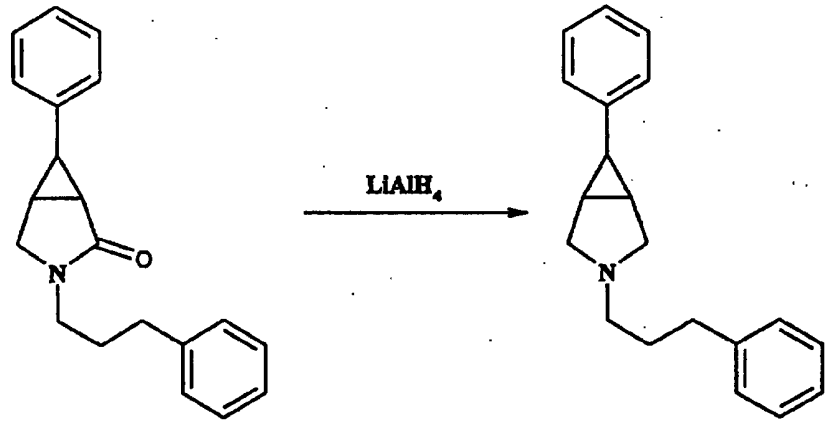
Til en oppløsning av 3-[3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 25, 34 mg, 0,11 mmol) i diklormetan (2 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man pyridin (20 µl, 0,24 mmol) og deretter metansulfonylklorid (13 mg, 10 µl, 0,11 mmol). Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 1,5 timer. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (29 mg, 71%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,66 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,41 (d, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,19 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,29 (m, 2H)

MS: m/z [MH^+] 371,0; $C_{21}H_{26}N_2O_2S$+H krever 371,2

Eksempel 15

3-Heksyl-6-fenyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan



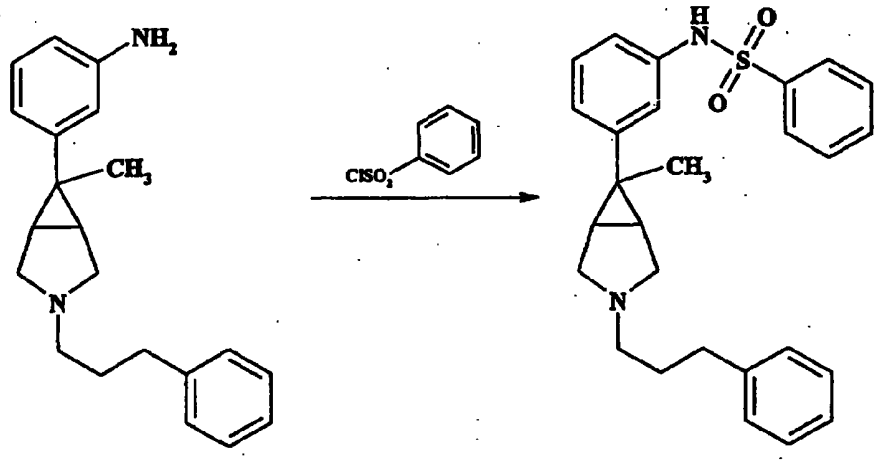
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-fenyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 27, 40 mg, 0,15 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml), ved romtemperatur under nitrogen, tilsatte man dråpevis en oppløsning av litiumaluminium-hydrid 1,0 M i tetrahydrofuran (0,3 ml, 0,3 mmol), og deretter ble blandingen oppvarmet til 60°C i 4 timer, avkjølt og omrørt ved romtemperatur i 64 timer. Vann (30 ml) ble forsiktig tilsatt, og deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat (2 x 25 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (30 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (1,5 g) kolonnekromatografi under eluering med 80:20:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (14 mg, 38%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,65 (s, 2H), 2,16 (t, 1H), 2,42 (m, 4H), 3,19 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 2H)

MS (APCI): m/z [MH^+] 244,4; $C_{17}H_{25}N$+H krever 244,2

Eksempel 16

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}benzensulfonamidacetatsalt



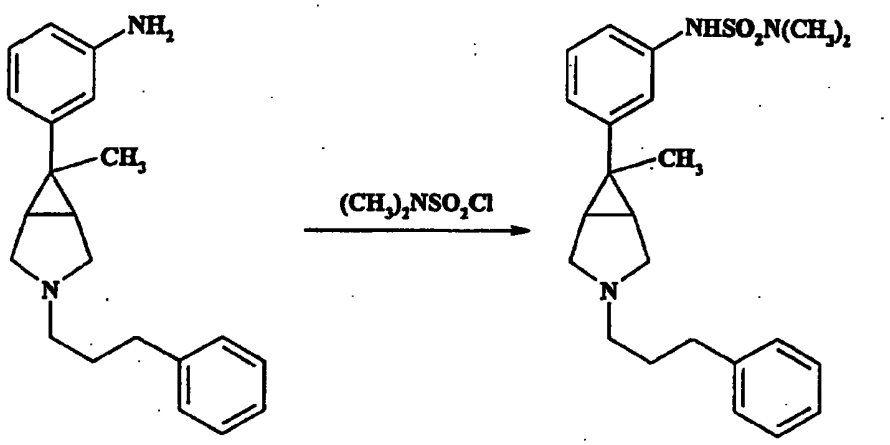
Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man benzensulfonylklorid (172 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml) i 30 minutter, separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med 20:80:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880) og deretter med 50:50:1 etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (5 mg, 2%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,39 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,90 (d, 2H), 3,23 (br.d, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,07-7,35 (m, 6H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,73 (d, 2H)

MS (elektrospray): m/z [MH^+] 447,2; $C_{27}H_{30}N_2O_2S$+H krever 447,2

Eksempel 17

N,N-Dimetyl-N'-{3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}sulfamidacetatsalt



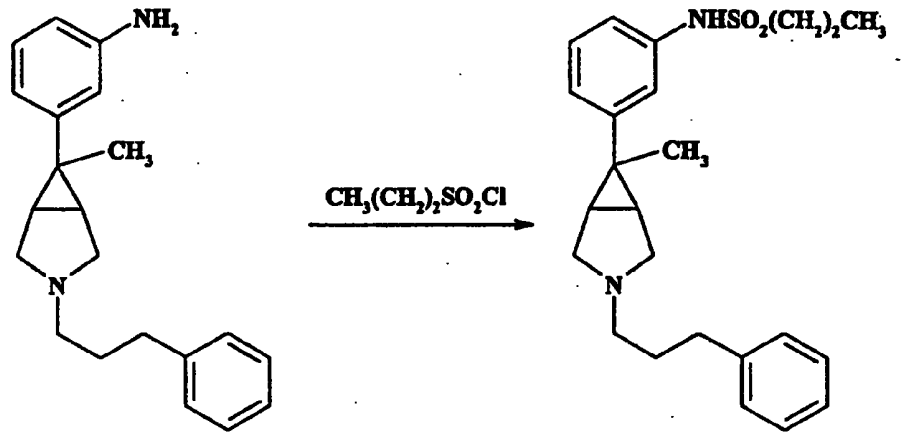
Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man dimetylsulfamoylklorid (140 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml) i 30 minutter, separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880) (20:80:1 deretter 50:50:1). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (7 mg, 3%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,46 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,66 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 2,92 (m, 2H),

3,27 (br.d, 2H), 6,95-7,07 (m, 4H), 7,14-7,33 (m, 5H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 414,3; $C_{23}H_{31}N_3O_2S$+H krever 414,2

Eksempel 18

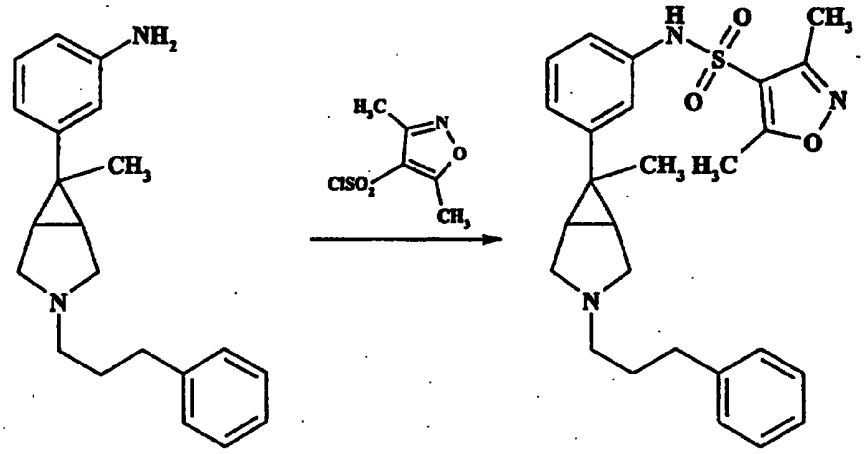
N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}propansulfonamidacetatsalt



Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man n-propansulfonylklorid (140 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml) i 30 minutter, separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880) (20:80:1 deretter 50:50:1). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (11 mg, 4%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,04 (t, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,84 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,54-2,70 (m, 4H), 2,95 (d, 2H), 3,08 (m, 4H), 7,00-7,12 (m, 3H), 7,12-7,32 (m, 6H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 413,3; $C_{24}H_{32}N_2O_2S$+H krever 413,2

Eksempel 19
N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}-3,5-dimetyl-4-isoksazolsulfonamidacetatsalt



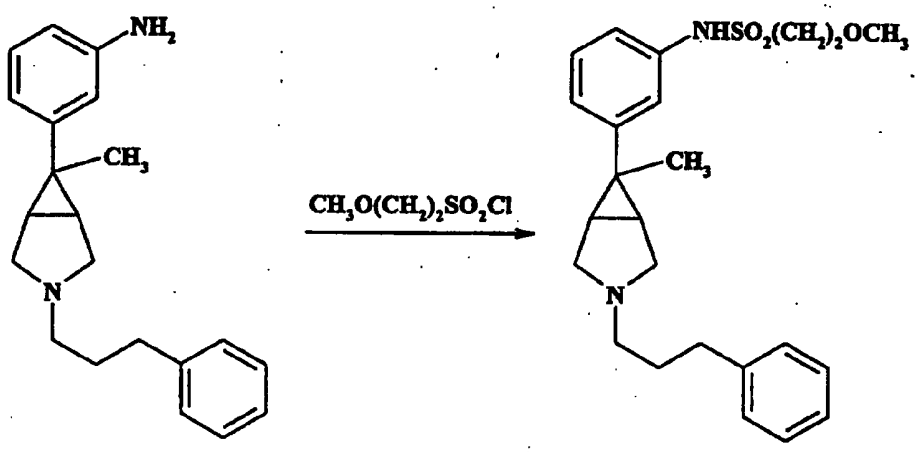
Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man 3,5-dimetylisoksazolsulfonylklorid (190 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml), separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880) (20:80:1 deretter 60:40:1). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (18 mg, 6%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,42 (s, 3H), 1,87 (br.s, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,55-2,76 (m, 6H), 2,95 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,13-7,34 (m, 6H)

MS (elektrospray): m/z [MH^+] 466,3; $C_{26}H_{31}N_3O_3S$+H krever 466,2

Eksempel 20

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}-2-metoksy-1-etansulfonamid

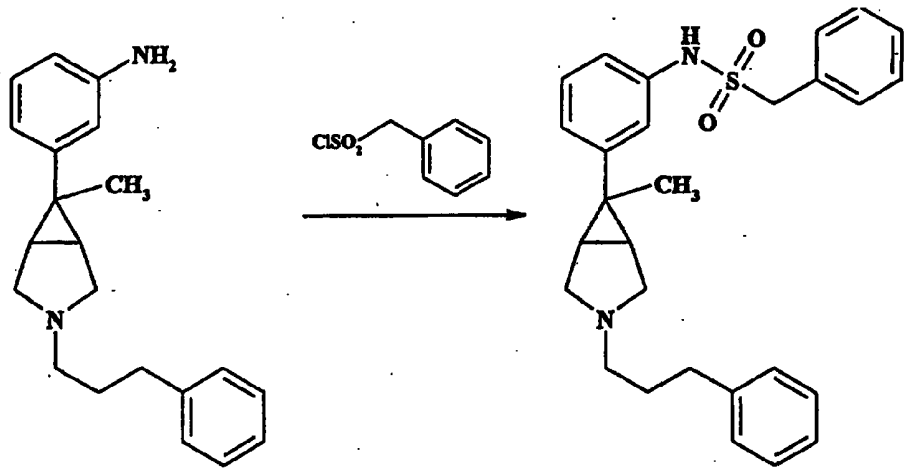


Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenyipropyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man 2-metoksy-1-etansulfonylklorid (J. Chem. Soc., 1968, 2895; 155 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml), separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonne-kromatografi under eluering med etylacetat:heksan:ammo-niakkoppløsning (0,880) (20:80:1 deretter 60:40:1). De pro-duktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende

fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (3 mg, 1%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,55 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,80-3,05 (br.m, 4H), 3,23 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,84 (t, 2H), 7,00-7,33 (m, 9H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 429,3; $C_{24}H_{32}N_2O_3S$+H krever 429,2

Eksempel 21
N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}(fenyl)metansulfonamidacetatsalt



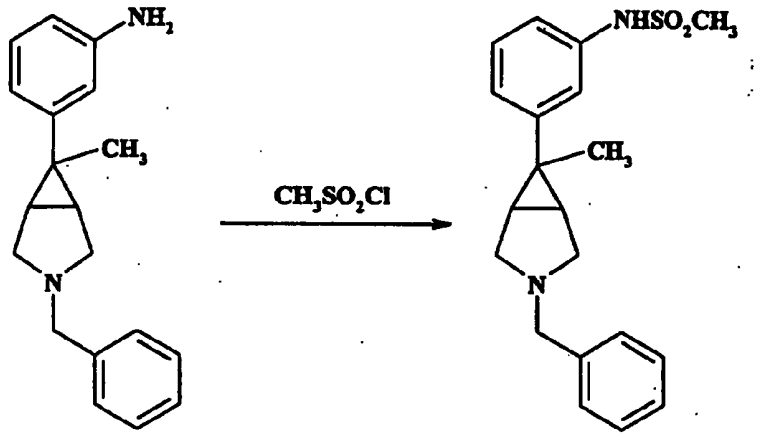
Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 200 mg, 0,65 mmol) i pyridin (2 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man α-toluensulfonylklorid (186 mg, 0,98 mmol), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Vann (5 ml) og diklormetan (5 ml) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Den organiske fase ble vasket ytterligere med vann (5 ml), separert, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan:ammoniakkoppløsning (0,880) (20:80:1 deretter 60:40:1). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum. Residuet ble ytterligere

renset ved preparativ HPLC (betingelser 4). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som et blekbrunt fast stoff (3 mg, 1%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 3H), 1,87 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,65 (m, 4H), 2,96 (d, 2H), 3,16 (br.d, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,93-7,06 (m, 3H), 7,14-7,40 (m, 11H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 461,3; $C_{28}H_{32}N_2O_2S$+H krever 461,2

Eksempel 22

N-[3-(3-Benzyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-metansulfonamid

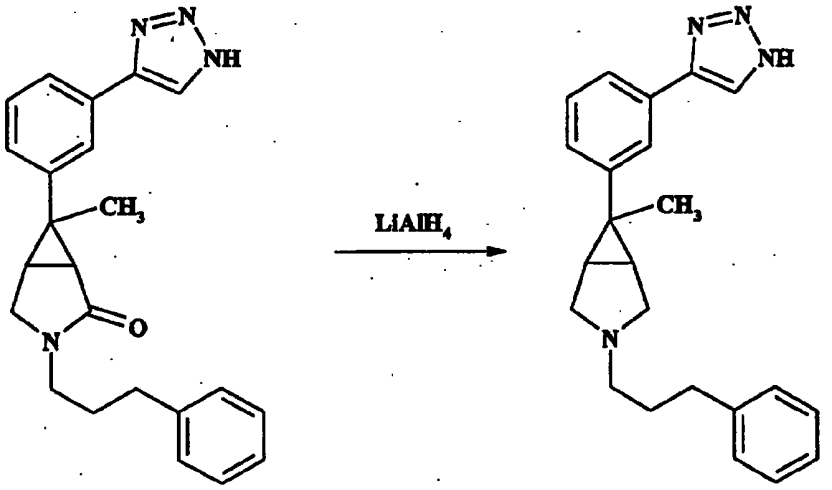


Til en oppløsning av 3-(3-benzyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 30, 1,58 g, 5,68 mmol) i pyridin (10 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man dråpevis metansulfonylklorid (0,66 ml, 8,52 mmol), og blandingen ble omrørt i 14 timer ved romtemperatur. Pyridinet ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom diklormetan (50 ml) og fortynnet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (1 M, 50 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske ekstrakt ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (60 g) kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan (5:95) og deretter med etylacetat:hek-

san:trietylamin (5:95:0,1 økende til 80:20:0,1). De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (1 g, 50%).

smp. 117-118°C
NMR ($CDCl_3$) δ: 1,62 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 2,83 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,07 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,27 (br.s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 6H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 356,9; $C_{20}H_{24}N_2O_2S$+H krever 357,2

Eksempel 23
6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan

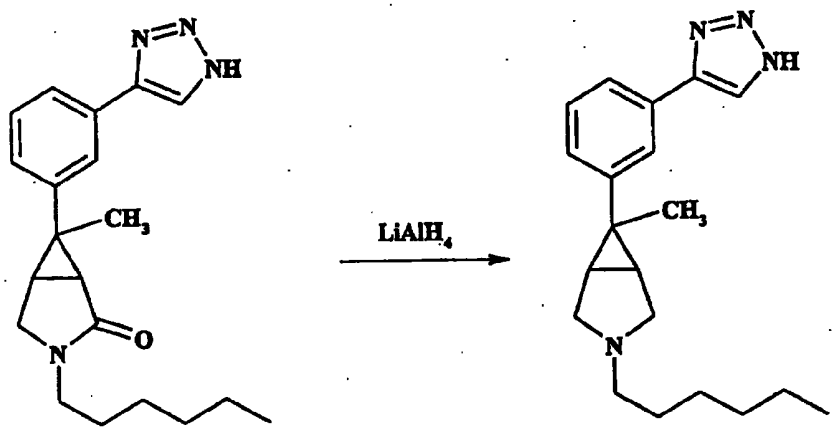


Til en oppløsning av 6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 41, 32 mg, 0,087 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ved romtemperatur tilsatte man litiumaluminiumhydrid (0,43 ml, 0,43 mmol, 1,0 M i THF) dråpevis i løpet av noen få minutter. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer og deretter inaktivert ved forsiktig tilsetning av 2N natriumhydroksid (0,5 ml) ved 0°C. Et overskudd av fast natriumhydrogenkarbonat og etylacetat (5 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt raskt i 30 minutter og

deretter filtrert gjennom celitt under vasking med etylacetat. Løsemidlet ble inndampet under vakuum, og råresiduet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering først med heksan:etylacetat (1:1) og deretter med heksan:etylacetat:ammoniakkoppløsning (0,880) (10:90:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (15,0 mg, 48%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,38 (s, 3H), 1,79-1,90 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 7,17-7,40 (m, 7H), 7,60 (d, 1H), 7,74 (br.s, 1H), 7,97 (s, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 359,4; $C_{23}H_{26}N_4$+H krever 359,2

Eksempel 24
3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan

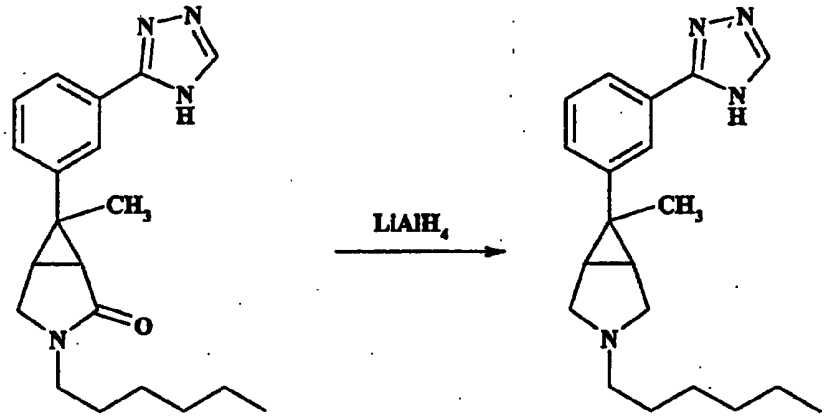


Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 40, 2,88 mmol) i tetrahydrofuran (25 ml) ved 0°C tilsatte man litiumaluminiumhydrid (5,8 ml, 5,76 mmol, 1,0 M i THF) dråpevis i løpet av noen få minutter. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter inaktivert ved forsiktig tilsetning av 2N natriumhydroksid (3 ml) ved 0°C. Etylacetat (15 ml) ble deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt raskt i 30 minutter og deretter filtrert gjennom celitt under vasking med etylacetat. Løsemidlet ble inndampet under vakuum, og råresiduet ble renset ved kiselgel-

kolonnekromatografi under eluering med heksan:etylacetat (1:1) og deretter med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880) (95:5:1) for å gi tittelforbindelsen (301 mg, 32% over 2 trinn) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85-0,95 (m, 3H), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,84-3,00 (4H, m), 7,23-7,40 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,76 (br.s, 1H), 7,98 (s, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 325,0; $C_{20}H_{28}N_4$+H krever 325,2

Eksempel 25
3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan



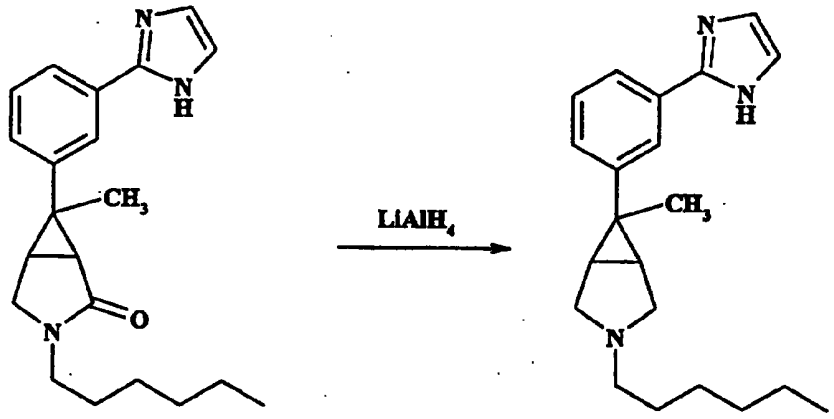
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-[3-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 43, 220 mg, 0,65 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1,3 ml, 1,30 mmol, 1,0 M i THF) dråpevis i løpet av noen få minutter. Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer og deretter avkjølt til 0°C. 2N natriumhydroksid (1,0 ml) ble forsiktig tilsatt, fulgt av etylacetat (10 ml), og blandingen ble omrørt raskt i 30 minutter og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi

under eluering med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880) (80:20:1) for å gi tittelforbindelsen (190 mg, 90%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,92 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 7,18-7,38 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)
MS (termospray): m/z 325,1 [MH^+]; $C_{20}H_{28}N_4$+H krever 325,2

Eksempel 26

3-Heksyl-6-[3-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan

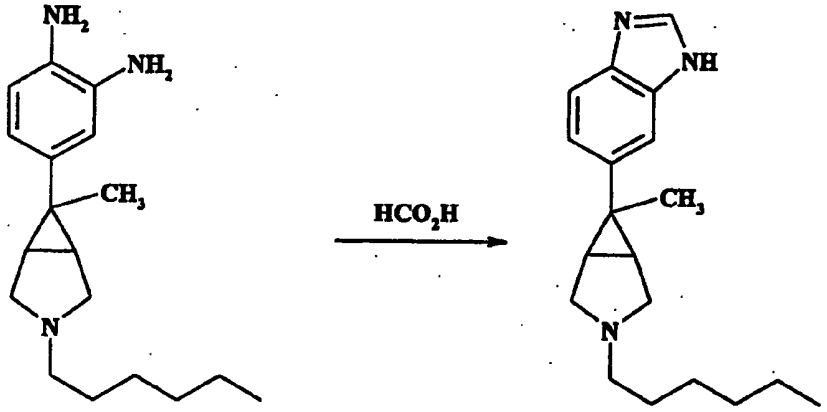


Til en oppløsning av 3-heksyl-6-[3-(1H-imidazol-2-yl)-fenyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 44, 190 mg, 0,56 mmol) i tetrahydrofuran (5 ml) ved romtemperatur tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1,1 ml, 1,12 mmol, 1,0 M i THF) dråpevis i løpet av noen få minutter. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time og deretter avkjølt til 0°C. 2N natriumhydroksid (1,0 ml) ble forsiktig tilsatt, fulgt av etylacetat (10 ml), og blandingen ble omrørt raskt i 30 minutter og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880)

(90:10:1) for å gi tittelforbindelsen (140 mg, 74%) som et hvitt fast stoff.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85-0,95 (m, 3H), 1,24-1,36 (m, 6H), 1,39-1,45 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 4H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (s, 1H)
MS (termospray): m/z 324,1 [MH^+]; $C_{21}H_{29}N_3$+H krever 324,2

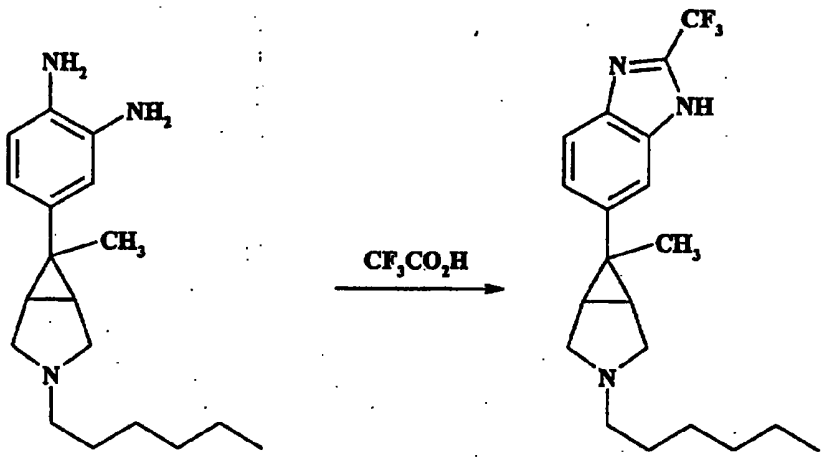
Eksempel 27
5-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-1H-benzimidazol



En oppløsning av 2-amino-4-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 48, 112 mg, 0,39 mmol) i maursyre (2,0 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 h. Blandingen ble avkjølt og fortynnet med vann (3 ml), og pH ble justert til 10 med 5N natriumhydroksid. Det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (3 × 5 ml) og etylacetat (2 × 5 ml). Det sammenslåtte organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat og deretter med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880) (80:20:1) for å gi tittelforbindelsen (46 mg, 40%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85-0,95 (m, 3H), 1,22-1,56 (m, 11H), 1,83 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,92-3,00 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).
MS (termospray): m/z 298,2 [MH^+]; $C_{19}H_{27}N_3$+H krever 298,2

Eksempel 28
5-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-2-(trifluormetyl)-1H-benzimidazol

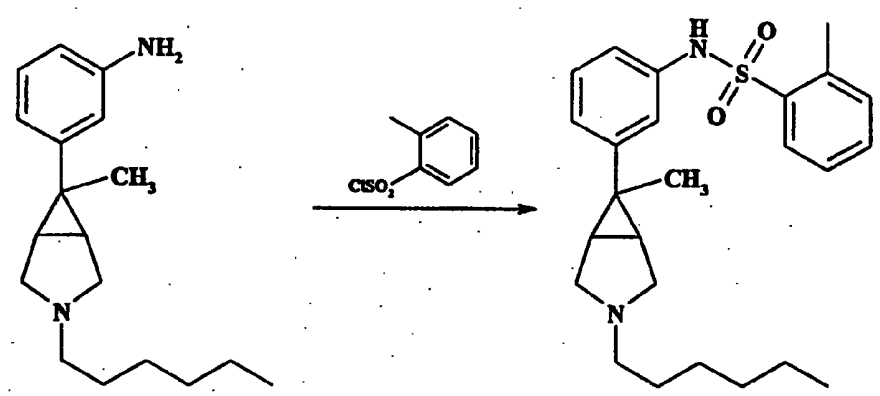


En oppløsning av 2-amino-4-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 48, 99,0 mg, 0,345 mmol) i trifluoreddiksyre (2,0 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble avkjølt, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Residuet ble suspendert i 2N natriumhydroksid (5 ml), og det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (3 x 5 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat for å gi tittelforbindelsen (67 mg, 54%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85-0,95 (m, 3H), 1,25-1,52 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,92-3,00 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,62 (d, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 366,4; $C_{20}H_{26}F_3N_3$+H krever 366,2

Eksempel 29

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-2-metyl]benzensulfonamid

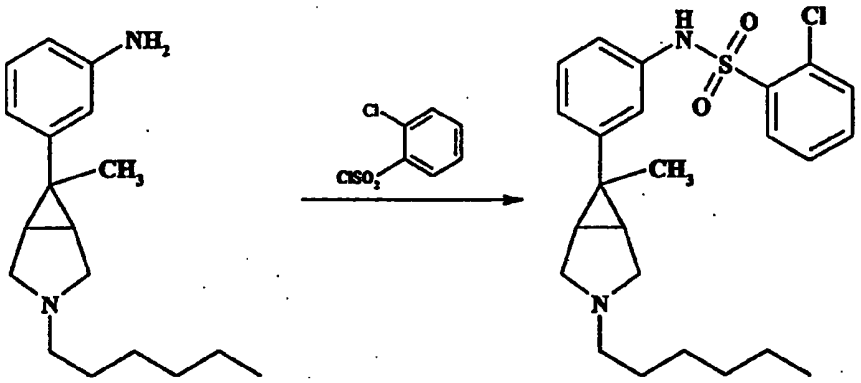


En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (5 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 2-metyl-benzensulfonylklorid (0,08 g, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h, vann (30 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med dietyleter (30 ml x 3). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktene ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 5) for å gi acetatsaltet som en brun gummi, (30 mg, 20%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for acetatsaltet): 0,9 (m, 3H), 1,1-1,2 (m, 9H), 1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 6,8-7,9 (m, 8H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 427,3; $C_{25}H_{34}N_2O_2S$+H krever 427,2

Eksempel 30

2-Klor-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]benzensulfonamid



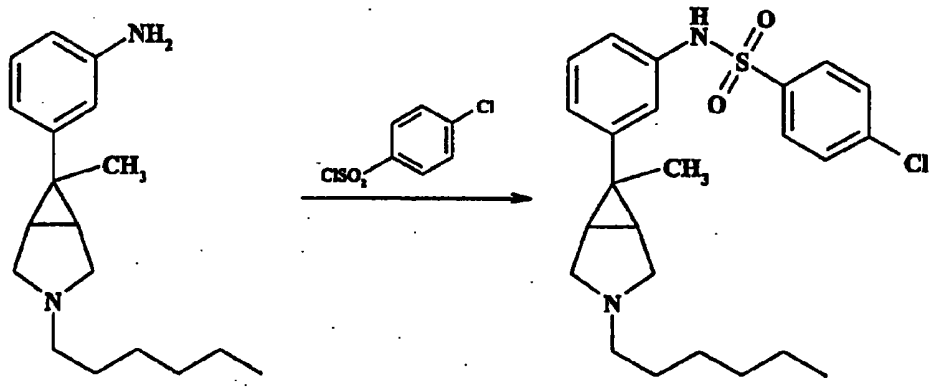
Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden beskrevet i Eksempel 29, idet man erstattet 2-metylbenzensulfonylkloridet med 2-klorbenzensulfonylklorid (90 mg, 0,44 mmol) for å gi en lysebrun gummi (30 mg, 18%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for acetatsaltet): 0,9 (m, 3H), 1,1-1,2 (m, 9H), 1,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,0 (d, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 447,3; $C_{24}H_{31}ClN_2O_2S$+H krever 447,2

Eksempel 31

4-Klor-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]benzensulfonamid



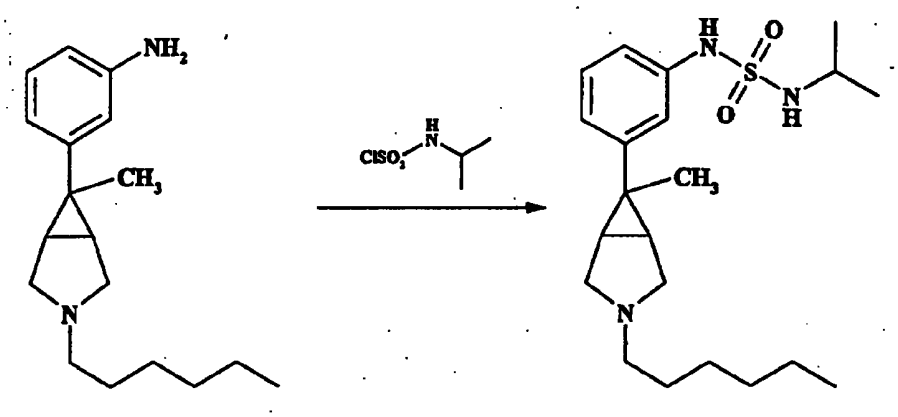
En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (5 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 4-klorbenzensulfonylklorid (90 mg, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h, vann (30 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med dietyleter (30 ml × 3). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktene ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 5). Det erholdte acetatsaltet ble gjort basisk med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (20 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje, (20 mg, 13%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,35 (m, 6H), 1,4 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,65 (d, 2H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 447,3; $C_{24}H_{31}ClN_2O_2S$+H krever 447,2

Eksempel 32

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-N'-isopropylsulfamid

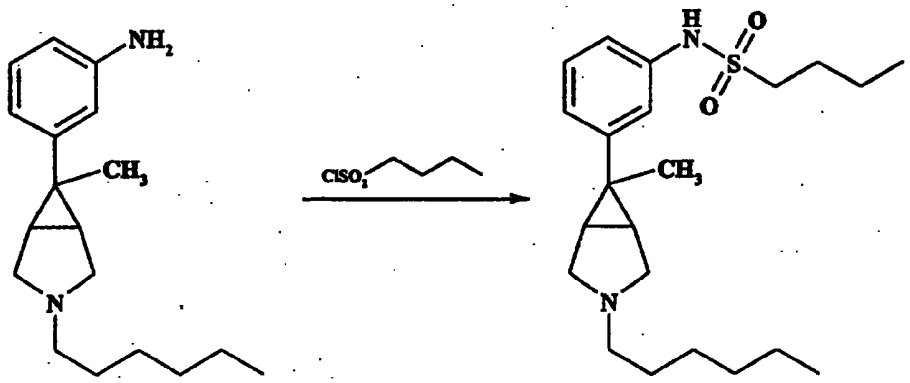


Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden beskrevet i Eksempel 31, idet man erstattet 4-klorbenzensulfonylkloridet med 2-[(klorsulfonyl)amino]propan (Fremstilling 49, 70 mg, 0,44 mmol) for å gi en fargeløs olje (20 mg, 14%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for acetatsaltet): 0,85 (m, 3H), 1,15 (d, 6H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,4 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 4,25 (br, 1H), 6,9-7,05 (m, 3H), 7,2, (t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 394,3; $C_{21}H_{35}N_3O_2S$+H krever 394,3

Eksempel 33

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-butansulfonamid

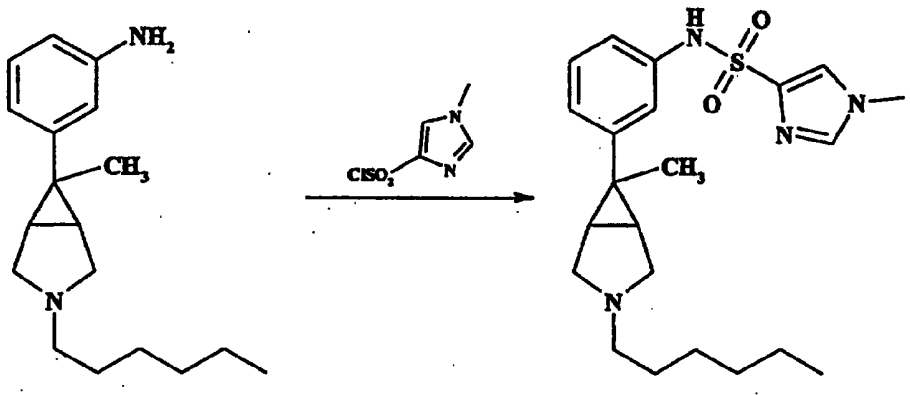


Tittelforbindelsen ble fremstilt ved metoden beskrevet i Eksempel 31, idet man erstattet 4-klorbenzensulfonylkloridet med 1-butansulfonylklorid (69 mg, 0,44 mmol) for å gi en fargeløs olje (20 mg, 14%).

MS (ES): M/Z (MH^+) 393,3; $C_{22}H_{36}N_2O_2S$+H krever 393,3
Analytisk HPLC-renhet: 95%, retensjonstid 17,6 min (betingelser 6).

Eksempel 34

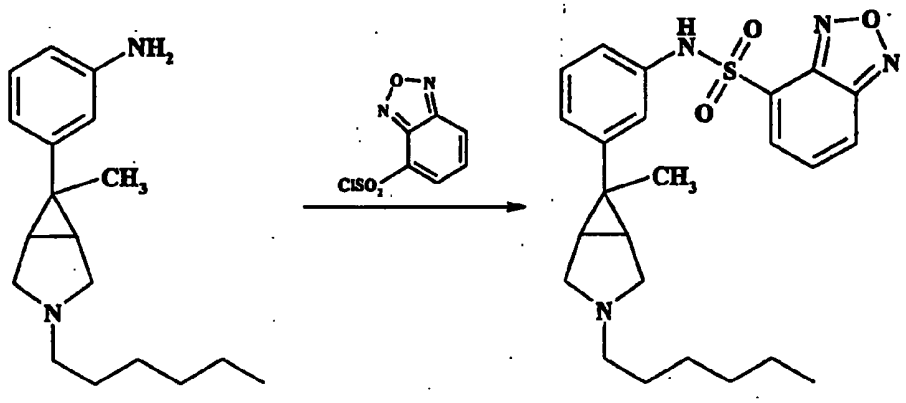
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonamid



En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (5 ml) avkjølt til 0°C ble behandlet med 1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonylklorid (0,08 g, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h, vann (30 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med diklormetan (30 ml x 3). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktene ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 5). Det erholdte acetatsalt ble gjort basisk med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (20 ml) og ekstrahert med diklormetan (2 x 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi et elfenbenshvitt fast stoff (30 mg, 20%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (t, 3H), 1,2-1,35 (m, 6H), 1,4 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 6,9-7,2 (m, 4H), 7,3, (s, 1H), 7,45 (s, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 417,0; $C_{22}H_{32}N_4O_2S$+H krever 417,2

Eksempel 35
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-2,1,3-benzoksadiazol-4-sulfonamid



En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i

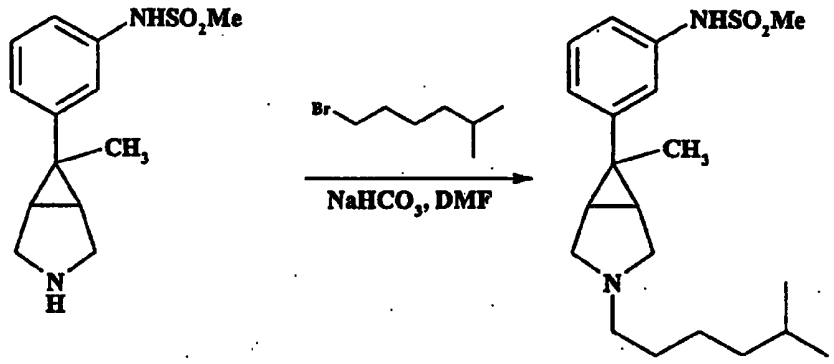
pyridin (5 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 2,1,3-benzoksadiazol-4-sulfonylklorid (0,1 g, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h, vann (30 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med dietyleter (30 ml × 3). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktene ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 1), for å gi acetatsaltet som en elfenbenshvit gummi (14 mg, 8%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for acetatsaltet): 0,85 (t, 3H), 1,2-1,30 (m, 6H), 1,35 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8-2,95 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,7 (br, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,9-8,1 (m, 2H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 455,3; $C_{24}H_{30}N_4O_3S$+H krever 455,2

Eksempel 36

N-{3-[6-Metyl-3-(5-metylheksyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



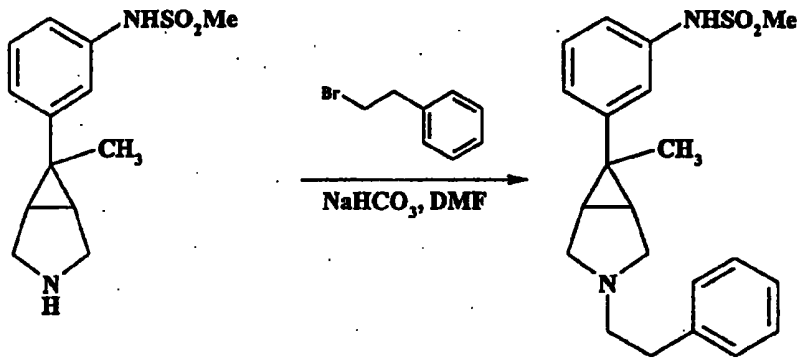
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (63 mg, 0,75 mmol) og 1-brom-5-metylheksan (37 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter

avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (32 mg, 49%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (d, 6H), 1,15-1,6 (m, 8H), 1,5 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 365,2; $C_{20}H_{32}N_2O_2S$+H krever 365,2

Eksempel 37

N-[3-(6-Metyl-3-fenetyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 68 mg, 0,23 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (76 mg, 0,90 mmol) og (2-brometyl)benzen (46 mg, 0,25 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 17 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med di-

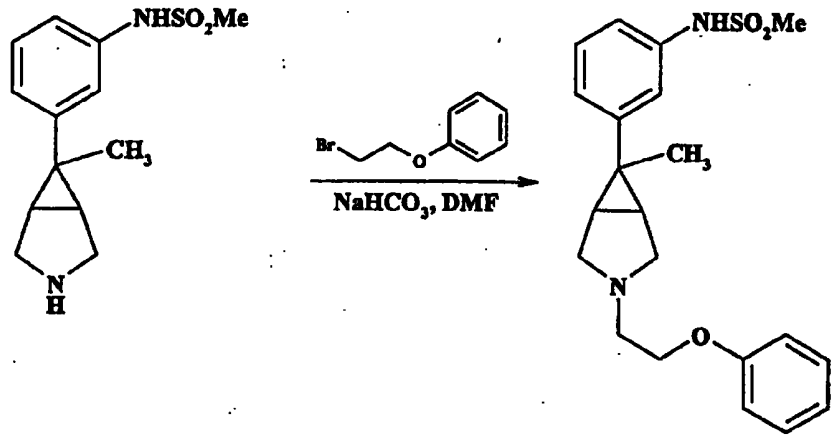
etyleter (3 × 6 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket over (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en blekgul olje (35 mg, 41%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,6 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 7H), 6,9-7,1 (m, 3H), 7,15-7,3 (m, 6H)

MS (ES): M/Z (MH^+): 371,0, $C_{21}H_{26}N_2O_2S$+H krever 371,2

Eksempel 38

N-{3-[6-Metyl-3-(2-fenoksyetyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

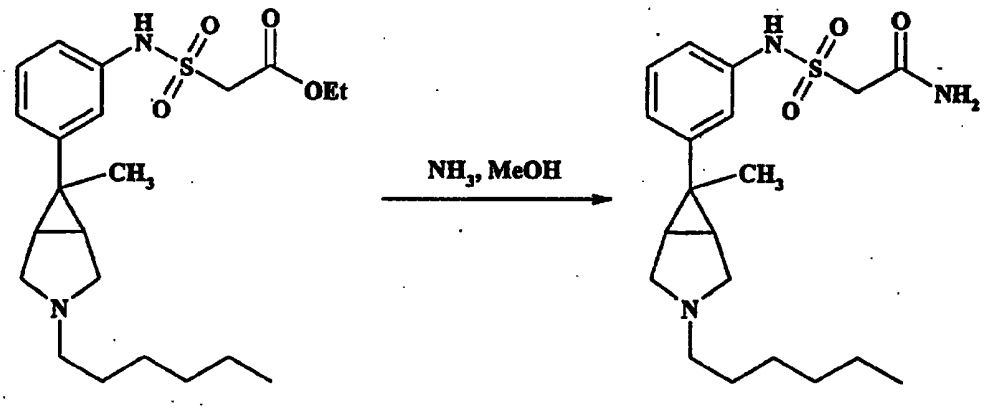


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (63 mg, 0,75 mmol) og 2-(brometoksy)benzen (42 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter

ble tørket over (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (41 mg, 59%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 9H), 4,05 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2-7,35 (m, 3H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 387,3; $C_{21}H_{26}N_2O_3S$+H krever 387,2

Eksempel 39
2-{[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilino]sulfonyl}acetamid

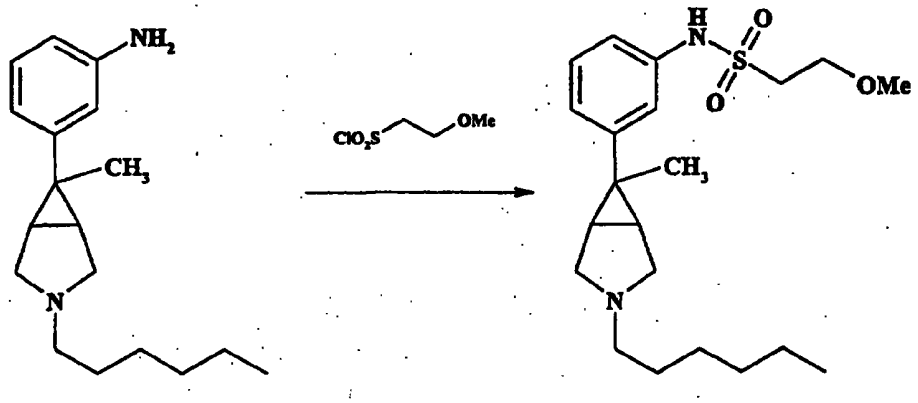


En oppløsning av etyl-2-{[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)anilino]sulfonyl}acetat (Eksempel 41, 0,13 g, 0,38 mmol) i ammoniakk (2 M i metanol, 3,0 ml, 1,5 mmol) ble oppvarmet til 60°C i 12 h i et forseglet rør. Blandingen ble avkjølt, inndampet under vakuum og deretter renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol:etylacetat (2:98) for å gi produktet som et blekgult skum (80 mg, 53%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,25-1,4 (m, 6H), 1,4-1,5 (m, 5H), 1,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,85-3,0 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,8 (br, 1H), 6,3 (br,

1H), 7,1-7,25 (m, 4H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 394,4; $C_{20}H_{31}N_3O_3S$+H krever 394,2

Eksempel 40
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-2-metoksy-1-etansulfonamid

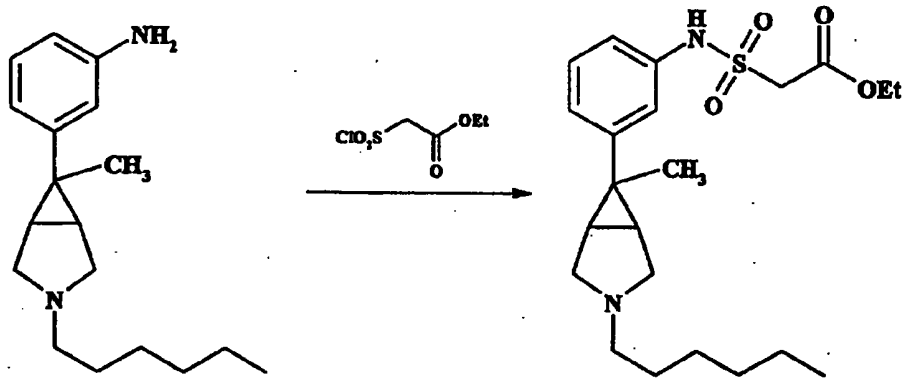


Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,11 g, 0,40 mmol) i diklormetan (1,5 ml) tilsatte man pyridin (64 mg) i diklormetan (0,75 ml) og 2-metoksy-1-etansulfonylklorid (J.F. King, J.Y.L. Lam, S. Kronieczny, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114 (5), 1743; 0,96 g, 0,60 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat: 2 M ammoniakk i metanol (99:1).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 6,95-7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 395,2; $C_{21}H_{34}N_2O_3S$+H krever 395,2

Eksempel 41

Etyl-2-{[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-anilino]sulfonyl}acetat



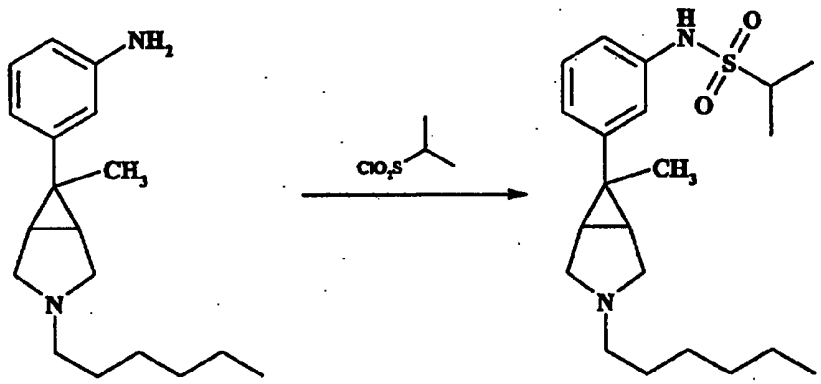
Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,50 g, 1,84 mmol) i diklormetan (5,0 ml) tilsatte man pyridin (0,27 ml) i diklormetan (2,5 ml) og etyl-(2-klorsulfonyl)acetat (J.E. Oliver, A.B. DeMilo, Synthesis, 1975, 321, 0,48 g, 2,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 h, mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (10 ml) ble tilsatt, de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med diklormetan (2 × 10 ml). Det sammenslåtte organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum. Råekstraktene ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat:heksan (10:1) for å gi en fargeløs olje som stivnet når den kjøltes av (0,70 g, 91%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,05-7,2 (m, 4H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 423,2; $C_{22}H_{34}N_2O_4S$+H krever 423,2

Eksempel 42

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-2-propansulfonamid



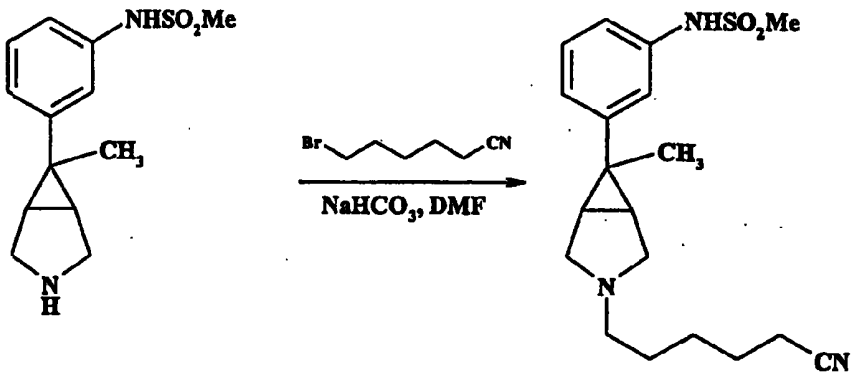
En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,75 g, 0,28 mmol) i pyridin (1,5 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 2-propansulfonylklorid (0,05 g, 0,33 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og det røde råresiduum ble renset ved kromatografi på kiselgel (5 g) under eluering med heksan:etylacetat:0,880 ammoniakk (50:50:0,5) for å gi produktet som en lysegrønn gummi (15 mg, 14%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (t, 3H), 1,05-1,15 (m, 12H), 1,2-1,35 (m, 5H), 1,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 6,95-7,1 (m, 2H), 7,15-7,25 (m, 2H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 379,4; $C_{21}H_{34}N_2O_2S$+H krever 379,2

Eksempel 43

N-{3-[3-(5-Cyanopentyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



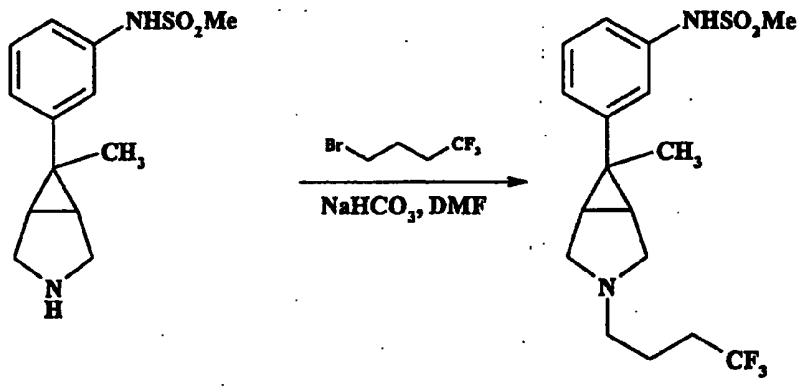
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (63 mg, 0,75 mmol) og 6-bromheksannitril (36 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (32 mg, 49%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,4-1,6 (m, 7H), 1,7 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 5H), 6,95-7,1 (m, 3H), 7,25 (t, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 362,2; $C_{19}H_{27}N_3O_2S$+H krever 362,2

Eksempel 44

N-{3-[6-Metyl-3-(4,4,4-trifluorbutyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

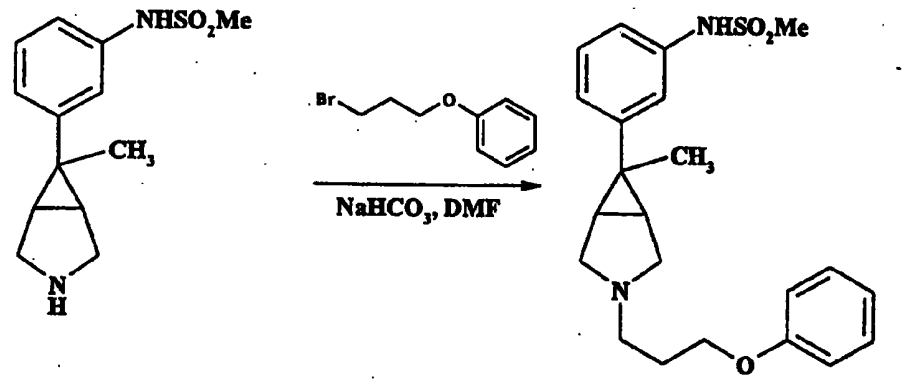


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (63 mg, 0,75 mmol) og 4-brom-1,1,1-trifluorbutan (40 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C før tilsetning av ytterligere 4-brom-1,1,1-trifluorbutan (20 mg, 0,10 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (29 mg, 43%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,65-2,85 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,2 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 377,3; $C_{17}H_{23}F_3N_2O_2S$+H krever 377,2

Eksempel 45

N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenoksypropyl)-3-azabicyklo[3,1,0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



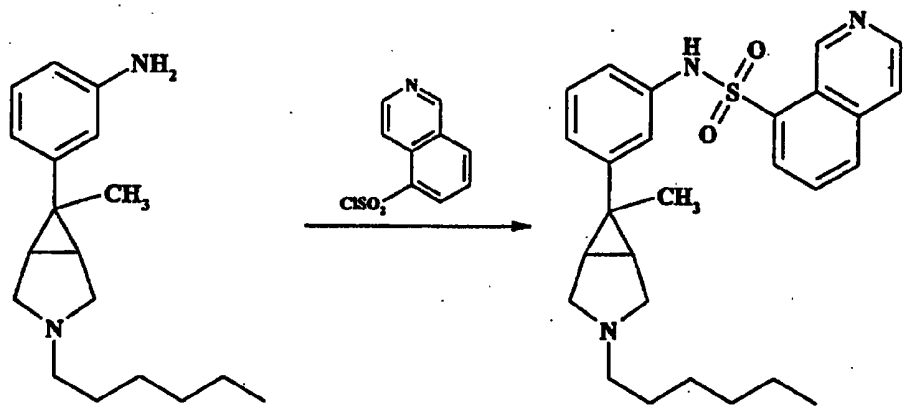
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonatoppløsning (63 mg, 0,75 mmol) og 3-fenoksypropylbromid (45 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C, og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (10 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket over (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (40 mg, 55%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 4,0 (t, 2H), 6,85-6,95 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2-7,35 (m, 3H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 401,3; $C_{22}H_{28}N_2O_3S$+H krever 401,2

Eksempel 46

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-5-isokinolinsulfonamid

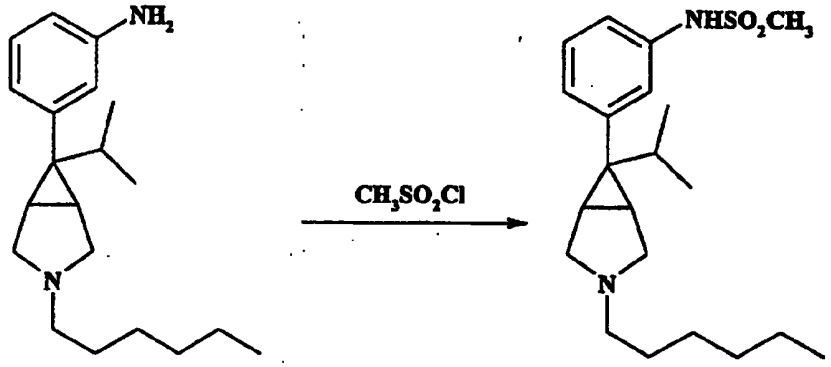


En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (10 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 5-isokinolinsulfonylklorid (0,10 g, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h før tilsetning av mer 5-isokinolinsulfonylklorid (0,05 g, 0,22 mmol). Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, det røde råresiduum ble løst opp i diklormetan (20 ml) og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (20 ml), og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (2 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Råproduktet ble renset ved kromatografi på kiselgel (5 g) under eluering med heksan:etylacetat:0,88 ammoniakk (30:70:0,5 og deretter 0:100:0,5) for å gi produktet som en gul gummi (90 mg, 52%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,35 (m, 9H), 1,3-1,6 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,8-3,0 (br, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,6 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,3-8,4 (m, 2H), 8,6 (m,

1H), 9,3 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 464,2; $C_{27}H_{33}N_3O_2S$+H krever 464,2

Eksempel 47
N-[3-(3-Heksyl-6-isopropyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid

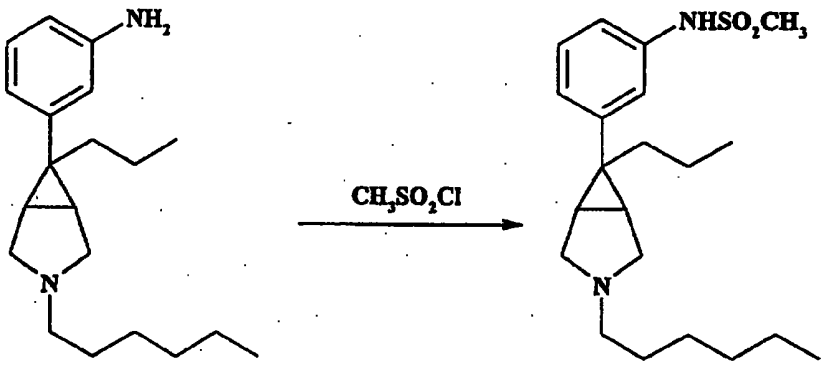


Til en omrørt oppløsning av 3-(3-heksyl-6-isopropyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin (Fremstilling 61, 0,17 g, 0,57 mmol) i diklormetan (5 ml) under nitrogen tilsatte man pyridin (0,07 ml, 0,91 mmol), og reaksjonsblandingen ble avkjølt til -5°C. Metansulfonylklorid (0,05 ml, 0,68 mmol) ble dråpevis tilsatt slik at den indre temperatur ble holdt under -2°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 h og deretter behandlet med vann (40 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 × 50 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi en ravgul olje. Råproduktet ble renset ved kromatografi på en "Biotage Flash 12M"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), og produktet ble eluert med etylacetat:0,880 ammoniakk (99:1) for å gi det rensede produkt (0,12 g, 56%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8 (d, 6H), 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 2,4 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 7,0-7,25 (m, 4H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 379,0; $C_{21}H_{34}N_2O_2S$+H krever 379,2

Eksempel 48

N-[3-(3-Heksyl-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid



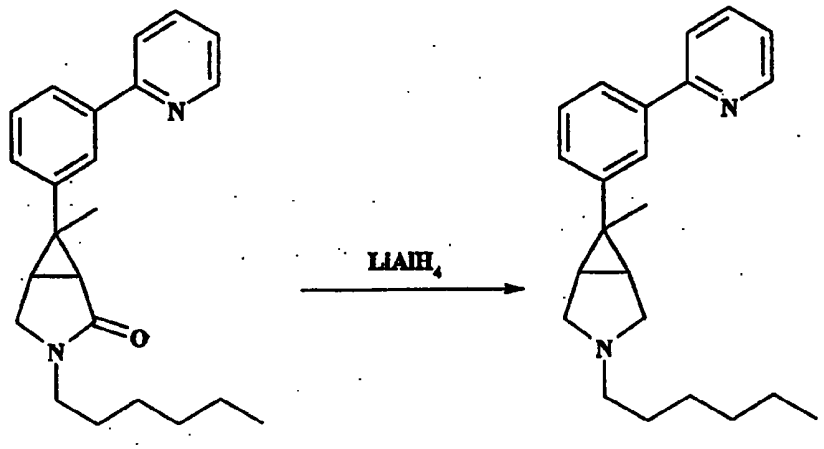
Til en omrørt oppløsning av 3-(3-heksyl-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin (Fremstilling 66, 1,0 g, 3,32 mmol) i diklormetan (52 ml) under nitrogen tilsatte man pyridin (53 µl, 6,56 mmol), og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C. Metansulfonylklorid (280 µl, 3,61 mmol) ble dråpevis tilsatt, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Råresiduet ble løst opp i diklormetan:2 M ammoniakkoppløsning i metanol (80:20), filtrert gjennom en pute av kiselgel og deretter gjennom et sprøytefilter og inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet, som deretter ble behandlet med 0,880 ammoniakk:vann (1:3) og ekstrahert med dietyleter. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi en orange olje (1,18 g, 94%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,0 (m, 6H), 1,2-1,4 (m, 8H), 1,45 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 5H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2 (t, 1H)

MS (APCI): M/Z (MH^+) 379,1; $C_{21}H_{34}N_2O_2S$+H krever 379,2

Eksempel 49

3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-pyridyl)fenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan



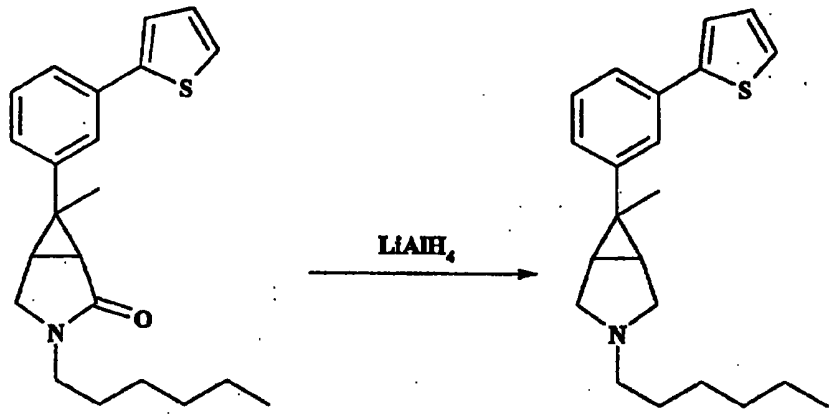
3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-pyridinyl)fenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 68, 33 mg, 0,09 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (10 ml) ved 0°C. Litiumaluminiumhydrid (1 M i tetrahydrofuran, 0,2 ml, 0,2 mmol) ble tilsatt under nitrogen, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inaktivert ved tilsetning av vandig natriumhydroksidoppløsning (2N, 0,4 ml), fulgt av fast natriumhydrogenkarbonat og etylacetat. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble kromatografert på kiselgel under eluering med etylacetat for å gi produktet som en fargeløs olje (13 mg, 41%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 5H), 1,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 4H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9 (m, 1H), 8,7 (m, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 335,6; $C_{23}H_{30}N_2$+H krever 335,2

Eksempel 50

3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-tienyl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan

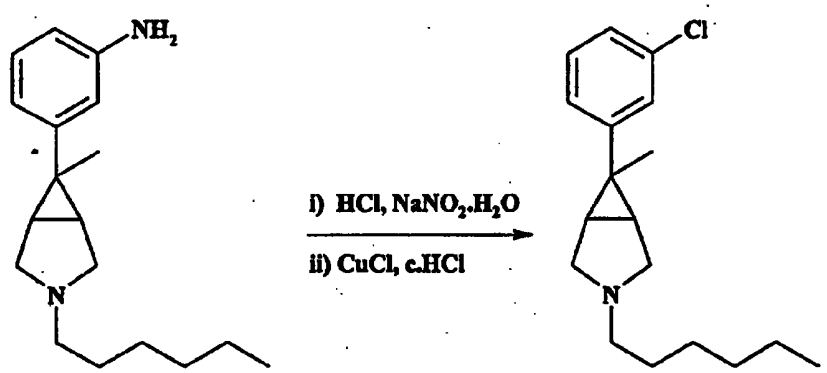


3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-tienyl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 69, 64 mg, 0,19 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (20 ml) ved 0°C. Litiumaluminium-hydrid (1 M i tetrahydrofuran, 0,4 ml, 0,4 mmol) ble tilsatt under nitrogen, og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inaktivert ved å tilsette vandig natriumhydroksidoppløsning (2N, 0,8 ml), fulgt av fast natriumhydrogenkarbonat og etylacetat. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig og deretter filtrert gjennom celitt. Filtratet ble inndampet under vakuum, og residuet ble kromatografert på kiselgel under eluering av produktet med heksan:etylacetat (2:1) som en fargeløs olje (66 mg, 64%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H); 1,45 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,4 (d, 1H), 7,5 (s, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 340,3; $C_{22}H_{29}NS$+H krever 340,2

Eksempel 51

6-(3-Klorfenyl)-3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan

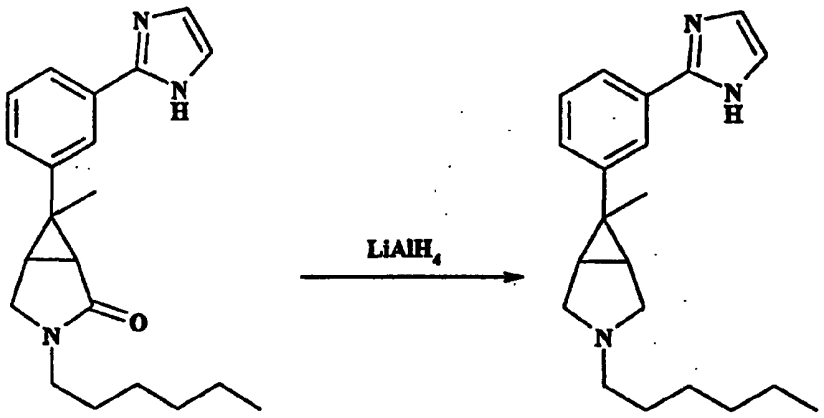


En oppløsning av natriumnitritt (97 mg, 1,4 mmol) oppløst i vann (2 ml) ble tilsatt til 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,17 g, 0,61 mmol) oppløst i vandig saltsyre (2,0 M, 2 ml), i løpet av noen få minutter ved 0°C. Etter 30 min ved 0°C, ble reaksjonsblandingen tilsatt til kobber(I)klorid (1,57 g, 15,8 mmol) i konsentrert saltsyre (4,0 ml). Etter omrøring av reaksjonsblandingen ved romtemperatur i 45 min, ble reaksjonsblandingen oppvarmet til 90°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble forsiktig helt på fast, forhåndsfuktet natriumhydrogenkarbonat, og produktet ble ekstrahert først med dietyleter og deretter med etylacetat. De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (8:1) for å gi produktet (69 mg, 39%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 292,2; $C_{18}H_{26}ClN+H$ krever 292,2

Eksempel 52

3-Heksyl-6-[3-(1H-imidazol-5-yl)fenyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan

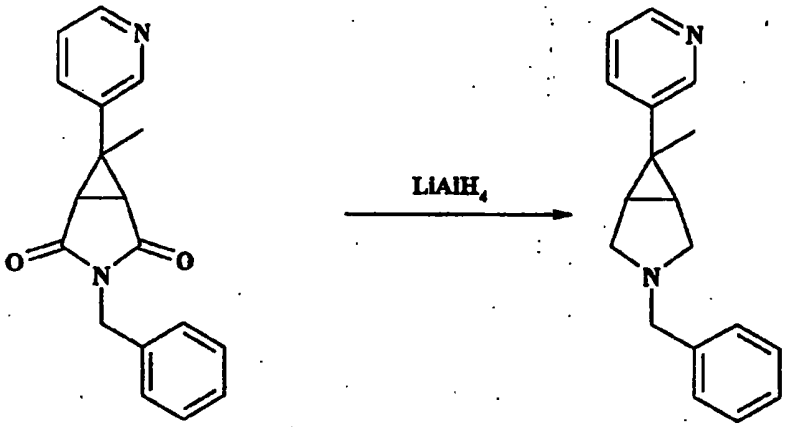


Til en oppløsning av 3-heksyl-6-[3-(1H-imidazol-5-yl)-fenyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 75, 21 mg, 62,3 µmol) i tetrahydrofuran (1,5 ml) ved romtemperatur tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 0,12 ml, 0,12 mmol) i løpet av 2 min. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 2 h før avkjøling til romtemperatur. Vandig natriumhydroksidoppløsning (1 M, noen få dråper) og et overskudd etylacetat ble tilsatt, fulgt av fast natriumhydrogenkarbonat. Reaksjonsblandingen ble omrørt raskt i 1 h før filtrering. Modervæsken ble inndampet under vakuum, og råresiduet ble kromatografert på kiselgel under eluering med etylacetat og deretter etylacetat:metanol (80:20) for å gi produktet som et fargeløst halvfast stoff (15 mg, 75%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,85-3,0 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,2-7,25 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,7 (s, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 324,3; $C_{21}H_{29}N_3$+H krever 324,2

Eksempel 53

3-Benzyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan

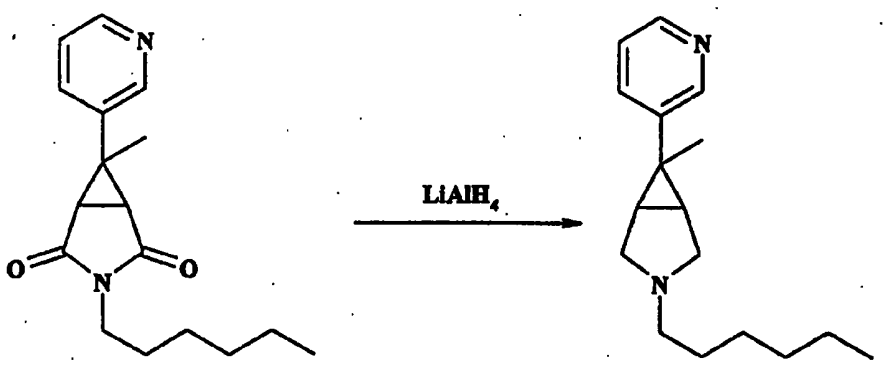


Til en oppløsning av 3-benzyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 77, 1,0 g, 3,42 mmol) i tetrahydrofuran (50 ml), tilsatte man litium-aluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 13,7 ml, 14,0 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 h, avkjølt til romtemperatur i 16 h og deretter oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 3 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vandig natriumhydroksidopp-løsning (5 M, 14 ml) ble tilsatt, fulgt av etylacetat (20 ml). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med metanol:di-klormetan:0,880 ammoniakk (2:97:1 og deretter 5:94:1) for å gi produktet (0,30 g, 33%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,2 (s, 3H), 1,4 (m, 2H), 2,8 (s, 2H), 3,4 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,2-7,3 (m, 4H), 7,4-7,45 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 2H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 265,1; $C_{18}H_{20}N_2$+H krever 265,2

Eksempel 54

3-Heksyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan



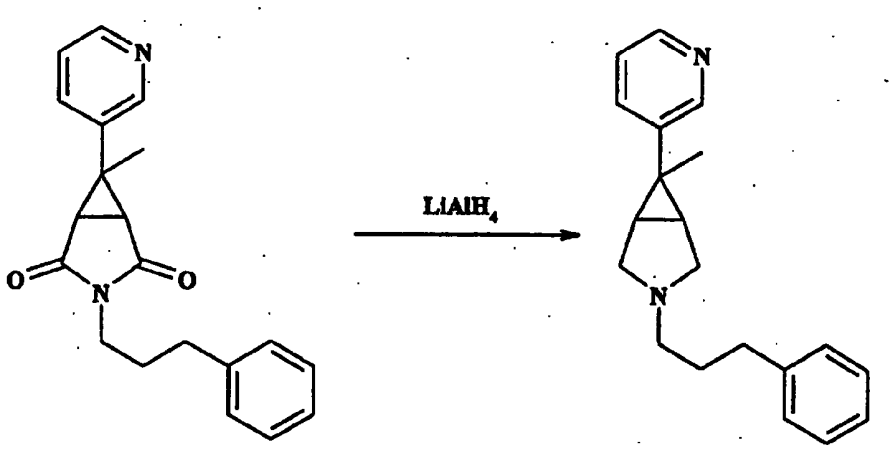
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 78, 0,22 g, 0,78 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) tilsatte man litium-aluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 1,6 ml, 1,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 h før avkjøling til romtemperatur og omrøring i 16 h. Vann (2 ml) ble tilsatt, fulgt av etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset på kiselgel under eluering med diklormetan:metanol:0,880 ammoniakk (99:0:1 og deretter 89:10:1) for å gi det rene produkt (0,13 g, 64%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,55 (m, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 259,9; $C_{17}H_{26}N_2$+H krever 259,2

Eksempel 55

6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan



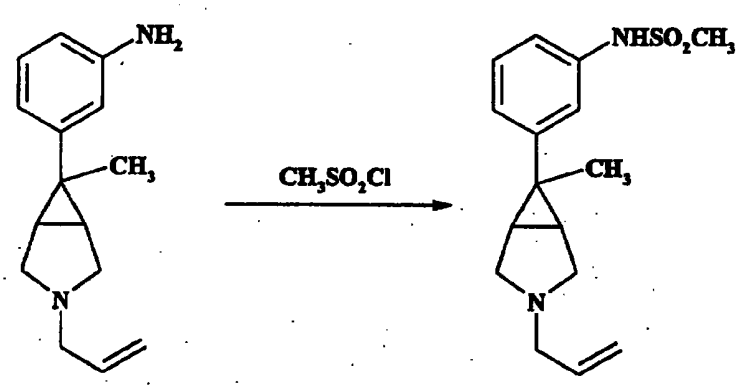
Til 6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 79, 0,23 g, 0,72 mmol) oppløst i tetrahydrofuran (15 ml) tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 1,4 ml, 1,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 h før avkjøling til romtemperatur og tilsetning av vann (2 ml) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset på kiselgel (10 g) under eluering med diklormetan:metanol:0,880 ammoniakk (99:0:1 og deretter 89:10:1) for å gi det rene produkt (0,2 g, 95%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,6 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 7,05-7,3 (m, 6H), 7,5 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 293,0; $C_{20}H_{24}N_2$+H krever 293,2

Eksempel 56

N-[3-(3-Allyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-metansulfonamid



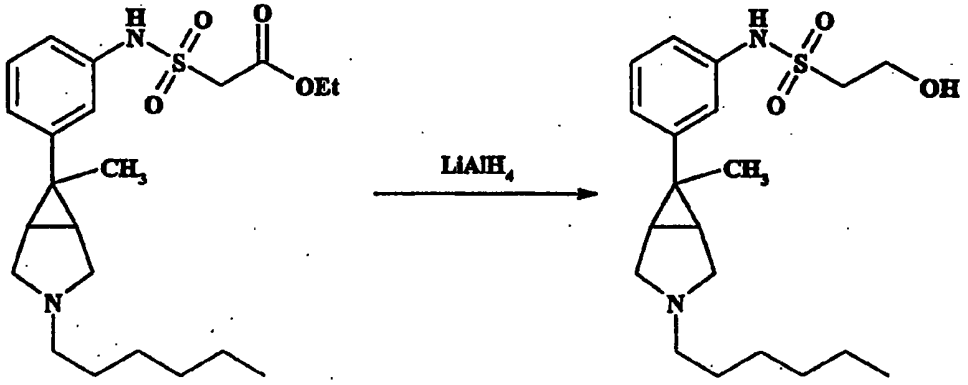
Til 3-(3-allyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin (Fremstilling 52, 8,5 g, 37,2 mmol) oppløst i pyridin (70 ml) ved 0°C tilsatte man metansulfonylklorid (4,32 ml, 55,8 mmol) dråpevis i løpet av 20 min. Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 16 h og ble deretter inaktivert med is (5 g). Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble løst opp i diklormetan og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, fulgt av vann. De organiske ekstrakter ble inndampet under vakuum og deretter renset ved flash-kromatografi på kiselgel, under eluering med etylacetat:diklormetan:2N ammoniakk i metanol (30:69:1). Produktet ble erholdt som en viskøs brun olje (7,7 g, 68%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 5H), 3,1 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,0-7,1 (3H), 7,2 (t, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 307,0; $C_{16}H_{22}N_2O_2S$+H krever 307,1

Eksempel 57

N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-2-hydroksy-1-etansulfonamid

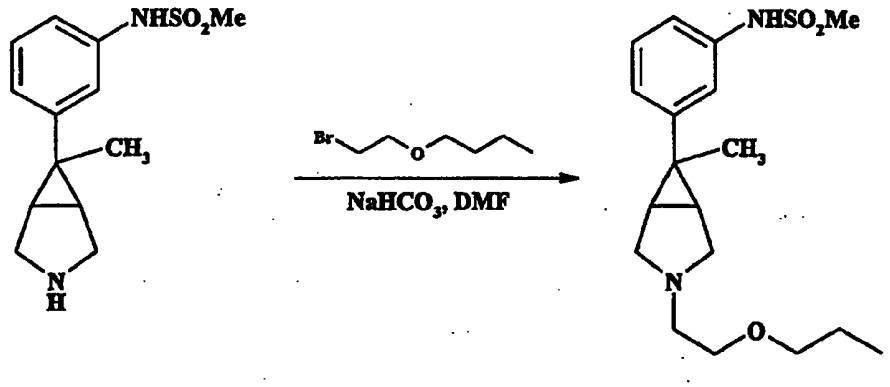


Til en oppløsning av etyl-2-{[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilino]sulfonyl}acetat (Eksempel 41, 0,17 g, 0,43 mmol) i dietyleter (6,5 ml) tilsatte man litiumborhydrid (20 mg, 0,91 mmol) fulgt av metanol (37 l) i dietyleter (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h og deretter inaktivert med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. De organiske ekstrakter ble ekstrahert med etylacetat, tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat og deretter med etylacetat:metanol:0,880 ammoniakk (94:5:1) for å gi produktet som en fargeløs olje (10 mg, 6%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,2 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 381,1; $C_{20}H_{32}N_2O_3S$+H krever 381,2

Eksempel 58

N-{3-[3-(2-Butoksyetyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



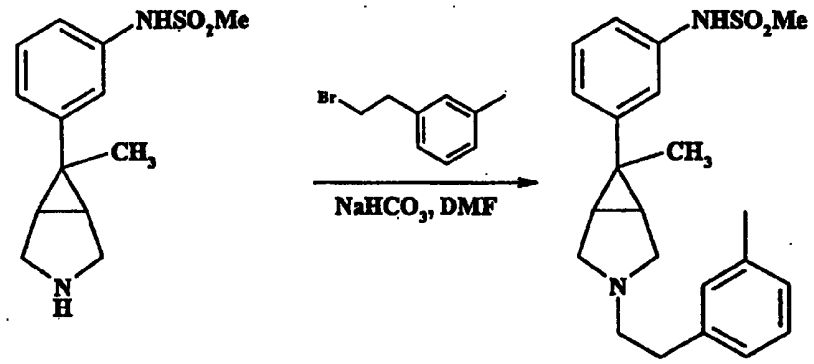
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometoksy)butan (38 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C, og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (29 mg, 44%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,95 (t, 3H), ,1,35 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,9-3,05 (m, 7H), 3,45 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,25 (t, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 367,1; $C_{19}H_{30}N_2O_3S$+H krever 367,2

Eksempel 59

N-{3-[6-Metyl-3-(3-metylfenetyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



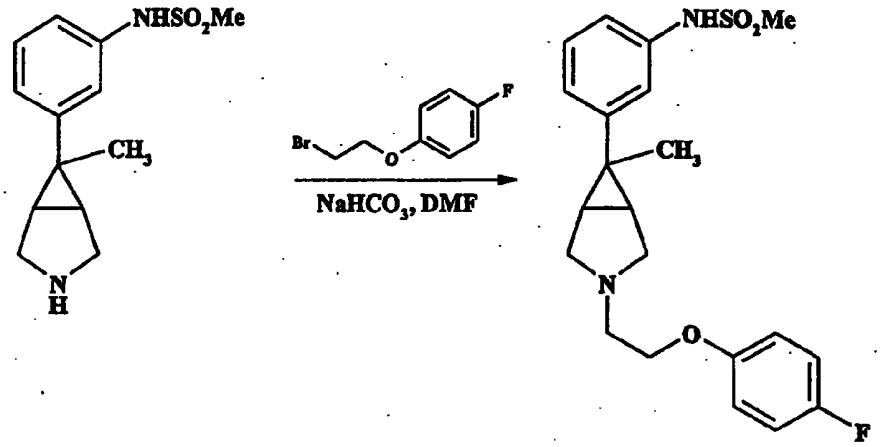
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometyl)-3-metylbenzen (A. Mitre og S. Ghoshe, Ind. J. Chem. Sect. B, 1996, 35B, 785; 41 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 x 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (20 mg, 29%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,45 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 4H), 2,85-3,1 (m, 7H), 7,0-7,3 (m, 8H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 385,5; $C_{22}H_{28}N_2O_2S$+H krever 385,2

Eksempel 60

N-(3-{3-[2-(4-Fluorfenoksy)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

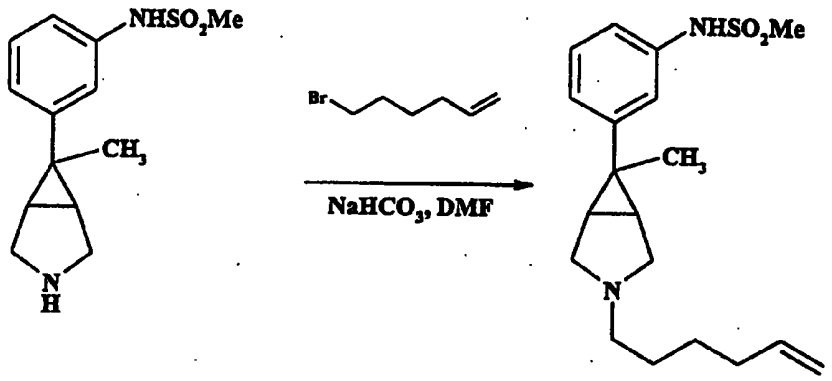


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 4-fluorfenoksyetylbromid (45 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (18 mg, 25%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (s, 2H), 2,9-3,15 (m, 9H), 4,05 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,25 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 405,3; $C_{21}H_{25}FN_2O_3S$+H krever 405,2

Eksempel 61

N-{3-[3-(5-Heksenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-fenyl}metansulfonamid

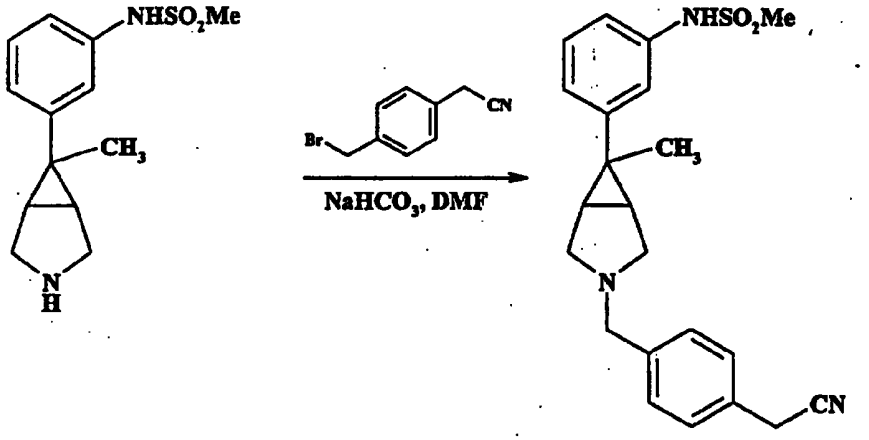


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 6-brom-1-heksen (34 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (29 mg, 46%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,4-1,45 (m, 4H), 1,5 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 5H), 4,9-5,05 (m, 2H), 5,8 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,25 (t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 349,5; $C_{19}H_{28}N_2O_2S$+H krever 349,2

Eksempel 62

N-(3-{3-[4-(Cyanometyl)benzyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



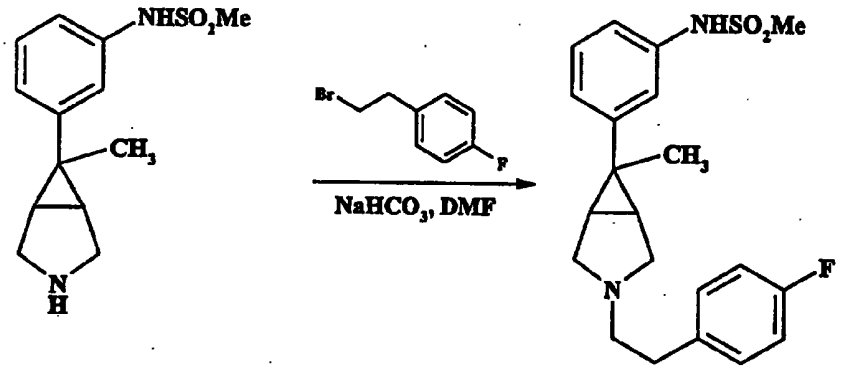
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 2-[4-(brommetyl)fenyl]acetonitril (E. Laurent, B. Marquet og R. Tardivel, Tetrahedron, 1991, 47, 3969) (44 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (31 mg, 43%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,6 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,0-3,1 (m, 5H), 3,7 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,75 (br, 1H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 396,0; $C_{22}H_{25}N_3O_2S$+H krever 396,2

Eksempel 63

N-{3-[3-(4-Fluorfenetyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



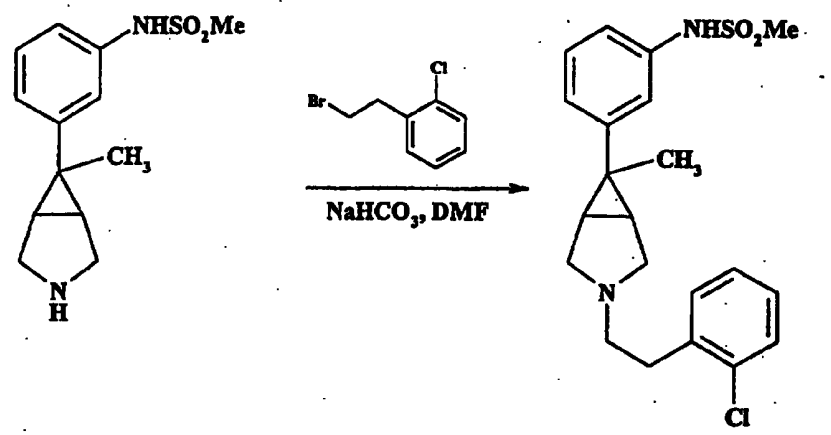
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometyl)-4-fluorbenzen (C.M. Suter og A.W. Weston, J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 602; 42 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (18 mg, 26%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,65 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 2,9-3,1 (m, 7H), 6,9-7,3 (m, 8H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 389,0; $C_{21}H_{25}FN_2O_2S$+H krever 389,2

Eksempel 64

N-{3-[3-(2-Klorfenetyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



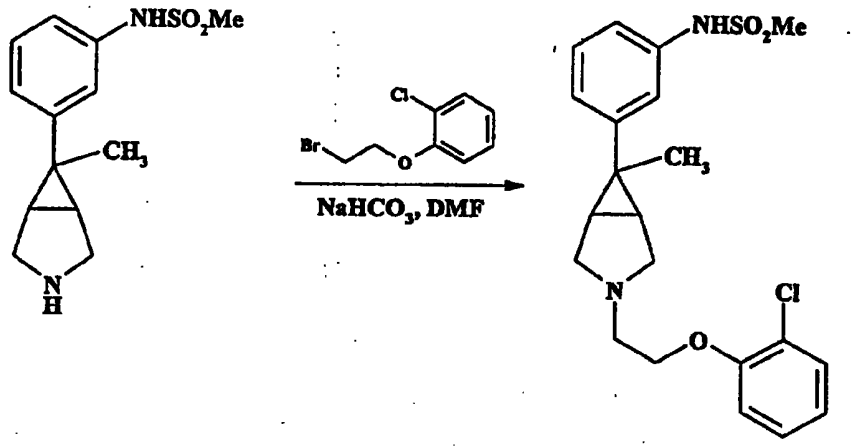
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometyl)-2-klorbenzen (R.A. Glennon *et al.*, J. Med. Chem., 1981, 24, 678; 45 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (19 mg, 26%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,45 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,85-3,1 (m, 9H), 7,0-7,4 (m, 8H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 405,0; $C_{21}H_{25}ClN_2O_2S$+H krever 405,1

Eksempel 65

N-(3-{3-[2-(2-Klorfenoksy)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

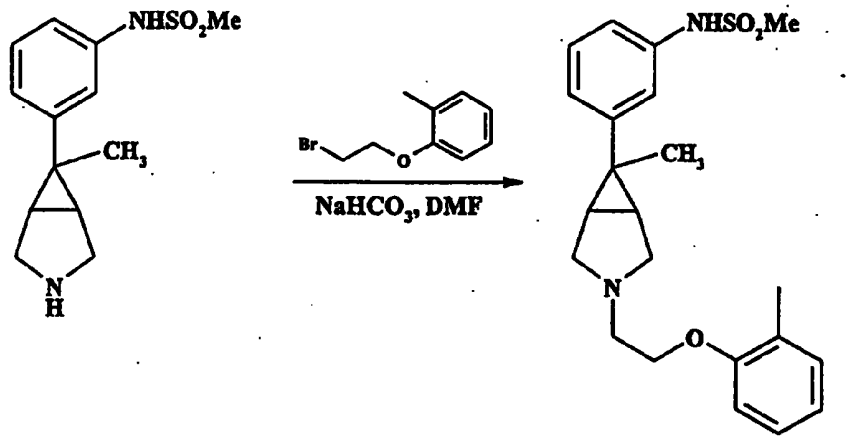


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometoksy)-2-klorbenzen (J.D. Genzer, C.P. Huttrer, og G.C. van Wessem, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3159; 49 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (30 mg, 40%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,50 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 9H), 4,15 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 421,0; $C_{21}H_{25}ClN_2O_3S$+H krever 421,1

Eksempel 66

N-(3-{6-Metyl-3-[2-(2-metylfenoksy)etyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

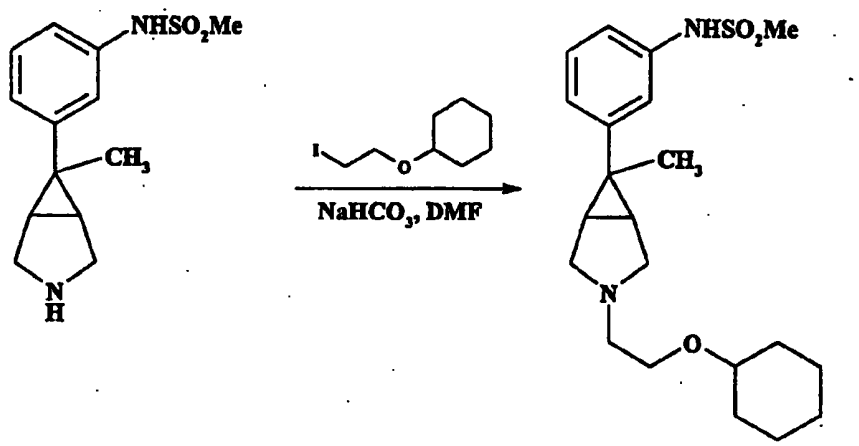


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-brometoksy)-2-metylbenzen (45 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (12 mg, 17%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,95-3,1 (m, 5H), 3,15-3,2 (m, 4H), 4,1 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 6H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 401,0; $C_{22}H_{28}N_2O_3S$+H krever 401,2

Eksempel 67

N-(3-{3-[2-(Cykloheksyloksy)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



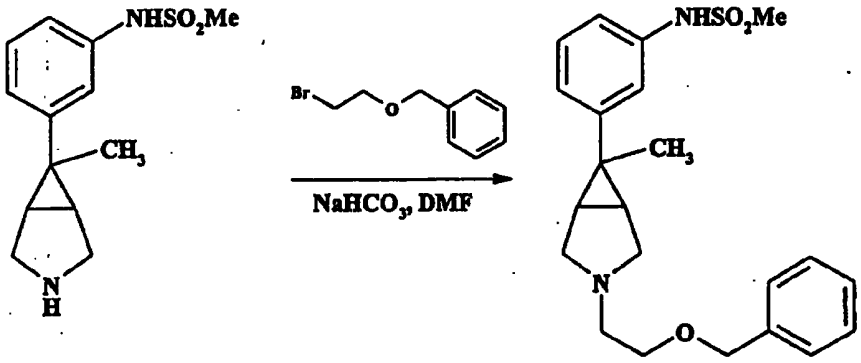
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(2-jodetoksy)cykloheksan (Fremstilling 87, 53 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (33 mg, 47%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,15-1,35 (m, 5H); 1,45 (s, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,65-1,8 (m, 4H), 1,9 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 7H), 3,25 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,25 (t, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 393,1; $C_{21}H_{32}N_2O_3S$+H krever 393,2

Eksempel 68

N-(3-{3-[2-(Benzyloksy)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

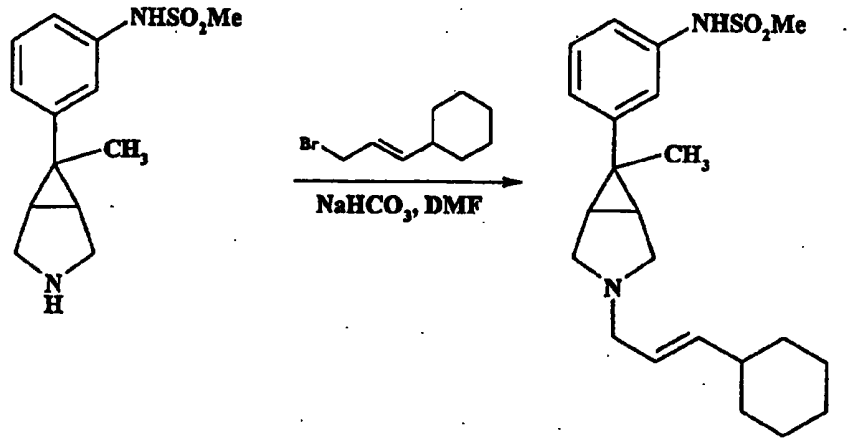


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-[(2-jodetoksy)metyl]benzen (Fremstilling 90, 54 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 15 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 x 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (36 mg, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 7H), 3,55 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,0 -7,1 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 6H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 401,0; $C_{22}H_{28}N_2O_3S$+H krever 401,2

Eksempel 69

N-(3-{3-[(E)-3-Cykloheksyl-2-propenyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

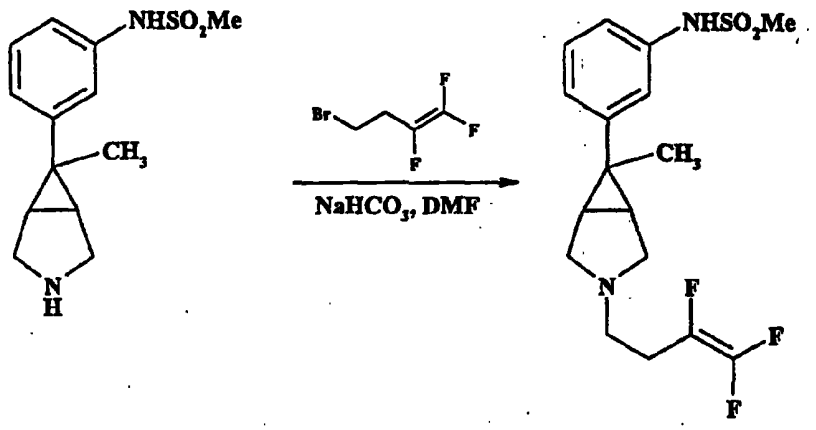


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-[(E)-3-brom-1-propenyl]cykloheksan (Fremstilling 88, 42 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 15 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (30 mg, 43%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,0-1,35 (m, 6H), 1,5 (s, 3H), 1,6 -1,75 (m, 4H), 1,8 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 5,4-5,6 (m, 2H), 7,0 -7,15 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 389,1; $C_{22}H_{32}N_2O_2S$+H krever 389,2

Eksempel 70

N-{3-[6-Metyl-3-(3,4,4-trifluor-3-butenyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

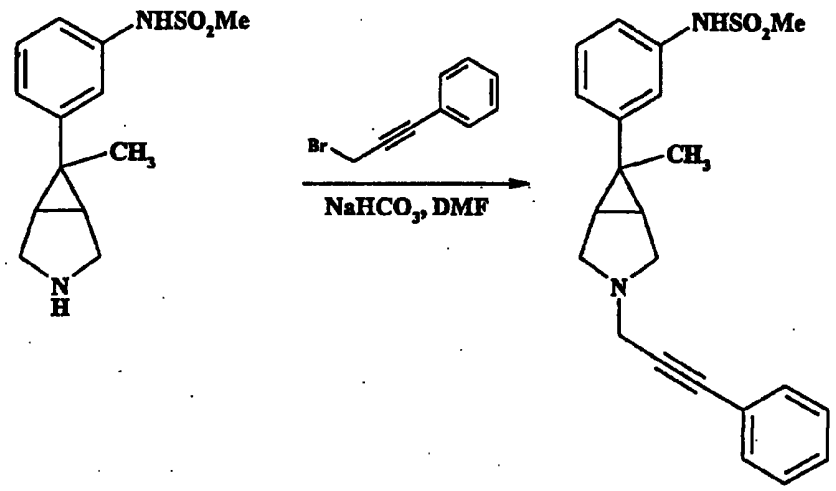


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 4-brom-1,1,2-trifluorbut-1-en (39 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 30 h ved 50°C, deretter ble ytterligere 4-brom-1,1,2-trifluorbut-1-en (19 mg, 0,10 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i ytterligere 13 h. Etter at reaksjosblandingen var avkjølt til romtemperatur, tilsatte man dietyleter (5 ml), fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 x 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (18 mg, 27%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 6,7 (br, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,25

(t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 375,0; $C_{17}H_{21}F_3N_2O_2S$+H krever 375,1

Eksempel 71
N-{3-[6-Metyl-3-(3-fenyl-2-propynyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



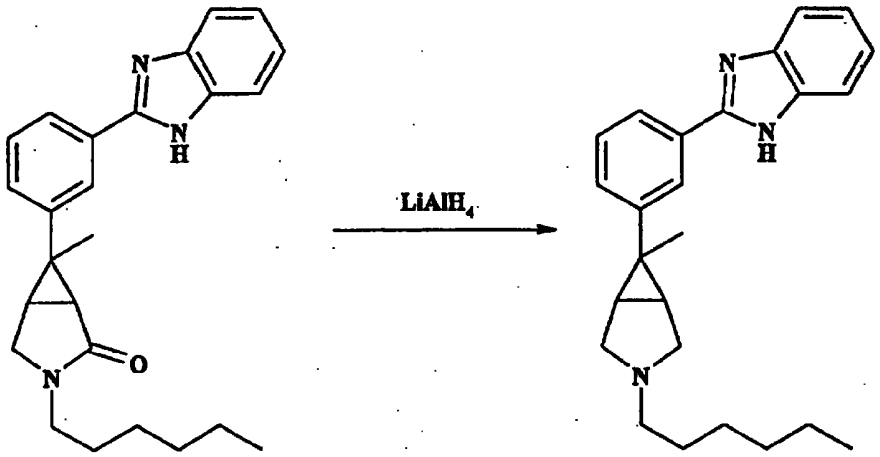
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (63 mg, 0,75 mmol) og 1-(3-brom-1-propynyl)benzen (P. Place, C. Vernière og J. Goré, Tetrahedron, 1981, 37, 1359) (40 mg, 0,20 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet i 15 h ved 50°C og deretter avkjølt til romtemperatur. Dietyleter (5 ml) ble tilsatt, fulgt av vann (7 ml), de organiske ekstrakter ble separert, og det vandige sjikt ble vasket ytterligere med dietyleter (2 x 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuene ble renset ved flash-kromatografi på en SPE-patron som inneholdt kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi produktet som en olje (27 mg, 39%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,2-7,35 (m, 4H), 7,4-7,45 (m, 2H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 381,0; $C_{22}H_{24}N_2O_2S$+H krever 381,2

Eksempel 72

2-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1H-benzimidazol

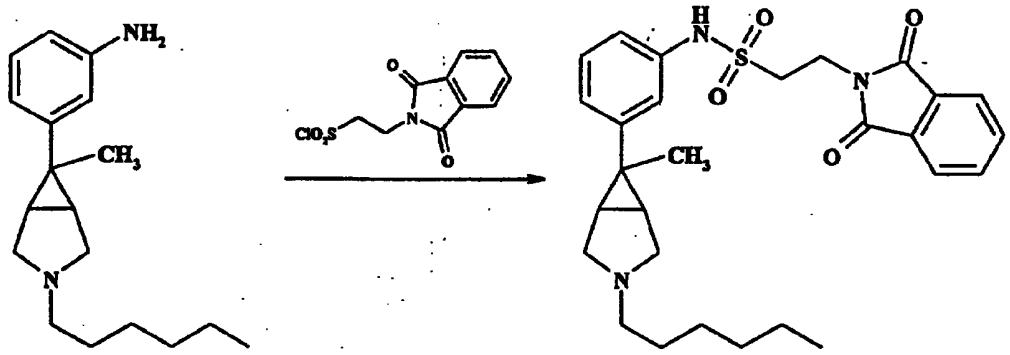


Til 6-[3-(1H-benzimidazol-2-yl)fenyl]-3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 81, 61 mg, 1,58 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml), omrørt under nitrogen, tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1 M i tetrahydrofuran, 0,4 ml, 0,39 mmol) dråpevis i løpet av flere minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h, ytterligere litiumaluminiumhydrid (1 M i tetrahydrofuran, 0,4 ml, 0,39 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 h og deretter avkjølt til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble inaktivert med vandig natriumhydroksidoppløsning (2 M, 1,0 ml), og et overskudd av fast natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt, fulgt av etylacetat (15 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt raskt i 30 min, filtrert gjennom celitt og etter vasking med etylacetat (15 ml), ble den sammenslåtte organiske oppløsning inn-

dampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med etylacetat og deretter etylacetat:metanol:0,880 ammoniakk (90:10:1) for å gi produktet som et hvitt fast stoff (31 mg, 53%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,4-1,5 (m, 5H), 1,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,75-7,9 (m, 2H), 8,0 (s, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 374,1; $C_{25}H_{31}N_3$+H krever 374,3

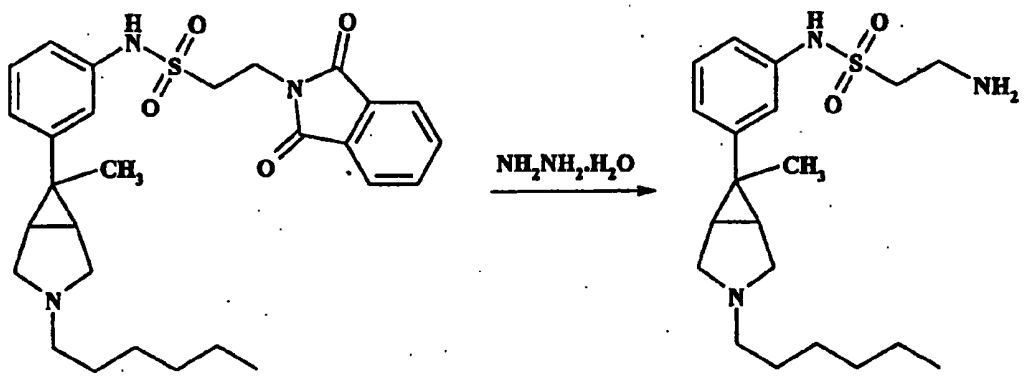
Eksempel 73
2-(1,3-Diokso-1,3-2H-isoindol-2-yl-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid



En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (8 ml), omrørt under nitrogen, ble behandlet med 2-(1,3-diokso-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-etansulfonylklorid (0,50 g, 1,84 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble løst opp i diklormetan (30 ml) og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml), og den vandige fase ble ekstrahert med diklormetan (2 x 30 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den mørkerøde rågummi ble triturert med dietyleter for å gi produktet som et brunt pulver (80 mg, 42%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8 (t, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 2H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 510,1; $C_{28}H_{35}N_3O_4S$+H krever 510,2

Eksempel 74
2-Amino-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid

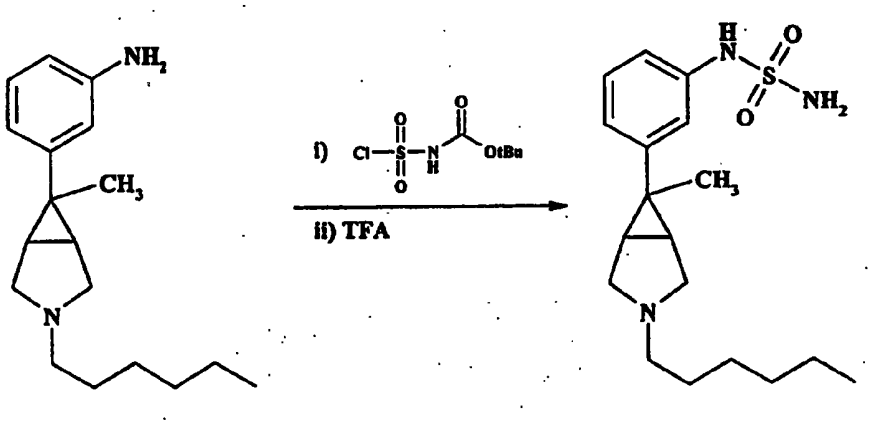


En oppløsning av 2-(1,3-diokso-1,3-2H-isoindol-2-yl-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid (Eksempel 73, 0,70 mg, 0,14 mmol) i etanol (3 ml) ble behandlet med hydrazinmonohydrat (6,7 µl, 0,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 h, reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert, den hvite felning ble vasket med etanol, og filtratet ble inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel (5 g) under eluering av produktet med en gradient av metanol:etylacetat:0,88 ammoniakkoppløsning (10:90:1 og deretter 20:80:1) for å gi produktet som en gulaktig gummi (50 mg, 94%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,3

(m, 2H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,2 (m, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 380,1; $C_{20}H_{33}N_3O_2S$+H krever 380,2

Eksempel 75
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-sulfamid

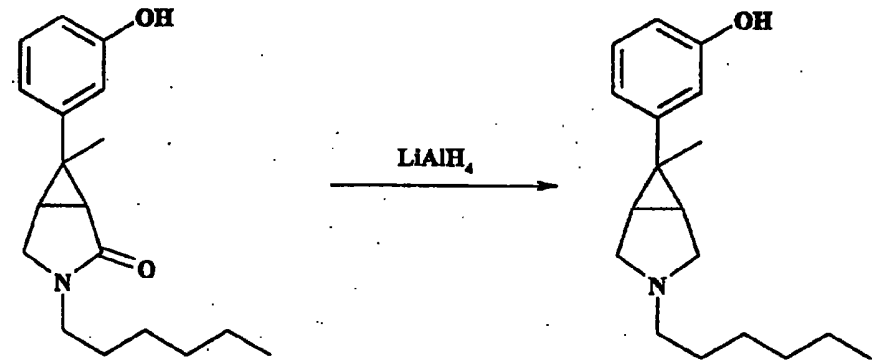


En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,25 g, 0,93 mmol) i pyridin (10 ml), omrørt under nitrogen, ble behandlet ved 0°C med [(tert-butoksykarbonyl)amino](klor)diokso-λ^6-sulfan (Fremstilling 83, 0,24 g, 1,12 mmol). Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt over natten før den ble inndampet under vakuum. Rågummien ble behandlet med mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml), og produktet ble ekstrahert med diklormetan (3 x 30 ml). Den sammenslåtte organiske oppløsning ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi et uoppløselig elfenbenshvitt fast stoff (0,28 g, 0,62 mmol). Det hvite faste stoff ble suspendert i diklormetan (5 ml), avkjølt til 0°C og behandlet dråpevis med trifluoreddiksyre (1,5 ml). Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble deretter omrørt i 2 h. Reaksjonsblandingen ble helt på 0,1 M vandig natriumkarbonatoppløsning (50 ml) og is (ca. 50 g). Blandingen ble omrørt i 10 min og ble deretter ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De sammenslåtte organiske

faser ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi et gult fast stoff (130 mg, 60%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,25-1,4 (m, 6H), 1,4-1,5 (m, 2H), 1,5 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,25 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 352,1; $C_{18}H_{29}N_3O_2S$+H krever 352,2

Eksempel 76
3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenol



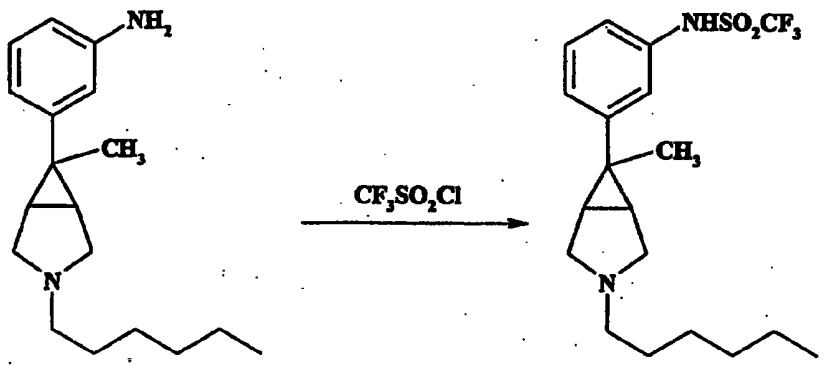
3-Heksyl-6-(3-hydroksyfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 84, 0,34 g, 1,2 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (10 ml). Litiumaluminiumhydrid (1 M i dietyleter, 1,5 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt under nitrogen, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h før man tilsatte mer litiumaluminiumhydrid (1 M i dietyleter, 3,0 ml, 3,0 mmol) og omrørte reaksjonsblandingen i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inaktivert ved tilsetning av vandig natriumhydroksidoppløsning (1 M, 50 ml), og produktet ble ekstrahert med diklormetan (150 ml). De organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi et brunt voksaktig fast stoff. Produktet ble renset ved kromatografi på kiselgel (20 g) under eluering med etylacetat for å gi det rene produkt som et gult fast stoff (0,17 g, 51%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,4 (s, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 274,1; $C_{18}H_{27}NO$+H krever 274,2

Eksempel 77

Trifluor-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid

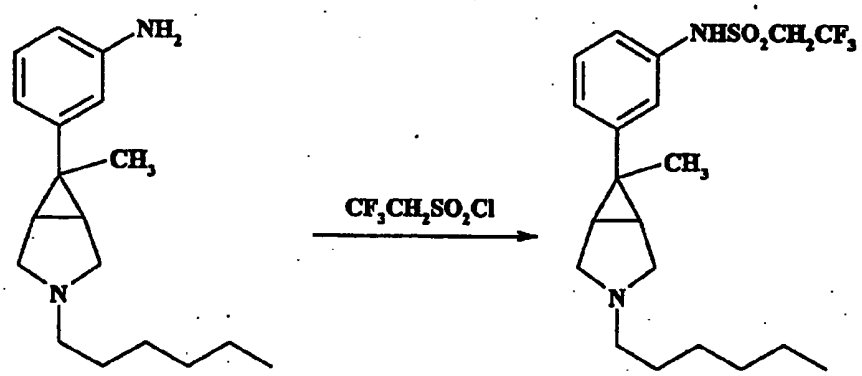


En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (10 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med trifluormetansulfonylklorid (0,14 g, 0,88 mmol) og 4-dimetylaminopyridin (5 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble helt i mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 × 50 ml). De sammenslåtte organiske faser ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 7) for å gi et brunt fast stoff, (17 mg, 12%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,3-1,5 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 3,3-3,15 (m, 4H), 3,8 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,95 (d, 1H),

7,0 (s, 1H), 7,05 (t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 405,0; $C_{19}H_{27}F_3N_2O_2S$+H krever 405,2

Eksempel 78
2,2,2-Trifluor-N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenyl]-1-etansulfonamid

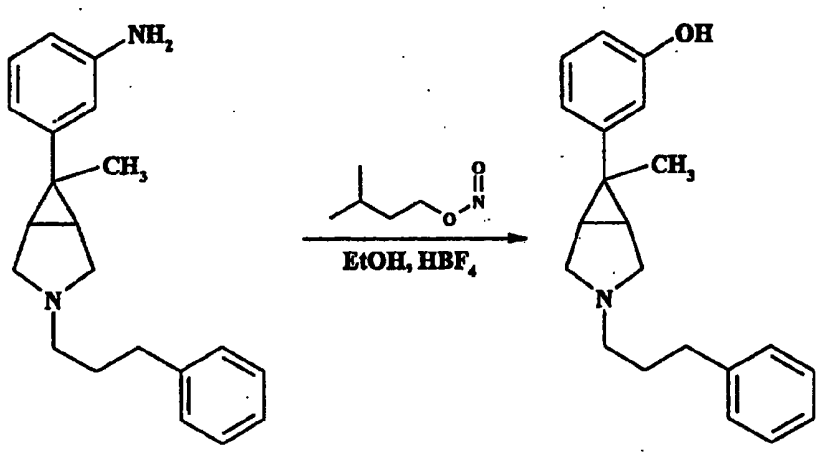


En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,10 g, 0,37 mmol) i pyridin (8 ml), avkjølt til 0°C, ble behandlet med 2,2,2-trifluoretansulfonylklorid (0,08 g, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble deretter omrørt i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble helt i mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 × 50 ml). De sammenslåtte organiske faser ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 7) for å gi et gult fast stoff, (15 mg, 10%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,5 -1,6 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,2-7,3 (t, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 419,0; $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2S$+H krever 419,2

Eksempel 79

3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-fenol



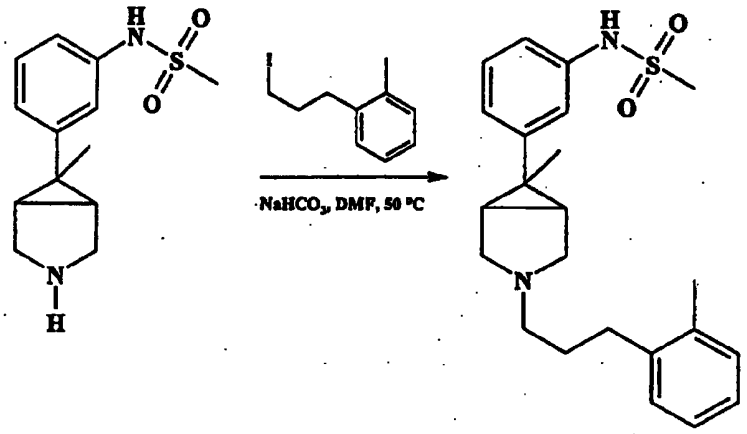
Til en omrørt oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 100 mg, 0,33 mmol) i absolutt etanol (0,5 ml) ved 0°C tilsatte man fluorborsyre (50% i vann, 0,082 ml, 0,66 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -5°C, og isoamylnitritt (0,2 ml, 1,5 mmol) ble tilsatt i løpet av 10 minutter. Etter omrøring av reaksjonsblandingen i 30 minutter ved -5°C, hadde det dannets en rød gummi. Supernatantoppløsningen ble fjernet, og konsentrert svovelsyre (1,5 ml) i vann (4,5 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 50°C i 30 minutter og deretter ved romtemperatur i 12 h før man fortynnet med vann (50 ml) og vasket med diklormetan (25 ml × 3). Det vandige sjikt ble gjort basisk til pH 10 med 0,880 ammoniakkoppløsning og ekstrahert med diklormetan (3 × 25 ml). De sistnevnte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi en gul olje. Dette råresiduum ble renset ved kromatografi på "Florisil" (5 g) under eluering med diklormetan:metanol:0,880 ammoniakk (98:1,5:0,5) for å gi en gul olje (20 mg, 20% utbytte).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base) 1,45 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,85 (m,

2H), 3,10 (m, 2H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,10-7,25 (m, 6H)
MS (APCI): M/Z (MH^+) 307,9, $C_{21}H_{25}NO+H$ krever 308,2

Eksempel 80

N-{3-{6-Metyl-3-[3-(3-metylfenyl)propyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenylmetansulfonamid



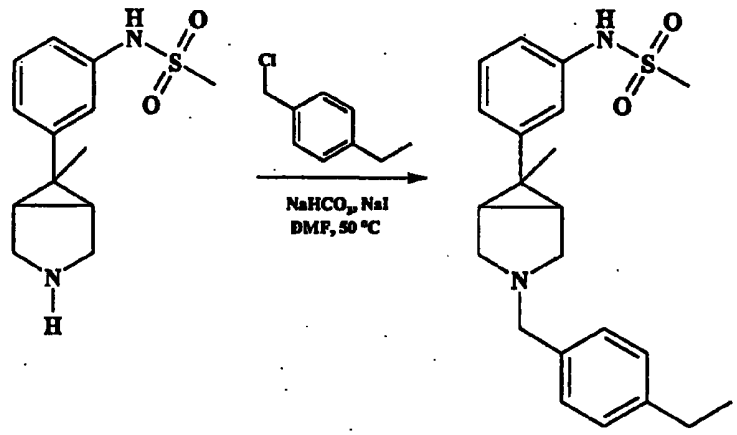
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol) og 1-(3-jodpropyl)-2-metylbenzen (EP279681 A2, 41 mg, 0,16 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling, ble dietyleter (5 ml) og vann (7 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (23 mg, 30%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,6 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,2-7,3 (m, 2H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 399,1; $C_{23}H_{30}N_2O_2S$+H krever 399,2

Eksempel 81

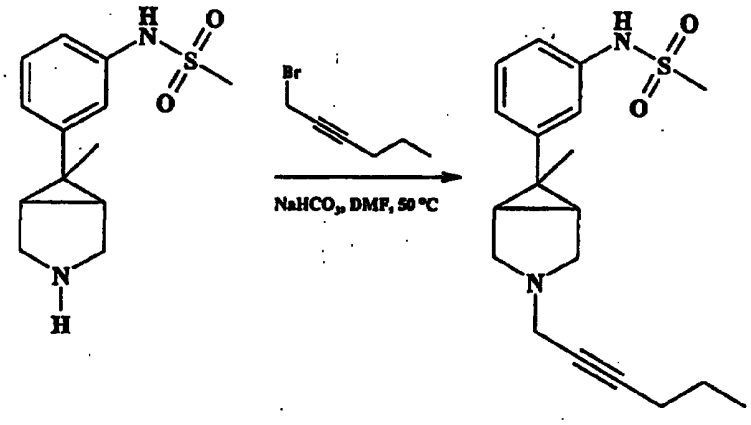
N-{3-[3-(4-Etylbenzyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol), 1-(klormetyl)-4-etylbenzen (32 mg, 0,20 mmol) og natriumjodid (katalytisk), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (5 ml) og vann (7 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (30 mg, 41%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,2 (t, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,6 (q, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,1 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 8H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 384,8; $C_{22}H_{28}N_2O_2S$+H krever 385,2

Eksempel 82
N-(3-{3-[(E)-2-Heksenyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

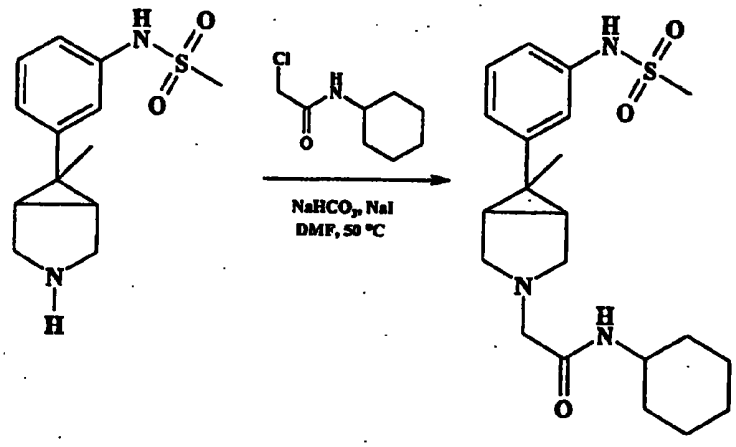


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) oppløst i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol) og 1-brom-2-heksyn (H.A.J. Charles og R.J. Batten, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1987, 1999, 33 mg, 0,2 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling tilsatte man dietyleter (5 ml) og vann (7 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (33 mg, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,0 (t, 3H), 1,45-1,6 (m, 5H), 1,8 (m, 2H), 2,2 (t, 2H), 2,95-3,1 (m, 7H), 3,4 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,25 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 347,0; $C_{19}H_{26}N_2O_2S$+H krever 347,2

Eksempel 83

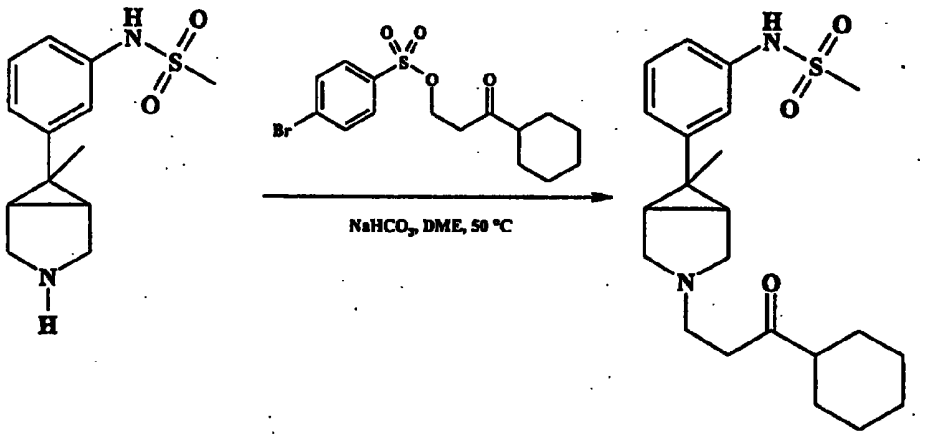
N-Cykloheksyl-2-(6-metyl-6-{3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heks-3-yl)acetamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol), 2-klor-N-cykloheksylacetamid (36 mg, 0,2 mmol) og natriumjodid (katalytisk), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling tilsatte man dietyleter (5 ml) og vann (7 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (22 mg, 28%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,1-1,3 (m, 3H), 1,3-2,0 (m, 12H), 2,9-3,2 (m, 10H), 3,8 (m, 2H), 6,6 (br, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 406,1; $C_{21}H_{31}N_3O_3S+H$ krever 406,2

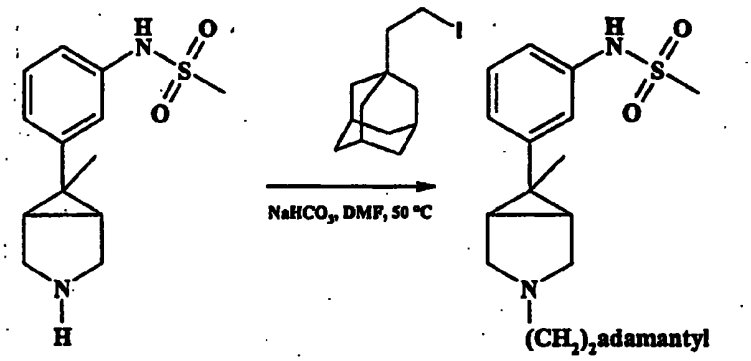
Eksempel 84
N-{3-[3-(3-Cykloheksyl-3-oksopropyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) i dimetoksyetyleter (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol) og 3-cykloheksyl-3-oksopropyl-4-brombenzensulfonat (Fremstilling 91, 75 mg, 0,2 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (5 ml) og vann (7 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (42 mg, 52%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,1-1,3 (m, 6H), 1,6-1,9 (m, 10H), 2,3 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,7-2,85 (m, 4H), 3,0-3,1 (m, 5H), 7,0-7,15 (m, 3H), 7,2 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 405,1; $C_{22}H_{32}N_2O_3S+H$ krever 405,2

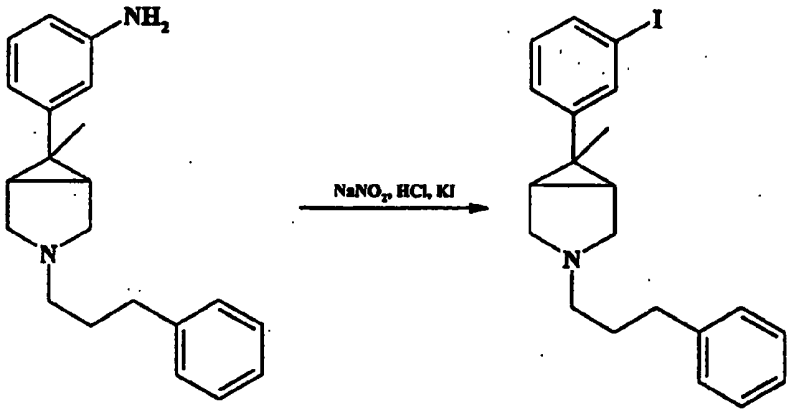
Eksempel 85
N-(3-{3-[2-(1-Adamantyl)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 57 mg, 0,19 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (630 mg, 7,52 mmol) og 1-adamantyl-2-jodetan (Fremstilling 93, 58 mg, 0,2 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (5 ml) og vann (7 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (32 mg, 39%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,2 (m, 3H), 1,5-1,8 (m, 13H), 1,9 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 7,0-7,3 (m, 4H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 429,2; $C_{26}H_{36}N_2O_2S$+H krever 429,3

Eksempel 86
6-(3-Jodfenyl)-6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan



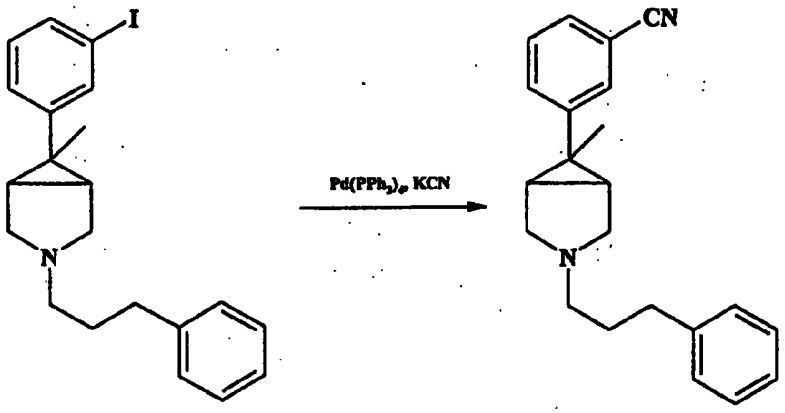
En oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 2,7 g, 8,8 mmol) i saltsyre (2 M, 20 ml) ble avkjølt i et isbad og behandlet dråpevis med en oppløsning av natriumnitritt (1,3 g, 19 mmol) i vann (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter, og deretter ble en oppløsning av kaliumjodid (3,1 g, 19 mmol) i vann (20 ml) tilsatt langsomt. Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur i løpet av 3 h og ble deretter oppvarmet til 90°C i 5 minutter, før den ble avkjølt og langsomt helt på vandig mettet natriumhydrogenkarbonat (100 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter ekstrahert med etylacetat (4 x 75 ml), og de mørke organiske ekstrakter ble vasket med vandig natriumtiosulfat (10 vekt%, 100 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum for å gi en sort olje (1,2 g). Råresiduet ble renset ved kromatografi på

kiselgel (100 g) under eluering med heksan:etylacetat (70:30 og deretter 30:70) for å gi en sort olje (160 mg, 12%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 6H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (s,1H)
MS (APCI): M/Z (MH^+) 418,0; $C_{21}H_{24}{}^{129}IN+H$ krever 418,1

Eksempel 87

3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-benzonitril

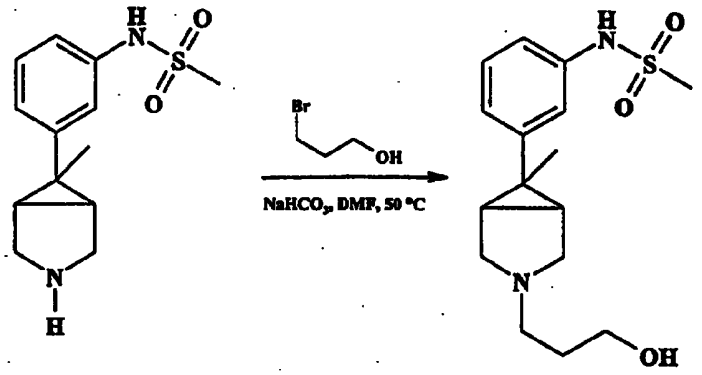


Til en avgasset oppløsning av 6-(3-jodfenyl)-6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan (Eksempel 86, 490 mg, 1,18 mmol) i toluen (20 ml) tilsatte man tetrakistrifenylfosfinpalladium(0) (0,68 g, 0,60 mmol) og en finmalt blanding av kaliumcyanid (320 mg, 5,0 mmol) og nøytralt aktivert alumina (640 mg) under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 3 h og deretter ved tilbakeløpstemperaturen i 30 minutter før avkjøling til romtemperatur og inndamping under vakuum. Blandingen ble absorbert på kiselgel (7 g) og deretter renset ved kromatografi på kiselgel (100 g) under eluering med heksan:etylacetat (95:5

og deretter 50:50) for å gi et rødt fast stoff (165 mg, 44%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,60 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 7,10-7,60 (m, 9H)
MS (APCI): M/Z (MH^+) 317,0: $C_{22}H_{24}N_2$+H krever 317,2

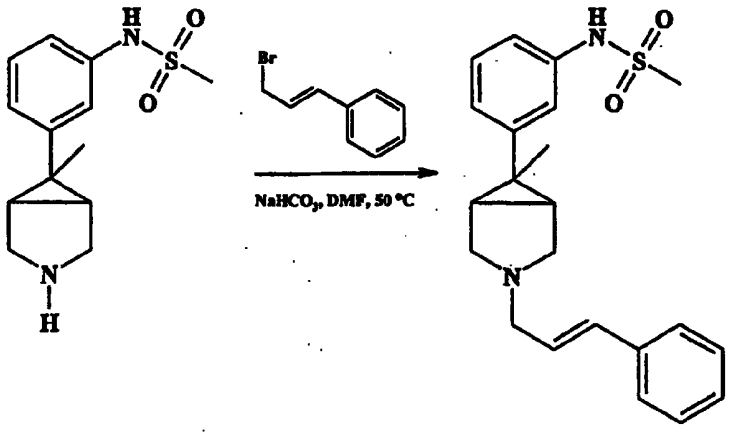
Eksempel 88
N-{3-[3-(3-Hydroksypropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,89 mmol) i N,N-dimetylformamid (8 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (3 g, 36 mmol) og 3-brom-1-propanol (0,08 ml, 0,89 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (15 ml) og vann (15 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (42 mg, 15%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,4 (s, 3H), 1,7 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 5H), 3,8 (m, 2H), 7,8-7,1 (m, 3H), 7,3 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 325,1; $C_{16}H_{24}N_2O_3S$+H krever 325,2

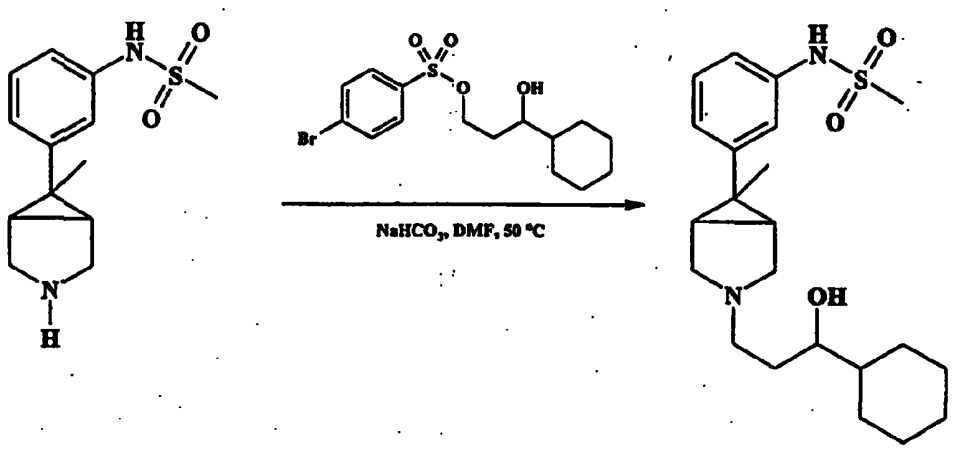
Eksempel 89
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-fenyl-2-propenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,89 mmol) i N,N-dimetylformamid (8 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (3 g, 36 mmol) og 1-[(E)-3-brom-1-propenyl]benzen (0,13 ml, 0,89 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (15 ml) og vann (15 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 x 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (40 mg, 12%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,6 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,9-3,1 (m, 9H), 3,3 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,0-7,1 (m, 7H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 383,3; $C_{22}H_{26}N_2O_2S$+H krever 383,2

Eksempel 90
N-{3-[3-(3-Cykloheksyl-3-hydroksypropyl)-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



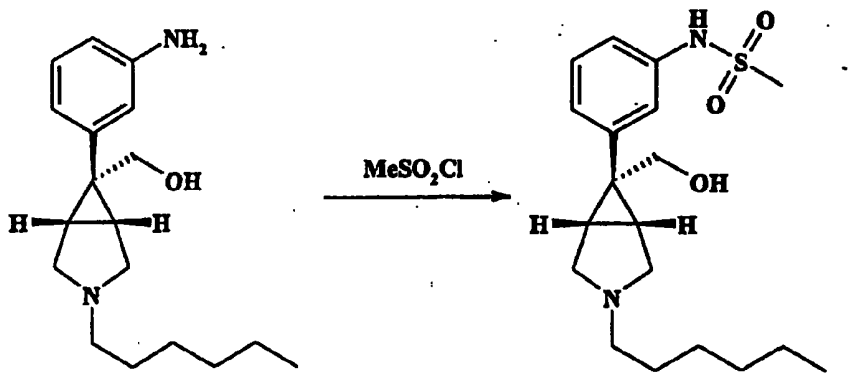
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) i N,N-dimetylformamid (8 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (3 g, 36 mmol) og (S)-3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl-4-brombenzensulfonat (J.A. Werner *et al.*, J. Org. Chem., 1996, 61, 587) (0,08 ml, 0,89 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (15 ml) og vann (15 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (90 mg, 25%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9-1,1 (m, 2H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,6-1,8 (m, 6H), 1,9-2,0 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 4H), 3,0 (s, 2H), 3,0-3,2 (dd, 2H), 3,5 (q, 1H), 3,7 (q, 1H), 7,0 (m, 3H), 7,3 (m, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 407,0 $C_{22}H_{34}N_2O_3S$+H krever 407,2

Eksempel 91

Ekso-N-{3-[3-heksyl-6-(hydroksymetyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



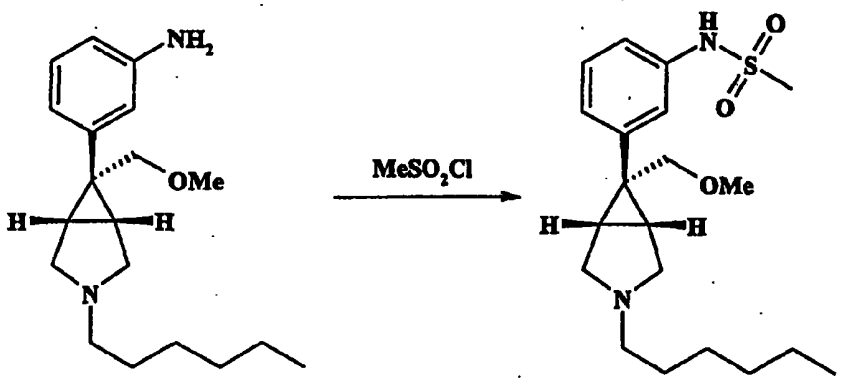
Til en oppløsning av [6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metanol (Fremstilling 94, 15 mg, 0,052 mmol) i vannfritt pyridin (0,2 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man metansulfonylklorid (4,3 µl, 6,3 mg, 55 µmol) som var ferskt destillert over fosforpentoksid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 h og fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur. Blandingen ble helt i vandig natriumhydroksid (1N, 5 ml) og fortynnet med vann (20 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (2 × 25 ml), og det sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med saltvann (25 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (5 g) under eluering med etylacetat:2 M ammoniakk i etanol (98:2) for å gi den ønskede forbindelse som en blekgul olje (5 mg, 26%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,85 (br s, 2H), 2,50 (t,

2H), 2,65 (br d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,00-7,20 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 366,9; $C_{19}H_{30}N_2O_3S$+H krever 367,2

Eksempel 92

Ekso-N-{3-[3-heksyl-6-(metoksymetyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

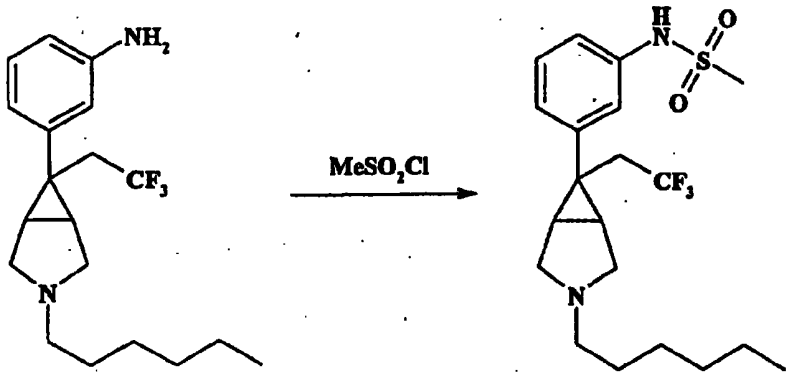


Til en oppløsning av 3-[3-heksyl-6-(metoksymetyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]anilin (Fremstilling 98, 11 mg, 0,036 mmol) i vannfritt pyridin (0,3 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man metansulfonylklorid (3,4 µl, 5 mg, 43 µmol) som var ferskt destillert fra fosforpentoksid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 h og inaktivert ved tilsetning av vann (5 ml) og mettet natriumkarbonatoppløsning (25 ml). Det vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat (2 × 25 ml), og de organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (25 ml). Det organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (5 g) under eluering med etylacetat:2 M ammoniakk i etanol (99:1) for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (11 mg, 79%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,15-1,45 (m, 8H), 1,80 (br s, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,70 (br d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,10 (s,

2H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,25 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (M^+) 380,6; $C_{20}H_{32}N_2O_3S$ krever 380,6

Eksempel 93
N-{3-[3-Heksyl-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

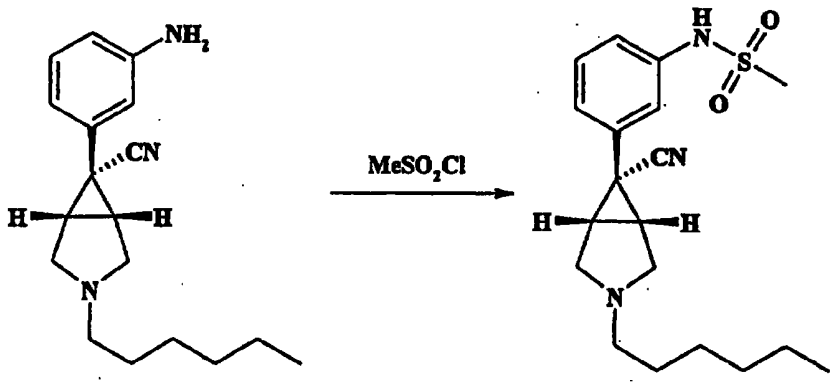


3-[3-Heksyl-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-ylanilin (Fremstilling 101, 143 mg, 0,42 mmol) ble løst opp i vannfritt diklormetan (3 ml) i en tørr, nitrogenspylt kolbe og avkjølt til -12°C i et is/metanol-bad. Pyridin (54 µl, 0,67 mmol) ble tilsatt dråpevis, fulgt av metansulfonylklorid (39 µl, 0,50 mmol). Blandingen fikk langsomt oppvarmes til romtemperatur, hvoretter dens farge endret seg fra gul til sterkt ravgul. Etter 3 h ble blandingen behandlet med vann (20 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (20 ml), tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råproduktet ble renset ved kromatografi på kiselgel (5 g) under eluering med heksan:eter (2:1) for å gi produktet som en ravgul gummi (71 mg, 40%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85-0,95 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 2,25 (d, 2H), 7,05, (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (s, 1H),

7,25 (s, 1H)
MS (termospray): (MH^+) 419,4, $C_{20}H_{29}F_3N_2O_2S$+H krever 419,5

Eksempel 49
Ekso-N-[3-(6-cyano-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid



Til en oppløsning av 6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-6-karbonitril (Fremstilling 105, 1,7 mg, 6,0 µmol) i vannfritt pyridin (0,2 ml) ved 0°C under nitrogen tilsatte man metansulfonylklorid (0,5 µl, 0,8 mg, 6,6 µmol) som var blitt ferskt destillert over fosforpent-oksid. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 h og fikk gradvis oppvarmes til romtemperatur. Blandingen ble helt i mettet natriumkarbonatoppløsning (5 ml) og fortynnet med vann (20 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (2 × 25 ml), og de organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (25 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (5 g) under eluering med etylacetat:heksan:2 M ammoniakk i etanol (50:49:1) for å gi den ønskede forbindelse som en blekgul olje (2 mg, 92%).

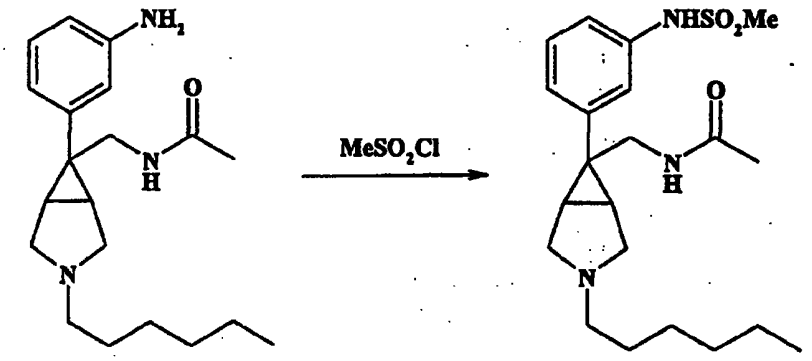
NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 7,10-7,30

(m, 4H)

MS (Termospray): M/Z (MH^+) 362,1; $C_{19}H_{27}N_3O_2S$+H krever 362,2

Eksempel 95

N-[3-Heksyl-6-{3-[(metylsulfonyl)amino]fenyl}-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)metyl]acetamid

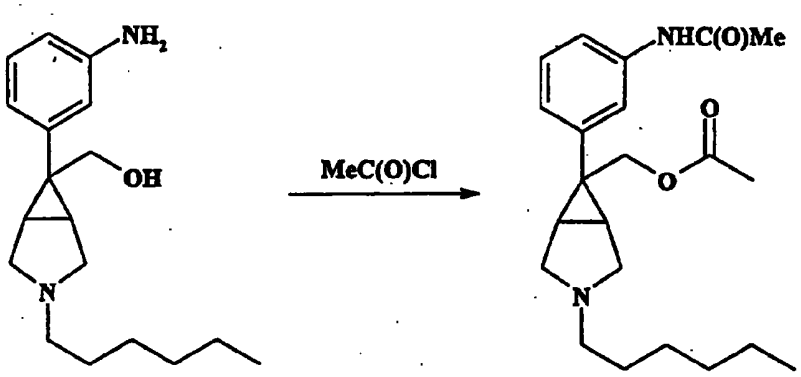


En oppløsning av N-{[6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metyl}acetamid (Fremstilling 108, 67 mg, 0,203 mmol) i tørr pyridin (0,5 ml) ble omrørt under nitrogen og avkjølt i et isbad. Metansulfonylklorid (0,02 ml, 0,258 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur under omrøring i 16 h. Blandingen ble deretter fortynnet med diklormetan (5 ml) og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (5 ml). Den vandige fase ble vasket med diklormetan (2 × 5 ml), og de sammenslåtte organiske faser ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi et orange residuum (80 mg). Rensing ble utført ved kolonnekromatografi på kiselgel (4 g) under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (200:8:1 og deretter 150:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget skum (65 mg, 78%).

NMR ($CDCl_3$): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,65 (m, 1H),

7,00-7,10 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 408,4; $C_{21}H_{33}N_3O_3S$+H krever 408,2

Eksempel 96
{6-[3-(Acetylamino)fenyl]-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}metylacetat

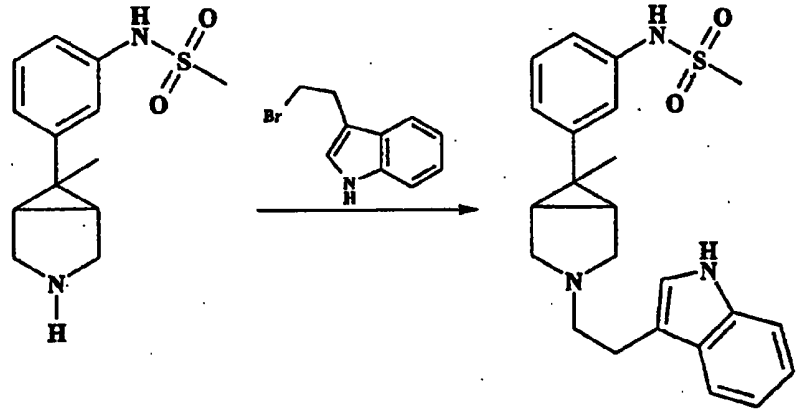


En oppløsning av [6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]metanol (Fremstilling 94, 0,03 g, 0,09 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml), omrørt under nitrogen og avkjølt til 0°C, ble behandlet med trietylamin (0,03 ml, 0,19 mmol) og acetylklorid (0,01 ml, 0,17 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h, mettet vandig natriumhydrogenkarbonat (50 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med etylacetat (25 ml × 3). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset på en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), for å gi produktet som et klart glass (11 mg, 34%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,45 (s, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 373,3; $C_{22}H_{32}N_2O_3$+H krever 373,2

Eksempel 97

N-(3-{3-[2-(1H-Indol-3-yl)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



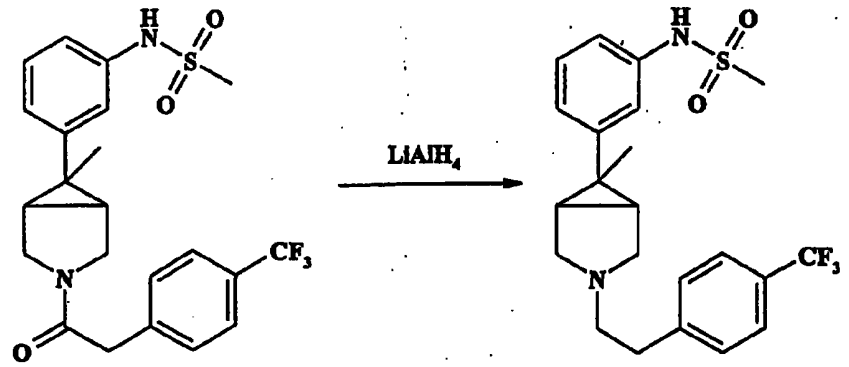
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 50 mg, 0,165 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (35 mg, 0,413 mmol) og 3-(2-brometyl)indol (37 mg, 0,165 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 55°C i 48 h, avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en brun olje. Råproduktet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 og deretter 0:100). Tittelforbindelsen ble erholdt som et glass (22 mg, 33%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for hydrokloridsaltet): 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,8-3,15 (m, 11H), 7,0-7,3 (m, 7H), 7,4 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (br, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 410,2; $C_{23}H_{27}N_3O_2S$+H krever 410,2

Eksempel 98

N-(3-{6-Metyl-3-[4-(trifluormetyl)fenetyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



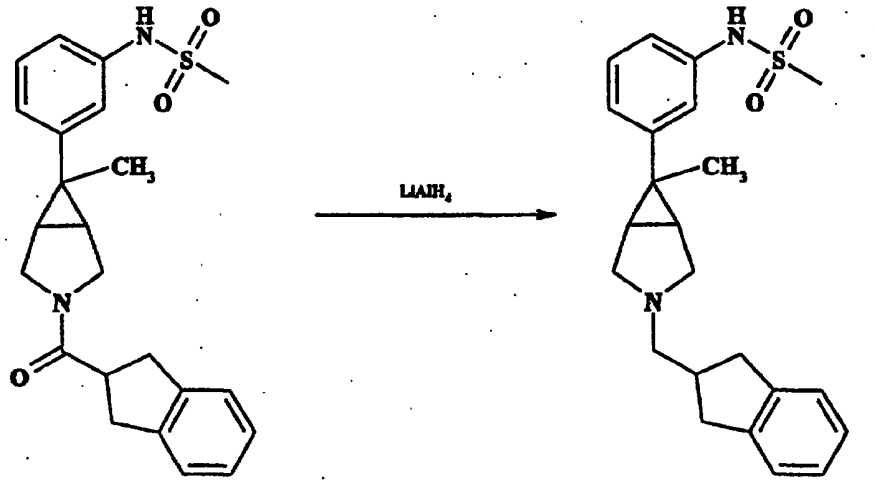
En oppløsning av N-[3-(6-metyl-3-{2-[4-(trifluormetyl)-fenyl]acetyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 114, 65 mg, 0,144 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1,0 ml) ble omrørt under en nitrogenatmosfære og avkjølt til 0°C. Oppløsningen ble behandlet dråpevis med litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,28 ml, 0,28 mmol) og deretter omrørt ved romtemperatur i 18 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet med vann (0,28 ml), natriumhydrogenkarbonat (200 mg) og etylacetat (15 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Residuet ble delvis renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi et elfenbenshvitt fast stoff. Dette ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (22 mg, 35%, smp. 159-161°C).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for den frie base): 1,40 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 7,10 (br.s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,75 (d, 2H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 439,3; $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2S+H$ krever 439,2

Eksempel 99

N-{3-[3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-ylmetyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

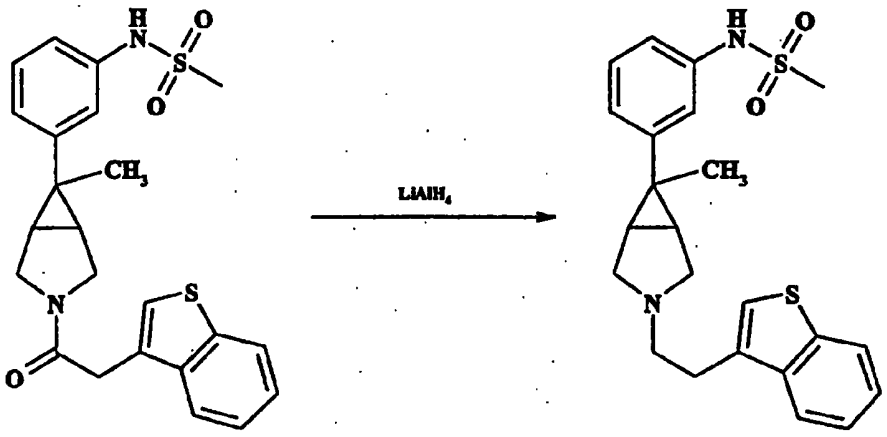


Til en oppløsning av N-{3-[3-(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Fremstilling 115, 94 mg, 0,23 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,40 ml, 0,40 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,40 ml), natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (15 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en lysebrun olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml) og mettet saltvann (2 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (62 mg, 68%). Den frie base (55 mg, 0,14

mmol) ble løst opp i vannfritt dietyleter (5 ml) og diklormetan (1 ml), og oppløsningen ble behandlet med hydrogenklorid (1,0 M oppløsning i dietyleter, 0,153 ml). Den heterogene suspensjon ble inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (50 mg, 83%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for hydrokloridsaltet): 1,50 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,05-3,30 (m, 4H), 3,40-3,60 (m, 3H), 4,18 (br. d, 1H), 7,00-7,37 (m, 8H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 397,5; $C_{23}H_{28}N_2O_2S$+H krever 397,2

Eksempel 100
N-(3-{3-[2-(1-Benzotiofen-3-yl)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



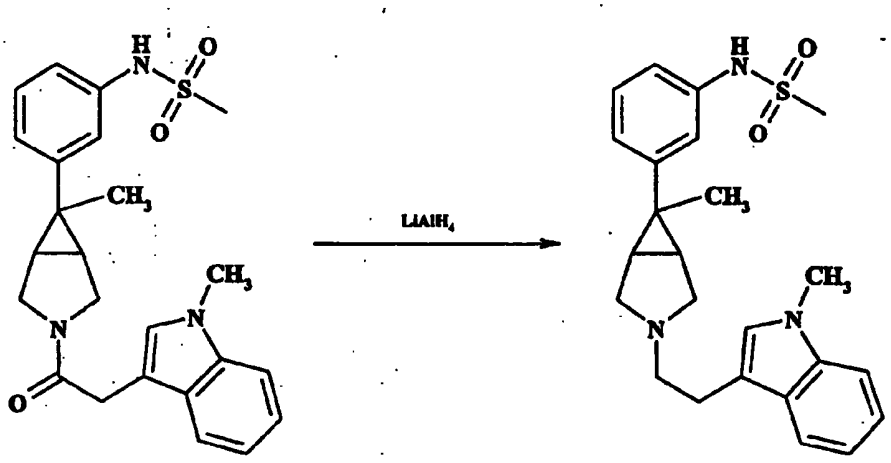
Til en oppløsning av N-(3-{3-[2-(1-benzotiofen-3-yl)]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 116, 87 mg, 0,2 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,40 ml, 0,40 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,40 ml), natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (15 ml).

Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en lysebrun olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (45 mg, 53%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,50 (s, 3H), 1,85 (br., 2H), 2,90-3,20 (m, 11H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 427,3; $C_{23}H_{26}N_2O_2S_2$+H krever 427,2

Eksempel 101

N-(3-{6-Metyl-3-[2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)etyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

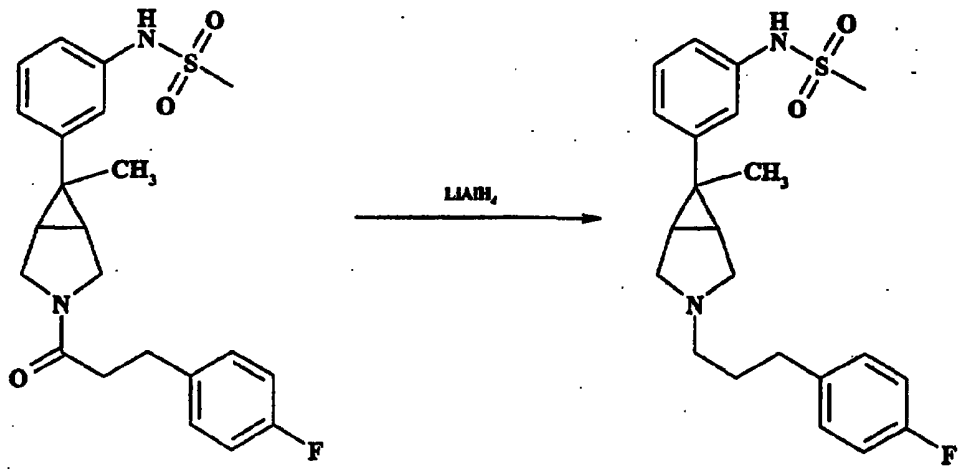


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)acetyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 117, 55 mg, 0,126 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,26 ml, 0,26 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den

raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,26 ml), natriumhydrogenkarbonat (250 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en blekgul olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (28 mg, 52%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,50 (br.s, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,80-3,20 (m, 11H), 3,75 (s, 3H), 6,90 (s, 1H), 7,00-7,18 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,66 (d, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 424,1; $C_{24}H_{29}N_3O_2S$+H krever 424,2

Eksempel 102
N-(3-{3-[3-(4-Fluorfenyl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



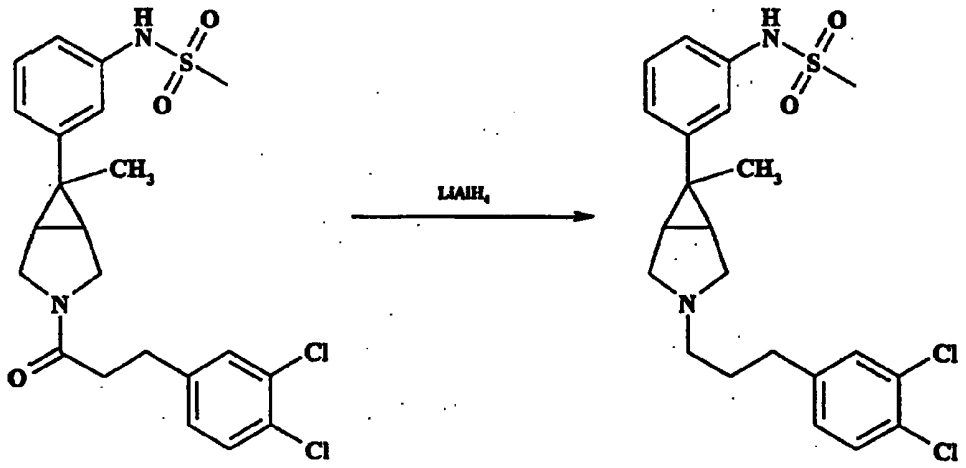
Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(4-fluorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 118, 86 mg, 0,21 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C til-

satte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,42 ml, 0,42 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,42 ml), natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Oljen ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en blekgul olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (52 mg, 62%). Den frie base (45 mg, 0,112 mmol) ble løst opp i vannfritt dietyleter (5 ml) og diklormetan (1 ml), og oppløsningen ble behandlet med hydrogenklorid (1,0 M oppløsning i dietyleter, 0,123 ml). Den heterogene suspensjon ble inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (46 mg, 94%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for hydrokloridet): 1,45 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,00-3,40 (m, 6H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 403,3; $C_{22}H_{27}FN_2O_2S$+H krever 403,2

Eksempel 103

N-(3-{3-[3-(3,4-Diklorfenyl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

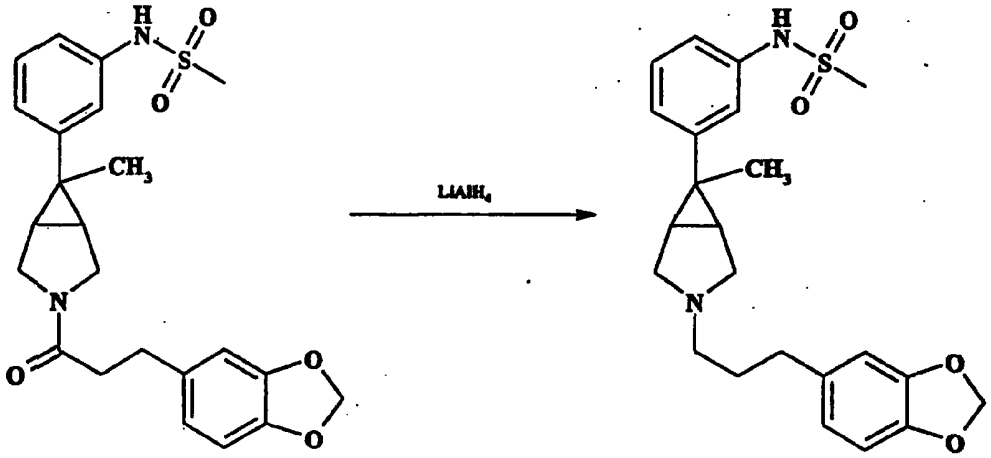


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(3,4-diklorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 119, 30 mg, 0,06 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,12 ml, 0,12 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,12 ml), natriumhydrogenkarbonat (200 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (5,2 mg, 19%).

MS (termospray): M/Z (MH^+) 453,1; $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2S+H$ krever 453,1

Eksempel 104

N-(3-{3-[3-(1,3-Benzodioksol-5-yl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

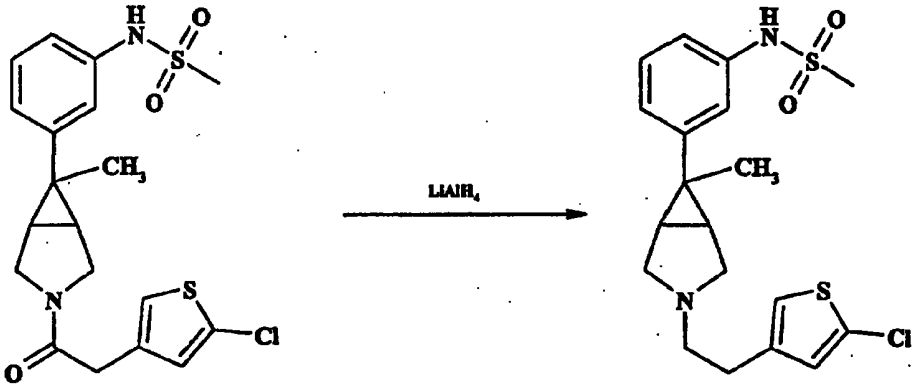


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(1,3-benzodioksol-5-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 120, 96 mg, 0,22 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,44 ml, 0,44 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,44 ml), natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en blekgul olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (32 mg, 34%). Den frie base (23 mg, 0,054 mmol) ble løst opp i vannfritt dietyleter (5 ml) og diklormetan (1 ml), og oppløsningen ble behandlet med hydrogenklorid (1,0 M oppløsning i dietyleter, 0,06 ml). Den heterogene suspensjon ble

inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (20 mg, 80%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for hydrokloridsaltet): 1,45 (s, 3H), 1,95 (br., 2H), 2,35 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,00-3,40 (m, 6H), 5,90 (m, 2H), 6,65-6,80 (m, 3H), 7,05-7,35 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 429,0; $C_{23}H_{28}N_2O_4S$+H krever 429,2

Eksempel 105
N-(3-{3-[2-(5-Klor-3-tienyl)etyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

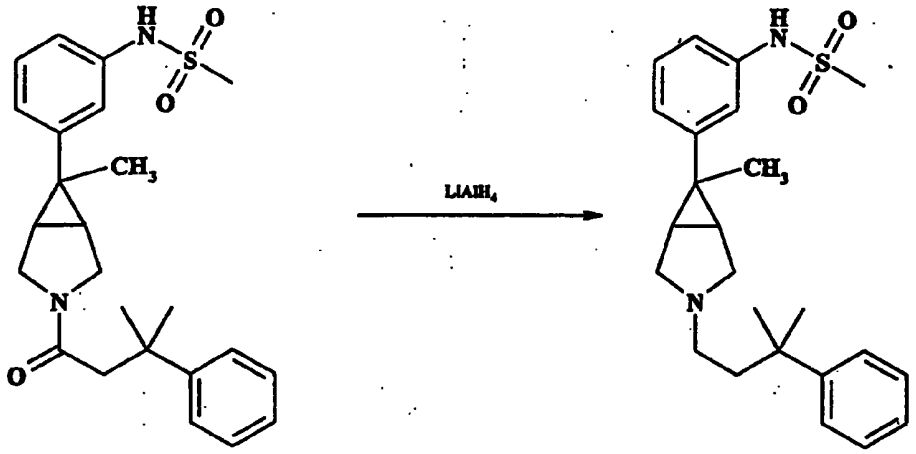


Til en oppløsning av N-(3-{3-[2-(5-klor-3-tienyl)acetyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 121, 45 mg, 0,11 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,22 ml, 0,22 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,22 ml), natriumhydrogenkarbonat (200 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en blekgul olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en meget blek gul olje, som ble fordelt mellom diklormetan (10 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (4% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble

separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (3 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (14 mg, 33%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,25 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,75-3,10 (m, 11H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 411,1; $C_{19}H_{23}ClN_2O_2S_2$+H krever 411,1

Eksempel 106
N-{3-[6-Metyl-3-(3-metyl-3-fenylbutyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

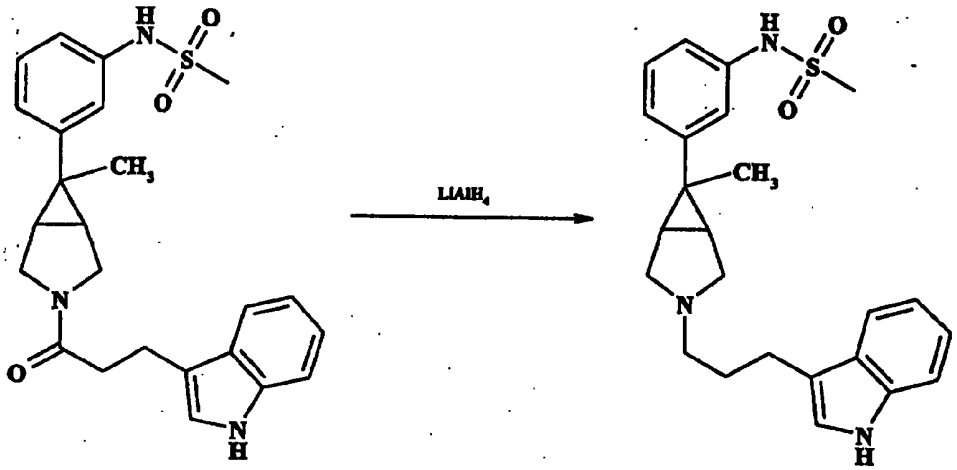


Til en oppløsning av N-{3-[6-metyl-3-(3-metyl-3-fenyl-butanoyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Fremstilling 122, 59 mg, 0,138 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,28 ml, 0,28 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,28 ml), natriumhydrogenkarbonat (200 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet

under vakuum for å gi en blekgul olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en lysebrun olje, som ble fordelt mellom diklormetan (15 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (7% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (5 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (38 mg, 66%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,30 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,15-7,40 (m, 6H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 413,2; $C_{24}H_{32}N_2O_2S+H$ krever 413,2

Eksempel 107
N-(3-{3-[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

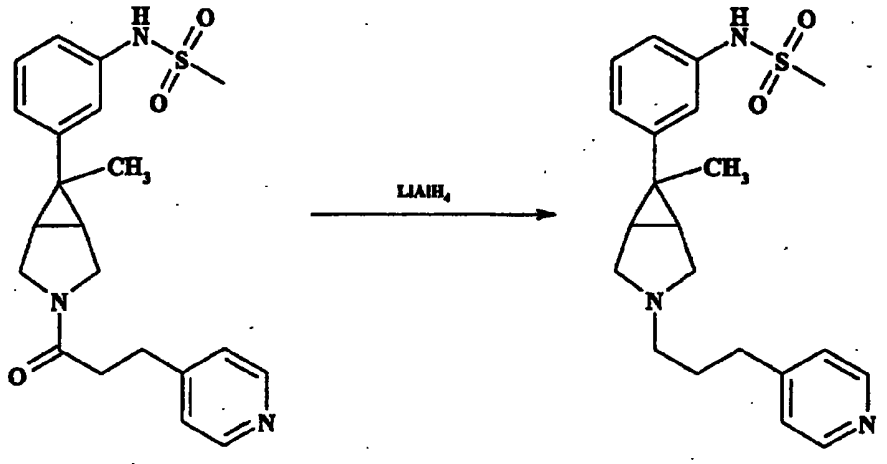


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(1H-indol-3-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 123, 135 mg, 0,34 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,68 ml, 0,68 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,68 ml),

natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (15 ml). Etter 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en glassaktig olje. Denne ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 8) for å gi en lysebrun olje, som ble fordelt mellom diklormetan (15 ml) og vandig kaliumkarbonatoppløsning (7% vekt/vol, 5 ml). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble vasket med vann (5 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (69 mg, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,57 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,75-3,10 (m, 9H), 7,00-7,30 (m, 7H), 7,35 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (br., 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 424,2; $C_{24}H_{29}N_3O_2S$+H krever 424,2

Eksempel 108
N-(3-{6-Metyl-3-[3-(4-pyridinyl)propyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

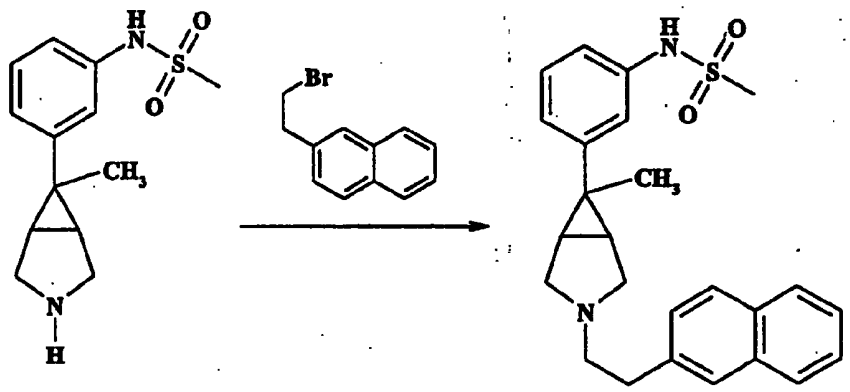


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[3-(4-pyridinyl)propanoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 124, 100 mg, 0,25 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C til-

satte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol), og blandingen ble omrørt ved 10°C i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,40 ml), natriumhydrogenkarbonat (400 mg) og etylacetat (20 ml). Etter 18 h ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje (70 mg). Den frie base ble løst opp i vannfritt dietyleter (5 ml) og diklormetan (1 ml), og oppløsningen ble behandlet med hydrogenklorid (1,0 M oppløsning i dietyleter, 0,18 ml). Et overskudd dietyleter ble dekantert fra den dannede felning, og resten av suspensjonen ble inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (64 mg, 83%).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for hydrokloridsaltet): 1,45 (br., 3H), 2,10 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,55 (d, 2H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 386,2; $C_{21}H_{28}N_3O_2S+H$ krever 386,2

Eksempel 109
N-(3-{6-Metyl-3-[2-(2-naftyl)etyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

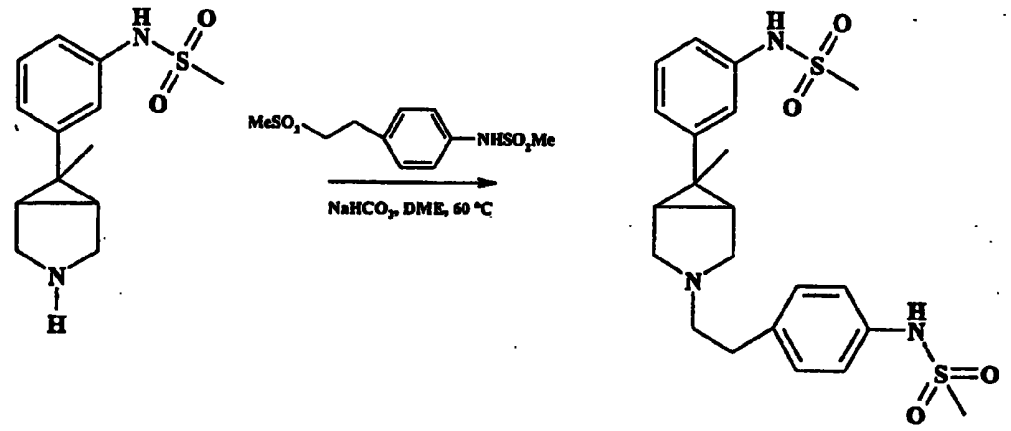


Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 122 mg, 0,404 mmol) i N,N-dimetylformamid (4 ml) tilsatte man 2-(2-brometyl)naftalen (A.K. Mitra, R.C. Bannerjee og R. Bhattacharya, J. Ind. Chem. Soc., 1971, 48, 391, 95 mg, 0,404 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (102 mg, 1,212 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 6 h før den fikk avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble fordelt mellom vann (5 ml) og diklormetan (5 ml), og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en brun olje (130 mg). Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (400:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje. Den frie base ble løst opp i vannfritt dietyleter (2 ml) og diklormetan (0,5 ml), og oppløsningen ble behandlet med hydrogenklorid (1,0 M oppløsning i dietyleter, 0,15 ml). Den dannede suspensjon ble inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff (52 mg, 28%).

NMR (CD_3OD, for hydrokloridsaltet): 1,28 (m, 2H), 1,50 (br., 3H), 2,38 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,10-3,25 (m, 3H), 3,55-3,65 (m, 3H), 4,10 (br., 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,22-7,35 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,80-7,92 (m, 4H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 421,2; $C_{25}H_{28}N_2O_2S$+H krever 421,2

Eksempel 110

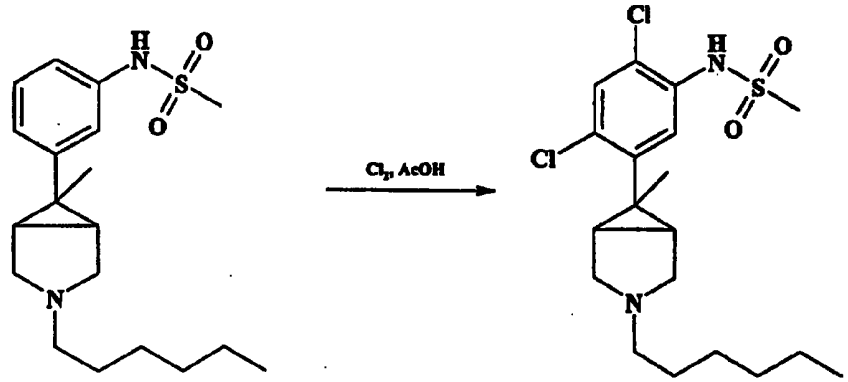
N-[3-(6-Metyl-3-{4-[(metylsulfonyl)amino]fenetyl}-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid



Til en oppløsning av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamidhydrokloridsalt (Fremstilling 53, 100 mg, 0,33 mmol) i etylenglykoldimetyleter (10 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (1,5 g, 18 mmol) og 4-[(metylsulfonyl)amino]fenetylmetansulfonat (P.E. Cross, J.E. Arrowsmith, G.N. Thomas, R.P. Dickinson, DD 281 599 A5, 97 mg, 0,33 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C i 20 h. Etter avkjøling ble dietyleter (15 ml) og vann (15 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig i 5 min. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (2 x 10 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved flash-kolonnekromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakkoppløsning (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje. Oljen ble ytterligere renset ved preparativ HPLC (betingelser 9) for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst glass (11 mg, 7%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,0 (m, 2H), 1,2 (s, 3H), 1,5 (s, 6H), 1,9 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (d, 6H), 3,1 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 8H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 464,0, $C_{22}H_{29}N_3O_4S_2$+H krever 464,1

Eksempel 111
N-[2,4-Diklor-5-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid



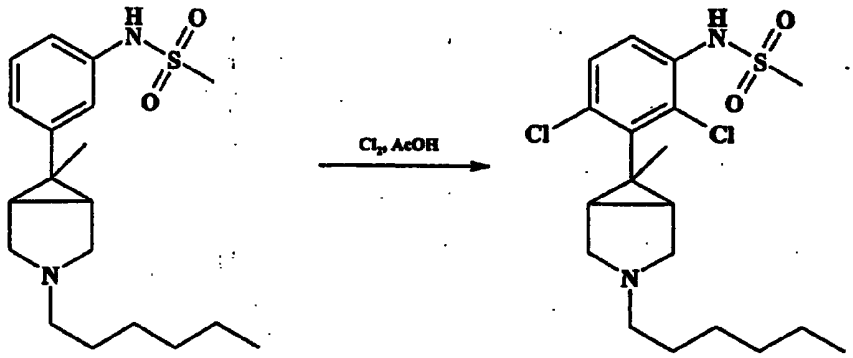
Til en oppløsning av N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Eksempel 6, 132 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (12 ml) ved 0°C tilsatte man dråpevis klor (0,132 M oppløsning i eddiksyre, 2,94 ml, 0,39 mmol) i løpet av 30 min. Blandingen ble omrørt i 3 h, idet den langsomt fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk til pH 8 ved forsiktig tilsetning av mettet vandig kaliumkarbonatoppløsning, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 x 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (100:2:1 deretter 100:4:1) for å gi en blanding av to produkter. De to produkter ble separert ved preparativ HPLC

(betingelser 10) for å gi først tittelforbindelsen som et fargeløst glass (12 mg, 7%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 7H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,75 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,60 (s, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 419,0; $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S+H$ krever 419,1

Eksempel 112

N-[2,4-Diklor-3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid

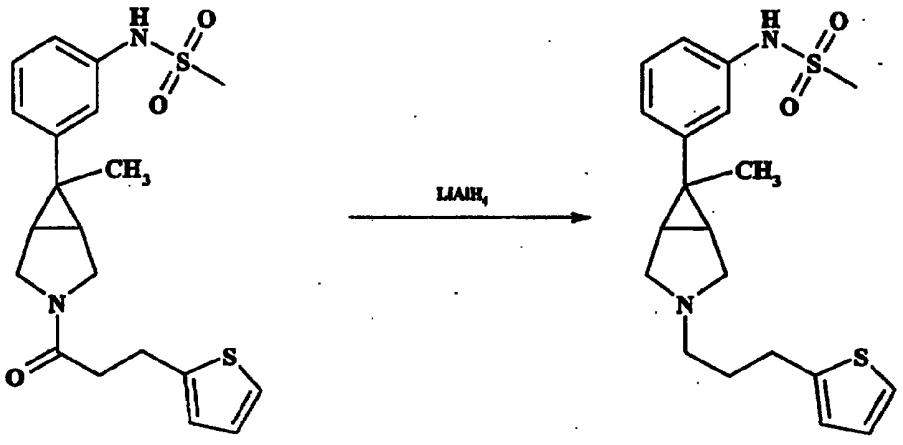


Til en oppløsning av N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Eksempel 6, 132 mg, 0,39 mmol) i diklormetan (12 ml) ved 0°C tilsatte man dråpevis klor (0,132 M oppløsning i eddiksyre, 2,94 ml, 0,39 mmol) i løpet av 30 min. Blandingen ble omrørt i 3 h, idet den langsomt fikk oppvarmes til romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk til pH 8 ved forsiktig tilsetning av mettet vandig kaliumkarbonatoppløsning, og den dannede blanding ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 x 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel

(10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (100:2:1 deretter 100:4:1) for å gi en blanding av to produkter. De to produkter ble separert ved preparativ HPLC (betingelser 10) for å gi først N-[2,4-diklor-5-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid som et fargeløst glass (Eksempel 111, 12 mg, 7%). Ytterligere eluering ved bruk av preparativ HPLC (betingelser 10) gav tittelforbindelsen som et fargeløst glass (11 mg, 7%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 7H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 419,0; $C_{19}H_{28}Cl_2N_2O_2S$+H krever 419,1

Eksempel 113
N-(3-{6-Metyl-3-[3-(2-tienyl)propyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

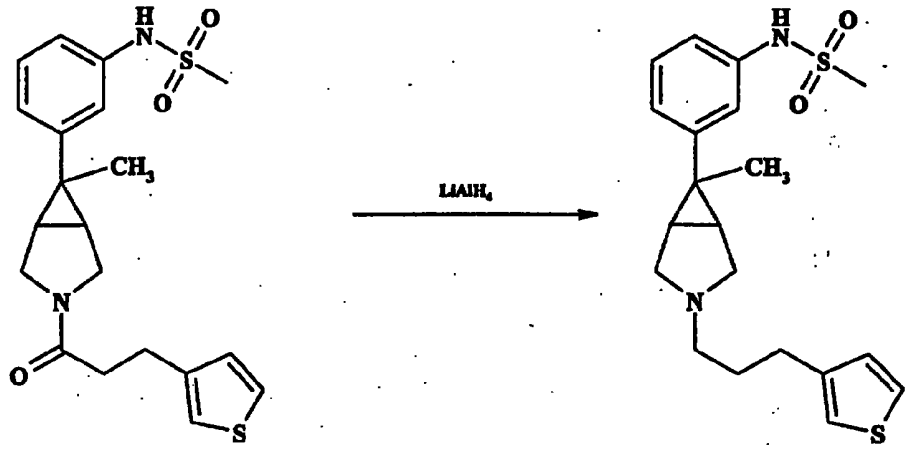


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[3-(2-tienyl)propanoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 125, 200 mg, 0,49 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (7,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,99 ml, 0,99 mmol), og blandingen ble

omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (1,0 ml), natriumhydrogenkarbonat (1,0 g) og etylacetat (25 ml). Etter 15 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysegul olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (135 mg, 70%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,85-3,10 (m, 9H), 6,80 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 391,1; $C_{20}H_{26}N_2O_2S_2$+H krever 391,1

Eksempel 114
N-(3-{6-Metyl-3-[3-(3-tienyl)propyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

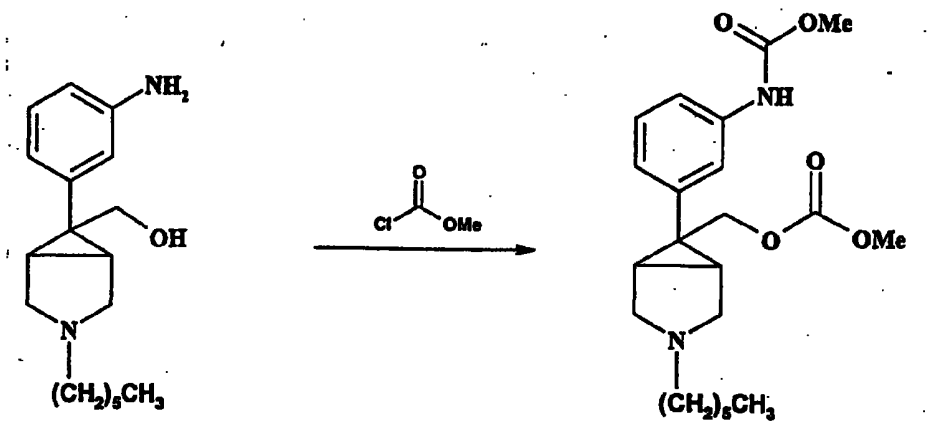


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[3-(3-tienyl)propanoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 126, 200 mg, 0,49 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (7,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C til-

satte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,99 ml, 0,99 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (1 ml), natriumhydrogenkarbonat (1,0 g) og etylacetat (25 ml). Etter 15 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysegul olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (108 mg, 56%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 7H), 6,95 (d, 2H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 2H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 391,1; $C_{20}H_{26}N_2O_2S_2$+H krever 391,1

Eksempel 115
(3-Heksyl-6-{3-[(metoksykarbonyl)amino]fenyl}-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)metylmetylkarbonat



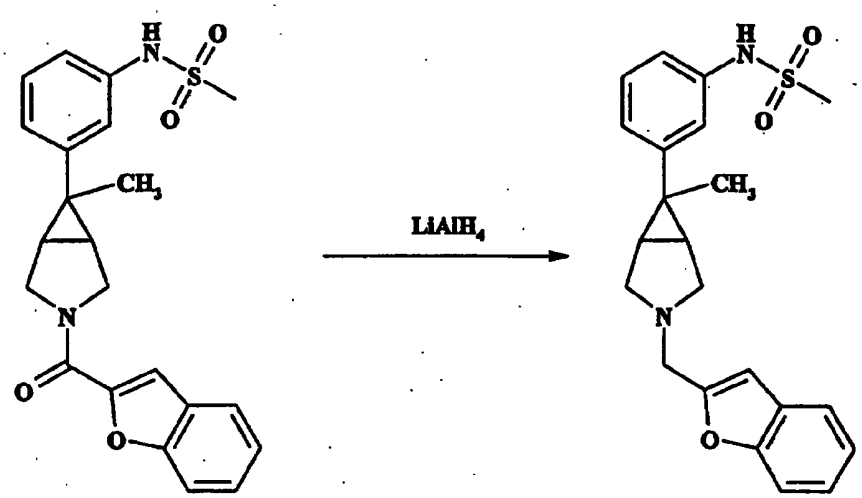
En oppløsning av [6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]metanol (Fremstilling 94, 0,03 g, 0,09 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ble omrørt ved 0°C under en

atmosfære av nitrogen. Reaksjonsblandingen ble behandlet med trietylamin (0,03 ml, 0,19 mmol), fulgt av dråpevis tilsetning av metylklorformiat (0,01 ml, 0,17 mmol). Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 2 h før den ble helt på vandig mettet natriumhydrogenkarbonat (50 ml). Produktet ble ekstrahert med etylacetat (3 x 25 ml), og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum for å gi et brunt residuum. Råproduktet ble renset ved preparativ HPLC (betingelser 11) for å gi et klart glass (6 mg, 15% utbytte).

NMR (CD_3OD, utvalgt data for den frie base): 1,55 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,0-4,15 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,19-7,35 (m, 3H).

Eksempel 116

N-{3-[3-(1-Benzofuran-2-ylmetyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

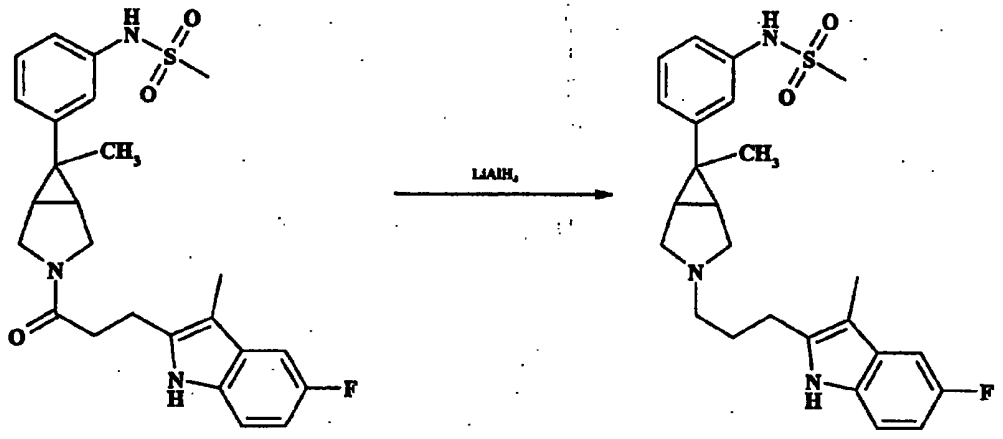


Til en suspensjon av N-{3-[3-(1-benzofuran-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Fremstilling 127, 200 mg, 0,487 mmol) i vannfritt tetra-

hydrofuran (5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,97 ml, 0,97 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (1,0 ml), natriumhydrogenkarbonat (1,0 g) og etylacetat (15 ml). Etter 5 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi 180 mg blekgul olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100 i løpet av 30 min) og deretter med etylacetat:metanol (100:0 til 0:100 i løpet av 15 min) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (136 mg, 70%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 6,40-6,70 (m, 2H), 7,00-7,13 (m, 3H), 7,18-7,35 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 397,4; $C_{22}H_{24}N_2O_3S$+H krever 397,2

Eksempel 117
N-(3-{3-[3-(5-Fluor-3-metyl-1H-indol-2-yl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

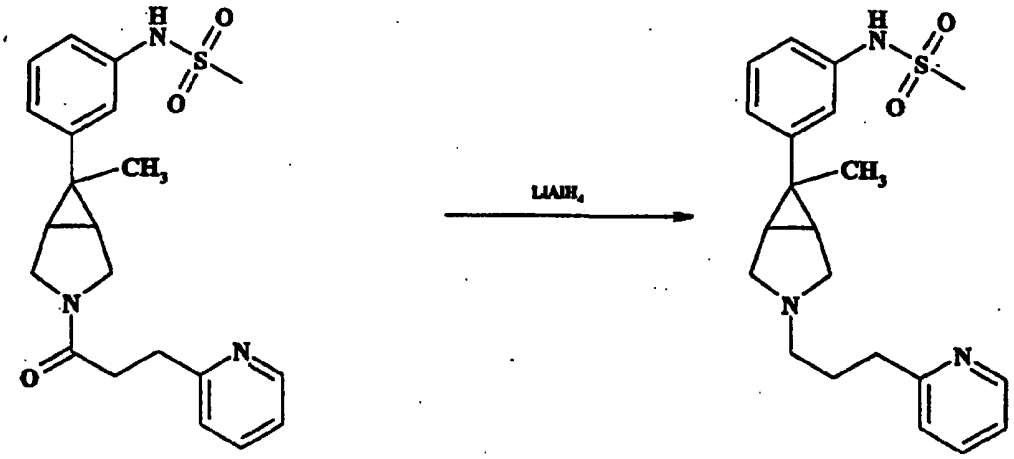


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(5-fluor-3-metyl-1H-indol-2-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}-fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 128, 100 mg, 0,213 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,42 ml, 0,42 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,45 ml), natriumhydrogenkarbonat (450 mg) og etylacetat (10 ml). Etter 5 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi 95 mg av en fargeløs olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 to 0:100 i løpet av 30 min) og deretter med etylacetat:metanol (100:0 til 0:100 i løpet av 15 min) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (56 mg, 46%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,80-1,93 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,00-3,10 (m, 7H), 6,83 (ddd, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,18 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 456,2; $C_{25}H_{30}FN_3O_2S$+H krever 456,2

Eksempel 118

N-(3-{6-Metyl-3-[3-(2-pyridinyl)propyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



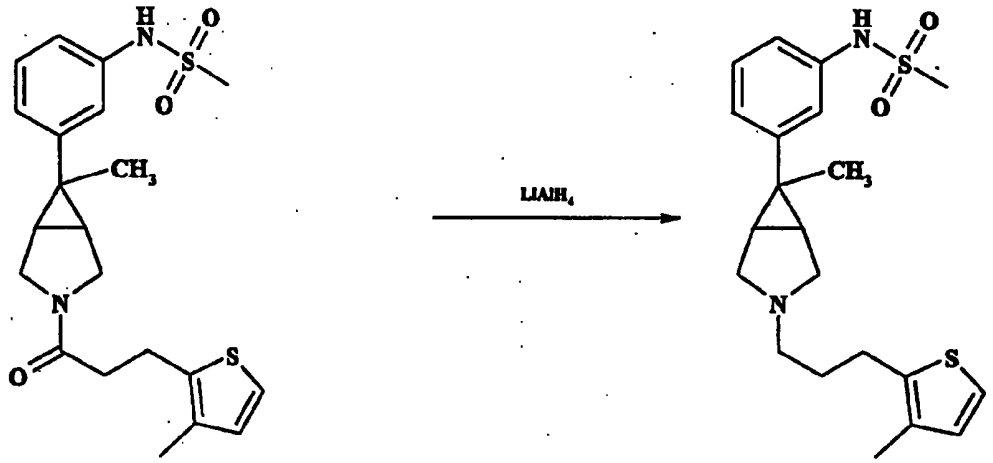
Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[3-(2-pyridinyl)propanoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 129, 16 mg, 0,04 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 80 µl, 80 µmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (100 µl), natriumkarbonat (100 mg) og etylacetat (5 ml). Etter 5 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi 10 mg av en fargeløs olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (1 g) under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (3 mg, 19%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,90 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,75-2,88 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,30 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 8,55 (d, 1H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 386,2; $C_{21}H_{28}N_3O_2S$+H krever 386,2

Eksempel 119

N-(3-{6-Metyl-3-[3-(3-metyl-2-tienyl)propyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

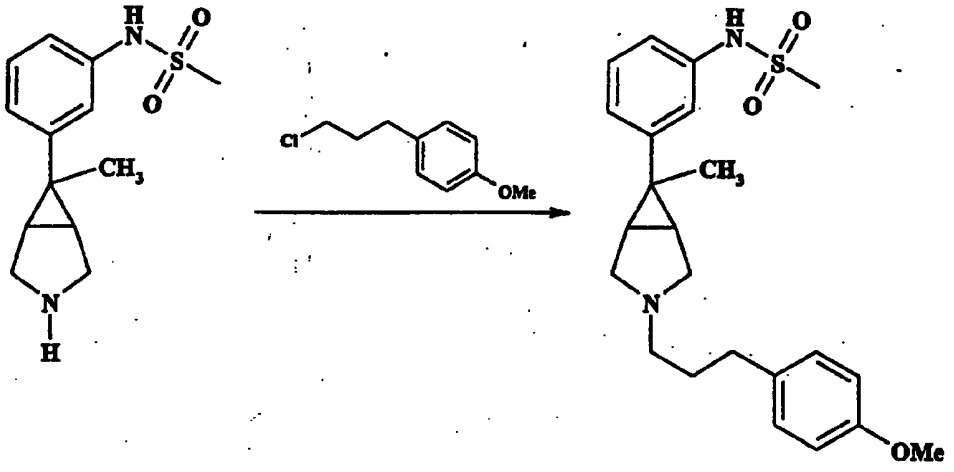


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[3-(3-metyl-2-tienyl)-propanoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 130, 150 mg, 0,358 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (10 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,72 ml, 0,72 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,75 ml), natriumhydrogenkarbonat (750 mg) og etylacetat (15 ml). Etter 15 min ble reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum for å gi 140 mg av en fargeløs olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100 i løpet av 30 min) og deretter med etylacetat:metanol (100:0 til 0:100 i løpet av 5 min) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (74 mg, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,57 (s, 3H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,82-3,12 (m, 7H), 6,78 (d, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H),

7,25 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 405; $C_{21}H_{28}N_2O_2S_2$+H krever 405

Eksempel 120
N-(3-{3-[3-(3-Metoksyfenyl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



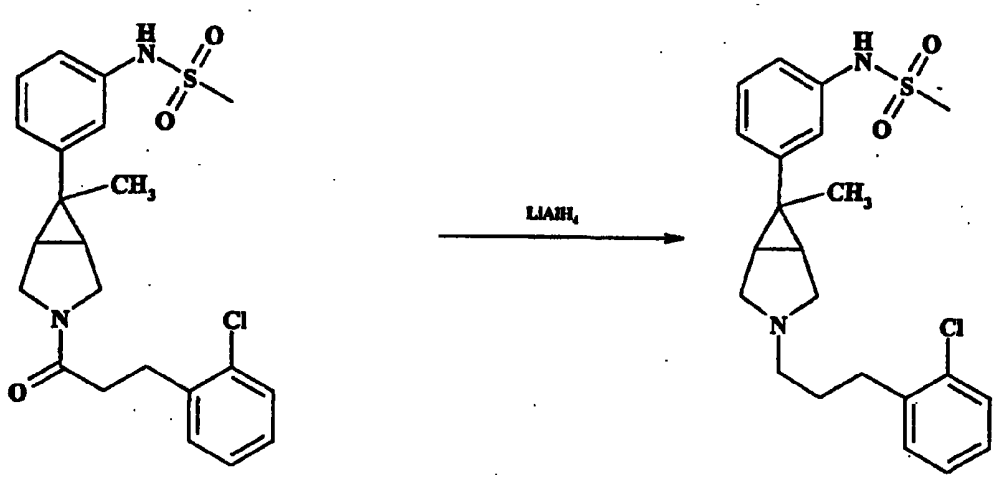
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 450 mg, 1,50 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (375 mg, 4,50 mmol), 1-(3-klorpropyl)-4-metoksybenzen (274 mg, 1,50 mmol) og natriumjodid (35 mg), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 55°C i 3 d. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble behandlet med vann (15 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi 570 mg av en brun gummi. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (250:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (37 mg, 6%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,55 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,83-3,08 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,00-7,15 (m, 5H), 7,24 (dd, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 415; $C_{23}H_{30}N_2O_3S+H$ krever 415

Eksempel 121

N-(3-{3-[3-(2-Klorfenyl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(2-klorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 131, 100 mg, 0,231 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,25 ml, 0,25 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,25 ml), natriumkarbonat (250 mg) og etylacetat (2,5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring over natten og ble deretter filtrert og inndampet under vakuum. Produktet ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (2 g) under eluering med etylacetat:heksan:0,880 ammoniakk (60:40:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (77 mg, 80%).

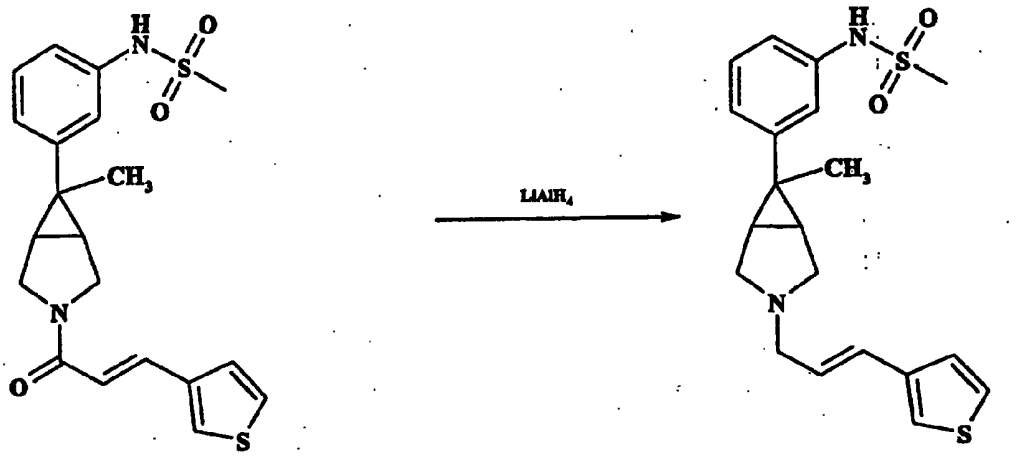
NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,52 (t, 2H), 2,65-2,82 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,03 (d, 2H), 7,00-7,38 (m, 8H)

MS (elektrospray): M/Z ($M+H^+$) 419,2; $C_{22}H_{27}ClN_2O_2S+H$ krever 419,2

IR $?_{maks}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1156 (s).

Eksempel 122

N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(3-tienyl)-2-propenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

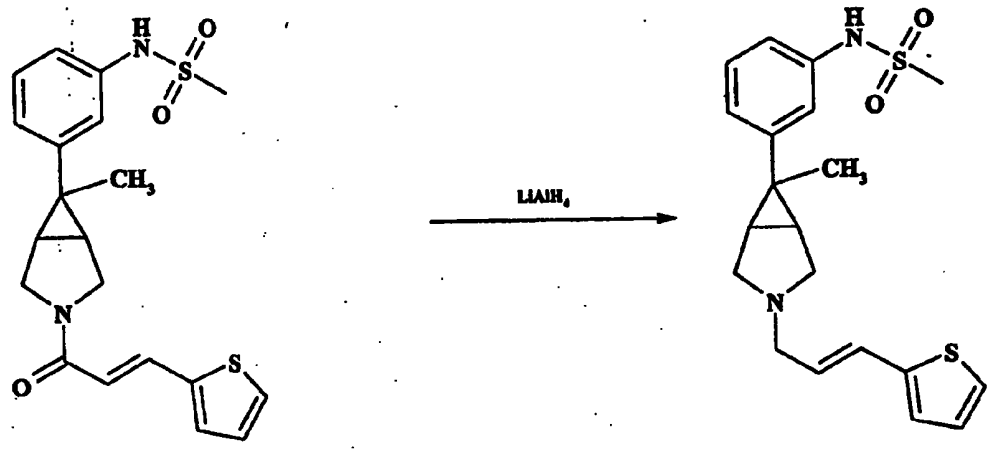


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(3-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 132, 100 mg, 0,248 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,25 ml, 0,25 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,25 ml), natriumkarbonat (250 mg) og etylacetat (2,5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring over natten og ble deretter filtrert og inndampet under vakuum. Dette ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (2 g) under eluering med etylacetat:heksan:0,880 ammoniakk

(60:40:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (32 mg, 33%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,42-2,95 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 5H), 3,25 (d, 2H), 6,05 (dt,1H), 6,55 (d, 1H), 6,92-7,15 (m, 5H), 7,20-7,30 (m, 2H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 389,1; $C_{20}H_{24}N_2O_2S_2$+H krever 389,1
IR $?_{maks}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 971 (m).

Eksempel 123
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-tienyl)-2-propenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



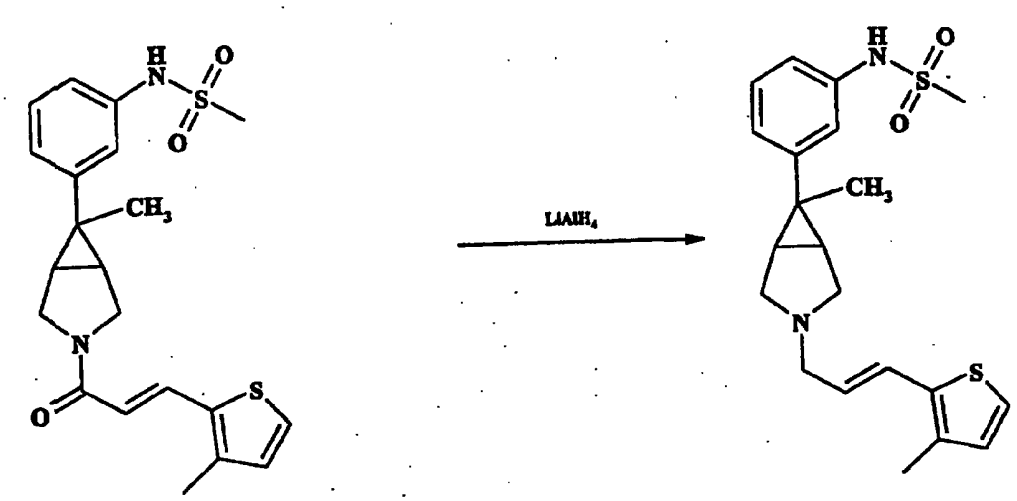
Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(2-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 133, 100 mg, 0,248 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,25 ml, 0,25 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,25 ml), natriumkarbonat (250 mg) og etylacetat (2,5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring over natten og ble deretter filtrert og inndampet under vakuum.

Produktet ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (2 g) under eluering med etylacetat:heksan:0,880 ammoniakk (60:40:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (67 mg, 69%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,04 (d, 2H), 3,23 (d, 2H), 6,10 (dt, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,23 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z ($M+H^+$) 389,1; $C_{20}H_{24}N_2O_2S_2$+H krever 389,1
IR $?_{maks}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 974 (m).

Eksempel 124

N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(3-metyl-2-tienyl)-2-propenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

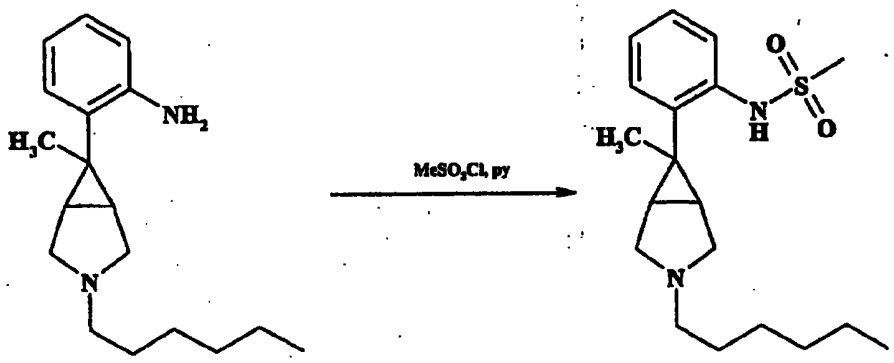


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(3-metyl-2-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 134, 100 mg, 0,240 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,25 ml, 0,25 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 h. Den

raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,25 ml), natriumkarbonat (250 mg) og etylacetat (2,5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring over natten og ble deretter filtrert og inndampet under vakuum. Produktet ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (2 g) under eluering med etylacetat:heksan:0,880 ammoniakk (60:40:1) for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (60 mg, 62%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05 (d, 2H), 3,27 (d, 2H), 6,00 (dt, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,25 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z ($M+H^+$) 403,2; $C_{21}H_{26}N_2O_2S_2$+H krever 403,2
IR $?_{maks}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 2360 (m), 1607 (w), 1472 (w), 1325 (m), 1155 (s), 975 (m).

Eksempel 125
N-(2-{3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)-metansulfonamid



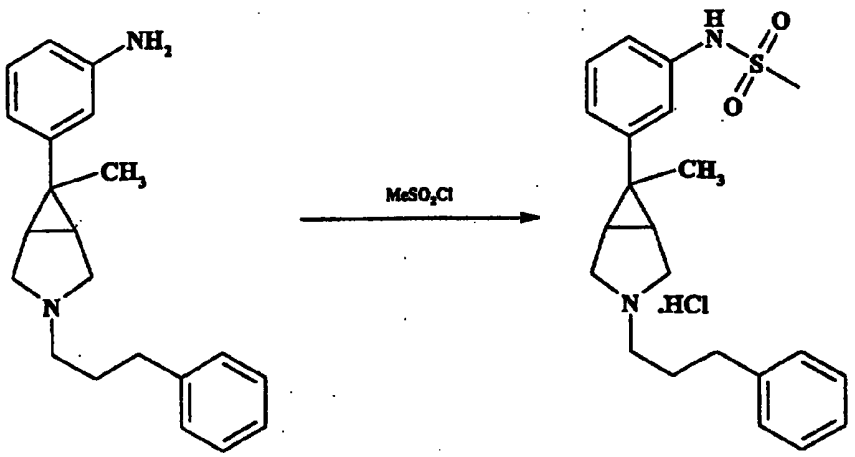
Til en oppløsning av 2-[3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 140, 30 mg, 0,11 mmol) i pyridin (1,0 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis metansulfonylklorid (13 µl, 0,16 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 d. Is (2 g) og diklormetan (5 ml) ble til-

satt, sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ytterligere ekstrahert med diklormetan (5 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Produktet ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (1,5 g) under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (5,2 mg, 14%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 0,88 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 2,18 (d, 1H), 2,40 (d, 1H), 3,15-3,30 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H)

Eksempel 126

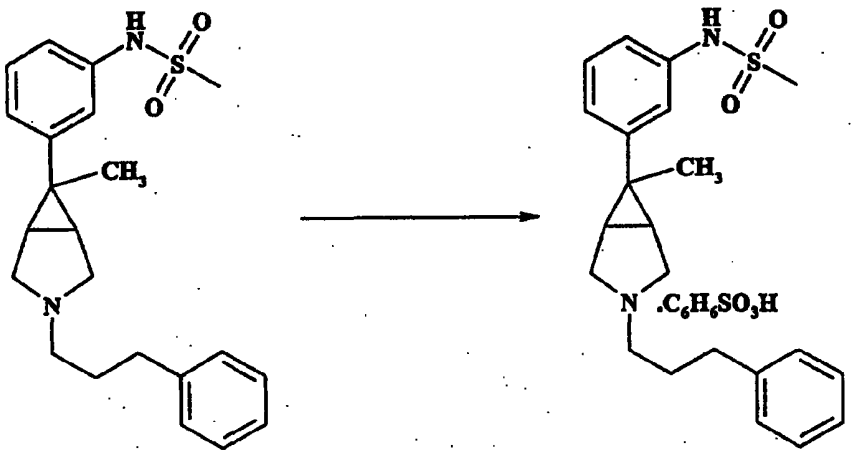
N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamidhydrokloridsalt



Til en oppløsning av 3-[6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin (Fremstilling 8, 1,00 g, 3,26 mmol) i aceton (5 ml) ved 0°C tilsatte man metansulfonylklorid (0,28 ml, 3,58 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (1,19 g, 87%).

Smeltepunkt 212-214°C
MS (APCI): M/Z (MH^+) 385,8; $C_{22}H_{28}N_2O_2S+H$ krever 385,2

Eksempel 127
N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamidbenzensulfonatsalt

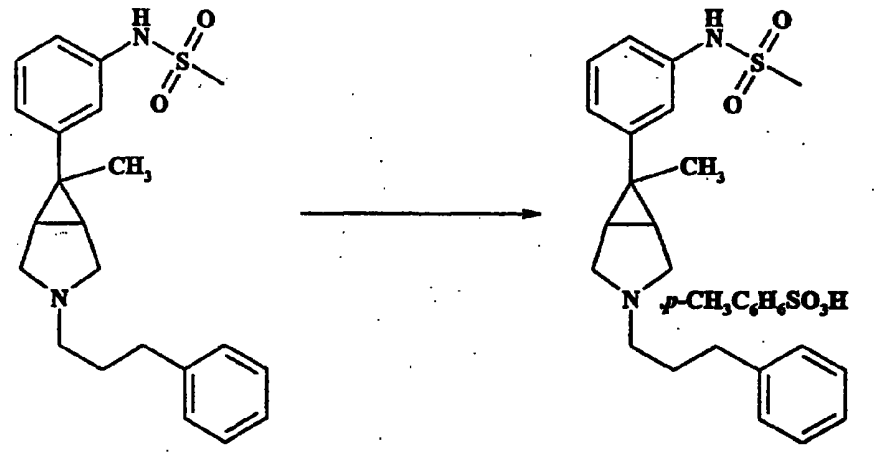


En oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Eksempel 1, 53,88 g, 0,14 mol) i 2-butanon (480 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp. Til oppløsningen tilsatte man en oppløsning av benzensulfonsyre (22,17 g, 0,14 mol) i 2-butanon (50 ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 min før avkjøling til 10°C over en 2 timers periode. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et beige krystallinsk fast stoff (73,55 g, 97%).

Smeltepunkt 166-168°C
MS (APCI): M/Z (MH^+) 385,7; $C_{22}H_{28}N_2O_2S+H$ krever 385,2

Eksempel 128

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid-para-toluensulfonatsalt



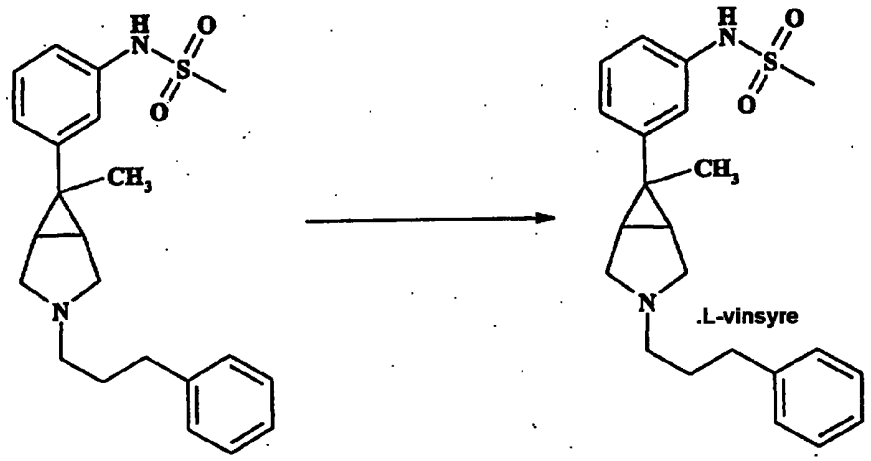
En oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Eksempel 1, 25,00 g, 65 mmol) i etylacetat (250 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp. Til oppløsningen tilsatte man para-toluensulfonsyre (12,36 g, 72 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 60 min før avkjøling til 10°C over en 2 timers periode. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (35,46 g, 95%).

Smeltepunkt 182-184°C

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385,3; $C_{22}H_{28}N_2O_2S+H$ krever 385,2

Eksempel 129

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid-L-tartratsalt



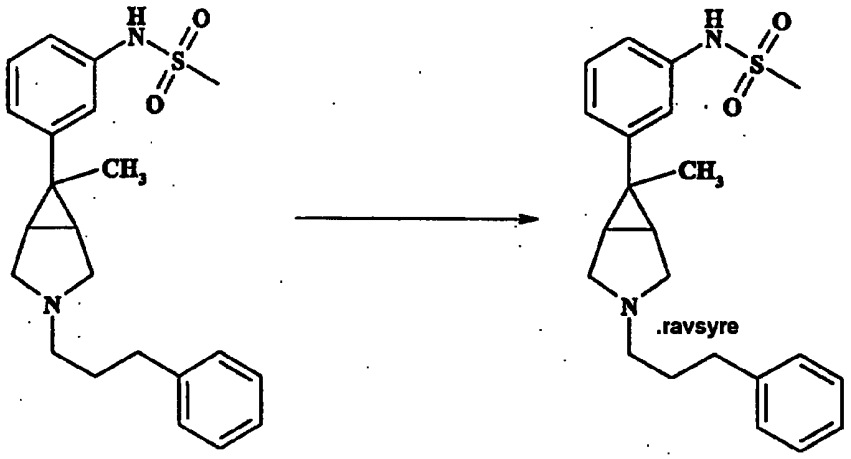
En oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Eksempel 1, 2,00 g, 5,2 mmol) i "Industrial Methylated Spirits" (20 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp. Til oppløsningen tilsatte man L-vinsyre (0,86 g, 5,8 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 min før avkjøling til 10°C over en 2 timers periode. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,40 g, 50%).

Smeltepunkt 162-164°C

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385,5; $C_{22}H_{28}N_2O_2S+H$ krever 385,2

Eksempel 130

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamidsuksinatsalt



En oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Eksempel 1, 2,00 g, 5,2 mmol) i "Industrial Methylated Spirits" (20 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp. Til oppløsningen tilsatte man ravsyre (0,68 g, 5,8 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 min før avkjøling til 10°C over en 2 timers periode. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,42 g, 54%).

Smeltepunkt 162-164°C

MS (APCI): M/Z (MH^+) 385,4; $C_{22}H_{28}N_2O_2S+H$ krever 385,2

Eksempel 131

Formulering av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

En sammensetning som er egnet for intravenøs administrasjon, er som følger:

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-
3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)-
metansulfonamidacetatsalt (Eksempel 2) .....45 mg
Dimetylsulfoksid .....2,02 ml
0,9% vekt/vol vandig natriumkloridoppløsning .....42,98 ml

Eksempel 132
Formulering av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

En sammensetning egnet for administrasjon via orale kapsler, er som følger:

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-
3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)-
metansulfonamidhydrokloridsalt (Eksempel 126) .....59,4 mg
Tetraglykol .....2,715 ml
Polyetylenglykol 400 .....2,715 ml

En suspensjon av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamidhydroklorid-salt (Eksempel 126) i 50:50 tetraglykol:polyetylenglykol 400 ble plassert på en "Denley Spiromix 5" over natten for å gi en oppløsning. Oppløsningen ble plassert i et hård-gelatinkapsel-skall, størrelse 0, og kapsellokket ble plassert på kapsellegemet og tett forseglet.

Eksempel 133
Formulering av N-(3-{6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

En sammensetning egnet for administrasjon ved oral "gavage", er som følger:

N-(3-{6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-
[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid-para-
toluensulfonatsalt (Eksempel 128) .....140 mg
Propylenglykol .....70 ml

Eksempel 134
Formulering av N-(3-{3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

En sammensetning egnet for administrasjon ved oral "gavage", er som følger:

N-(3-{3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid-hydrokloridsalt (Eksempel 6) ..... 80 mg
Propylenglykol ..... 40 ml

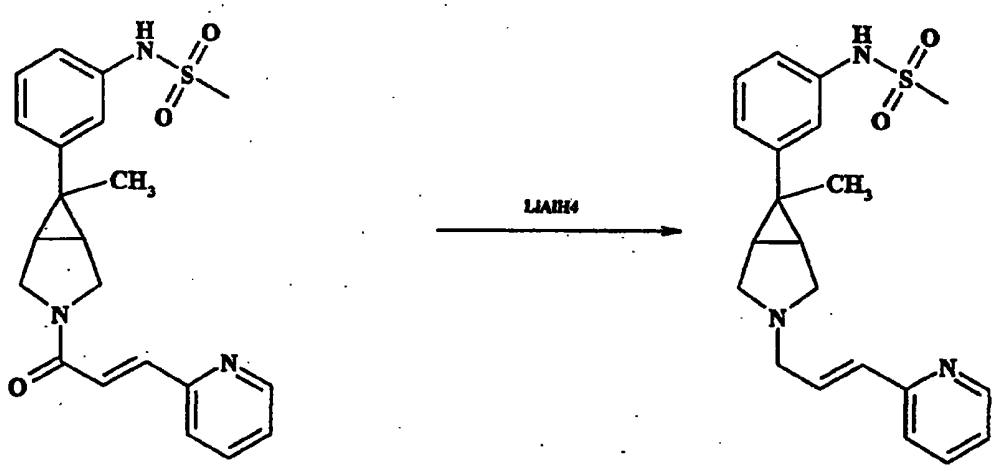
Eksempel 135
Formulering av N-(3-{3-(3-cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)etansulfonamid

En sammensetning egnet for administrasjon ved oral "gavage", er som følger:

N-(3-{3-(3-Cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)-etansulfonamid hydrokloridsalt (Eksempel 5) ..... 70 mg
Vann ..... 35 ml

Eksempel 136

N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



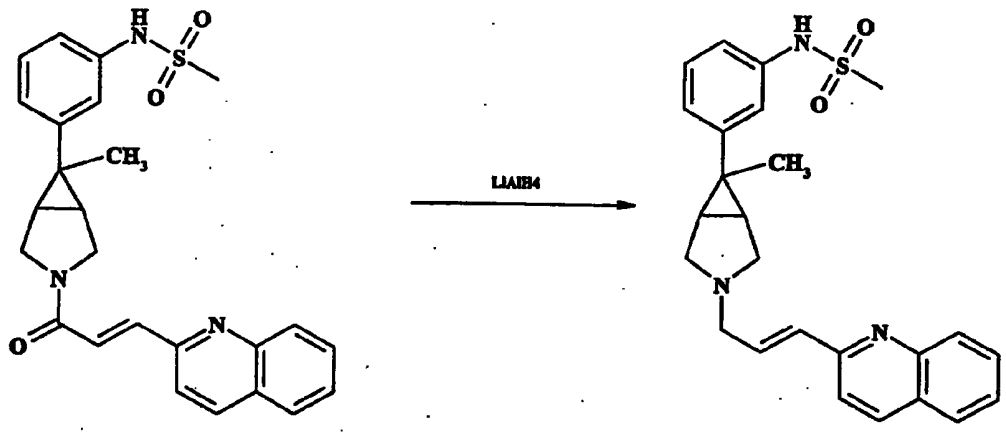
Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 141, 172 mg, 0,43 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,5 ml), natriumkarbonat (0,5 g) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 1 h 30 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med metanol (5 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 215 mg av en blekbrun olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekbrun olje (78 mg, 47%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,78 (br.s, 2H), 2,90 (br. d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,12 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,20-

7,35 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 384,3; $C_{21}H_{25}N_3O_2S$+H krever 384,2

Eksempel 137

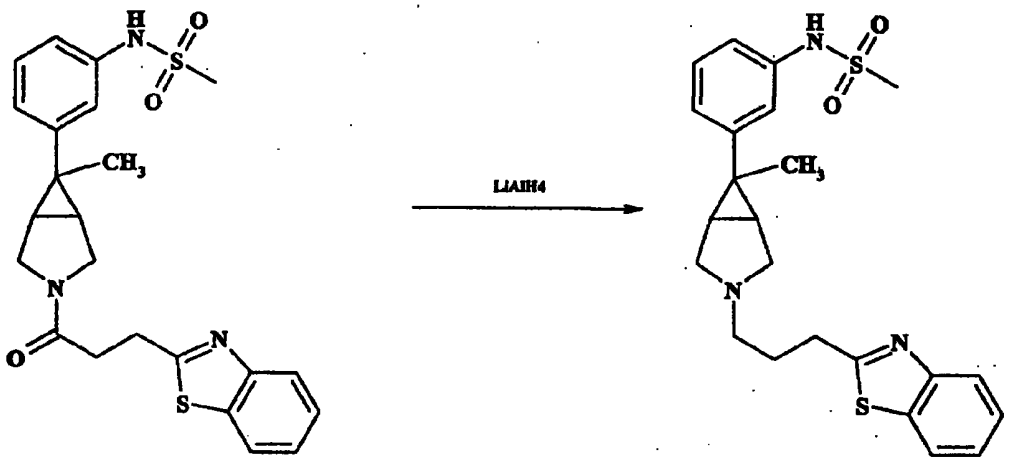
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-kinolinyl)-2-propenyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(2-kinolinyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 142, 206 mg, 0,46 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,5 ml), natriumkarbonat (0,5 g) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 1 h 30 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med metanol (5 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 221 mg av en blekbrun olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en mørkegul olje (84 mg, 42%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,79 (br.s, 2H), 2,92 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,13 (d, 2H), 3,42 (d, 2H), 6,80-6,88 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 434,3; $C_{25}H_{27}N_3O_2S$+H krever 434,2

Eksempel 138
N-(3-{3-[3-(1,3-Benzotiazol-2-yl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

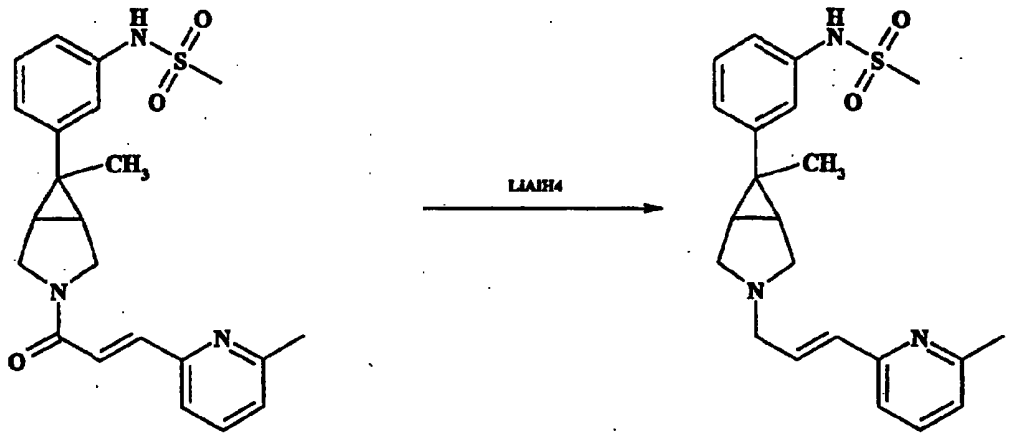


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(1,3-benzotiazol-2-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 143, 228 mg, 0,50 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,5 ml), natriumkarbonat (0,5 g) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 1 h 30 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med metanol (5 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 650 mg

av en blekbrun olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en gul olje (198 mg, 90%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,02 (dd, 2H), 2,60 (dd, 2H), 2,80 (br. d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,10 (d, 2H), 3,16 (dd, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 442,3; $C_{23}H_{27}N_3O_2S$+H krever 442,2

Eksempel 139
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(6-metyl-2-pyridinyl)-2-propenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

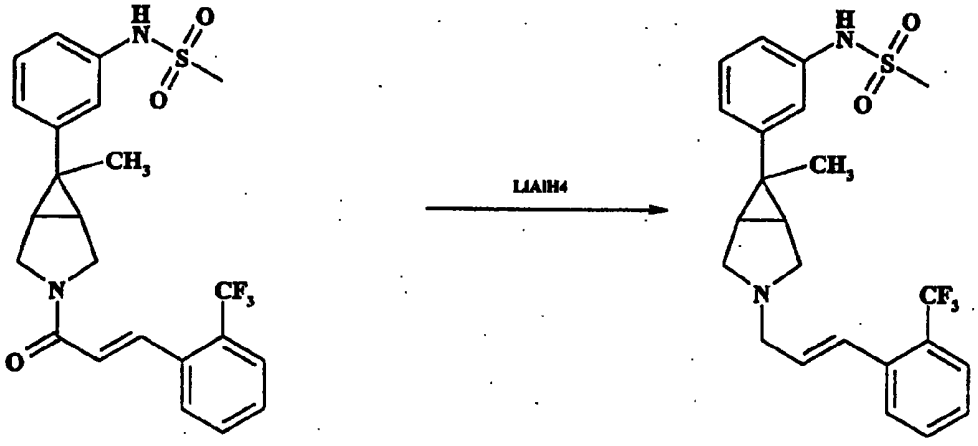


Til en oppløsning av N-(3-{6-metyl-3-[(E)-3-(6-metyl-2-pyridinyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}-fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 144, 191 mg, 0,46 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble be-

handlet sekvensielt med vann (0,5 ml), natriumkarbonat (0,5 g) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 1 h 30 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med metanol (5 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 221 mg av en mørkegul olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekbrun olje (102 mg, 56%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,78 (br.s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,90 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,08 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 6,63-6,69 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 398,3; $C_{22}H_{27}N_3O_2S$+H krever 398,2

Eksempel 140
N-[3-(6-Metyl-3-{(E)-3-[2-(trifluormetyl)fenyl]-2-propenyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid



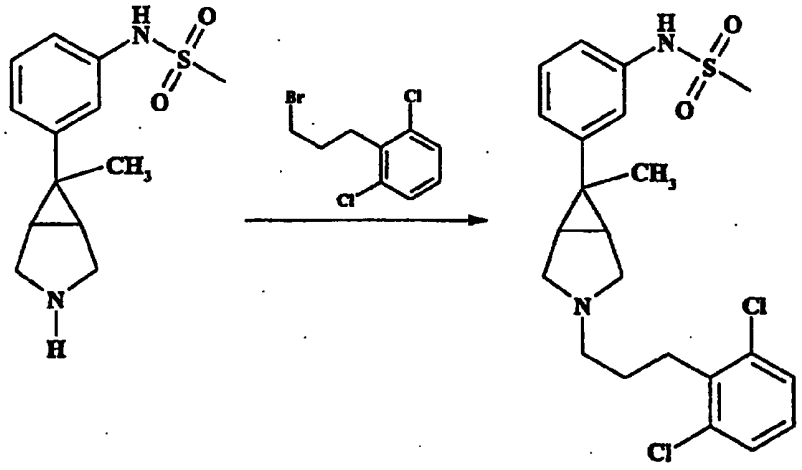
Til en oppløsning av N-[3-(6-metyl-3-{(E)-3-[2-(trifluormetyl)fenyl]-2-propenoyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 145, 240 mg, 0,52 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmo-

sfære ved romtemperatur tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,55 ml, 0,55 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 h. Ytterligere tilsetning av litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,50 ml, 0,50 mmol) ble utført dråpevis, og reaksjonsblandingen fikk stå i ytterligere 30 min. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (1,0 ml), natriumkarbonat (1,0 g) og etylacetat (5 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 1 h 30 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med metanol (5 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 689 mg av en blekgul olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (600:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (77 mg, 33%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,58 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,88 (d, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,33 (d, 1H), 6,22 (ddd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 451,4; $C_{23}H_{25}{}^{19}F_3N_2O_2S$+H krever 451,2

Eksempel 141

N-(3-{3-[3-(2,6-Diklorfenyl)propyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



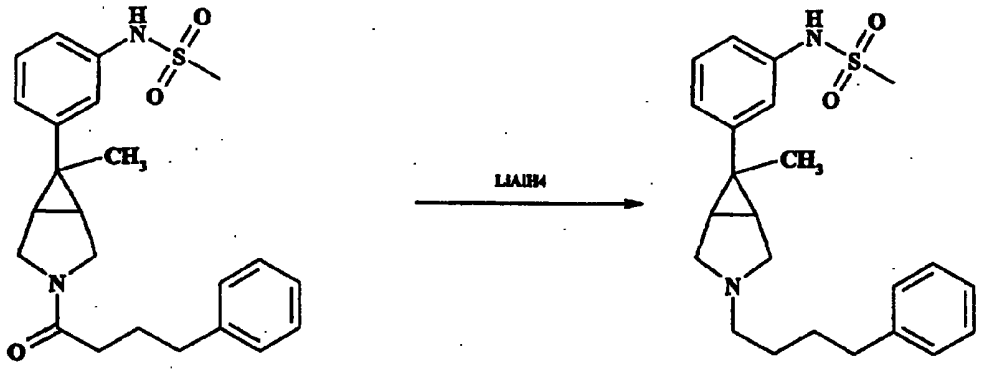
Til en oppløsning av hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 226 mg, 0,746 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml) tilsatte man 2-(3-brompropyl)-1,3-diklorbenzen (J. Augstein et al., J. Med. Chem., 1967, 10, 391; 200 mg, 0,746 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (187 mg, 2,238 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C over natten før den fikk avkjøles til romtemperatur. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble fordelt mellom vann (10 ml) og etylacetat (15 ml). Det organiske ekstrakt ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en brun olje (325 mg). Residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kromatografi under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (250:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (42 mg, 13%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,58 (s, 3H), 1,65-1,80 (m, 4H), 2,60 (t, 2H), 2,85 (br. m, 2H), 2,97 (d, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,15 (d, 2H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 3H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 453; $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_2S$+H krever 453

Eksempel 142

N-{3-[6-Metyl-3-(4-fenylbutyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



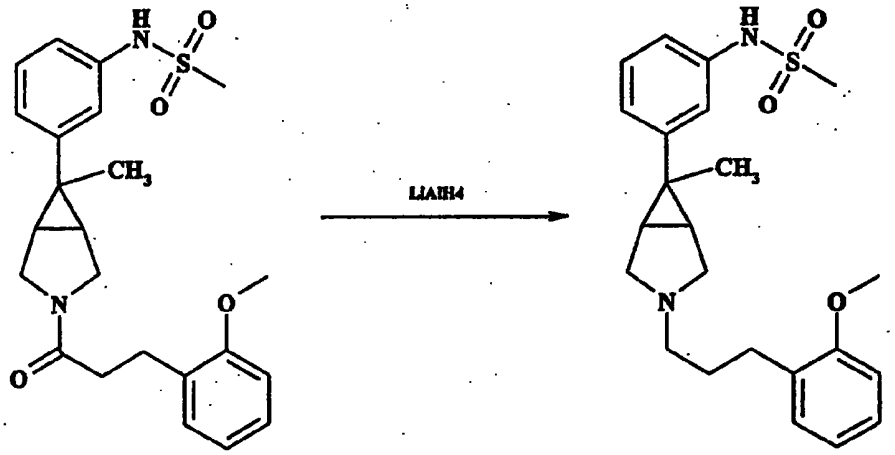
Til en oppløsning av N-{3-[6-metyl-3-(4-fenylbutanoyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Fremstilling 146, 100 mg, 0,24 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,48 ml, 0,48 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,48 ml), natriumkarbonat (500 mg) og etylacetat (10 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 15 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med etylacetat (10 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet under vakuum for å gi 102 mg av en blekgul olje. Residuet ble renset ved kiselgel (4 g) kromatografi under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (250:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (80 mg, 84%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,45-1,58 (m, 5H), 1,66 (dd, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,80 (br. d, 2H), 2,95-3,00 (m, 5H), 7,00-7,12 (m, 3H), 7,15-7,32 (m, 6H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 398,8; $C_{23}H_{30}N_2O_2S$+H krever 399,2

Eksempel 143

N-(3-{3-[3-(2-Metoksyfenyl)propyl}-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

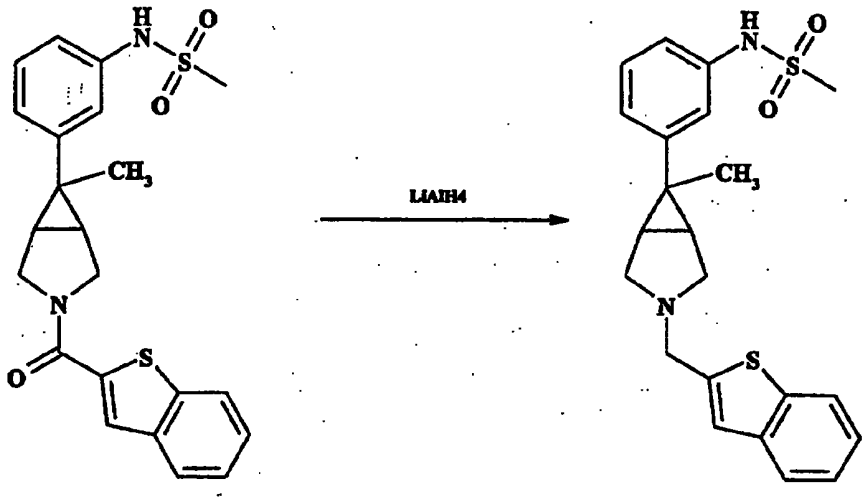


Til en oppløsning av N-(3-{3-[3-(2-metoksyfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid (Fremstilling 147, 100 mg, 0,234 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,47 ml, 0,47 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,47 ml), natriumkarbonat (500 mg) og etylacetat (10 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 15 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med etylacetat (10 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet under vakuum for å gi 103 mg av en blekgul olje. Residuet ble renset ved kiselgel (4 g) kromatografi under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (250:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (86 mg, 89%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,55 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 5H), 3,80 (s, 3H), 6,80-6,95 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 6H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 415,1; $C_{23}H_{30}N_2O_3S$+H krever 415,2

Eksempel 144

N-{3-[3-(1-Benzotiofen-2-ylmetyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av N-{3-[3-(1-benzotiofen-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid (Fremstilling 148, 100 mg, 0,235 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) under en nitrogenatmosfære ved 0°C tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,47 ml, 0,47 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (0,47 ml), natriumkarbonat (500 mg) og etylacetat (10 ml). Reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring i 15 min og ble filtrert, de faste stoffer ble vasket med etylacetat (10 ml), og det sammenslåtte filtrat ble inndampet under vakuum for å gi 104 mg av en lysegul olje. Residuet ble renset ved kiselgel (4 g) kromatografi under eluering med heksan:etylacetat:0,880 ammoniakk (50:50:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (74 mg, 76%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,60 (s, 3H), 1,80 (br.s, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,98 (br.s, 2H), 7,00-7,20 (m, 3H), 7,25-7,40 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,80 (d, 1H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 413,2; $C_{22}H_{24}N_2O_2S_2$+H krever 413,1

Fremstilling 1
Etyl-(E)-3-(3-nitrofenyl)-2-butenoat

Til en oppløsning av natriumhydrid (60% dispersjon i olje, 20 g, 0,5 mol) i tetrahydrofuran (1 l), omrørt ved -10°C under nitrogen, tilsatte man dråpevis i løpet av 30 minutter trietylfosfonacetat (112 g, 0,5 mol). En ytterligere porsjon natriumhydrid (60% dispersjon i olje, 20 g, 0,5 mol) og tetrahydrofuran (1 l) ble tilsatt, fulgt av en dråpevis tilsetning av trietylfosfonacetat (112 g, 0,5 mol) i løpet av 30 minutter. 3-Nitroacetofenon (165 g, 1 mol) ble tilsatt porsjonsvis slik at temperaturen holdt seg under 10°C. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 1 h. Vann (2 l) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 × 1 l). De sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (1 l), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble omkrystallisert fra isopropanol for å gi et første utbytte av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (90 g, 38%).

smp. 43-44°C
NMR ($CDCl_3$) δ: 1,34 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,33 (s, 1H)
MS (termospray): M/Z [MNH_4^+] 253,1; $C_{12}H_{13}NO_4$+NH_4 krever 253,1

Fremstilling 2
(E)-3-(3-Nitrofenyl)-2-buten-1-ol

Til en oppløsning av etyl-(E)-3-(3-nitrofenyl)-2-butenoat (Fremstilling 1, 102 g, 0,43 mol) i toluen (1400 ml) ved -10°C under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 3 h diisobutylaluminiumhydrid (1,0 M i toluen, 1 l), og deretter ble blandingen omrørt ved 0°C i 1 h. Vann (400 ml) ble

forsiktig tilsatt, fulgt av natriumhydrogenkarbonat (300 g). Den dannede oppslemming ble omrørt kraftig i 10 min, deretter ble etylacetat (2 l) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 h. Blandingen ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekbrun olje (81 g, 97%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,11 (s, 3H), 4,41 (d, 2H), 6,08 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 194,1; $C_{10}H_{11}NO_3$+H krever 194,1

Fremstilling 3
1-[(E)-3-Klor-1-metyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen

Til en oppløsning av N-klorsuksinimid (52,3 g, 0,39 mol) i diklormetan (800 ml) ved 0°C tilsatte man dråpevis i løpet av 1 h dimetylsulfid (27,9 ml, 0,38 mol). Til blandingen tilsatte man dråpevis i løpet av 30 min ved 0°C en oppløsning av (E)-3-(3-nitrofenyl)-2-buten-1-ol (Fremstilling 2, 72 g, 0,373 mol) i diklormetan (200 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 h og deretter helt på saltvann (500 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med eter (500 ml). De organiske ekstrakter ble slått sammen, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi, under eluering med 10:1 heksan/etylacetat og deretter som en gradient opptil 4:1 heksan/etylacetat. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et meget blekgult fast stoff (69 g, 88%).

smp. 46-47°C
NMR ($CDCl_3$) δ: 2,20 (s, 3H), 4,27 (d, 2H), 6,10 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Fremstilling 4
1-[(E)-3-Brom-1-metyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen

Til en oppløsning av trifenylfosfin (5,15 g, 19,7 mmol) i acetonitril (140 ml) tilsatte man dråpevis i løpet av 5 minutter en oppløsning av brom (3,15 g, 19,7 mmol) i acetonitril (5 ml) med en slik hastighet at temperaturen ikke steg over -10°C. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur, og deretter tilsatte man til dette en oppløsning av (E)-3-(3-nitrofenyl)-2-buten-1-ol (Fremstilling 2, 4 g, 20,7 mmol) i acetonitril (5 ml). Blandingen ble forsiktig oppvarmet til 65°C i 1 h, avkjølt til romtemperatur og deretter helt på dietyleter (50 ml). Blandingen ble inndampet under vakuum, og deretter ble dietyleter (200 ml) tilsatt. Blandingen ble filtrert og inndampet igjen under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonne (300 g) kromatografi, under eluering med 3:1 heksan/diklormetan og deretter med 1:1 heksan/diklormetan. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (4 g, 75%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,20 (s, 3H), 4,20 (d, 2H) 6,20 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Fremstilling 5
Etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av 1-[(E)-3-klor-1-metyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen (Fremstilling 3, 36 g, 0,17 mol) i diklormetan (50 ml) tilsatte man rhodium(II)acetat-dimer (1 g, 2,3 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 8 h en oppløsning av etyldiazoacetat (50 ml, 54,25 g, 0,475 mol) i diklormetan (50 ml), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 7 h ytterligere oppløsning av etyldiazoacetat (50 ml, 54,25 g, 0,475 mol) i diklormetan (50 ml), og deretter ble blandin-

gen omrørt ved romtemperatur i ytterligere 16 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonne (1 kg) kromatografi, under eluering med 1:1 heksan/diklormetan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum og deretter inndampet under en strøm av nitrogen i 16 h. Residuet ble renset ytterligere ved kiselgelkolonne (2 kg) kromatografi, under eluering med 1:1 heksan/diklormetan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (14,2 g, 29%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,34 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,01 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 4,15-4,27 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,19 (s, 1H)

Fremstilling 6
Etyl-3-(brommetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av 1-[(E)-3-brom-1-metyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen (Fremstilling 4, 4 g, 15,6 mmol) i diklormetan (5 ml) tilsatte man rhodium(II)acetat-dimer (100 mg, 0,22 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 4,5 h en oppløsning av etyldiazoacetat (3,1 ml, 2,84 g, 25 mmol) i diklormetan (15 ml). Blandingen ble filtrert og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonne (100 g) kromatografi under eluering med 2:1 heksan/diklormetan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum og deretter renset ytterligere ved preparativ HPLC (Betingelser 1). Sammenslåing og inndamping av de passende fraksjoner gav tittelforbindelsen som en fargeløs olje (0,5 g, 11%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,34 (t, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,22 (d, 1H), 3,88 (dd, 1H), 4,06 (t, 1H), 4,23 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (s, 1H).

Fremstilling 7

6-Metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 5, 14,4 g, 48,6 mmol) i N,N-dimetylformamid (120 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (12 g, 143 mmol) og 3-fenylpropylamin (38,8 g, 41 ml, 290 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 150°C i 7 h og deretter avkjølt til romtemperatur og helt på vann (1000 ml). Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 × 500 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (2 × 250 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (1000 g) kolonnekromatografi under eluering med diklormetan og deretter med diklormetan/etylacetat 4:1. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (6,2 g, 36%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,37 (s, 3H), 1,88 (p, 2H), 2,16 (t, 1H), 2,36 (d, 1H), 2,66 (t, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 351,1; $C_{21}H_{22}N_2O_3$+H krever 351,2

Fremstilling 8

3-[6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-fenylamin

Metode A: Til en oppløsning av 6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 7, 6,2 g, 17,71 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (200 ml) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis

en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 100 ml, 100 mmol), og deretter ble blandingen forsiktig oppvarmet under tilbakeløp i 4 h. Blandingen ble avkjølt og deretter inaktivert ved forsiktig tilsetning av vann (200 ml). pH av blandingen ble justert til 4 ved tilsetning av fortynnet saltsyre og deretter justert til pH 10 ved tilsetning av fortynnet natriumhydroksidoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (100 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi 5,2 g av en gul olje. Denne ble løst opp i etanol (200 ml), Raney-nikkel (300 mg) ble tilsatt, og blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 60°C i 18 h. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom "Arbocel" og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (4,6 g, 85%).

Eller Metode B:

(i) Til en omrørt oppløsning av 6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 136, 15,0 g, 41,2 mmol) i tetrahydrofuran (60 ml) under nitrogen tilsatte man natriumborhydrid (3,27 g, 86,4 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til mellom 0°C og 5°C, og bortrifluoriddietyleterat (16,36 g, 115 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur i løpet av 2 h før den ble oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 2 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til mellom 0°C og 5°C, og en vandig oppløsning av piperazin (20,92 g i 120 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 18 h. Tetrahydrofuranet ble fjernet ved destillasjon, og reaksjonsblandingen fikk avkjøles til 50°C. Etylacetat (90 ml) ble tilsatt, og den dannede bifasiske blanding fikk avkjøles til romtemperatur. Fasene ble separert, og det organiske ekstrakt ble vasket med vann (3 x 60 ml) for å gi en oppløsning av 6-(3-nitro-

fenyl)-6-metyl-3-(3-fenylpropyl)azabicyklo[3.1.0]heksan i etylacetat.

(ii) Til reaksjonsblandingen tilsatte man 5% palladium på trekull ("Johnsson Matthey type 87", 1,5 g), og reaksjonsblandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (60 psi) ved 25°C i 16 h. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en gul olje, som krystalliserte når den fikk stå (11,09 g, 88%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,52 (s, 3H), 1,71-1,78 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,79 (d, 2H), 2,99 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H)

MS (APCI): M/Z [MH^+] 307,3; $C_{21}H_{26}N_2$+H krever 307,2

Fremstilling 9

3-(3-Cykloheksylpropyl)-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

En oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 5, 1 g, 3,36 mmol) i 3-cykloheksylpropylamin ([Fremstilling: Eur. J. Med. Chem. (1992), **27**, 321-330], 2,9 g, 20,5 mmol) ble oppvarmet til 160°C i 16 h. Blandingen ble avkjølt, 2N saltsyreoppløsning (20 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 20 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (200 g) kolonnekromatografi under eluering med diklormetan og deretter med dietyleter. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en ravgul olje (870 mg, 73%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (m, 2H), 1,22 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 5H), 2,14 (t, 1H), 2,37

(d, 1H), 3,08-3,30 (m, 2H), 3,36 (d, 1H), 3,73 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 357,1; $C_{21}H_{28}N_2O_3$+H krever 357,2

Fremstilling 10

3-[3-3-Cykloheksylpropyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]anilin

Til en oppløsning av 3-(3-cykloheksylpropyl)-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 9, 56 mg, 0,16 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (2,5 ml) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 0,8 ml, 0,8 mmol), og deretter ble blandingen forsiktig oppvarmet under tilbakeløp i 4,5 h. Blandingen ble avkjølt og deretter inaktivert ved forsiktig tilsetning av vann (30 ml). pH av blandingen ble justert til 1 ved tilsetning av fortynnet saltsyre og deretter justert til pH 10 ved tilsetning av fortynnet natriumhydroksidoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (40 ml), og det organiske ekstrakt ble vasket med vann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi 50 mg av en gul olje. Denne ble løst opp i etanol (6 ml), Raney-nikkel (50 mg) ble tilsatt, og blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 60°C i 7 h. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom "Arbocel" og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (50 mg, 99%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (m, 2H), 1,06-1,31 (m, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,58-1,76 (m, 7H), 2,02 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,97 (d, 2H), 3,42 (m, 2H), 6,40-6,63 (m, 3H), 7,08 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 313,4; $C_{21}H_{32}N_2$+H krever 313,3

Fremstilling 11
3-Heksyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 5, 20 g, 67,2 mmol) i heksylamin (36 ml, 270 mmol) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (5,64 g, 67,2 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 100°C i 16 h. Blandingen ble avkjølt, fortynnet med vann (80 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 x 150 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av 2:1 til 1:2 heksan/etylacetat. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (14,2 g, 67%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,23-1,38 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,46-1,60 (m, 2H), 2,17 (t, 1H), 2,37 (d, 1H), 3,11-3,40 (m, 3H), 3,71 (dd, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H)
MS (APCI): M/Z [MH^+] 317,5; $C_{18}H_{24}N_2O_3$+H krever 317,2

Fremstilling 12
3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin

Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 11, 10,7 g, 33,86 mmol) i tetrahydrofuran (500 ml) under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 1 h ved romtemperatur en 1,0 M oppløsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (100 ml, 100 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 50°C i 2 h og deretter avkjølt til romtemperatur. Vann (50 ml) ble forsiktig tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 h før tetrahydrofuranet ble fjernet under vakuum. Det vandige residuum ble surgjort ved tilsetning av 2N saltsyre (20 ml) og deretter gjort basisk ved tilsetning av 2N natriumhydroksidoppløsning (25 ml). Blandingen ble ekstrahert med

etylacetat (3 x 250 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i etanol (450 ml), Raney-nikkel (500 mg) ble tilsatt, og blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 50°C i 24 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med 80:20:2 etylacetat/metanol/ammoniakkoppløsning (0,880). De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (3,3 g, 36%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 6H), 1,42 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,74 (s, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,93 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,05 (t, 1H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 273,4; $C_{18}H_{28}N_2$+H krever 273,2

Fremstilling 13
Etyl-(E)-3-(3-nitrofenyl)-2-pentenoat

Til en oppløsning av natriumhydrid (60% dispersjon i olje, 40 g, 1,0 mol) i tetrahydrofuran (2 l), omrørt ved -10°C under nitrogen, tilsatte man dråpevis i løpet av 30 minutter trietylfosfonacetat (224 g, 1,0 mol). 3-Nitropropiofenon (180 g, 1 mol) ble tilsatt porsjonsvis slik at temperaturen holdt seg under 10°C. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 18 h. Vann (1,5 l) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 1 l). De sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (1 l), tørket ($MgSO_2$), filtrert og inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonne (4 x 2 kg) kromatografi under eluering med 12:1 heksan/dietyleter. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (105 g, 42%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,08 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 3,13 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 6,05 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,30 (s, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 250,0; $C_{13}H_{15}NO_4$+H krever 250,1

Fremstilling 14
(E)-3-(3-Nitrofenyl-2-penten-1-ol

Til en oppløsning av etyl-(E)-3-(3-nitrofenyl)-2-pentenoat (Fremstilling 13, 105 g, 0,43 mol) i toluen (1400 ml) ved -10°C under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 3 h diisobutylaluminiumhydrid (1,0 M i toluen, 1 l, 1,0 mol), og deretter ble blandingen omrørt ved 0°C i 1 time. Vann (400 ml) ble forsiktig tilsatt, fulgt av natriumhydrogenkarbonat (700 g). Den dannede oppslemming ble omrørt kraftig i 10 minutter, deretter ble etylacetat (2 l) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 h. Blandingen ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekbrun olje (80 g, 90%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,99 (t, 3H), 2,60 (q, 2H), 4,39 (d, 2H), 5,91 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,20 (s, 1H)

Fremstilling 15
1-[(E)-3-Klor-1-etyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen

Til en oppløsning av N-klorsuksinimid (52,3 g, 0,39 mol) i diklormetan (1,2 l) ved 0°C tilsatte man dråpevis i løpet av 20 minutter dimetylsulfid (27,9 ml, 0,38 mol). Til blandingen tilsatte man dråpevis i løpet av 20 minutter ved 0°C en oppløsning av (E)-3-(3-nitrofenyl)-2-penten-1-ol (Fremstilling 14, 80 g, 0,39 mol) i diklormetan (300 ml). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur i løpet av 1 h, omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter fordelt mellom vann (2 l) og diklormetan (1 l). Sjiktene ble separert, og det organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgelkolonne-

kromatografi (2 kg) under eluering med 10:1 heksan/dietyleter. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (54 g, 62%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,33 (t, 3H), 2,63 (q, 2H), 4,27 (d, 2H), 5,94 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Fremstilling 16
Etyl-3-(klormetyl)-2-etyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av 1-[(E)-3-klor-1-etyl-1-propenyl]-3-nitrobenzen (Fremstilling 15, 50 g, 0,22 mol) i diklormetan (40 ml) tilsatte man rhodium(II)acetat-dimer (2,0 g, 4,6 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 6 timer en oppløsning av etyldiazoacetat (50 ml, 54,25 g, 0,475 mol) i diklormetan (50 ml), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 7 timer en oppløsning av etyldiazoacetat (20 ml, 21,70 g, 0,190 mol) i diklormetan (20 ml), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 16 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonne (1 kg) kromatografi under eluering med 1:1 heksan/diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekorange olje (10,5 g, 15%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,79 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,93-2,11 (m, 3H), 2,20 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,23 (m, 3H), 7,51 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,17 (s, 1H)

Fremstilling 17
6-Etyl-6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-etyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 16, 3,5 g, 11,2 mmol) i N,N-dimetylformamid (33 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (3,3 g, 39 mmol) og 3-fenylpropylamin (10,6 g, 11,2 ml, 79,2 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 150°C i 12 h og deretter avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom vann (500 ml) og dietyleter (500 ml). Det organiske sjikt ble vasket suksessivt med vann (4 x 250 ml). De vandige sjikt ble slått sammen og ekstrahert med dietyleter (250 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (200 g) kolonnekromatografi under eluering med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (1,8 g, 43%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,87 (t, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (t, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,65 (t, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,67 (dd, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (s, 1H)

Fremstilling 18
3-[6-Etyl-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-fenylamin

Til en oppløsning av 6-etyl-6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 17, 1,8 g, 4,9 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (60 ml) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 32 ml, 32 mmol), og blandingen ble forsiktig oppvarmet under tilbakeløp i 6 h. Blandingen ble avkjølt og deretter inaktivert ved å forsiktig helle den i iskald saltsyre (1N, 400 ml). Det sure sjikt ble ekstrahert med dietyleter (300

ml). pH av det vandige sjikt ble justert til 10 ved tilsetning av kaliumkarbonat og ekstrahert med dietyleter (300 ml). De organiske sjikt ble slått sammen, tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en gul olje (1,2 g). Denne ble løst opp i etanol (60 ml), Raney-nikkel (120 mg) ble tilsatt, og blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 60°C i 40 h. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom "Arbocel" og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (1,3 g, 82%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,86 (m, 3H), 1,88 (m, 6H), 2,64 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 6,46-6,75 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 7,13-7,35 (m, 4H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 321,1; $C_{22}H_{28}N_2$+H krever 321,2

Fremstilling 19
6-Etyl-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-etyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 16, 4,0 g, 12,8 mmol) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (1,3 g, 15,4 mmol) og heksylamin (15,3 g, 20 ml, 151 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 150°C i 12 h og deretter avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom saltsyre (2N, 500 ml) og etylacetat (2 x 500 ml). Det sammenslåtte organiske sjikt ble vasket med vann (500 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (200 g) kolonnekromatografi under eluering med en gradient av diklormetan/etylacetat 100:0 til 90:10. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en orange olje (1,4 g, 32%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,93 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 1,52 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,38 (d, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,69 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,68 (d, 1H),

8,10 (d, 1H), 8,18 (s, 1H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 331,1; $C_{19}H_{26}N_2O_3$+H krever 331,2

Fremstilling 20
3-(6-Etyl-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin

Til en oppløsning av 6-etyl-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 19, 1,4 g, 4,2 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (42 ml) ved romtemperatur under nitrogen tilsatte man dråpevis en oppløsning av litiumaluminiumhydrid (1,0 M i tetrahydrofuran, 23 ml, 23 mmol), og deretter ble blandingen forsiktig oppvarmet under tilbakeløp i 18 h. Blandingen ble avkjølt og deretter inaktivert ved å forsiktig helle den på iskald saltsyre (1N, 400 ml). Det sure sjikt ble ekstrahert med dietyleter (2 × 200 ml). pH av det vandige sjikt ble justert til 10 ved tilsetning av kaliumkarbonat, og ble deretter ekstrahert med dietyleter (300 ml). Det organiske ekstrakt ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en gul olje (1,2 g). Denne ble løst opp i etanol (50 ml), Raney-nikkel (100 mg) ble tilsatt, og deretter ble blandingen plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 60°C i 40 h. Blandingen ble avkjølt, filtrert gjennom "Arbocel" og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en meget blek gul olje (1,1 g, 77%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,85 (m, 6H), 1,27 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 6,46-6,73 (m, 3H), 7,04 (m, 1H)
MS (elektrospray): m/z [MH^+] 287,1; $C_{19}H_{30}N_2$+H krever 287,2

Fremstilling 21
(E)-3-(3-Nitrofenyl)-2-propen-1-ol

Til en oppløsning av etyl-(E)-3-(3-nitrofenyl)-2-propenoat (8,04 g, 36 mmol) i diklormetan ved 0°C under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 5 minutter diisobutylaluminiumhydrid (1,0 M oppløsning i diklormetan, 80 ml, 80

mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 10 minutter og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur i løpet av 30 minutter. Saltsyre (1N, 500 ml) ble tilsatt, sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 x 250 ml). De organiske sjikt ble slått sammen, vasket med saltvann (2 x 100 ml), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en rød olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 4,40 (d, 2H), 6,50 (dt, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,23 (s, 1H).

Fremstilling 22
1-[(E)-3-Brom-1-propenyl]-3-nitrobenzen

Til en oppløsning av trifenylfosfin (1,47 g, 5,6 mmol) i acetonitril (35 ml) ved 0°C tilsatte man dråpevis i løpet av 5 minutter en oppløsning av brom (0,88 g, 5,6 mmol) i acetonitril (5 ml) ved en slik hastighet at temperaturen holdt seg mellom 5°C og 10°C. Blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur, og til dette tilsatte man deretter dråpevis en oppløsning av (E)-3-(3-nitrofenyl)-2-propen-1-ol (Fremstilling 21, 1 g, 5,6 mmol) i acetonitril (5 ml). Blandingen ble oppvarmet til 65°C i 40 min, avkjølt til romtemperatur og helt på dietyleter (150 ml). Blandingen ble inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (10 g) kolonnekromatografi under eluering med heksan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum, og residuet ble omkrystallisert fra cykloheksan for å gi tittelforbindelsen som et meget blekgult fast stoff (0,82 g, 61%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 4,18 (d, 2H), 6,48-6,60 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,24 (s, 1H).

Fremstilling 23
Etyl-2-(brommetyl)-3-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av 1-[(E)-3-brom-1-propenyl]-3-nitrobenzen (Fremstilling 22, 820 mg, 3,23 mmol) i diklormetan (3 ml) tilsatte man rhodium(II)acetat-dimer (20 mg, 0,046 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 3 h en oppløsning av etyldiazoacetat (0,47 ml, 510 mg, 4,47 mmol) i diklormetan (3 ml), og deretter ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 66 h. Blandingen ble renset ved kiselgel (100 g) kolonnekromatografi under eluering med heksan:diklormetan 100:0 til 50:50. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (65 mg, 7%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,33 (t, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (m, 1H)

Fremstilling 24
6-(3-Nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-2-(brommetyl)-3-(3-nitrofenyl)-cyklopropankarboksylat (Fremstilling 23, 60 mg, 0,18 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (30 mg, 0,36 mmol) og 3-fenylpropylamin (30 mg, 31 µl, 0,22 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 150°C i 1 time og deretter avkjølt til romtemperatur og omrørt i 16 timer. Vann (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 × 50 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under eluering med diklormetan og deretter med 4:1 diklormetan:etylacetat. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst glassaktig fast stoff (55 mg, 90%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,85 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,65 (dd, 1H), 7,14-7,49 (m, 7H), 7,87 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)

MS (APCI): m/z [MH^+] 337,2; $C_{20}H_{20}N_2O_3$+H krever 337,2

Fremstilling 25

3-[3-(3-Fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin

Til en oppløsning av 6-(3-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 24, 55 mg, 0,16 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) under nitrogen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur en 1,0 M oppløsning av litium-aluminiumhydrid i tetrahydrofuran (0,81 ml, 0,81 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 60°C i 4 h. Ytterligere litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (1,0 M, 0,3 ml, 0,3 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 60°C i 20 minutter og deretter avkjølt til romtemperatur. Vann (30 ml) ble forsiktig tilsatt, og deretter ble residuet surgjort ved tilsetning av 2N saltsyre (5 ml) og deretter gjort basisk med 2N natriumhydroksidoppløsning (6 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 50 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i etanol (5 ml), Raney-nikkel (50 mg) ble tilsatt, og blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (2 atm, 203 kPa) og omrørt ved 60°C i 16 h. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (35 mg, 75%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,74 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,39 (br.s, 1H), 2,65 (m, 6H), 3,38 (br.d, 2H), 6,28-6,50 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,15-7,34 (m, 5H)

MS (termospray): M/Z [MH^+] 293,3; $C_{20}H_{24}N_2$+H krever 293,2

Fremstilling 26
Etyl-2-(brommetyl)-3-fenylcyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av [(E)-3-brom-1-propenyl]benzen (705 mg, 3,58 mmol) i diklormetan (1 ml) tilsatte man rhodium(II)-acetat-dimer (20 mg, 0,05 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 4 h en oppløsning av etyldiazoacetat (0,43 ml, 0,47 g, 4,15 mmol) i diklormetan (2,5 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 60 h. Blandingen ble renset ved kiselgelkolonne (40 g) kromatografi under eluering med 1:1 heksan:diklormetan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble renset ytterligere ved kiselgelkolonne (10 g) kromatografi under eluering med 9:1 heksan:diklormetan og deretter med diklormetan. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (75 mg, 8%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,32 (t, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,27 (dd, 1H), 2,70 (t, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,90 (dd, 1H), 4,23 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,17-7,36 (m, 3H)

Fremstilling 27
3-Heksyl-6-fenyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl 2-(brommetyl)-3-fenylcyklopropankarboksylat (Fremstilling 26, 65 mg, 0,22 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (30 mg, 0,36 mmol) og heksylamin (33 µl, 26 mg, 0,26 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 150°C i 3 h. Blandingen ble avkjølt, vann (30 ml) ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 × 30 ml). Ekstraktene ble slått sammen, tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Blandingen ble renset ved kiselgelkolonne (5 g) kromatografi under eluering med 4:1 diklormetan:etylacetat. De produktholdige fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (45 mg, 76%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,89 (t, 3H), 1,28 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 3,08-3,31 (m, 2H), 3,47 (d, 1H), 3,63 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,12-7,33 (m, 3H)

MS (APCI): M/Z [MH^+] 258,1; $C_{17}H_{23}NO$+H krever 258,2

Fremstilling 28

3-Benzyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on

En oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 5, 10 g, 33,6 mmol) i benzylamin (21,6 g, 201,6 mmol) ble oppvarmet til 160°C i 16 h. Blandingen ble avkjølt, 2N saltsyre ble tilsatt (200 ml), og blandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 x 250 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgel (600 g) kolonnekromatografi under eluering med diklormetan og deretter med en gradient av diklormetan:etylacetat som avsluttet med rent etylacetat. De passende fraksjoner ble slått sammen og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en ravgul olje (6 g, 55%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,27 (s, 3H), 2,13 (t, 1H), 2,42 (d, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,62 (dd, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,49 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (s, 1H)

MS (elektrospray): M/Z [MH^+] 323,1; $C_{19}H_{18}N_2O_3$+H krever 323,1

Fremstilling 29

6-(3-Aminofenyl)-3-benzyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av 3-benzyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 28, 2 g, 6,2 mmol) i absolutt etanol (170 ml) tilsatte man vann (30 ml), kalsiumklorid (344 mg, 3,1 mmol) og jernpulver (3,02 g, 53,8 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstempe-

raturen under nitrogen i 4 h og deretter avkjølt. Oppløsningen ble filtrert gjennom kiselgel (10 g) under eluering med metanol og deretter inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (1,73 g, 95%).

smp. 150-151°C
NMR ($CDCl_3$) δ: 1,22 (s, 3H), 2,03 (t, 1H), 2,33 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,53 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,30 (m, 5H)
MS (elektrospray): M/Z [MH^+] 293,1; $C_{19}H_{20}N_2O$+H krever 293,2

Fremstilling 30
3-(3-Benzyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin

Litiumaluminiumhydrid (1 M i tetrahydrofuran, 11,84 ml, 11,84 mmol) ble dråpevis tilsatt til tørt tetrahydrofuran (60 ml) under nitrogen. 6-(3-Aminofenyl)-3-benzyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 29, 1,73 g, 5,90 mmol) ble suspendert i tørt tetrahydrofuran (100 ml) og tilsatt langsomt til litiumaluminiumhydridoppløsningen gjennom en kanyle. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til 50°C i 2 timer. Etter avkjøling ble vann (20 ml) forsiktig tilsatt til oppløsningen, og pH av det vandige sjikt ble justert til 4 ved tilsetning av 2N saltsyre og deretter justert til 10 ved bruk av fortynnet natriumhydroksidoppløsning. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 200 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann (100 ml), tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en gul olje (1,58 g, 96%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,60 (s, 3H), 1,78 (s, 2H), 2,83 (d, 2H), 3,02 (d, 2H), 3,67 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,33 (m, 5H)
MS (elektrospray): M/Z [MH^+] 279,1; $C_{19}H_{22}N_2$+H krever 279,2

Fremstilling 31
Etyl-(E)-3-(3-cyanofenyl)-2-butenoat

Til en oppløsning av 60% natriumhydriddispersjon i olje (8,28 g, 0,19 mol) i tetrahydrofuran (300 ml) omrørt ved 0°C under nitrogen tilsatte man dråpevis i løpet av 45 minutter trietylfosfonacetat (46,2 g, 0,21 mol). Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. 3-Cyanoacetofenon (25,1 g, 0,172 mol) i tetrahydrofuran (200 ml) ble tilsatt gjennom en kanyle ved romtemperatur, og den brune reaksjonsblanding ble omrørt i 1 h. Mettet ammoniumkloridoppløsning (150 ml) ble tilsatt, og blandingen ble inndampet under vakuum. Det vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat (3 × 150 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av heksan:etylacetat 100:0 til 70:30 for å gi tittelforbindelsen som en blanding av E- og Z-isomeren (forhold 5:1) som en fargeløs olje, som stivnet når den fikk stå. Dette ble videreført uten ytterligere rensing.

NMR ($CDCl_3$) for E-isomeren δ: 1,34 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,77 (s, 1H)

Fremstilling 32
(E)-3-(3-Cyanofenyl)-2-butensyre

Til en blanding av litiumhydroksidmonohydrat (10,8 g, 0,26 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) og vann (100 ml) tilsatte man ubehandlet etyl-(E)-3-(3-cyanofenyl)-2-butenoat (Fremstilling 31) i tetrahydrofuran (150 ml). Den dannede blanding ble gjort homogen ved tilsetning av metanol (ca. 50 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 h. Blandingen ble inndampet under vakuum og surgjort med 2N saltsyre, hvoretter det feltes et fast stoff. Det faste stoff ble samlet ved sugefiltrering under vasking med kaldt vann. Det

faste stoff ble deretter tørket og omkrystallisert fra acetonitril.

Fra det første utbytte ble 15,8 g (49% over 2 trinn) ren E-isomer isolert.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,58 (s, 3H), 6,18 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (s, 1H)

Fremstilling 33
3-[(E)-3-Hydroksy-1-metyl-1-propenyl]benzonitril

Til en oppløsning av (E)-3-(3-cyanofenyl)-2-butensyre (Fremstilling 32, 15,83 g, 84,6 mmol) og trietylamin (8,99 g, 88,8 mmol) i tetrahydrofuran (150 ml) ved 0°C tilsatte man i løpet av 10 minutter etylklorformiat (9,65 g, 88,8 mmol). Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 minutter og ved romtemperatur i ytterligere 30 minutter. Den dannede felning ble samlet ved filtrering, og det faste stoff ble vasket med kaldt tetrahydrofuran (2 × 30 ml). Det forhåndsdannede blandede anhydrid i tetrahydrofuran ble deretter tilsatt i løpet av 30 minutter gjennom en kanyle til natriumborhydrid (11,2 g, 0,30 mol) i en blanding av tetrahydrofuran/vann (4:1, 100 ml) ved 0°C. Den dannede blanding ble omrørt ved 0°C i 1 h og ved romtemperatur i 3 h og deretter avkjølt til 0°C. 2N Saltsyre ble forsiktig tilsatt inntil skummingen hadde opphørt. Blandingen ble inndampet under vakuum, og 1N saltsyre (100 ml) ble tilsatt. Den vandige oppløsning ble ekstrahert med etylacetat (3 × 150 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det oljeaktige råprodukt ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av etylacetat:heksan (1:1 til 100:0). En urenhet, ureagert karboksylsyre-utgangsstoff, ble fjernet ved basisk vasking med 2N natriumhydroksidoppløsning (150 ml), og det rene produkt ble ekstrahert med diklormetan (3 × 100 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), fil-

trert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (11,9 g, 82%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,4 (t, 1H), 2,05 (br.s, 3H), 4,40 (t, 2H), 6,01 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,68 (s, 1H)

Fremstilling 34
3-[(E)-3-Klor-1-metyl-1-propenyl]benzonitril

Til en oppløsning av N-klorsuksinimid (9,8 g, 73,1 mmol) i diklormetan (25 ml) ved -10°C tilsatte man dråpevis i løpet av 15 minutter dimetylsulfid (5,4 ml, 73,1 mmol). Blandingen ble omrørt ved -10°C i 30 min, og deretter ble en oppløsning av 3-[(E)-3-hydroksy-1-metyl-1-propenyl]benzonitril (fra Fremstilling 33, 11,9 g, 69,6 mmol) i diklormetan (20 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter ved -10°C. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 1 h og deretter helt på mettet saltvann (50 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (2 × 50 ml). Ekstraktene ble slått sammen, vasket med vann (50 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det blekgule oljeaktige råprodukt (13,1 g, 100%) ble brukt direkte i det neste trinn.

NMR ($CDCl_3$) δ: 2,16 (s, 3H), 4,27 (d, 2H) 6,04 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,68 (s, 1H)

Fremstilling 35
Etyl-3-(klormetyl)-2-(3-cyanofenyl)-2-metylcyklopropankarboksylat

Til en oppløsning av 3-[(E)-3-klor-1-metyl-1-propenyl]-benzonitril (Fremstilling 34, 13,1 g, 69,6 mmol) i diklormetan (20 ml) tilsatte man rhodium(II)acetat-dimer (0,46 g, 1,0 mmol). Til blandingen tilsatte man dråpevis ved romtemperatur i løpet av 8 h (gjennom en sprøytepumpe) en oppløsning av etyldiazoacetat (14,6 ml, 0,14 mol) i diklor-

metan (20 ml). Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og råresiduet ble deretter delvis renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med diklormetan:heksan (80:20). Dette materiale ble deretter oppløst i diklormetan (20 ml) som inneholdt rhodium(II)acetat-dimer (0,46 g, 1,0 mmol). Til denne blanding tilsatte man dråpevis en oppløsning av etyldiazoacetat (14,6 ml, 0,14 mol) i diklormetan (20 ml) ved romtemperatur i løpet av 8 h. Blandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med heksan:diklormetan (80:20) og deretter heksan:dietyleter (80:20) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje, som stivnet når den fikk stå (5,82 g, 30%).

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,30 (t, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 4,17-4,27 (m, 3H), 7,43 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (s, 1H)

Fremstilling 36
3-(3-Heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-benzonitril

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-(3-cyanofenyl)-2-metylcyklopropankarboksylat (Fremstilling 35, 5,82 g, 21,1 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) ved romtemperatur tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (1,77 g, 21,1 mmol) fulgt av heksylamin (16,7 ml, 0,13 mol). Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 16 h, avkjølt til romtemperatur og helt på is. Etter oppvarming til romtemperatur, ble blandingen fordelt mot dietyleter (50 ml). De to sjikt ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (2 × 30 ml). De eteriske ekstrakter ble vasket med vann (50 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det oljeaktige råprodukt ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av heksan:etylacetat (5:1 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen (2,2 g, 35%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 9H), 1,47-1,58 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,10-3,38 (m, 3H), 3,70 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,59 (s, 1H).

Fremstilling 37
3-[6-Metyl-2-okso-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl]benzonitril

Til en oppløsning av etyl-3-(klormetyl)-2-(3-cyanofenyl)-2-metylcyklopropankarboksylat (Fremstilling 35, 170 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (6,0 ml) ved romtemperatur tilsatte man natriumhydrogenkarbonat (52 mg, 0,62 mmol) fulgt av 3-fenylpropylamin (0,35 ml, 2,47 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 100°C i 6 h og under tilbakeløp i 5 h. Etter at blandingen var avkjølt til romtemperatur, ble vann (4 ml) tilsatt, og det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (3 x 4 ml). De sammenslåtte eteriske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det oljeaktige råprodukt ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av heksan:etylacetat (50:50 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen (80 mg, 40%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,35 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,10 (t, 1H), 2,30 (d, 1H), 2,64 (m, 2H), 3,16-3,40 (m, 3H), 3,70 (dd, 1H), 7,17-7,60 (m, 9H)

Fremstilling 38
6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-{3-[5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]fenyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av (trimetylsilyl)diazometan (0,36 ml, 0,74 mmol) i tetrahydrofuran (4 ml) ved 0°C tilsatte man n-butyllitium (0,40 ml, 0,64 mmol) dråpevis i løpet av noen få minutter. Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 minutter. Til denne blanding tilsatte man 3-[6-metyl-2-okso-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]benzo-

nitril (Fremstilling 37, 78,0 mg, 0,24 mmol) i tetrahydrofuran (2 ml) ved 0°C gjennom en kanyle. Blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 16 h. Ytterligere reaksjon ble stanset ved tilsetning av mettet ammoniumkloridoppløsning (5 ml), og det vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat (3 × 5 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det oljeaktige råprodukt ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med en gradient av heksan:etylacetat (50:50 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen (58 mg, 55%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,37 (s, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,09 (t, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,64 (m, 2H), 3,16-3,44 (m, 3H), 3,65 (dd, 1H), 7,17-7,45 (m, 8H), 7,64 (s, 1H)

Fremstilling 39

3-Heksyl-6-metyl-6-{3-[5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl]fenyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av (trimetylsilyl)diazometan (4,32 ml, 8,64 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) ved 0°C tilsatte man n-butyllitium (3,46 ml, 8,64 mmol) dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen ble deretter omrørt ved 0°C i 30 minutter. Til denne blanding tilsatte man 3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)benzonitril (Fremstilling 36, 852 mg, 2,88 mmol) i tetrahydrofuran (12 ml) ved 0°C gjennom en kanyle. Blandingen fikk deretter oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 48 h. Ytterligere reaksjon ble stanset ved tilsetning av mettet ammoniumkloridoppløsning (25 ml), og tetrahydrofuranet ble fjernet under vakuum. Den vandige oppløsning ble ekstrahert med etylacetat (3 × 20 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Det oljeaktige råprodukt ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi, under eluering med en gradient av heksan:etylacetat (66:33 til 0:100) for å gi tittelforbindelsen (1,2 g, 100%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,38 (s, 9H), 0,82-0,95 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 9H), 1,47-1,58 (m, 2H), 2,08 (t, 1H), 2,40 (d, 1H), 3,10-3,38 (m, 3H), 3,67 (dd, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,63 (s, 1H).

Fremstilling 40
3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-{3-[5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]fenyl}-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 39, 1,2 g, 2,88 mmol) i etanol (15 ml) tilsatte man kaliumfluorid (183 mg, 3,17 mmol) og noen få dråper konsentrert saltsyre. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperaturen i 1,5 timer og deretter avkjølt til romtemperatur. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og råresiduet ble løst opp i diklormetan (40 ml) og vasket med 10% kaliumkarbonatoppløsning. Ekstraktet ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi råproduktet, som ble brukt direkte i det neste trinn.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,80-0,98 (m, 3H), 1,25-1,40 (m, 9H), 1,43-1,58 (m, 2H), 2,10 (t, 1H), 2,43 (d, 1H), 3,13-3,40 (m, 3H), 3,65-3,76 (m, 1H), 7,25-7,38 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

Fremstilling 41
6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-[3-(1H-1,2,3-triazol-5-yl)-fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av 6-metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-{3-[5-(trimetylsilyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]fenyl}-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 38, 58,0 mg, 0,13 mmol) i etanol (2 ml) tilsatte man kaliumfluorid (8,3 mg, 0,14 mmol) og en dråpe konsentrert svovelsyre. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperaturen i 4 timer og deretter omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og råresiduet ble absorbert på kiselgel.

Dette materiale ble deretter renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering først med heksan:etylacetat (1:1) og deretter gradvis økende til rent etylacetat. Den ønskede tittelforbindelse (32 mg, 66%) ble isolert som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 1,38 (s, 3H), 1,85 (p, 2H), 2,09 (t, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,65 (m, 2H), 3,19-3,48 (m, 3H), 3,70 (dd, 1H), 7,17-7,40 (m, 7H), 7,66 (d, 1H), 7,86 (br.s, 1H), 7,99 (s, 1H)

MS (termospray): m/z [MH^+] 373,5; $C_{23}H_{24}N_4O$+H krever 373,2

Fremstilling 42

Etyl-3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)benzenkarboksimidoat

Hydrogenkloridgass ble boblet gjennom en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)benzonitril (Fremstilling 36, 0,55 g, 1,86 mmol) i etanol (8 ml) ved 0°C i 1 h. Reaksjonskaret ble deretter forseglet og fikk stå i kjøleskapet i 48 h. Blandingen fikk varmes opp til romtemperatur, og løsemidlet ble fjernet under vakuum (for å gi tittelforbindelsen som sitt hydrokloridsalt). Residuet ble løst opp i diklormetan (20 ml) og vasket med 10% vekt/vol kaliumkarbonatoppløsning (2 × 10 ml). Det organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Den ubehandlede tittelforbindelse (700 mg) ble isolert som en fargeløs olje, som ble videreført uten ytterligere rensing.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (m, 3H), 1,20-1,38 (m, 9H), 1,42 (t, 3H), 1,44-1,58 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,10-3,38 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H), 4,38 (t, 2H), 7,30-7,44 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,68 (s, 1H).

Fremstilling 43
3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(4H-1,2,4-triazol-3-yl)fenyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av ubehandlet etyl-3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)benzenkarboksimidoat (Fremstilling 42, 700 mg, 1,86 mmol) i metanol (5 ml) tilsatte man maursyrehydrazid (123 mg, 2,05 mmol), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 90 min. Etter avkjøling til romtemperatur ble løsemidlet fjernet under vakuum, og residuet ble oppvarmet til 150°C i 12 h. Blandingen ble avkjølt og renset direkte ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat:metanol (95:5) for å gi tittelforbindelsen (400 mg, 64%) som en fargeløs gummi.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,83-0,94 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 9H), 1,44-1,58 (m, 2H), 2,17 (t, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,10-3,38 (m, 3H), 3,68 (dd, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,92-7,99 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)

Fremstilling 44
3-Heksyl-6-[3-(1H-imidazol-2-yl)fenyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2-on

Til en oppløsning av etyl-3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl)benzenkarboksimidoathydroklorid (Fremstilling 42, 528 mg, 1,45 mmol) i metanol (6 ml) ved romtemperatur tilsatte man aminoacetaldehyddimetylacetal (0,16 g, 1,52 mmol). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 90 min og avkjølt til romtemperatur, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Råresiduet ble løst opp i 6N saltsyre (8 ml), og blandingen ble oppvarmet til 80°C i 30 min og fikk deretter stå ved romtemperatur i 2 h. Blandingen ble fortynnet med vann (5 ml), pH ble justert til 9 ved bruk av 5N natriumhydroksidoppløsning, og den vandige oppløsning ble ekstrahert med etylacetat (3 × 20 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kiselgel-

kolonnekromatografi under eluering med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880) (90:10:1) for å gi tittelforbindelsen (190 mg, 39%) som en fargeløs olje.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,91 (m, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,24-1,38 (m, 6H), 1,44-1,58 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,08-3,38 (m, 3H), 3,62 (dd, 1H), 7,12-7,35 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,82 (d, 1H).

Fremstilling 45
N-[3-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]-acetamid

Til en oppløsning av 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 1,30 g, 4,8 mmol) og trietylamin (3,34 ml, 24,0 mmol) i diklormetan (30 ml) ved romtemperatur tilsatte man langsomt acetylklorid (0,48 ml, 6,72 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble mettet ammoniumkloridoppløsning (50 ml) tilsatt. De to sjikt ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (3 × 20 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat:metanol:ammoniakkoppløsning (0,880) (90:10:1) for å gi tittelforbindelsen (1,5 g, 100%) som en fargeløs gummi.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,95 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 6H), 1,38-1,43 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 3H), 7,38 (s, 1H).

Fremstilling 46
N-[5-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-2-nitrofenyl]acetamid

Til en oppløsning av N-[3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]acetamid (Fremstilling 45, 1,5 g,

4,78 mmol) i acetonitril (20 ml) ved 0°C tilsatte man nitroniumtetrafluorborat (1,0 g, 7,53 mmol) i flere porsjoner i løpet av 5 minutter. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 minutter, og deretter ble mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning (30 ml) tilsatt. Den vandige blanding ble ekstrahert med etylacetat (3 × 15 ml), og de sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi under eluering med etylacetat:heksan (50:50) for å gi tittelforbindelsen (534 mg, 32%) som blekgule små plater.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,92 (m, 3H), 1,25-1,45 (m, 8H), 1,58 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,40 (t, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,4 (bred s, 1H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 360,2; $C_{20}H_{29}N_3O_3$+H krever 360,2

Fremstilling 47
5-(3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-2-nitrofenylamin

Til en oppløsning av kaliumhydroksid (100 mg, 1,79 mmol) i metanol (5,0 ml) og vann (2,0 ml) tilsatte man N-[5-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-2-nitrofenyl]acetamid (Fremstilling 46, 534 mg, 1,49 mmol) i metanol (5 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter og fikk deretter avkjøles. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, vann (5 ml) ble tilsatt, og den vandige oppløsning ble ekstrahert med etylacetat (3 × 5 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (360 mg, 76%) som et oljeaktig råprodukt, som ble brukt uten ytterligere rensing.

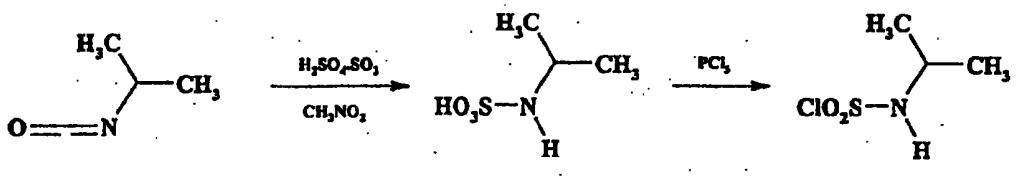
NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,95 (m, 3H), 1,25-1,45 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 6,00 (bred s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,99 (d, 1H)

Fremstilling 48
2-Amino-4-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenylamin

Til en oppløsning av 5-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)-2-nitrofenylamin (Fremstilling 47, 360 mg, 1,14 mmol) i etanol (15 ml) tilsatte man 10% palladium på karbon (50 mg). Blandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (50 psi, 345 kPa) og oppvarmet til 50°C i 16 timer. Blandingen ble deretter avkjølt og filtrert gjennom celitt, under vasking med etanol. Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi den ubehandlede tittelforbindelse (328 mg, 100%) som en gul olje, som ble brukt uten ytterligere rensing.

NMR ($CDCl_3$) δ: 0,82-0,92 (m, 3H), 1,25-1,38 (m, 6H), 1,42-1,60 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 4H), 3,35 (bred s, 4H), 6,57-6,62 (m, 3H)
MS (termospray): m/z [MH^+] 288,4; $C_{18}H_{29}N_3$+H krever 288,2

Fremstilling 49
2-[(Klorsulfonyl)amino]propan



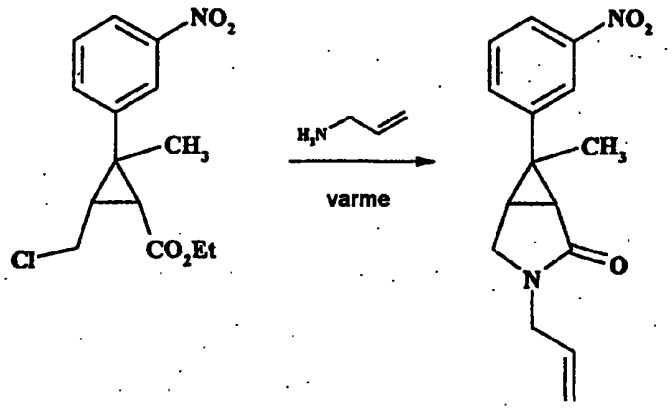
Til svovelsyreoleum (6 ml) i nitrometan (15 ml) tilsatte man dråpevis i løpet av 30 min isopropylisocyanat ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 30 min og deretter avkjølt til romtemperatur, og det faste stoff ble samlet ved sugefiltrering og vasket med dietyleter. Det faste stoff ble løst opp i toluen (6 ml), og fosforpentaklorid (7,58 g, 36,4 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 h, og løsemidlet ble

fjernet under vakuum. Råproduktet ble destillert for å gi tittelforbindelsen som en olje (kp. 80°C ved 0,5 mmHg).

NMR ($CDCl_3$): 1,35 (d, 6H), 3,9 (m, 1H), 5,4 (br, 1H).

Fremstilling 50

3-Allyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

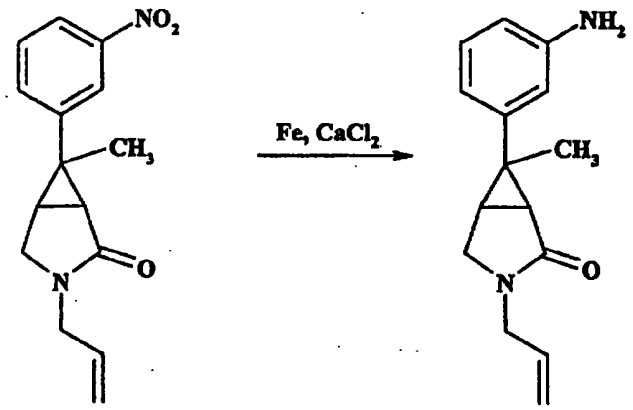


Etyl-3-(klormetyl)-2-metyl-2-(3-nitrofenyl)cyklopropankarboksylat (Fremstilling 5, 1 g, 3,36 mmol) i allylamin (1,15 g, 20,1 mmol) ble oppvarmet i et forseglet rør ved 150°C i 16 h. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i diklormetan og vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. De organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi råproduktet som en gul olje (0,92 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,4 (s, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,8-4,0 (m, 2H), 5,2-5,3 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,15 (s, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 273,0; $C_{15}H_{16}N_2O_3$+H krever 273,1

Fremstilling 51

3-Allyl-6-(3-aminofenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on

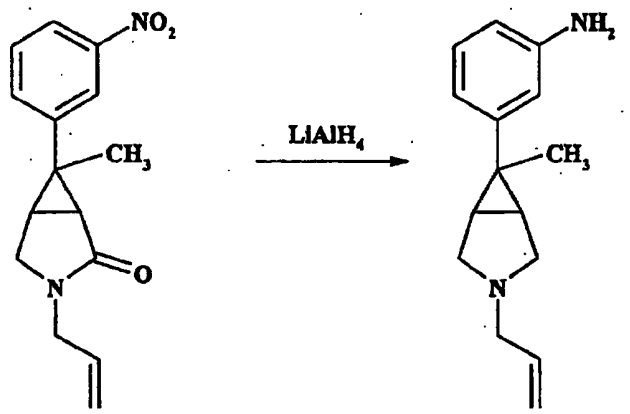


Til en oppløsning av 3-allyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 50, 10,2 g, 37,5 mmol) i etanol (850 ml) og vann (150 ml) tilsatte man jernpulver (18,9 g, 337,5 mmol) og kalsiumklorid (2,1 g, 18,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 5 h og deretter filtrert for å fjerne jernpulveret. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble løst opp i diklormetan:metanol (85:15), filtrert og deretter inndampet under vakuum, oppløst i tetrahydrofuran, filtrert og deretter inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et blekgult skum (9 g, 99%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,2 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,7-3,8 (m, 2H), 5,1-5,2 (m, 2H), 5,7 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 7,0 (t, 1H)

Fremstilling 52

3-(3-Allyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin

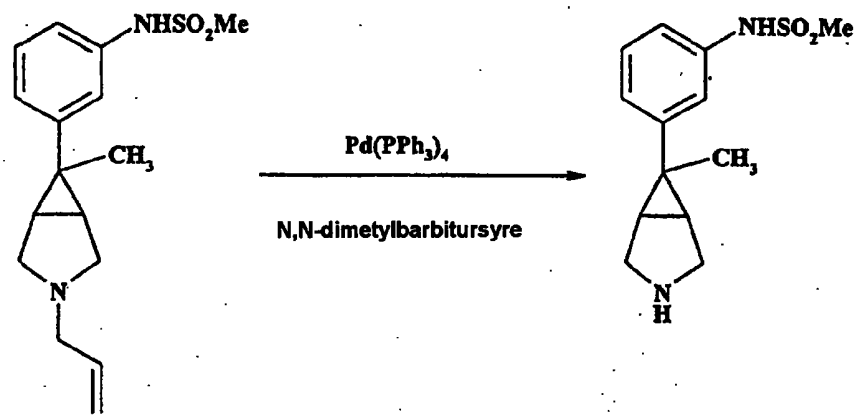


Til tørt tetrahydrofuran (300 ml) under nitrogen tilsatte man dråpevis litiumaluminiumhydrid (1 M i tetrahydrofuran, 75 ml, 75 mmol). Til denne oppløsning ble 3-allyl-6-(3-aminofenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 51, 9,0 g, 37,1 mmol), oppløst i tetrahydrofuran (200 ml), tilsatt dråpevis ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h og deretter oppvarmet til 50°C i 3 h. Reaksjonsblandingen ble inaktivert med vann (150 ml), og fast natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt. Oppslemmingen ble ekstrahert med etylacetat og deretter diklormetan. De organiske ekstrakter ble slått sammen og tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en tyktflytende gul olje (8,5 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,8 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 5,0-5,3 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,1 (t, 1H).

Fremstilling 53

N-[3-(6-Metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid



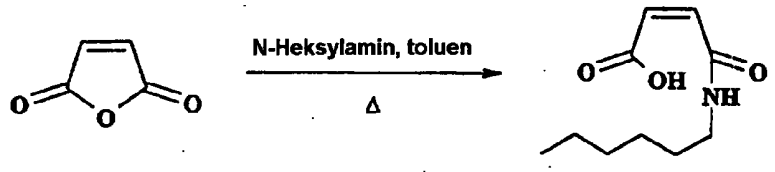
En omrørt blanding av N-[3-(3-allyl-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Eksempel 56, 1,90 g, 6,19 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (71,8 mg, 62,1 µmol) og N,N-dimetylbarbitursyre (2,91 g, 18,6 mmol) i diklormetan (15 ml) ble avgasset og deretter oppvarmet til 35°C under nitrogen i 3 h. Oppløsningen ble raskt omrørt med vandig saltsyreoppløsning (2 M, 40 ml), og den vandige porsjon ble separert, og denne fremgangsmåte ble gjentatt. De sammenslåtte vandige sjikt ble vasket med diklormetan (7 × 50 ml) og deretter inndampet under vakuum for å gi hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (1,40 g, 74%).

NMR (d_6-DMSO, utvalgt data for hydrokloridsaltet): 1,25 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,2 (t, 1H), 9,6 (br, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 267,1; $C_{13}H_{18}N_2O_2S$+H krever 267,1

Fremstilling 54

4-(Heksylamino)-4-okso-2-butensyre

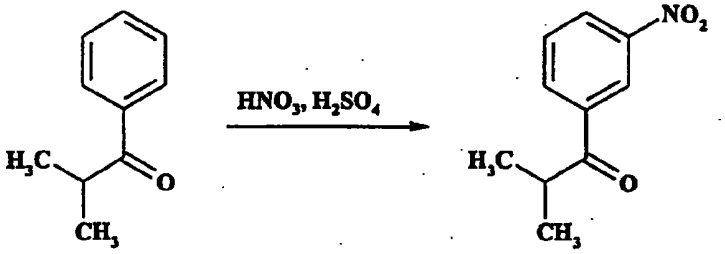


Maleinsyreanhydrid (39,4 g, 0,40 mol) ble delvis oppløst i toluen (1 l) for å danne en melkeaktig suspensjon. N-heksylamin (53 ml, 0,40 mol) ble fortynnet med toluen (500 ml) og tilsatt dråpevis i løpet av et tidsrom på 1,5 h. Etter 2 h ble reaksjonsblandingen filtrert, og tittelforbindelsen ble erholdt som et hvitt fast stoff (76,4 g, 96%) etter tørking i 16 h i en vakuumovn ved 40°C.

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base) 0,8 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,6 (m, 2H), 3,3 (m, 2H) 6,25 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,8 (br, 1H).

Fremstilling 55

2-Metyl-1-(3-nitrofenyl)-1-propanon



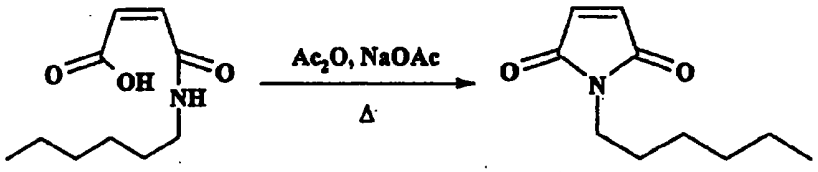
Konsentrert salpetersyre (20 ml) ble forsiktig tilsatt under avkjøling til konsentrert svovelsyre (50 ml), idet man holdt temperaturen ved -5°C. En annen oppløsning av 2-metyl-1-fenyl-1-propanon (29,6 g, 0,2 mol) i konsentrert svovelsyre (70 ml) ble fremstilt under rysting, idet man holdt temperaturen ved -5°C. Den førstnevnte salpetersyre/svovelsyreoppløsning ble porsjonsvis tilsatt i løpet

av 30 min til den sistnevte oppløsning av keton i svovelsyre idet man holdt temperaturen ved -10°C ± 5°C during tilsetningen og i ytterligere 30 min. Reaksjonsblandingen ble helt på krosset is (1 l) og deretter ekstrahert med dietyleter (3 × 100 ml). De organiske ekstrakter ble vasket med vann (300 ml) og deretter med saltvann (300 ml), tørket (Na_2SO_4) og deretter inndampet under vakuum. Råproduktet ble erholdt som en orange olje (40 g), som ble renset ved kromatografi på kiselgel (450 g) under eluering med heksan:dietyleter (9:1) for å gi tittelforbindelsen som et blekgult fast stoff (16,3 g, 42%), smp. 33-35°C.

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,25 (d, 6H), 3,6 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

Fremstilling 56

1-Heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion



4-(Heksylamino)-4-okso-2-butensyre (Fremstilling 54, 75,8 g, 0,38 mol) ble delvis oppløst i eddiksyreanhydrid (1,5 l), og natriumacetat (125,6 g, 0,19 mol) ble tilsatt i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble gradvis oppvarmet til 110°C i løpet av 4 h. Eddiksyreanhydridet ble fjernet under vakuum, og tittelforbindelsen ble erholdt ved vakuumdestillasjon av råresiduet for å gi en fargeløs olje (49,8 g, 72%), som delvis krystalliserte når den fikk stå.

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,6 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 6,7 (s, 2H).

Fremstilling 57

2-Metyl-1-(3-nitrofenyl)-1-propanonhydrazon

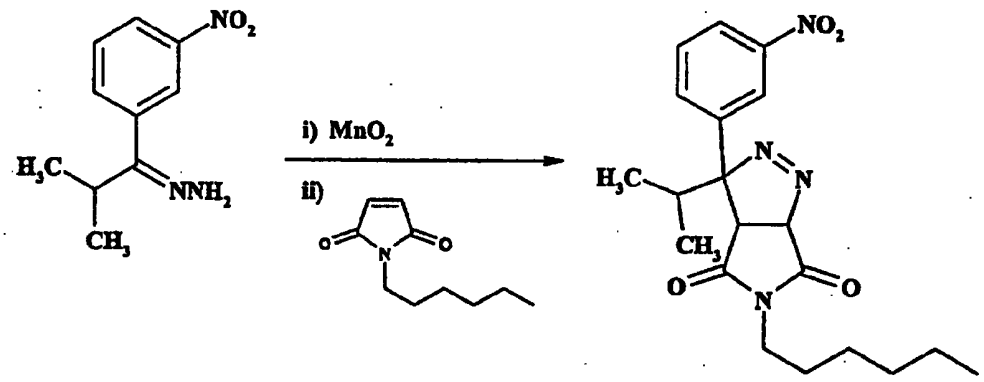


Til en delvis oppløst oppløsning av 2-metyl-1-(3-nitrofenyl)-1-propanon (Fremstilling 55, 1,0 g, 5,2 mmol) i "Industrial Methylated Spirits" (6 ml) tilsatte man dråpevis hydrazinhydratmonohydrat (0,5 ml, 10,4 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h før avkjøling til romtemperatur, og deretter helt i isvann (50:50, 15 ml), hvilket gav en meget fin hvit felning i en gul oppløsning. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 50 ml), og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann og tørket ($MgSO_4$), før de ble inndampet for å gi en ravgul olje. Råproduktet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med diklormetan:etylacetat (19:1) for å gi tittelforbindelsen som en blanding av cis- og trans-hydazoner (0,54 g, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base, 2:1-blanding av isomerer): 1,1 (d, 4H), 1,25 (d, 2H), 2,75 (m, 0,6), 3,2 (m, 0,4), 4,95 (br, 1,2), 5,6 (br, 0,8), 7,45-8,3 (m, 4H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 208,2; $C_{10}H_{13}N_3O_2$+H krever 208,1

Fremstilling 58

5-Heksyl-3-isopropyl-3-(3-nitrofenyl)-3a,6a-dihydropyrrolo-(3,4-c)pyrazol-4,6(3H,5H)-dion

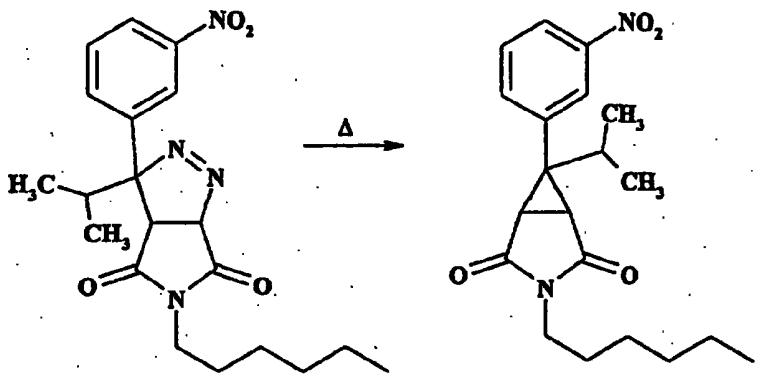


2-Metyl-1-(3-nitrofenyl)-1-propanonhydrazon (Fremstilling 57, 0,52 g, 2,5 mmol) ble løst opp i dioksan (10 ml), mangandioksid (kvalitet CMD-1 fra Sumitomo, 5,2 g, 60,0 mmol) ble porsjonsvis tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter. Denne oppløsning ble dråpevis filtrert over en pute av celitt, direkte inn i en oppløsning av 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 0,54 g, 3,0 mmol) i dioksan (10 ml). Celitt-puten ble vasket med dioksan (40 ml) for å sikre en fullstendig tilføring av reaksjonsmidlene, og deretter ble reaksjonsblandingen inaktivert og omrørt i 72 h. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med petroleumeter:etylacetat (4:1). Tittelforbindelsen ble erholdt som et gult fast stoff (0,65 g, 67%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,4 (m, 15H), 1,8 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 3,1-3,25 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,2 (m, 2H).

Fremstilling 59

3-Heksyl-6-isopropyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2,4-dion



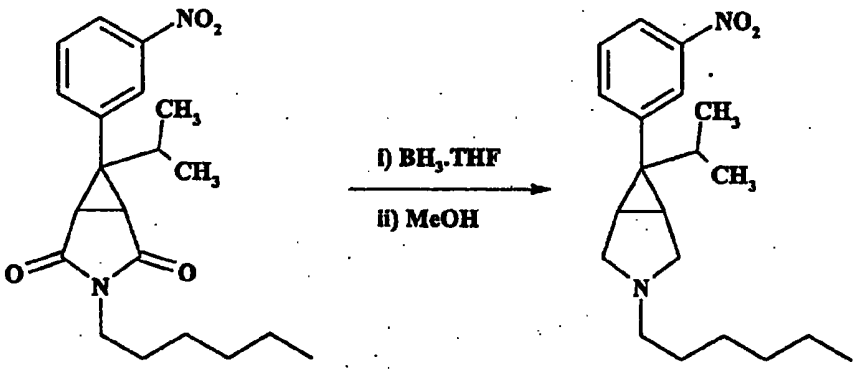
5-Heksyl-3-isopropyl-3-(3-nitrofenyl)-3a,6a-dihydropyrrolo-(3,4-c)pyrazol-4,6(3H,5H)-dion (Fremstilling 58, 0,65 g, 1,6 mmol) ble løst opp i dioksan (25 ml), og det hele ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 h. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og det oljeaktige residuum ble tørket under vakuum i 16 h ved romtemperatur for å gi råproduktet som et gult fast stoff. Råproduktet ble renset ved kromatografi på en "Biotage Flash 12M"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (9:1) for å gi tittelforbindelsen (0,60 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 0,95 (d, 6H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,55 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 2,8 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,2 (m, 2H)

MS (TSP): M/Z (MNH_4^+) 376,4; $C_{20}H_{26}N_2O_4+NH_4^+$ krever 376,2

Fremstilling 60

3-Heksyl-6-isopropyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan



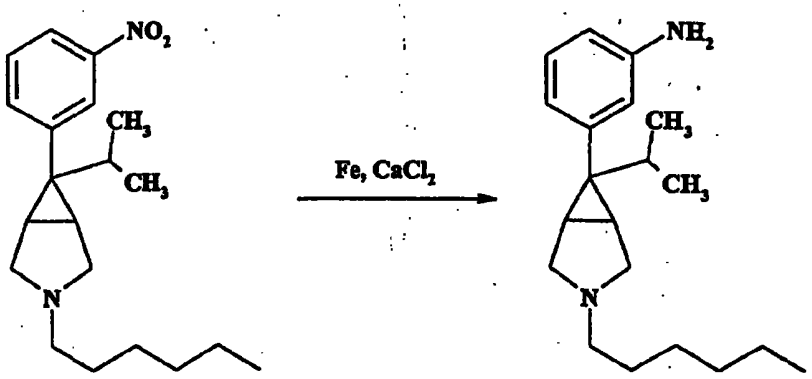
Til en omrørt oppløsning av 3-heksyl-6-isopropyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 59, 0,57 g, 1,6 mmol) i tetrahydrofuran (6 ml), under nitrogen, tilsatte man borantetrahydrofurankompleks (1 M i tetrahydrofuran, 3,0 ml, 3,0 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur før tilsetning av ytterligere borantetrahydrofurankompleks (1 M i tetrahydrofuran, 3,0 ml, 3,0 mmol). Etter 20 min ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og metanol (8 ml) ble tilsatt, og deretter ble reaksjonsblandingen igjen oppvarmet under tilbakeløp i 6 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble tørket under vakuum ved romtemperatur. Residuet ble behandlet med diklormetan (4 ml), filtrert og renset ved kromatografi på en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med heksan:etylacetat (6:1). Tittelforbindelsen ble erholdt opprinnelig som en gul olje, som krystalliserte når den fikk stå (0,2 g, 40%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,0 (m, 9H), 1,25-1,4 (m, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,45 (m,

2H), 2,6 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0-8,15 (m, 2H).

Fremstilling 61

3-(3-Heksyl-6-isopropyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin



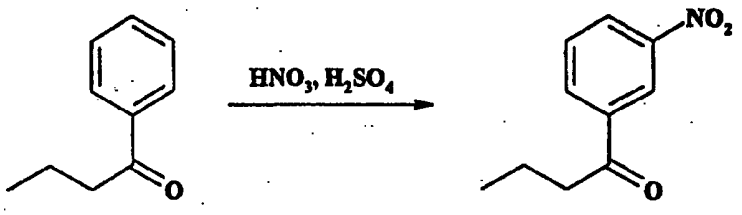
Til en omrørt suspensjon av 3-heksyl-6-isopropyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan (Fremstilling 60, 0,18 g, 0,54 mmol), etanol (15 ml) og jernpulver (0,27 g, 4,88 mmol) tilsatte man kalsiumklorid (0,06 gm 0,54 mmol) i vann (3 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 h og deretter filtrert gjennom en pute av celitt, og modervæskene ble inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i diklormetan og filtrert igjen gjennom en "Sep-Pak" Plus-patron som inneholdt kiselgel (1,5 g) (Water Division Millipore) for å fjerne eventuelle jernsaltrester, og deretter inndampet for å gi den ubehandlede tittelforbindelse som et gult fast stoff (0,17 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,75-0,85 (m, 9H), 1,2-1,4 (m, 6H), 6,4-6,6 (m, 3H), 7,0 (t, 1H)

MS (APCI): M/Z (MH^+) 301,1; $C_{20}H_{32}N_2+H^+$ krever 301,3

Fremstilling 62

1-(3-Nitrofenyl)-1-butanon

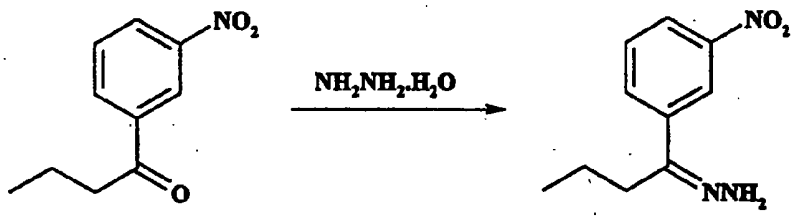


Konsentrert salpetersyre (40 ml) ble forsiktig tilsatt under avkjøling til konsentrert svovelsyre (100 ml) idet man holdt temperaturen ved -5°C. En annen oppløsning av butyrofenon (59,2 g, 0,47 mol) i konsentrert svovelsyre (140 ml) ble fremstilt under rysting, idet man holdt temperaturen ved -5°C (± 5°C). Den førstnevnte salpetersyre/svovelsyreoppløsning ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 45 min til den sistnevnte oppløsning av keton i svovelsyre idet man holdt temperaturen ved -10°C ± 5°C during tilsetningen og i ytterligere 30 min. Reaksjonsblandingen ble helt på krosset is (1,5 1) og deretter ekstrahert med dietyleter (200 ml og deretter 3 x 100 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann og deretter med vandig mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og tørket ($MgSO_4$) før den ble inndampet under vakuum. Det gule oljeaktige råprodukt krystalliserte etter 16 h og ble deretter renset ved kromatografi på kiselgel (1 kg) under eluering med heksan:dietyleter (9:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (9,1 g, 10%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,05 (t, 3H), 1,8 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,9 (s, 1H).

Fremstilling 63

1-(3-Nitrofenyl)-1-butanonhydrazon



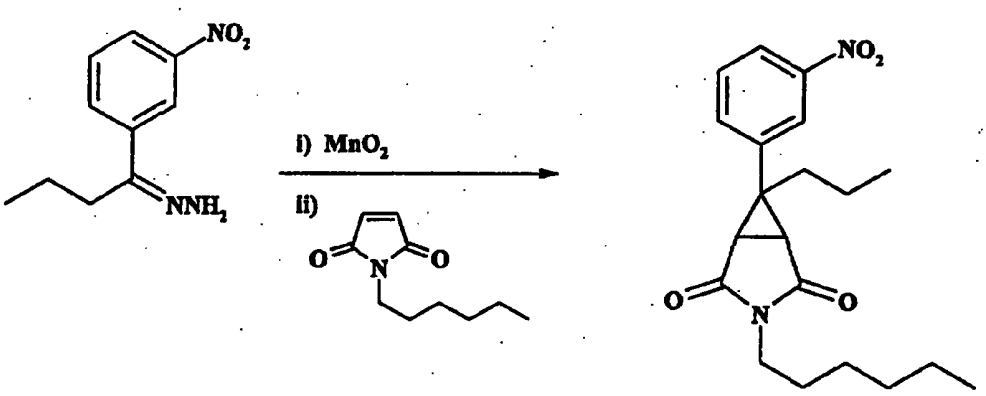
Til en delvis oppløst oppløsning av 1-(3-nitrofenyl)-1-butanon (Fremstilling 62, 9,0 g, 46,6 mmol) i "Industrial Methylated Spirits" (60 ml) tilsatte man dråpevis hydrazinhydratmonohydrat (4,5 ml, 93,2 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 h før avkjøling til 0°C, og vann (60 ml) ble tilsatt dråpevis under omrøring. Blandingen ble avkjølt i et kjøleskap i 16 h, og de således dannede orange krystaller (7,5 g) ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble fortynnet med vann (350 ml) og ekstrahert med diklormetan (3 x 150 ml), og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet for å gi en orange olje (1,8 g). Krystallene og oljen ble slått sammen for å gi den ønskede tittelforbindelse (9,3 g, 96%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,1 (m, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,5 (s, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 207,9; $C_{10}H_{13}N_3O_2$+H krever 208,1

Fremstilling 64

3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion



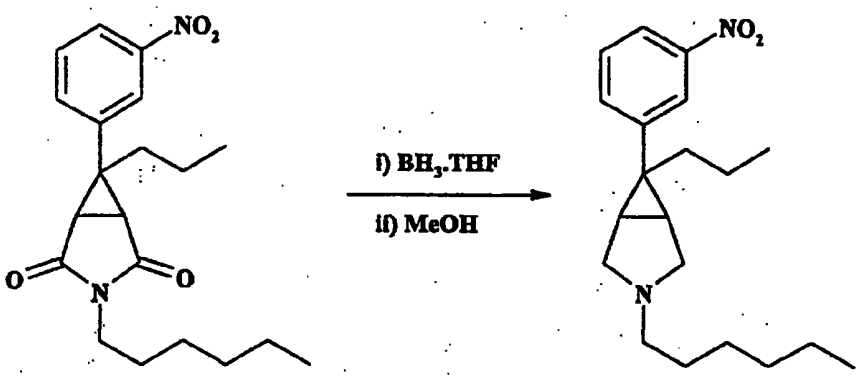
1-(3-Nitrofenyl)-1-butanonhydrazon (Fremstilling 63, 1,0 g, 4,8 mmol) ble løst opp i dioksan (20 ml) og avkjølt til 10°C, og mangandioksid (kvalitet CMD-1 fra Sumitomo, 10 g, 117 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Når tilsetningen var fullført, ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Denne suspensjon ble filtrert over en pute av celitt direkte inn i en oppløsning av 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 0,88 g, 4,5 mmol) i dioksan (20 ml). Celitt-puten ble vasket med dioksan (125 ml) og deretter omrørt ved romtemperatur i 20 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum for å gi et orange oljeaktig råprodukt. Metanol (8 ml) ble tilsatt, blandingen ble avkjølt til 0°C, og etter skraping feltes et hvitt fast stoff. Det faste stoff ble avfiltrert og vasket med kald metanol for å gi det rene produkt, og modervæskene ble inndampet under vakuum og behandlet igjen med metanol ved bruk av den ovenfor beskrevne fremgangsmåte for å gi ytterligere produkt. Tittelforbindelsen ble erholdt som et hvitt fast stoff (0,28 g, 16%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8 (m, 3H), 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 8H), 1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,8

(m, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,5 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

Fremstilling 65

3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan



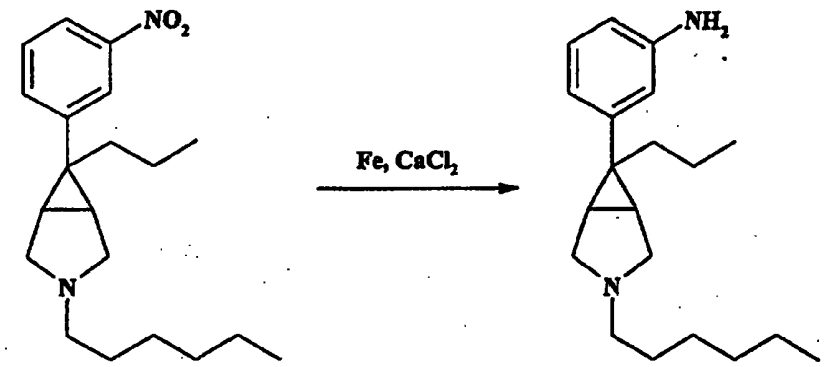
Til en omrørt oppløsning av 3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 64, 0,28 g, 0,78 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) under nitrogen tilsatte man borantetrahydrofurankompleks (1 M i tetrahydrofuran, 1,7 ml, 1,7 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, metanol (1,5 ml) ble tilsatt, og deretter ble reaksjonsblandingen oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble løst opp i metanol (14 ml) og oppvarmet under tilbakeløp i 5 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, metanol (14 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 3 h før den ble inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på en "Biotage Flash 12M"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (4:1) for å gi tittelforbindelsen som en gul olje (0,2 g, 79%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,0 (m, 6H), 1,15-1,5 (m, 10H), 1,8 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (m,

2H), 2,8 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,1 (s, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 331,1; $C_{20}H_{30}N_2O_2$+H krever 331,2

Fremstilling 66

3-(3-Heksyl-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)anilin

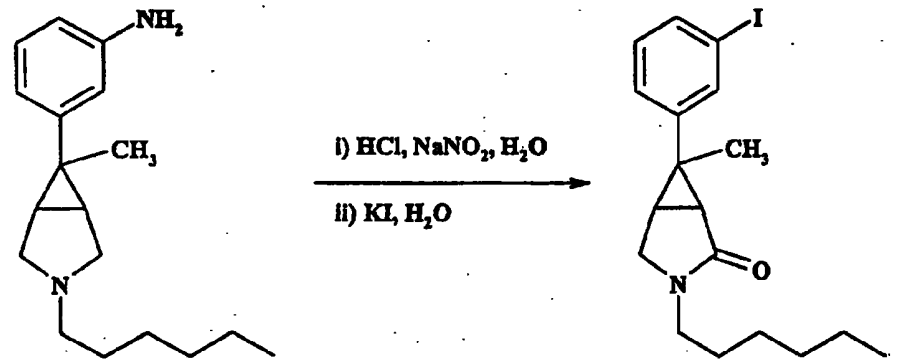


Til en omrørt suspensjon av 3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-propyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan (Fremstilling 65, 2,60 g, 7,2 mmol), etanol (150 ml) og jernpulver (0,41 g, 73,2 mmol) tilsatte man kalsiumklorid (1,5 g, 13,0 mmol) i vann (50 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en pute av celitt, og modervæskene ble inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i diklormetan og filtrert gjennom en pute av natriumsulfat for å etter inndamping gi tittelforbindelsen som en gul olje (2,17 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8-1,0 (m, 6H), 1,2-1,4 (m, 10H), 1,6-1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 6,45-6,55 (m, 2H), 6,6 (d, 1H), 7,0 (m, 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 301,2; $C_{20}H_{32}N_2$+H^+ krever 301,3

Fremstilling 67

3-Heksyl-6-(3-jodfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on



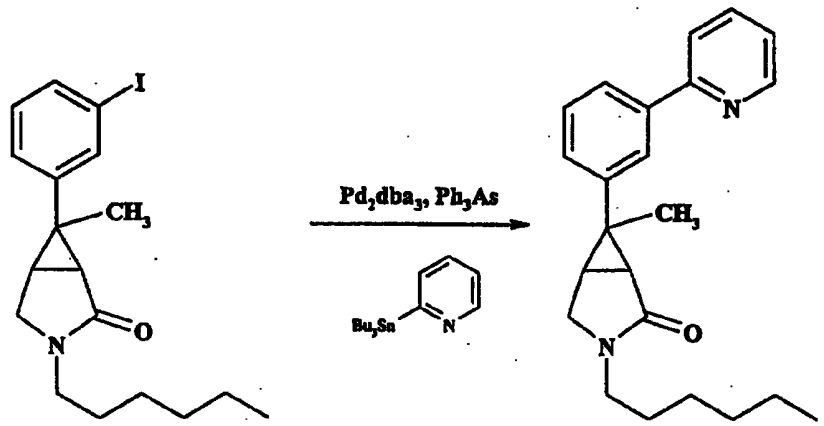
En oppløsning av natriumnitritt (0,25 g, 3,6 mmol) oppløst i vann (4 ml) ble tilsatt til 3-(3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenylamin (Fremstilling 12, 0,43 g, 1,6 mmol) oppløst i vandig saltsyre (2,0 M, 4 ml) ved 0°C. Etter 15 min ved 0°C, ble reaksjonsblandingen tilsatt til kaliumjodid (0,61 g, 3,69 mmol) i vann (4 ml) ved 0°C med raskt omrøring. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur og ble deretter oppvarmet til 90°C i 5 min. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og deretter forsiktig helt på fast natriumhydrogenkarbonat med avkjøling. Etter 12 h ble reaksjonsblandingen ekstrahert med dietyleter og deretter med etylacetat, og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vandig natriumtiosulfatoppløsning, tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (10:1 og deretter 3:1) for å gi tittelforbindelsen (0,18 g, 24%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,5 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 3,05-3,3 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,65 (s, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 398,1; $C_{18}H_{24}{}^{129}INO+H^+$ krever 398,1

Fremstilling 68

3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-pyridinyl)fenyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on

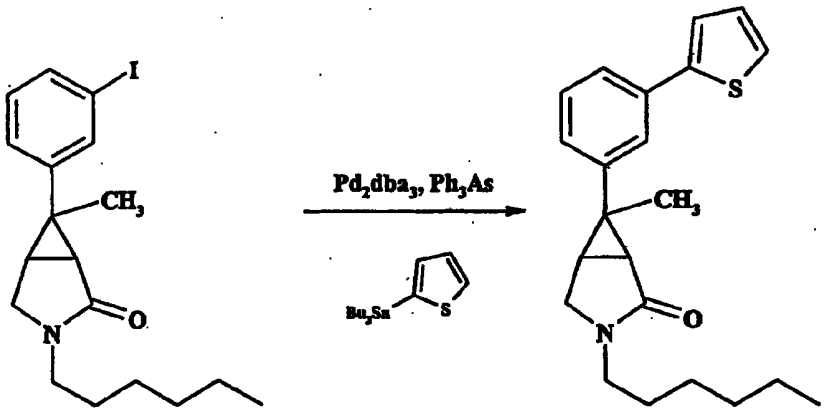


Til tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (4,4 mg, 4,80 µmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ved romtemperatur tilsatte man trifenylarsin (5,9 mg, 19,2 µmol). Etter 5 min ble 2-(tributylstannyl)pyridin (0,10 g, 0,29 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) tilsatt, fulgt av 3-heksyl-6-(3-jodfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 67, 77 mg, 0,19 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 2 h. Den avkjølte reaksjonsblanding ble inndampet under vakuum og kromatografert på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (1:1 deretter 0:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (67 mg, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,5-1,7 (m, 5H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,65-7,85 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 8,7 (m, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 348,9; $C_{23}H_{28}N_2O$+H krever 349,2

Fremstilling 69

3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(2-tienyl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on

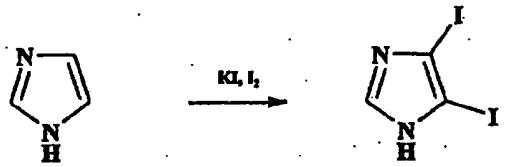


Til tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (4,5 mg, 4,91 μmol) i tetrahydrofuran (1 ml) ved romtemperatur tilsatte man trifenylarsin (5,9 mg, 19,2 μmol). Etter 5 min ble 2-(tributylstannyl)tiofen (0,10 g, 0,27 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml) tilsatt, fulgt av 3-heksyl-6-(3-jodfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 67, 78 mg, 0,19 mmol) i tetrahydrofuran (1 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 h og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 2 h. Den avkjølte reaksjonsblanding ble inndampet under vakuum og kromatografert på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (2:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (68 mg, 98%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,5 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (s, 1H)

MS (TSP): M/Z (MH^+) 354,2; $C_{22}H_{27}NOS+H$ krever 354,2

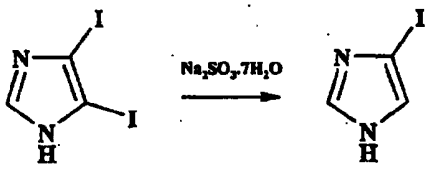
Fremstilling 70
4,5-Dijod-1H-imidazol



En oppløsning av jod (22,5 g, 88 mmol) i 20% vandig kaliumjodid (150 ml) ble dråpevis tilsatt til en omrørt oppløsning av imidazol (3,4 g, 49 mmol) i vandig natriumhydroksidoppløsning (1 M, 300 ml) ved romtemperatur. Etter omrøring i 16 h ble eddiksyre tilsatt for å nøytralisere reaksjonsblandingen. Den dannede hvite felning ble avfiltrert og vasket med vann før den ble oppløst i etanol og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen (7,7 g, 54%).

NMR (d_6-DMSO, utvalgt data for den frie base: 7,8 (br, 1H), 12,75 (br, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 320,8; $C_3H_2{}^{129}I_2N_2$+H krever 320,8

Fremstilling 71
4-Jod-1H-imidazol



Til en oppløsning av 4,5-dijod-1H-imidazol (Fremstilling 70, 7,7 g, 24 mmol) i etanol (80 ml) og vann (20 ml) tilsatte man fast natriumsulfittheptahydrat (20 g, 79 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperaturen i 16 h og deretter avkjølt, og de faste biprodukter ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble deretter inndampet under vakuum, og det dannede faste stoff ble tørket by

sug. Råresiduet ble omkrystallisert fra diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,6 g, 64%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 7,0 (s, 1H), 7,5 (s, 1H)
MS (TSP): M/Z (MH^+): 195,2; $C_3H_3{}^{129}IN_2$+H krever 194,9

Fremstilling 72
4-Jod-1-trifenylmetyl-1H-imidazol

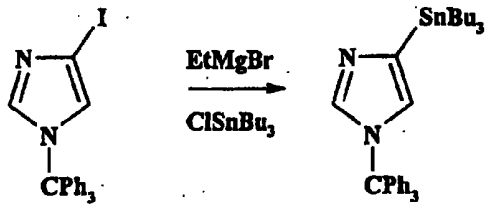


Til 4-jod-1H-imidazol (Fremstilling 71, 3,0 g, 15,3 mmol) i N,N-dimetylformamid (25 ml) tilsatte man trifenyletylklorid (4,72 g, 16,9 mmol) og deretter trietylamin (2,5 ml, 18,4 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 2,5 h, ble vann (200 ml) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble filtrert og vasket med vann. Det faste råstoff ble kromatografert på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (5:1 og deretter 2:1). Materialet ble deretter omkrystallisert fra heksan og diklormetan for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (4,0 g, 59%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 6,9 (m, 1H), 7,0-7,2 (m, 6H), 7,25-7,4 (m, 10H)
MS (TSP): M/Z (MH^+): 436,3; $C_{22}H_{17}{}^{129}IN_2$+H krever 437,1

Fremstilling 73

4-(Tributylstannyl)-1-trifenylmetyl-1H-imidazol

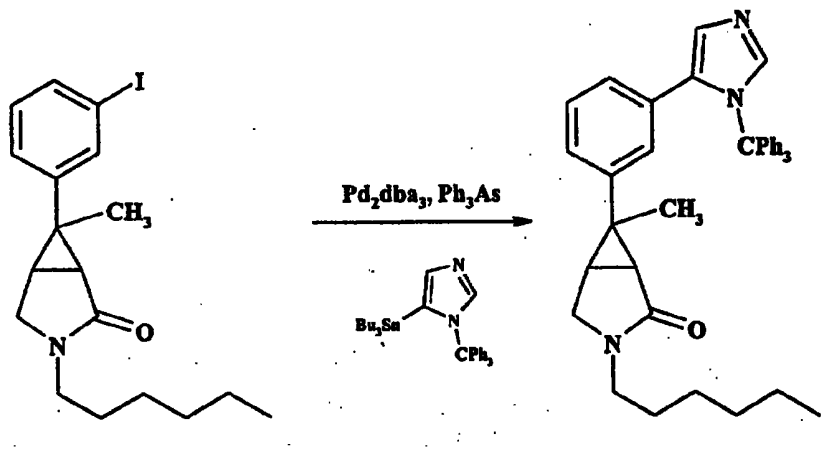


Til 4-jod-1-trifenylmetyl-1H-imidazol (Fremstilling 72, 0,44 g, 0,10 mmol) i diklormetan (8,0 ml) ved romtemperatur tilsatte man langsomt etylmagnesiumbromid (3,0 M i dietyleter, 0,35 ml, 1,0 mmol). Etter 30 min ble tributyltinnklorid (0,3 ml, 1,1 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 h. Reaksjonsblandingen ble inaktivert med mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (10 ml), og produktet ble ekstrahert med diklormetan (3 x 10 ml). Det sammenslåtte organiske sjikt ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Residuet ble renset ved flashkromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (10:1 og deretter 5:1) for å gi tittelforbindelsen (59 mg, 98%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 0,8-1,0 (m, 9H), 1,2-1,7 (m, 18H), 6,75 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 6H), 7,25-7,4 (m, 9H), 7,6 (s, 1H).

Fremstilling 74

3-Heksyl-6-metyl-6-[3-(1-trifenylmetyl-1H-imidazol-5-yl)-fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on



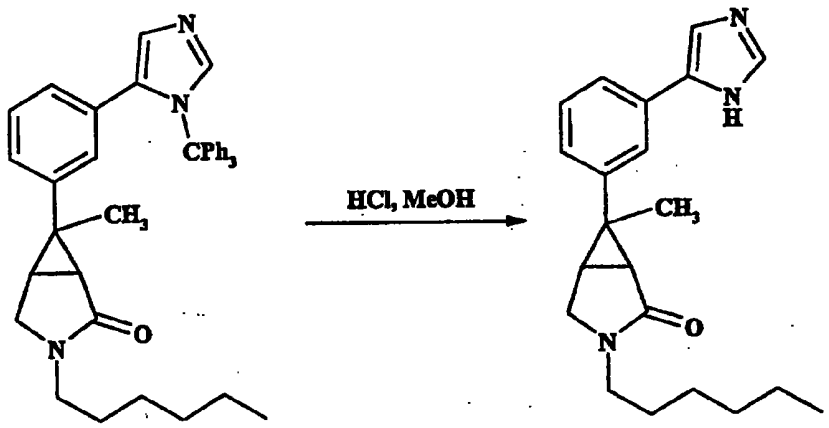
Til tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (8,7 mg, 9,5 µmol) i tetrahydrofuran (2,5 ml) ved romtemperatur tilsatte man trifenylarsin (12 mg, 39,2 µmol). Etter 10 min ble en oppløsning av 3-heksyl-6-(3-jodfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 67, 0,15 g, 3,8 mmol) i tetrahydrofuran (2,5 ml) tilsatt. Et minutt senere ble 4-(tributylstannyl)-1-trifenylmetyl-1H-imidazol (Fremstilling 73, 0,332 g, 0,55 mmol) i tetrahydrofuran (3 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 3,5 h. Den avkjølte reaksjonsblanding ble inndampet under vakuum og kromatografert på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (1:1 deretter 0:1) for å gi tittelforbindelsen (55 mg, 25%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,5 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), ,35 (m, 1H), 3,05-3,4 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 18H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,75 (m, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 580,4; $C_{40}H_{41}N_3O$+H krever 580,3

Fremstilling 75

3-Heksyl-6-[3-(1H-imidazol-5-yl)fenyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2-on



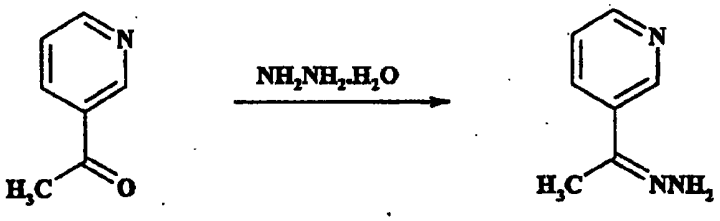
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-[3-(1-trifenyl-metyl-1H-imidazol-5-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2-on (Fremstilling 74, 55 mg, 0,95 mmol) i metanol (1,5 ml) tilsatte man vandig saltsyre (2 M, 0,5 ml), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur og helt på fast natriumhydrogenkarbonat. Diklormetan ble tilsatt, sjiktene ble separert, og de organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum. Råresiduet ble kromatografert på kiselgel under eluering med etylacetat for å gi tittel-forbindelsen som en klar olje (21 mg, 66%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base: 0,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,5 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,1-3,4 (m, 3H), 3,7 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,75 (s, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 338,3; $C_{21}H_{27}N_3O$+H krever 338,2

Fremstilling 76

1-(3-Pyridinyl)-1-etanonhydrazon



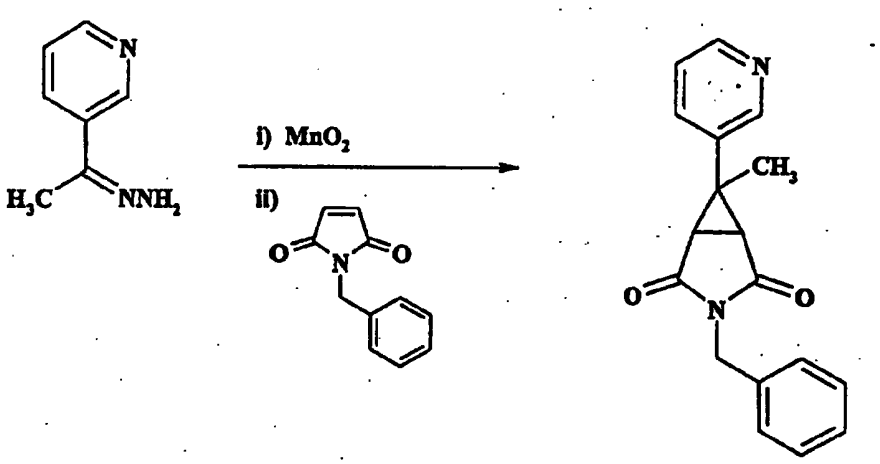
Til 3-acetylpyridin (6,1 g, 52 mmol) i "Industrial Methylated Spirits" (50 ml) tilsatte man dråpevis hydrazinhydratmonohydrat (3,11 ml, 0,1 mol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 4 h før avkjøling til romtemperatur og omrøring i 16 h. Vann (25 ml) ble tilsatt, og de flyktige organiske stoffer ble fjernet under vakuum. Den overveiende vandige restvæske ble ekstrahert med etylacetat, og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet for å gi en gul olje (5,4 g, 80%), som ble videreført uten ytterligere rensing.

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 2,1 (s, 3H), 5,5 (br, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,8 (s, 1H)

MS (ES): M/Z ($2M+H^+$) 270,7; $C_{14}H_{19}N_6+H$ krever 271,2

Fremstilling 77

3-Benzyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion

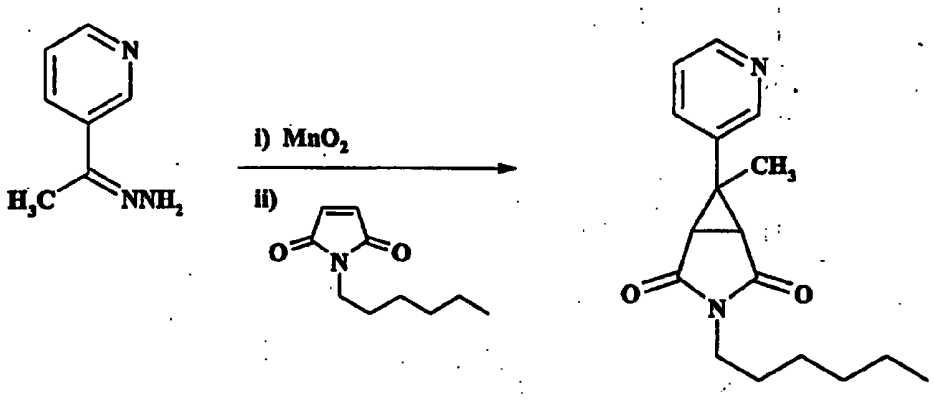


1-(3-Pyridinyl)-1-etanonhydrazon (Fremstilling 76, 5,0 g, 40,0 mmol) ble løst opp i dioksan (250 ml), og mangandioksid (6,4 g, 40,0 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, fulgt av en mettet oppløsning av kaliumhydroksid i etanol (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h og deretter filtrert gjennom en pute av celitt. Filtratet ble tilsatt til 1-benzyl-1H-pyrrol-2,5-dion (7,5 g, 40,0 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 h ved romtemperatur og deretter oppvarmet under tilbakeløp i 72 h. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble suspendert i metanol og filtrert for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (3 g, 25%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,2 (s, 3H), 2,8 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,1-7,6 (m, 7H), 8,4-8,6 (m, 2H)
MS (TSP): M/Z (MH^+) 293,0; $C_{18}H_{16}N_2O_2$+H krever 293,1

Fremstilling 78

3-Heksyl-6-metyl-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion

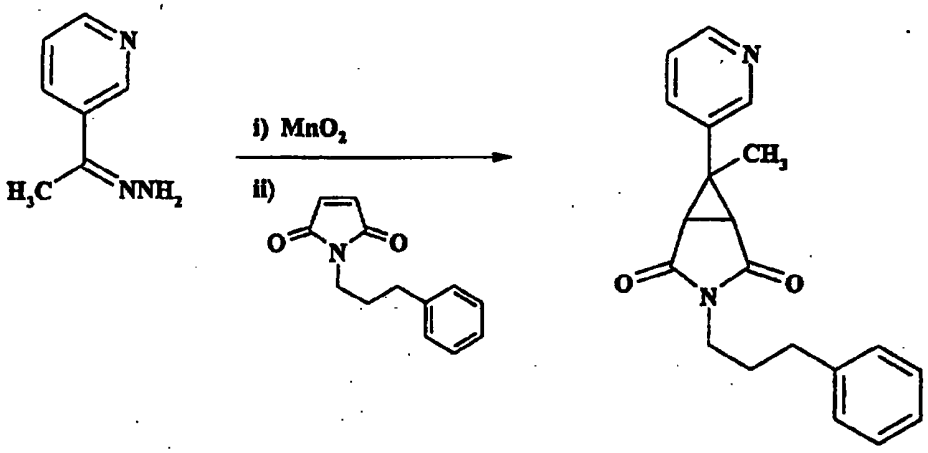


1-(3-Pyridinyl)-1-etanonhydrazon (Fremstilling 76, 0,69 g, 5,3 mmol) ble løst opp i dioksan (30 ml), og mangandioksid (0,85 g, 5,3 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, fulgt av en mettet oppløsning av kaliumhydroksid i etanol (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h og deretter filtrert gjennom en pute av celitt. Til halvparten av filtratet tilsatte man 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 0,48 g, 2,6 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 7 h og deretter avkjølt til romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h og deretter omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (30 g) under eluering med diklormetan:0,880 ammoniakk (99:1) og deretter med diklormetan:metanol:0,880 ammoniakk (97:2:1) for å gi tittelforbindelsen (0,22 g, 29%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,8 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,5 (s, 3H), 1,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 8,6 (m, 1H).

Fremstilling 79

6-Metyl-3-(3-fenylpropyl)-6-(3-pyridinyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2,4-dion

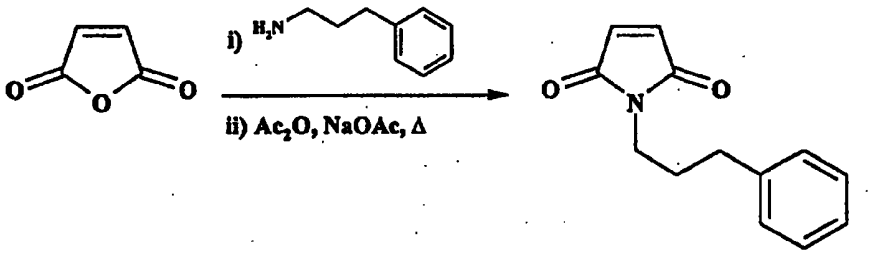


1-(3-Pyridinyl)-1-etanonhydrazon (Fremstilling 76, 0,69 g, 5,3 mmol) ble løst opp i dioksan (30 ml), og mangandioksid (0,85 g, 5,3 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, fulgt av en mettet oppløsning av kaliumhydroksid i etanol (0,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 h og deretter filtrert gjennom en pute av celitt. Til halvparten av filtratet tilsatte man 1-(3-fenylpropyl)-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 80, 0,57 g, 2,6 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 90°C i 7 h og deretter avkjølt til romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h og deretter avkjølt til romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Reaksjonsblandingen ble renset ved kromatografi ved bruk av kiselgel (30 g) under eluering med diklormetan:0,880 ammoniakk (99:1) og deretter med diklormetan:metanol:0,880 ammoniakk (97:2:1) for å gi tittelforbindelsen som en olje (230 mg, 28%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,5 (s, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,75 (s, 2H), 3,5 (m, 2H), 7,1-7,4 (m, 6H), 7,65 (i, 1H), 8,5-8,65 (m, 2H).

Fremstilling 80

1-(3-Fenylpropyl)-1H-pyrrol-2,5-dion



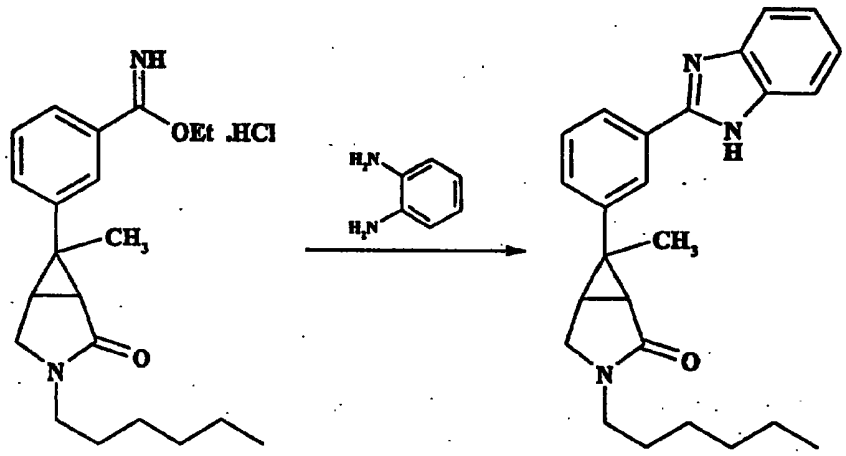
Til omrørt maleinsyreanhydrid (54,4 g, 0,55 mol) i toluen (1,5 l) tilsatte man dråpevis, i løpet av 1 h, 3-fenylpropylamin (79,0 ml, 0,55 mol) i toluen (500 ml) for å gi en blek melkeaktig oppløsning. Etter 2 h ble reaksjonsblandingen filtrert, og det dannede hvite faste stoff ble tørket i 16 h under vakuum ved 40°C. Det faste stoff ble løst opp i eddiksyreanhydrid (2,0 l) under omrøring og oppvarmet i et dampbad. Etter 10 min ble natriumacetat (23 g, 0,27 mol) tilsatt. Etter 4 h ble eddiksyreanhydridet fjernet under vakuum, og det gjenværende sorte faste stoff ble behandlet med umettet saltvann (400 ml) og ekstrahert med etylacetat (3x). Den sammenslåtte organiske fase ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, fulgt av saltvann. Det organiske sjikt ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum til et mørkt fast stoff. Råresiduet ble løst opp i diklormetan og ført gjennom en stor plugg av kiselgel under eluering med diklormetan for å gi et ferskenfarget fast stoff. Dette faste stoff ble deretter omkrystallisert fra diisopropyleter, filtrert og tørket under vakuum ved 40°C for å gi tittelforbindelsen som et beige fast stoff (69,6 g, 59%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 1,95 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 6,65 (s, 2H), 7,1-7,2 (m, 3H), 7,25-7,35 (m, 2H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 216; $C_{13}H_{13}NO_2$+H krever 216

Fremstilling 81

6-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)fenyl]-3-heksyl-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2-on



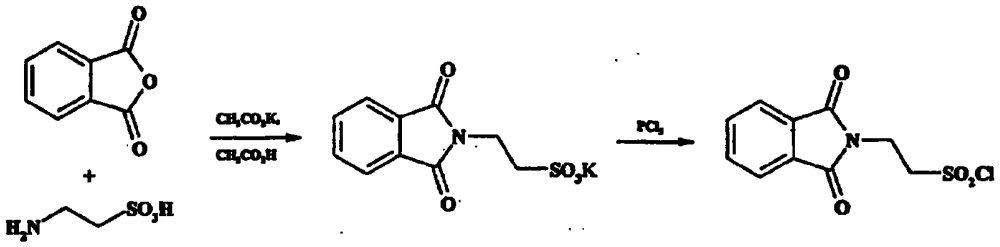
Til etyl-3-(3-heksyl-6-metyl-2-okso-3-azabicyklo[3.1.0]-heks-6-yl)benzenkarboksimidoat (Fremstilling 42, 0,13 g, 0,34 mmol) i metanol (4 ml) ved romtemperatur tilsatte man 1,2-diaminobenzen (37 mg, 0,34 mmol), og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 h og deretter avkjølt og inndampet under vakuum. Residuet ble løst opp i diklormetan (10 ml) og vasket med 10% vandig kaliumkarbonatoppløsning (10 ml). Det vandige sjikt ble deretter gjenekstrahert med diklormetan (2 x 8 ml). Det sammenslåtte organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Råresiduet ble renset ved kromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (1:1 og deretter 1:2) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (61 mg, 47%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,2-1,4 (m, 6H), 1,5 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 7,15 -7,35 (m, 4H), 7,6-7,8 (m, 3H), 8,0 (d, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 388,1 $C_{25}H_{29}N3O+H$ krever 388,2

Fremstilling 82

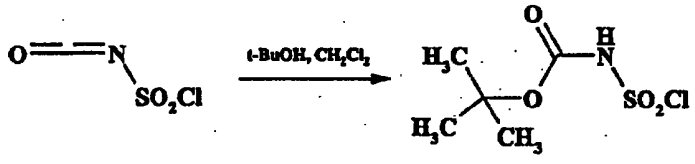
2-(1,3-Diokso-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-1-etansulfonyl-klorid



En suspensjon av taurin (8,0 g, 63,9 mmol) og kaliumacetat (6,7 g, 68,3 mmol) i eddiksyre ble oppvarmet under tilbakeløp i 15 min. Ftalsyreanhydrid (10,1 g, 68,4 mmol) ble tilsatt. og oppløsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og det faste stoff ble avfiltrert, vasket med kald eddiksyre og tørket under vakuum ved 100°C i å gi et hvitt fast stoff. Det faste stoff (14,3 g, 54,7 mmol) ble suspendert i toluen (50 ml), og fosforpentaklorid (8,12 g, 39,0 mmol) ble tilsatt under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 h. Ytterligere fosforpentaklorid (8,12 g, 39,0 mmol) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 h. Den brunaktige oppløsning ble dekantert fra den lille mengde fast stoff som hadde dannets, og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble helt på is:vann (50:50, 100 ml) og filtrert. Det faste stoff ble tørket i 16 h under vakuum ved 45°C i å gi et blekbrunt fast stoff (6,4 g, 34%).

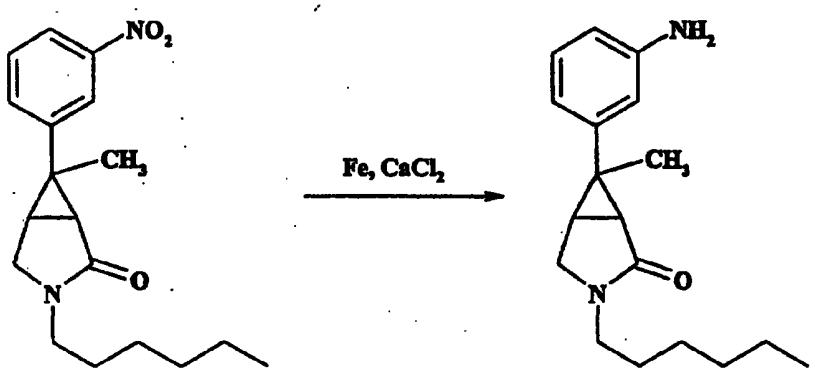
Fremstilling 83

[(tert-Butoksykarbonyl)amino](klor)diokso-λ^6-sulfan



Til en oppløsning av klorsulfonylisocyanat (2,4 g, 17,0 mmol) i tørt diklormetan (10 ml) omrørt under nitrogen ved 0°C, tilsatte man tert-butanol (2,2 g, 34,0 mmol). Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble omrørt i 16 h før løsemidlet ble fjernet under vakuum for å gi et flokete hvitt fast stoff.

Fremstilling 84
6-(3-Aminofenyl)-3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on



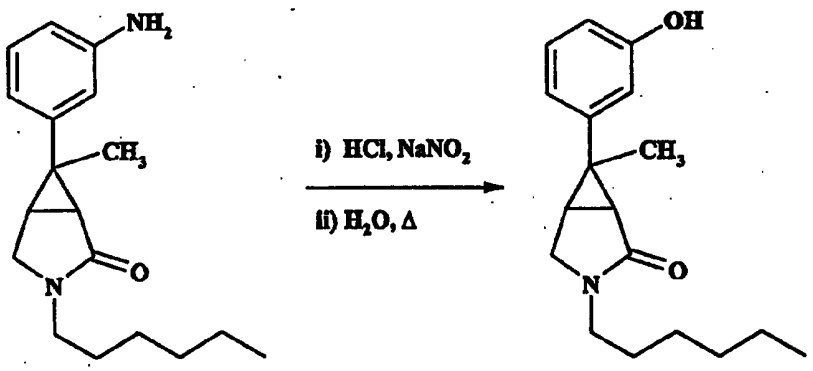
3-Heksyl-6-metyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 11, 6,3 g, 19,9 mmol) ble løst opp i etanol (250 ml), og jernpulver (8,5 g, 0,15 mol), kalsiumklorid (0,95 g, 8,6 mmol) og vann (50 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, kalsiumklorid (0,95 g, 8,6 mmol) lbe tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i ytterligere 16 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert og deretter inndampet under vakuum, residuet ble fordelt mellom diklormetan og vann, og det organiske sjikt ble separert, det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (3×), og de sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum. Tittelforbindelsen ble erholdt som et orange fast stoff (5,72 g, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 2H), 6,5 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 7,05 (t, 1H)

MS (ES): M/Z (MH^+) 287,1 $C_{18}H_{26}N_2O$+H krever 287,2

Fremstilling 85

3-Heksyl-6-(3-hydroksyfenyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on



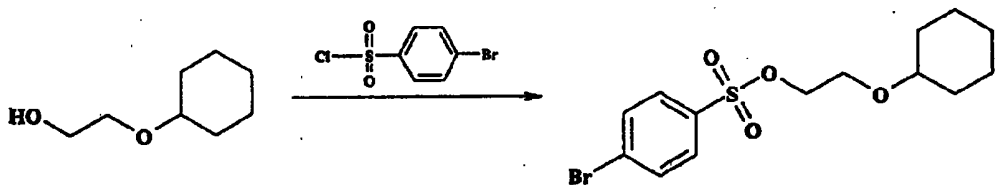
6-(3-Aminofenyl)-3-heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2-on (Fremstilling 84, 1,0 g, 3,5 mmol) ble løst opp i vandig saltsyre (2,5 M, 3,5 ml) og avkjølt til 0°C. Natriumnitritt (0,25 g, 3,6 mmol) oppløst i vann (1 ml)ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og det hele ble omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med fast natriumkarbonat og deretter fortynnet med vann (5 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 60°C i 1 h under hvilket tidsrom det dannedes en mørkebrun olje på toppen av det vandige sjikt. Produktet ble ekstrahert med diklormetan (50 ml), og de organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi en brun olje. Råproduktet ble renset ved kromatografi på kiselgel (20 g) under eluering med etylacetat:heksan (1:1) for å gi tittelforbindelsen (0,34 g, 34%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,85 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 9H), 1,4-1,6 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,4 (m, 1H),

3,1-3,4 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 6,7-6,8 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,15 (t; 1H)
MS (ES): M/Z (MH^+) 288,2; $C_{18}H_{25}NO_2$+H krever 288,2

Fremstilling 86

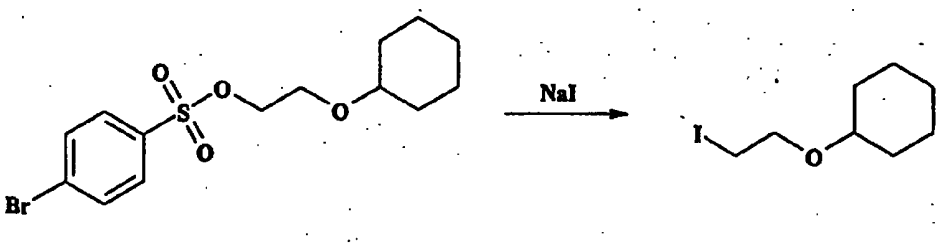
2-Cykloheksyloksyetyl-4-brombenzensulfonat



Til en oppløsning av 2-cykloheksyloksy-1-propanol (4,0 g, 28 mmol) i trietylamin (5,8 ml) og diklormetan (250 ml) tilsatte man 4-brombenzensulfonylklorid (7,87 g, 31 mmol) ved 0°C under nitrogen, og den dannede blanding ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, vann og saltvann (100 ml hver), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi råproduktet. Dette ble renset ved kiselgel (200 g) kolonnekromatografi ved bruk av en gradienteluering av heksan:etylacetat (6:1 til 1:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (8,0 g, 80%).

NMR ($CDCl_3$): 1,1-1,8 (m, 14H), 3,2 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 7,6-7,9 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 362,9; $C_{14}H_{19}{}^{79}BrO_4S$+H krever 363,0

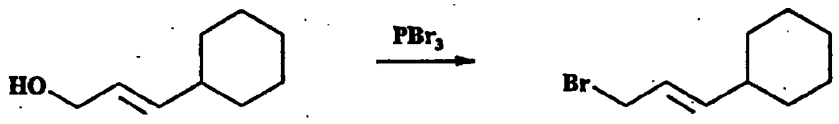
Fremstilling 87
2-Cykloheksyloksy-1-jodetan



Til en oppløsning av 2-cykloheksyloksyetyl-4-brombenzensulfonat (Fremstilling 86, 120 mg, 0,3 mmol) i aceton (5 ml) tilsatte man natriumjodid (90 mg, 0,6 mmol), og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 18 h . En ytterligere ekvivalent natriumjodid ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 18 h, hvoretter reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 80°C i 5 h. Den dannede felning ble filtrert, og filtratet ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (100 ml). Ekstraktet ble vasket med saltvann (100 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (50 mg, 60%).

NMR ($CDCl_3$): 1,1-1,9 (m, 11 H), 3,1 (t, 2H), 3,7 (t, ZH).

Fremstilling 88
1-[(E)-3-Brom-1-propenyl]cykloheksan

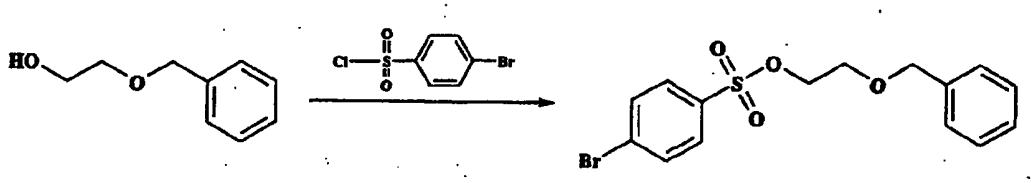


Til en omrørt oppløsning av (E)-3-cykloheksyl-2-propen-1-ol (A.G.M. Barrett *et al.*, Tetrahedron, 1996, 52, 15325) (1,47 g, 10,5 mmol) i dietyleter (20 ml) og pyridin (1 ml) tilsatte man fosfortribromid (1,40 ml, 15 mmol) dråpevis ved romtemperatur under en atmosfære av nitrogen. Etter 16 h ble reaksjonsblandingen ble forsiktig helt på isvann (100

ml) og ekstrahert med dietyleter (100 ml). Ekstraktet ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi råproduktet. Dette ble renset ved kiselgel (20 g) kolonnekromatografi under eluering med heksan:etylacetat (4:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (1,3 g, 61%).

NMR ($CDCl_3$): 0,8-1,4 (m, 6H), 1,6-1,8 (m, 4H), 2,0 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 5,6-5,8 (m, 2H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 203,3; $C_9H_{15}{}^{79}Br$+H krever 203,0

Fremstilling 89
(Benzyloksy)etyl-4-brombenzensulfonat

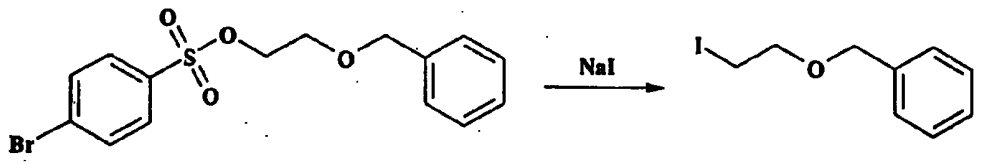


En oppløsning av 4-brombenzensulfonylklorid (5,5 g, 21,7 mmol) oppløst i diklormetan (15 ml) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av 2-benzyloksyetanol (3,0 g, 19,7 mmol) i trietylamin (3 g, 29,6 mmol) ved 0°C under nitrogen. Den dannede blanding ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen tilsatte man vann (3 ml), deretter ble den sammenslåtte blanding helt på vann (100 ml), og produktet ble ekstrahert med diklormetan. Det organiske sjikt ble vasket gjentatte ganger med vann og deretter mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning, før tørking (Na_2SO_4) og inndamping under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (6,9 g, 94%).

NMR ($CDCl_3$): 3,65 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,6 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

Fremstilling 90

1-[(2-Jodetoksy)metyl]benzen

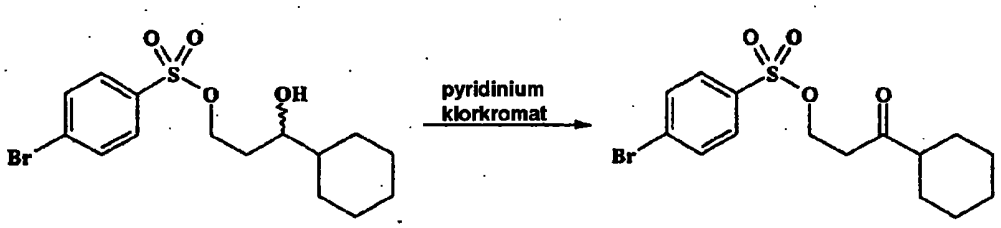


Til en oppløsning av (benzyloksy)etyl-4-brombenzensulfonat (Fremstilling 89, 6,92 g, 19,5 mmol) i aceton (60 ml) tilsatte man natriumjodid (5,84 g, 39,0 mmol), og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 16 h. Den dannede felning ble filtrert, og filtratet ble inndampet under vakuum. Råresiduet ble løst opp i diklormetan og vasket med vandig natriumtiosulfatoppløsning og deretter med vann (2 × 60 ml). Det organiske sjikt ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en blekbrun olje (4,5 g, 88%).

NMR ($CDCl_3$): 3,25 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,6 (s, 2H).

Fremstilling 91

3-Cykloheksyl-3-oksopropyl-4-brombenzensulfonat

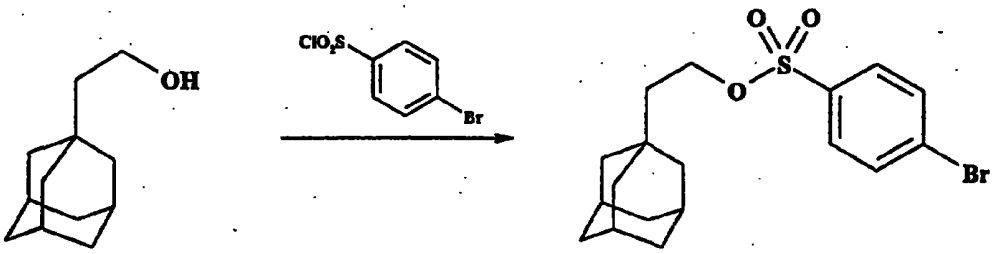


Til en oppløsning av (S)-3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl-4-brombenzensulfonat (J.A. Werner et al, J. Org. Chem., 1996, 61, 587) (40 mg, 0,106 mmol) i diklormetan (3 ml) tilsatte man kiselgel (50 mg) og pyridiniumklorkromat (20 mg, 0,09 mmol), og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 16 h. Reaksjonsblandingen ble underkastet direkte kiselgel (5 g) kolonnekromatografi under eluering

med diklormetan:heksan (4:1) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (38 mg, 96%).

NMR ($CDCl_3$): 1,1-1,9 (m, 10H), 2,3 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 7,7-7,85 (m, 4H).

Fremstilling 92
2-Adamantyletyl-4-brombenzensulfonat

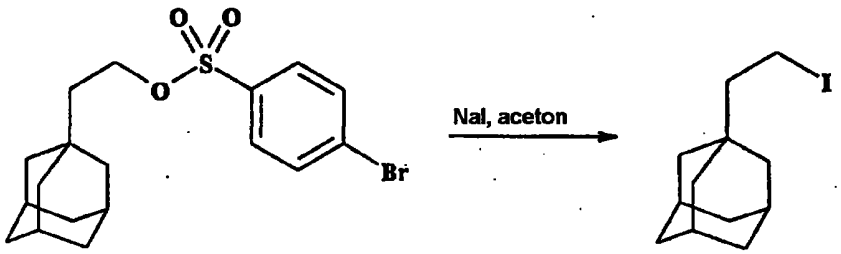


Til en oppløsning av 1-adamantyletanol (5,8 g, 32 mmol) i trietylamin (6,7 ml) og diklormetan (50 ml) tilsatte man 4-brombenzensulfonylklorid (8,9 g, 35 mmol) ved romtemperatur. Oppløsningen ble omrørt i 16 h, fortynnet med vandig saltsyre (2 M, 100 ml) og ekstrahert med diklormetan (100 ml). Ekstraktet ble vasket med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning (100 ml) og saltvann (100 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (11,2 g, 88%).

NMR ($CDCl_3$): 1,4-1,6 (m, 11H), 1,65 (d, 3H), 2,0 (2, 3H), 4,1 (t, 2H), 7,6-7,8 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z [MH^+] 416,3; $C_{18}H_{23}{}^{79}BrO_3S+NH_4$ krever 416,1

Fremstilling 93

1-Adamantyl-2-jodetan

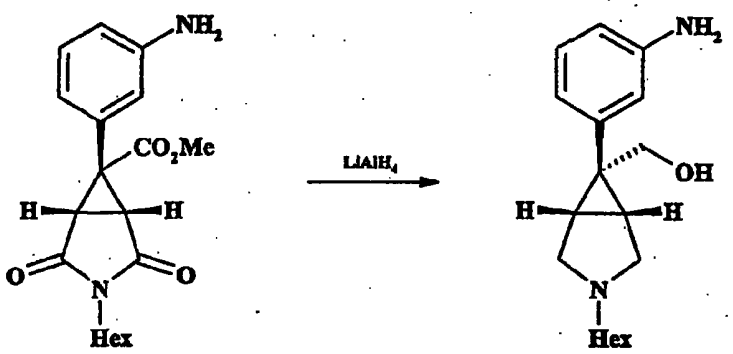


Til en oppløsning av 2-adamantyletyl-4-brombenzensulfonat (Fremstilling 92, 1,0 g, 2,5 mmol) i aceton (25 ml) tilsatte man natriumjodid (0,75 g, 5 mmol), og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 72 h. Den dannede felning ble filtrert, og filtratet ble fortynnet med vann (100 ml) og ekstrahert med diklormetan (100 ml). Ekstraktet ble vasket med saltvann (100 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (0,54 g, 75%).

NMR ($CDCl_3$): 1,4-1,8 (m, 15H), 1,95 (t, 2H), 3,1 (t, 2H).

Fremstilling 94

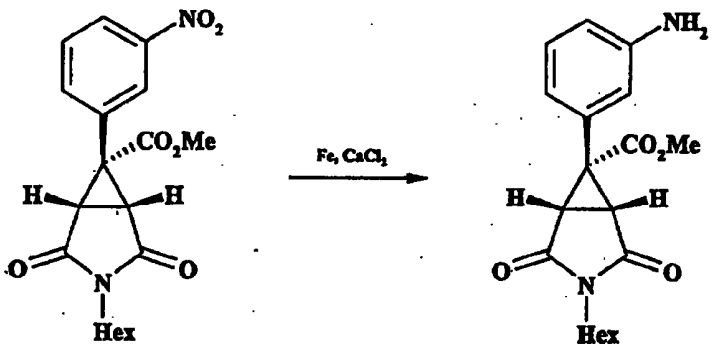
Exo-[6-(3-Aminofenyl)-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metanol



Til en oppløsning av metyl-6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karboksylat (Fremstilling 95, 25 mg, 0,0726 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) ved -10°C under nitrogen tilsatte man litiumaluminiumhydrid (1 M oppløsning i tetrahydrofuran, 218 µl, 0,218 mmol) dråpevis i løpet av 10 min. Reaksjonsblandingen ble fikk oppvarmes til romtemperatur og ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 18 h. Den avkjølte reaksjonsblanding ble helt i saltsyre (2 M, 5 ml) deretter gjort basisk med vandig natriumhydroksid (2 M, 10 ml). Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 25 ml), og det organiske sjikt vasket med saltvann (25 ml), slått sammen deretter tørket ($MgSO_4$). De organiske ekstrakter ble inndampet under vakuum og deretter kromatografert på Merck 230-400 kiselgel (7 g) under eluering med etylacetat:2 M ammoniakk i etanol (197:3) for å gi det ønskede produkt som en fargeløs olje (15 mg, 71%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,85 (br s, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60 (br d, 2H), 3,40 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H)
MS (Termospray): M/Z (MH^+) 289,1; $C_{18}H_{28}N_2O$+H krever 289,4

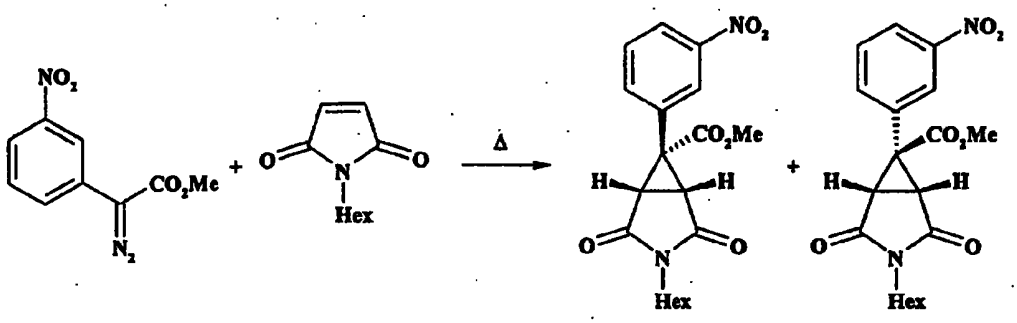
Fremstilling 95
Ekso-metyl-6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karboksylat



Til en oppløsning av metyl-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karboksylat (Fremstilling 96, 50 mg, 0,134 mmol) i etanol (4,3 ml) og vann (0,8 ml) tilsatte man jernpulver (68 mg, 1,21 mmol) og deretter kalsiumklorid (8 mg, 0,067 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 h, avkjølt og deretter filtrert gjennom celitt under vasking med etylacetat (50 ml). Filtratet ble inndampet og kromatografert på Merck 230-400 kiselgel (10 g) under eluering med etylacetat:heksan (40:60) for å gi det ønskede produkt som et blekgult halvfast stoff (26 mg, 56%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 6,65 (br d, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H)
MS (Termospray): M/Z (MH^+) 345,1; $C_{19}H_{24}N_2O_4$+H krever 345,4

Fremstilling 96
Ekso- og endo-metyl-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karboksylat



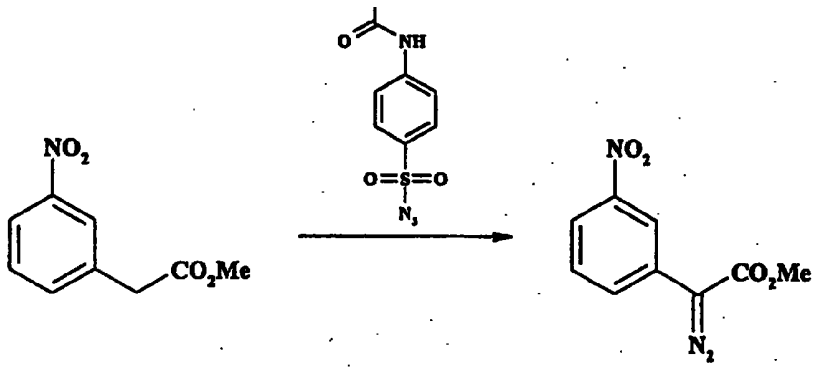
Til en omrørt oppløsning av 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 123 mg, 0,678 mmol) i 1,4-dioksan (2 ml) under nitrogen tilsatte man metyl-2-diazo-2-(3-nitrofenyl)-acetat (Fremstilling 97, 100 mg, 0,452 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 48 h. Den avkjølte blanding ble inndampet under vakuum, og residuet kromatografert på Merck 230-400 kiselgel (20 g) under elue-

ring med etylacetat:heksan (15:85 og deretter 30:70) for å gi en blanding av to isomere cyklopropaner (140 mg). Disse ble separert ved preparativ HPLC (Betingelser 2), hvilket gav, i elueringsrekkefølge, endo-isomeren som et hvitt fast stoff (30 mg, 12%), noen blandede fraksjoner (40 mg, 16%), fulgt av ekso-isomeren som et hvitt fast stoff (60 mg, 24%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base-endo-isomer): 0,50 (tt, 2H), 0,80 (t, 3H), 0,85-1,15 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,20 (br s, 2H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 375; $C_{19}H_{22}N_2O_6$+H krever 375

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base-exo-isomer): 0,90 (m, 3H), 1,25 -1,35 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,20 (br d, 1H), 8,30 (br s, 1H)
MS (Elektrospray): M/Z (MH^+) 375; $C_{19}H_{22}N_2O_6$+H krever 375

Fremstilling 97
Metyl-2-diazo-2-(3-nitrofenyl)acetat
UK-388510



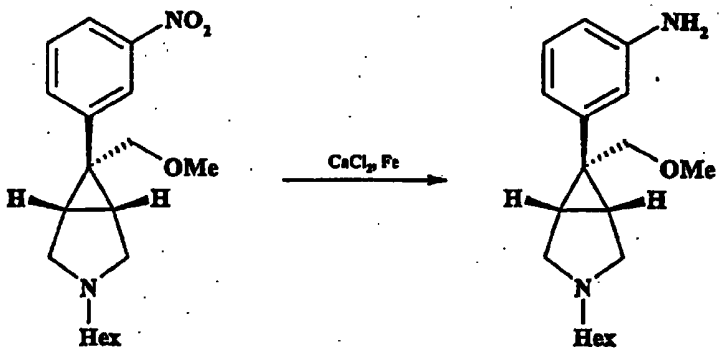
Til en oppløsning av metyl-2-(3-nitrofenyl)acetat (C. Abell *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 1997; 3,13 g, 16,0 mmol) og 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (7,18 ml, 7,31 g, 48,0 mmol) i vannfritt acetonitril (35 ml), til-

satte man en oppløsning av 4-acetaamidobenzensulfonylazid (4,81 g, 20,0 mmol) i vannfritt acetonitril (5 ml) i én porsjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 48 h ved romtemperatur under nitrogen før den ble helt i vann (300 ml). Den dannede felning ble samlet ved filtrering og vasket med vann (50 ml) og kald metanol (50 ml) for å gi det ønskede produkt som et orangegult fast stoff (2,60 g, 74%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 3,90 (s, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,85 (br d, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,40 (br s, 1H)

Fremstilling 98

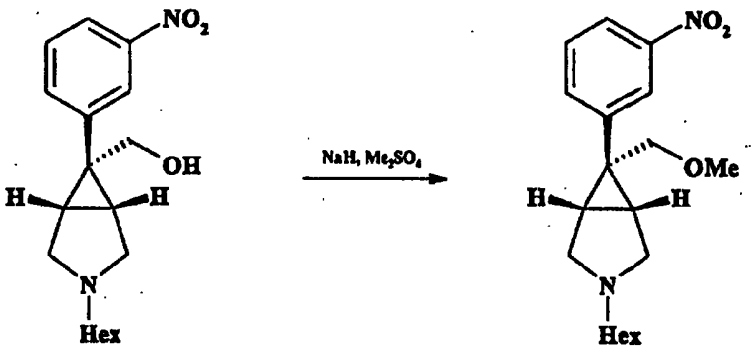
Ekso-3-[3-heksyl-6-(metoksymetyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]anilin



Til en oppløsning av [3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metylmetyleter (Fremstilling 99, 16 mg, 0,048 mmol) i etanol (1,5 ml) og vann (0,3 ml) tilsatte man jernpulver (25 mg, 0,435 mmol) og deretter kalsiumklorid (3 mg, 0,24 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer, avkjølt og deretter filtrert gjennom celitt under vasking med etylacetat. Filtratet ble inndampet under vakuum og kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (7 g) under eluering med etylacetat:heksan:2 M ammoniakk i heksan (50:49:1 og deretter 99:0:1) for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (11 mg, 76%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,50 (m, 8H), 1,85 (br s, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,70 (br d, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,50 (br d, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H)
MS (Termospray): M/Z (MH^+) 303; $C_{19}H_{30}N_2O$+H krever 303

Fremstilling 99
Ekso-[3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metylmetyleter

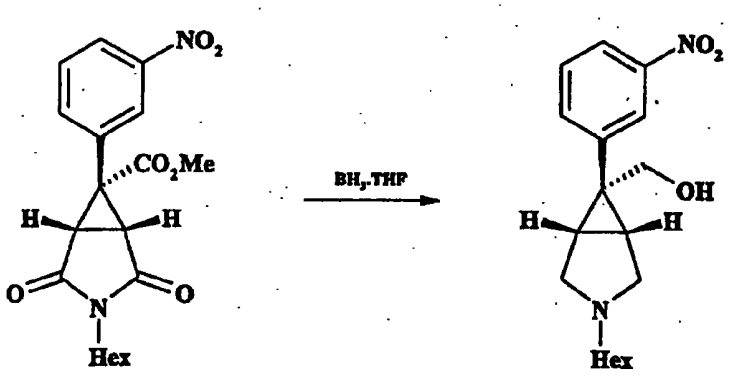


Til natriumhydrid (60% oljedispersjon vasket med vannfritt pentan, 13 mg, 0,320 mmol) under nitrogen tilsatte man en oppløsning av [3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]metanol (Fremstilling 100, 51 mg, 0,160 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) dråpevis i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur, avkjølt i et isvannbad, og dimetylsulfat (18 g,1, 24 mg, 0,192 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk langsomt varmes opp til romtemperatur og ble deretter omrørt ved romtemperatur i 16 h før den ble inaktivert ved en dråpevis tilsetning av vann (5 ml). Reaksjonsblandingen ble fordelt mellom etylacetat (25 ml) og natriumkarbonat (25 ml). De separerte vandige sjikt ble ekstrahert med etylacetat (25 ml), og de organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (25 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum. Residuet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel under eluering med etylacetat:heksan:2 M ammoniakk i etanol

(20:79:1 og deretter 40:49:1) for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (16 mg, 30%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,25-1,45 (m, 8H), 1,90 (br s, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,70 (br d, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,30 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (br d, 1H), 8,15 (br s, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 333; $C_{19}H_{28}N_2O_3$+H krever 333

Fremstilling 100
Ekso-[3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metanol



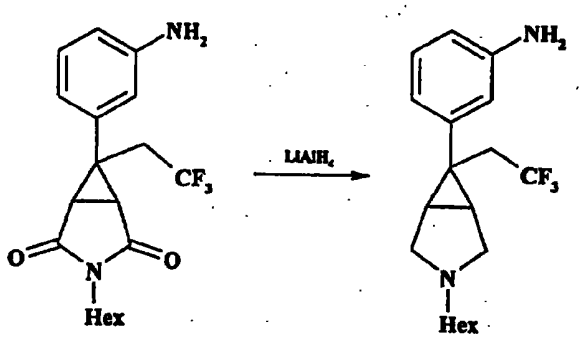
Til en oppløsning av metyl-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karboksylat (Fremstilling 96, 200 mg, 0,534 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (1 ml) avkjølt i et isvannbad under nitrogen tilsatte man boran (1 M oppløsning i tetrahydrofuran, 2,14 ml, 2,14 mmol) dråpevis i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen fikk varmes opp til romtemperatur og ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 1 h. Blandingen ble inaktivert ved forsiktig tilsetning av metanol og ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og løsemidlet ble fjernet under vakuum. Mer metanol ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Løsemidlet ble igjen fjernet under vakuum, og denne fremgangsmåte ble gjentatt to ganger til. Residuet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (25 g) under

eluering med etylacetat:heksan:2 M ammoniakk i etanol (40:59:1) for å gi det ønskede produkt som et blekgult fast stoff (113 mg, 66%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (br s, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,65 (br d, 2H), 3,45 (d, 2H), 4,20 (s, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (br d, 1H), 8,15 (br s, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 319; $C_{18}H_{26}N_2O_3$+H krever 319

Fremstilling 101

3-83-Heksyl-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-ylanilin

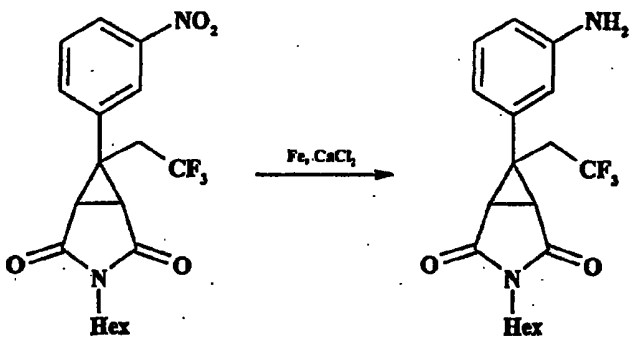


3-Heksyl-6-(3-aminofenyl)-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 102, 170 mg, 0,46 mmol) ble løst opp i vannfritt tetrahydrofuran (5 ml) i en tørr, nitrogenspylt kolbe utstyrt med et termometer og en tilbakeløpskondensator. Den blekorange oppløsning ble avkjølt til -12°C i et is/metanol-bad, og litiumaluminiumhydrid (1 M oppløsning i tetrahydrofuran, 0,9 ml, 0,9 mmol) ble tilsatt dråpevis mens man holdt den indre temperatur under -10°C. Når tilsetningen var fullført, fikk den rød-orange blanding varmes opp til romtemperatur før den ble oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 h. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og resten av litiumaluminiumhydridet ble inaktivert ved forsiktig tilsetning av vandig saltsyre (2 M) inntil hydrogendannelsen hadde opphørt. Blandingen ble deretter nøytralisert med mettet natriumhydrogenkarbonat-

oppløsning og ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (10 ml), tørket ($MgSO_4$) og filtrert, og løsemidlene fjernet under vakuum for å gi produktet som en blekbrun gummi (145 mg, 93%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,80-0,95 (m, 3H), 1,20-1,45 (m, 8H), 1,45-1,60 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,60 (d, 2H), 3,10 (q, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,60 (br, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,05 (t, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 341,4; $C_{19}H_{27}F_3N_2$+H krever 341,4

Fremstilling 102
3-Heksyl-6-(3-aminofenyl)-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion



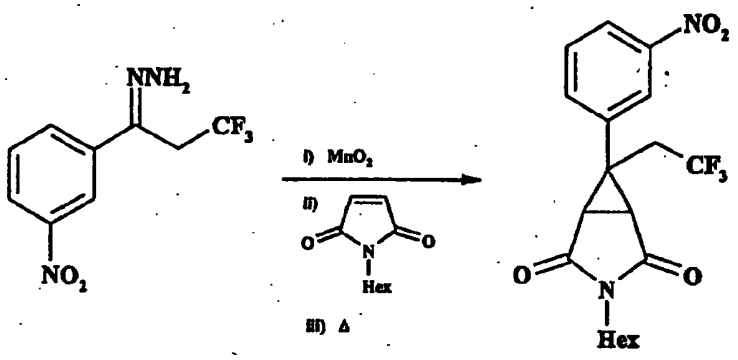
3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 103, 178 mg, 0,45 mmol) ble løst opp i etanol (15 ml). Jernpulver (225 mg, 4,0 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur, fulgt av kalsiumklorid (50 mg, 0,45 mmol) oppløst i vann (2 ml). Den kraftig omrørte blanding ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 h og deretter avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom en pute av kiselgel. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og filtratet ble løst opp i diklormetan og filtrert gjennom en "Whatman anotop 10 plus"-patron. Den organiske blanding ble inndampet under vakuum for å gi produktet som en brun gummi (170 mg, 100%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,80-0,95 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,45-1,60 (m, 2H), 2,55 (q, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,75 (bred s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,10 (t, 1H)

MS (termospray): M/Z (MNH_4^+) 386,5; $C_{19}H_{23}F_3N_2O_2+NH_4$ krever 386,4

Fremstilling 103

3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-6-(2,2,2-trifluoretyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion



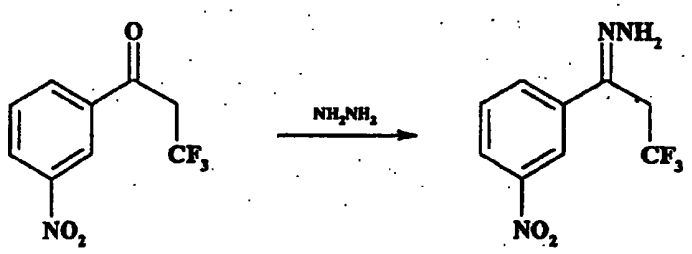
3,3,3-Trifluor-1-(3-nitrofenyl)-1-propanonhydrazon (Fremstilling 1,04, 150 mg, 0,6 mmol) ble løst opp i dioksan (10 ml), og mangandioksid (600 mg, 7,1 mmol) ble tilsatt i én porsjon ved romtemperatur. Etter omrøring i 30 min ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom en pute av "Arbocel" direkte inn i en kolbe som inneholdt en omrørt oppløsning av 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 44 mg, 0,2 mmol) i dioksan (10 ml). Filterputen ble vasket ytterligere med dioksan (40 ml) og ble også tilsatt til reaksjonsblandingen. Den dannede ravgule oppløsning ble omrørt i 16 h ved romtemperatur. Den fargeløse blanding ble deretter oppvarmet under tilbakeløp i 1 h før avkjøling til romtemperatur og inndamping under vakuum. Residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel (10 g) under eluering med heksan:eter (2:1) for å gi produktet som et hvitt fast stoff (178 mg, 74%).

NMR (utvalgt data): 0,85-0,95 (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,50-1,65 (m, 2H), 2,60 (q, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,40-3,55 (t, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (s, 1H)

MS (APCI): M/Z ($M-H^+$) 397,0: $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4$-H krever 397,4

Fremstilling 104

3,3,3-Trifluor-1-(3-nitrofenyl)-1-propanonhydrazon



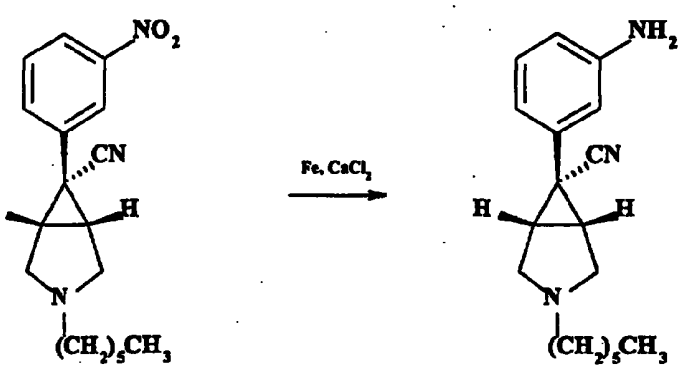
3,3,3-Trifluor-1-(3-nitrofenyl)-1-propanon (Sov. Prog. Chem. (engelsk oversettelse), 1966, 32, 745, 1,8 g, 7,72 mmol) ble løst opp i tetrahydrofuran (10 ml), og hydrazin-monohydrat (0,56 ml, 11,58 mmol) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h ved romtemperatur deretter oppvarmet under tilbakeløp i 40 min. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og residuet ble behandlet med vann (10 ml) og ekstrahert med diklor-metan (4 × 10 ml). De organiske ekstrakter ble inndampet under vakuum, og residuet ble renset ved kromatografi på kiselgel (100 g) under eluering med diklormetan:heksan (1:1 og deretter 2:1). Produktet ble erholdt som en ravgul gummi (159 mg, 8%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 3,55 (q, 2H), 5,95 (br s, 2H), 7,55 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)

MS (elektrospray): M/Z ($M-H^+$) 246,1 $C_9H_8F_3N_3O_2$-H krever 246,2

Fremstilling 105

Ekso-6-(3-aminofenyl)-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karbonitril



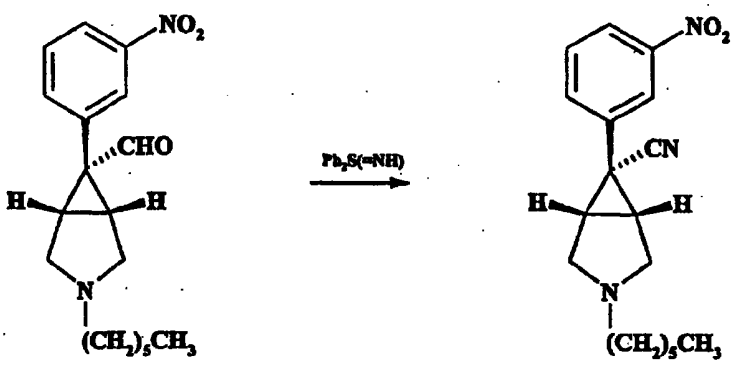
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-aza-bicyklo[3.1.0]heksan-6-karbonitril (Fremstilling 106, 3 mg, 0,0096 mmol) i etanol (1 ml) og vann (0,2 ml) tilsatte man jernpulver (6 mg, 0,096 mmol) deretter kalsiumklorid (0,6 mg, 0,0048 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 h, avkjølt og deretter filtrert gjennom celitt under vasking med etylacetat (50 ml). Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (1,7 mg, 63%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,25-1,35 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 6,50-6,60 (m, 2H), 6,70 (br s, 1H), 7,10 (dd, 1H)

MS (termospray): M/Z (M^+) 283,2; $C_{18}H_{25}N_3$ krever 283,2

Fremstilling 106

Ekso-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karbonitril



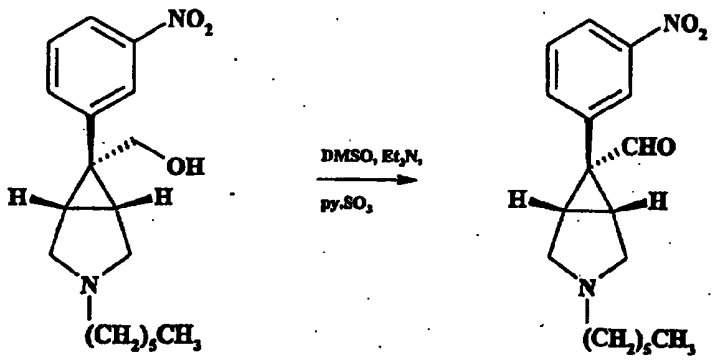
En oppløsning av 3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-6-karbaldehyd (Fremstilling 107, 9 mg, 0,028 mmol) og difenylsulfiliminmonohydrat (12,5 mg, 0,057 mmol) i vannfritt benzen (1 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp under nitrogen i 24 timer. Løsemidlet ble fjernet under vakuum, og residuet ble kromatografert på Merck 230-400 mesh kiselgel (5 g) under eluering med etylacetat:heksan (30:70 og deretter 50:50) for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (3 mg, 34%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,45 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (br s, 1H), 8,15 (br d, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 314,2; $C_{18}H_{23}N_3O_2$+H krever 314,2

Fremstilling 107

Ekso-3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karbaldehyd

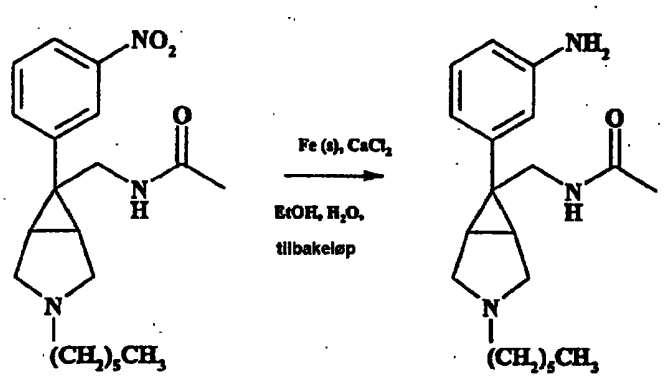


Til en oppløsning av [3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metanol (Fremstilling 100, 50 mg, 0,157 mmol) i vannfritt dimetylsulfoksid (1 ml) tilsatte man vannfritt trietylamin (131 Ed, 0,941 mmol) fulgt av en oppløsning av svoveltrioksidpyridinkompleks (75 mg, 0,471 mmol) i vannfritt dimetylsulfoksid (0,7 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 40 h under nitrogen før den ble helt i diklormetan (25 ml) og gjort basisk med vandig mettet natriumbikarbonatoppløsning (20 ml). De separerte vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (20 ml), og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og deretter inndampet under vakuum for å gi det ønskede produkt som en blekgul olje (9 mg, 18%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for den frie base): 0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 2,05 (br s, 2H), 2,55-2,60 (m, 4H), 3,15 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,05 (br d, 1H), 8,15 (br s, 1H), 9,40 (s, 1H)

Fremstilling 108

N-{[6-(3-Aminofenyl)-3-heksyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metyl}acetamid



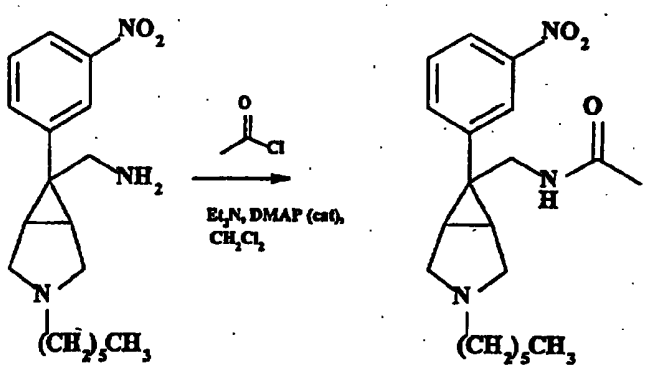
Til en oppløsning av N-{3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]metyl}acetamid (Fremstilling 109, 84 mg, 0,234 mmol) i etanol (4 ml) og vann (1 ml) tilsatte man jernpulver (120 mg, 2,15 mmol) og kalsiumklorid (16 mg, 0,14 mmol). Blandingen ble omrørt og oppvarmet under tilbakeløp i 1 1/2 h før den fikk avkjøles og ble filtrert gjennom celitt under vasking med varm etanol. Filtratet ble inndampet under vakuum for å gi et brunt residuum, som ble fordelt mellom diklormetan (5 ml) og vann (5 ml), og etterlot noe uløselige materiale ved grenseflaten. Fasene ble separert, og det vandige sjikt ble gjenekstrahert med diklormetan (2 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en gyllen olje (68 mg, 77%).

NMR ($CDCl_3$): 0,90 (m, 3H), 1,23-1,40 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 5,45 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 6,55-6,65 (m, 2H), 7,05 (t, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 330,3; $C_{20}H_{31}N_3O$+H krever 330,3

Fremstilling 109

N-{3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-metyl}acetamid



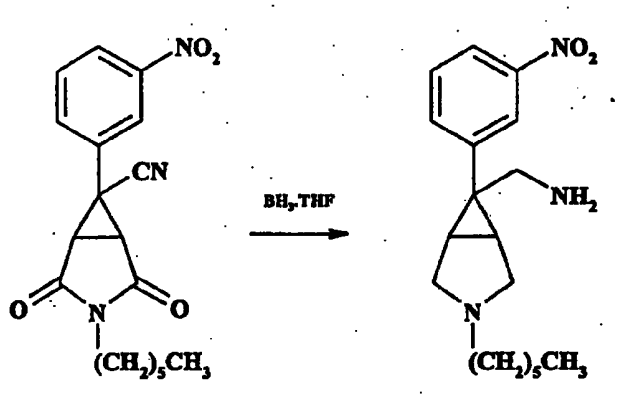
En oppløsning av [3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]metylamin (Fremstilling 110, 80 mg, 0,234 mmol) og trietylamin (0,16 ml, 0,35 mmol) i vannfritt diklormetan (2 ml) ble omrørt under nitrogen og behandlet med acetylklorid (0,025 ml, 0,35 mmol) fulgt av 4-dimetyl-aminopyridin (noen få krystaller). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 18 h ved romtemperatur og deretter inndampet under vakuum for å gi et gult fast stoff (205 mg). Det faste råstoff ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (10 g) under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1 og deretter 50:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et gult fast stoff (84 mg, 100%).

NMR ($CDCl_3$): 0,90 (m, 3H), 1,22-1,35 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 5H), 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 360,2; $C_{20}H_{29}N_3O_3$+H krever 360,2

Fremstilling 110

[3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]-metylamin



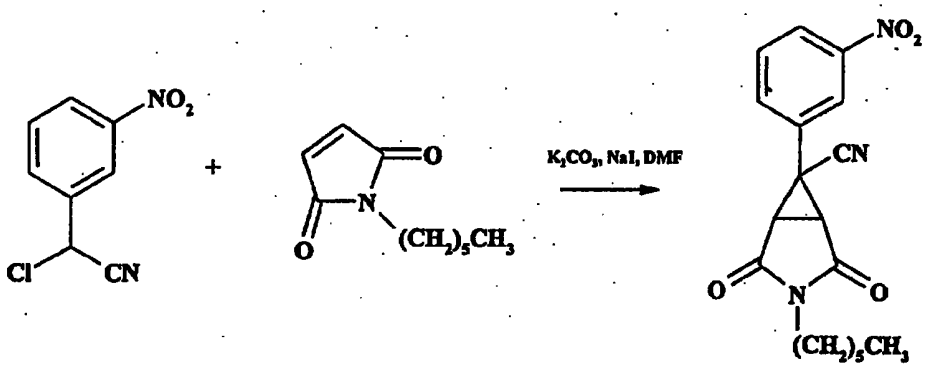
Til en oppløsning av 3-heksyl-6-(3-nitrofenyl)-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-6-karbonitril (Fremstilling 111, 250 mg, 0,732 mmol) i vannfritt tetrahydrofuran (3 ml) omrørt under nitrogen tilsatte man dråpevis borantetrahydrofurankompleks (1,0 M i tetrahydrofuran, 2,9 ml, 2,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpstemperaturen i 2 h før avkjøling og inaktivering med tørr metanol (2 ml). Oppløsningen i metanol ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 h før den ble inndampet under vakuum. Residuet ble igjen oppløst i metanol (ca 5 ml) og oppvarmet til tilbakeløpstemperaturen i 3 timer, fulgt av inndamping til tørrhet under vakuum. Denne fremgangsmåte ble gjentatt på nytt, og en omfattende tørking gav en brun olje (270 mg), som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (13 g) under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (150:8:1). Dette gav tittelforbindelsen som en orange olje (124 mg, 53%).

NMR ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 1,20-1,35 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,17 (s, 1H)

MS (termospray): M/Z (MH^+) 318,2; $C_{20}H_{29}N_3O_3$+H krever 318,2

Fremstilling 111

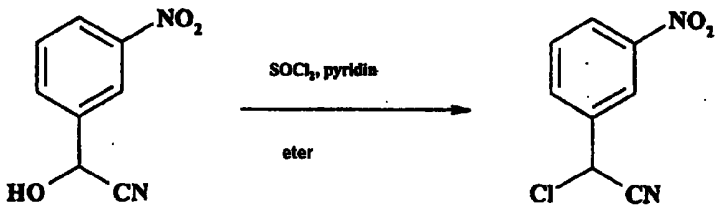
3-Heksyl-6-(3-nitrofenyl)-2,4-diokso-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-6-karbonitril



En oppløsning av 2-klor-2-(3-nitrofenyl)acetonitril (Fremstilling 112, 103 mg, 0,524 mmol) og 1-heksyl-1H-pyrrol-2,5-dion (Fremstilling 56, 79 mg, 0,436 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) ble dråpevis i løpet av 30 min tilsatt til en omrørt oppslemming av kaliumkarbonat (120 mg, 0,868 mmol) og natriumjodid (33 mg, 0,22 mmol) i N,N-dimetylformamid (4 ml) og vann (0,1 ml) ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved 0°C og fikk deretter oppvarmes til romtemperatur. Etter omrøring ved romtemperatur i 2 h ble blandingen fortynnet med vann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). De sammenslåtte organiske faser ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi a residuum, som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (5:1 og deretter 3:1). Dette gav tittelforbindelsen som brune nåler (47 mg, 32%).

NMR ($CDCl_3$):0,90 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 6H), 1,63 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,30 (d, 1H).

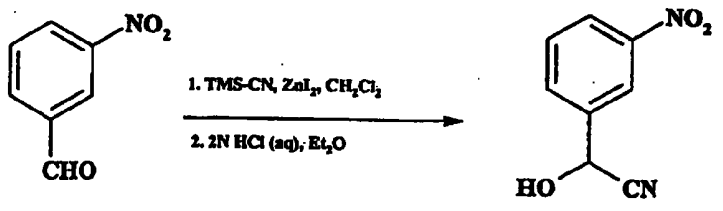
Fremstilling 112
2-Klor-2-(3-nitrofenyl)acetonitril



En oppløsning av 2-hydroksy-2-(3-nitrofenyl)acetonitril (Fremstilling 113, 1,0 g, 5,62 mmol) i dietyleter (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur og behandlet med pyridin (0,1 ml, 1,24 mmol), fulgt av tionylklorid (0,82 ml, 11,2 mmol) dråpevis i løpet av 5 minutter. Blandingen ble forsiktig oppvarmet under tilbakeløp, og etter 30 min ble løsemidlet fjernet by inndamping for å gi et blekgult fast stoff. Dette ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (3:1 og deretter 2:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (980 mg, 89%).

NMR ($CDCl_3$): 5,68 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,42 (s, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (M^+) 195,6; $C_8H_5ClN_2O_2$ krever 196,0

Preuaration 113
2-Hydroksy-2-(3-nitrofenyl)acetonitril

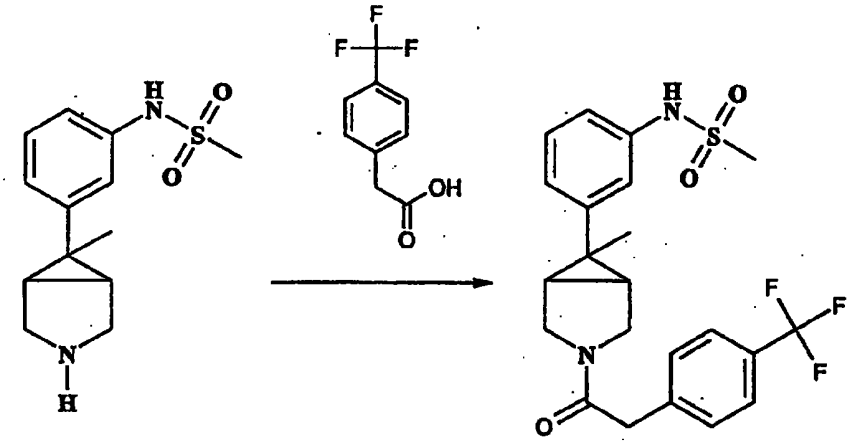


Til en omrørt oppløsning av 3-nitrobenzaldehyd (5,0 g, 33,1 mmol) i diklormetan (30 ml) ved 0°C tilsatte man trimetylsilylcyanid (4,63 ml, 34,7 mmol). Etter omrøring i 6 h ved

romtemperatur, ble sinkjodid (210 mg, 0,66 mmol) tilsatt, hvilket gjorde at reaksjonsblandingen varmet seg opp under mildt tilbakeløp. Etter 30 min ble reaksjonsblandingen behandlet med saltsyre (2 M, 100 ml) og dietyleter (150 ml) og omrørt kraftig i 16 h. Fasene ble separert, og den vandige fase ble ytterligere ekstrahert med dietyleter (3 × 100 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi et residuum, som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel under eluering med heksan:etylacetat (3:1 og deretter 1:1). Dette gav tittelforbindelsen som en klar olje (5,0 g, 85%).

NMR ($CDCl_3$): 3,42 (br s, 1H), 5,70 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,42 (s, 1H)
MS (elektrospray): M/Z ($M-H^+$) 177,0; $C_8H_6N_2O_3$-H krever 177,0

Fremstilling 114
N-[3-(6-Metyl-3-{2-[4-(trifluormetyl)fenyl]acetyl}-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid

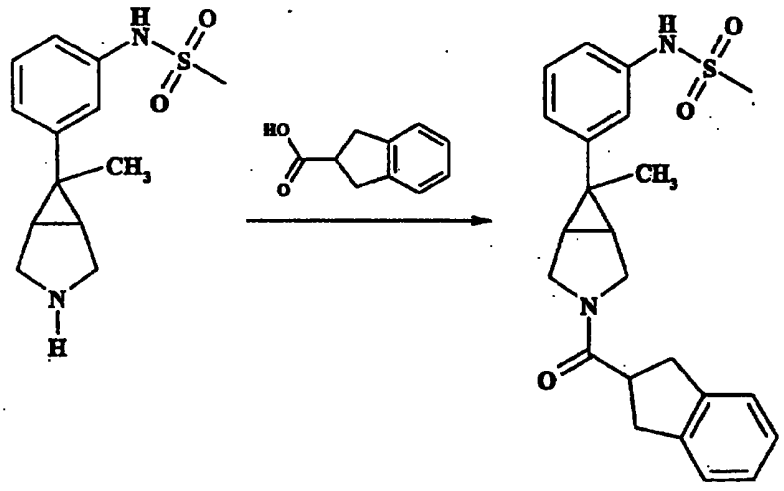


Til en oppløsning av 4-(trifluormetyl)fenyleddiksyre (63 mg, 0,31 mmol) i N,N-dimetylformamid (6,5 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (50 mg, 0,33 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (85 mg, 0,44 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-

metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 100 mg, 0,33 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (28 mg, 0,34 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (5 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (200:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en glassaktig olje (70 mg, 47%).

NMR ($CDCl_3$): 1,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,55-3,90 (m, 6H), 6,45 (br.s, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (d, 2H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 452,8; $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$+H krever 453,1

Fremstilling 115
N-{3-[3-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



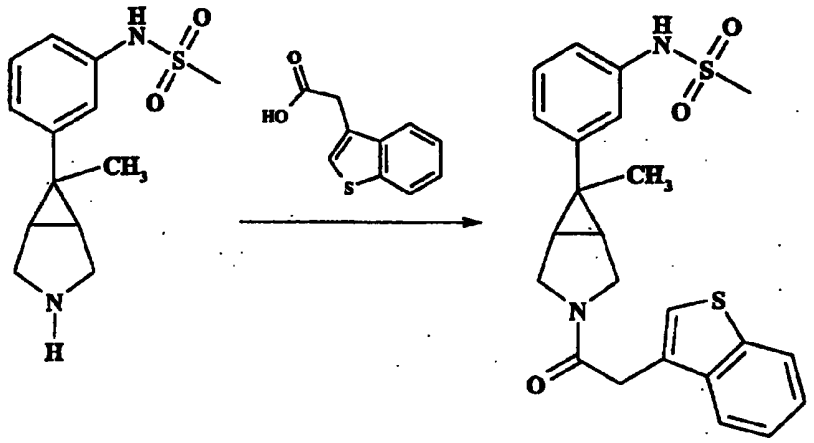
Til en oppløsning av 2-indankarboksylsyre (E.D. Bergmann og E. Hoffmann, J. Org. Chem., 1961, 26, 3555, 100 mg, 0,62

mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (117 mg, 43%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,30 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,05-3,45 (m, 5H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 6,50 (br., 1H), 7,00-7,35 (m, 8H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 411,2; $C_{23}H_{26}N_2O_3S$+H krever 411,2

Fremstilling 116

N-(3-{3-[2-(1-Benzotiofen-3-yl)acetyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

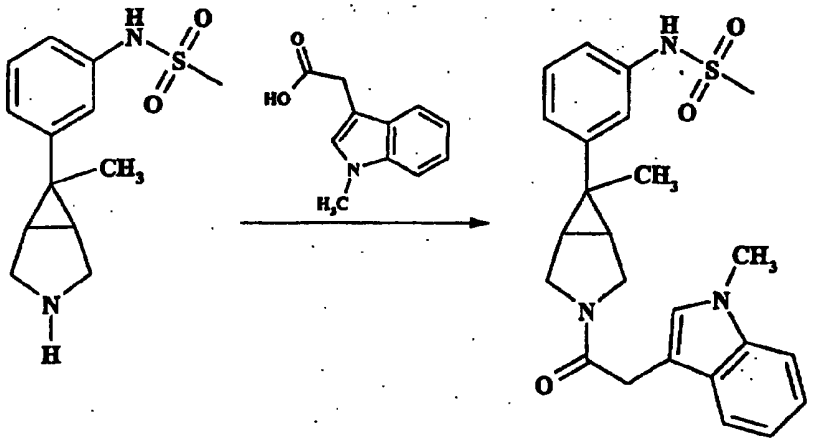


Til en oppløsning av 2-(1-benzotiofen-3-yl)eddiksyre (118 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (99 mg, 34%).

NMR ($CDCl_3$): 1,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,60 (d, 1H), 3,75-3,90 (m, 5H), 6,5 (br., 1H), 7,00-7,10 (m,

3H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,85 (m, 2H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 441,1; $C_{23}H_{24}N_2O_3S_2$+H krever 441,1

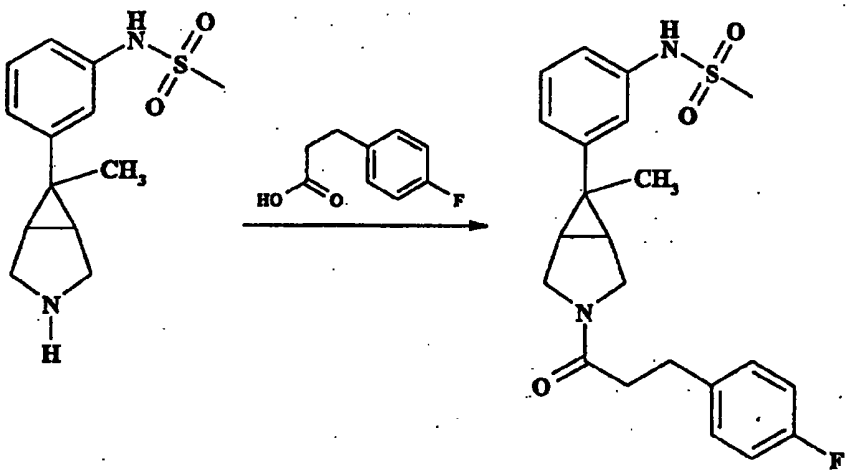
Fremstilling 117
N-(3-{6-Metyl-3-[2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)acetyl]-3-aza-
bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av 2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)eddiksyre (117 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 rnl) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrokloridhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (58 mg, 20%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,15 (s, 3H), 1,90 (br.s, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,60-3,90 (m, 9H), 6,55 (br., 1H), 7,00-7,35 (m, 8H), 7,60 (d, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 438,2; $C_{24}H_{27}N_3O_3S$+H krever 438,2

Fremstilling 118
N-(3-{3-[3-(4-Fluorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

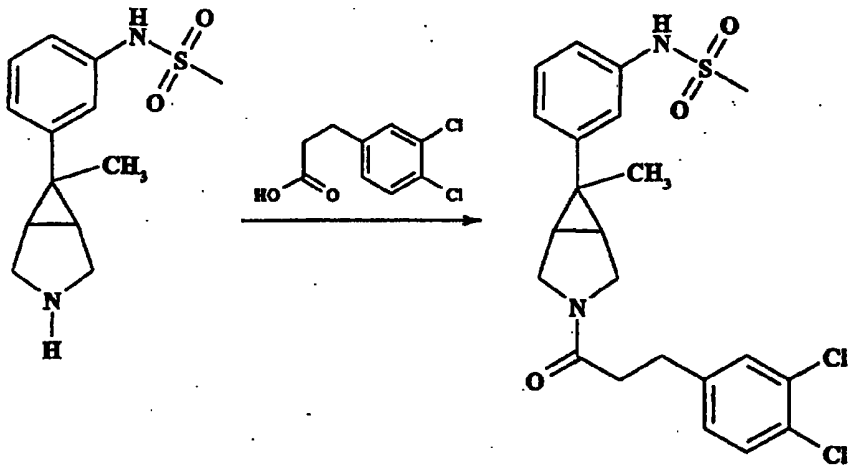


Til en oppløsning av 3-(4-fluorfenyl)propansyre (104 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrokloridhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel

(10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (100 mg, 36%).

NMR ($CDCl_3$): 1,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,60-3,80 (m, 3H), 6,55 (br., 1H), 6,90-7,30 (m, 8H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 417,3; $C_{22}H_{25}FN_2O_3S+H$ krever 417,2

Fremstilling 119
N-(3-{3-[3-(3,4-Diklorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

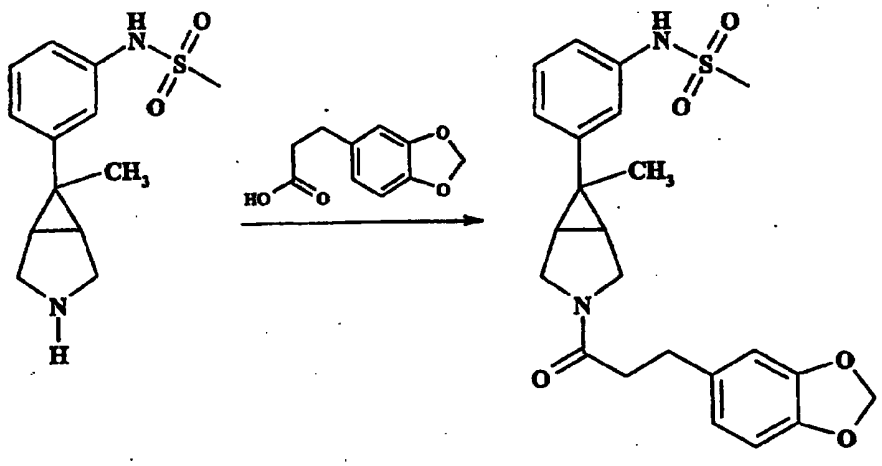


Til en oppløsning av 3-(3,4-diklorfenyl)propansyre (35 mg, 0,16 mmol) i N,N-dimetylformamid (4 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (26 mg, 0,17 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (44 mg, 0,23 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 52 mg, 0,17 mmol) og trietylamin (33 mg, 0,33 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrak-

ter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (38 mg, 51%).

NMR ($CDCl_3$): 1,20 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 6,50 (br., 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,20-7,40 (m, 3H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 466,8; $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3S+H$ krever 467,1

Fremstilling 120
N-(3-{3-[3-(1,3-Benzodioksol-5-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

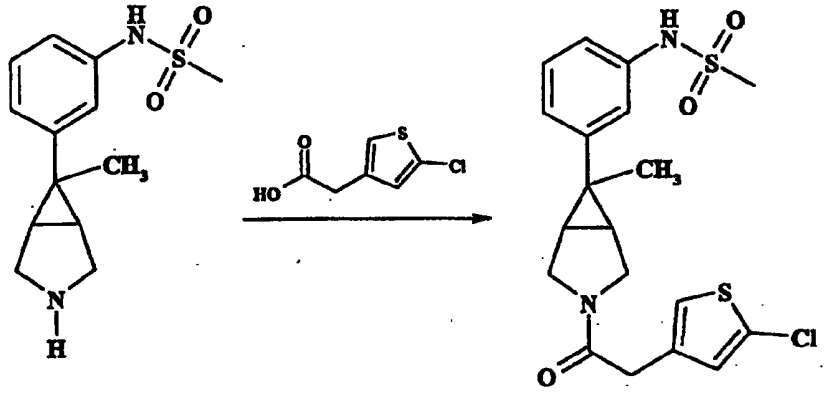


Til en oppløsning av 3-(1,3-benzodioksol-5-yl)propansyre (120 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 10,66 mmol) og trietylamin (133

mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (107 mg, 38%).

NMR ($CDCl_3$): 1,20 (s, 3H), 1,95 (br., 2H), 2,55 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,55 (br., 1H), 6,65-6,75 (m, 3H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 443,2; $C_{23}H_{26}N_2O_5S$+H krever 443,2

Fremstilling 121
N-(3-{3-[2-(5-Klor-3-tienyl)acetyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



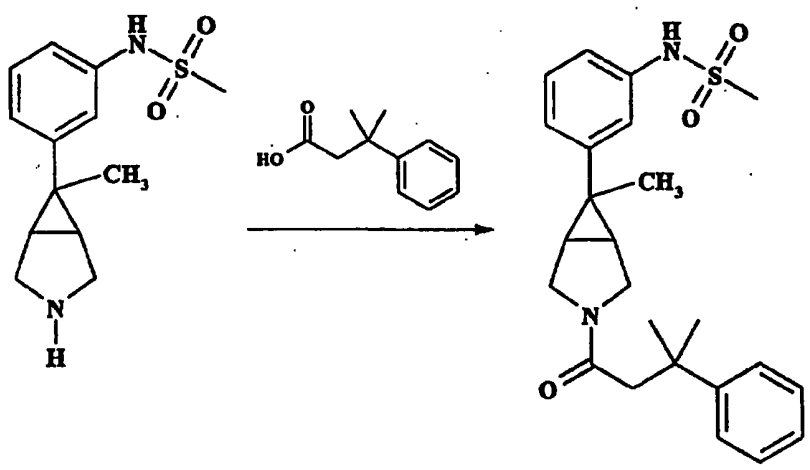
Til en oppløsning av 2-(5-klor-3-tienyl)eddiksyre (T.L. Cairns og B.C. McKusick, J. Org. Chem., 1950, 15, 790; 109 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (170

mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 121"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (250:8:1) for å gi et råprodukt, som ble ytterligere renset ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (51 mg, 19%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,20 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,60-3,95 (m, 6H), 6,50 (br., 1H), 6:70-6,80 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 3H), 7,25 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 425,2; $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S_2$+H krever 425,1

Fremstilling 122

N-{3-[6-Metyl-3-(3-metyl-3-fenylbutanoyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

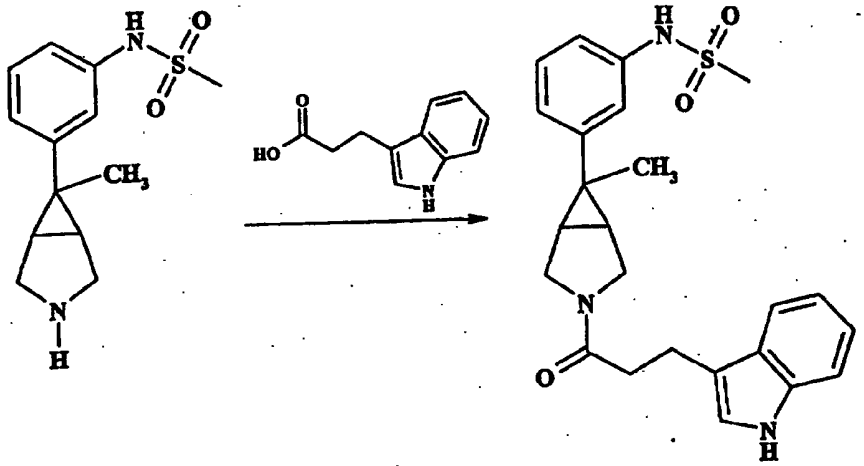


Til en oppløsning av 3-metyl-3-fenylbutansyre (F.C. Whitmore, C.A. Weisgerber og A.C. Shabica Jr., J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1469; 110 mg, 0,62 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (100 mg, 0,66 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (170 mg, 0,88 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 200 mg, 0,66 mmol) og trietylamin (133 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml) og mettet saltvann (10 ml), tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en lysebrun olje. Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (250:8:1) for å gi en blekgul olje, som ble ytterligere renset ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk

(300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt skum (70 mg, 26%).

NMR ($CDCl_3$): 1,05 (s, 3H), 1,55 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 6,50 (br., 1H), 6,95-7,10 (m, 3H), 7,10-7,50 (m, 6H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 427,4; $C_{24}H_{30}N_2O_3S$+H krever 427,2

Fremstilling 123
N-(3-{3-[3-(1H-Indol-3-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



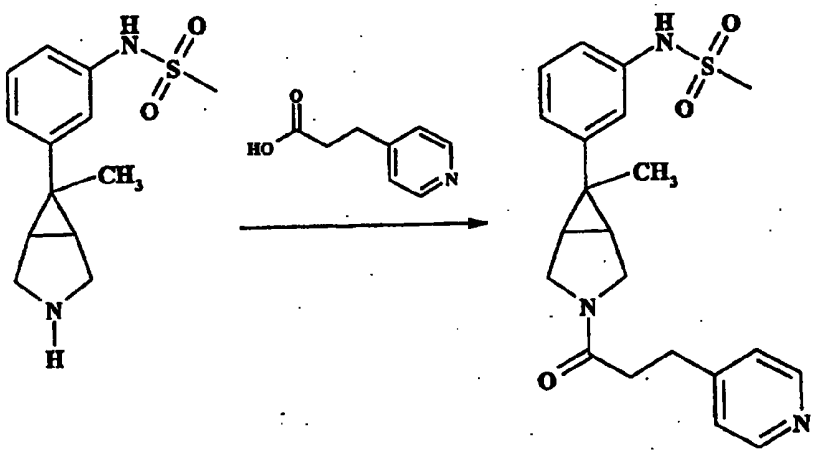
Til en oppløsning av 3-(1H-indol-3-yl)propansyre (235 mg, 1,2 mmol) i N,N-dimetylformamid (13 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg; 1,3 mmol) og natriumhydrogen-karbonat (220 mg, 2,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (20 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 30 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (20 ml) og mettet saltvann (20 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet

under vakuum for å gi et blekgult fast stoff. Råproduktet ble renset ved rysting med diklormetan (10 ml), og etter filtrering ble filtratet inndampet under vakuum for å gi et blekgult fast stoff, som ble ytterligere renset ved kromatografi ved bruk av en "Sep-Pak"-patron som var fylt med kiselgel (10 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (235 mg, 43%).

NMR ($CDCl_3$): 1,05 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 3H), 6,40 (br., 1H), 7,00-7,30 (m, 7H), 7,37 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,95 (br., 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 438,1; $C_{24}H_{27}N_3O_3S$+H krever 438,2

Fremstilling 124

N-(3-{6-Metyl-3-[3-(4-pyridinyl)propanoyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

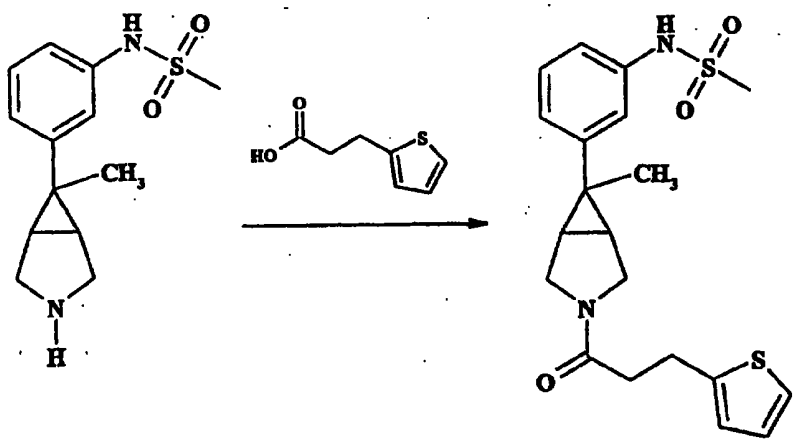


Til en oppløsning av 3-(4-pyridinyl)propansyre (E.A. Hallinan et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 609, 96 mg, 0,635 mmol) i N,N-dimetylformamid (6 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (96 mg, 0,627 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (122 mg, 0,636 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-

azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 193 mg, 0,635 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (160 mg, 1,907 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 d før den ble fordelt mellom vann (5 ml) og diklormetan (5 ml). Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med diklormetan (2 x 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en brun olje (260 mg). Residuet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,88 ammoniakk (300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som et lyserødt skum (100 mg, 62%).

NMR ($CDCl_3$): 1,18 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 4H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 2H), 8,50 (d, 2H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 400,2; $C_{21}H_{25}N_3O_3S$+H krever 400,2
IR $?_{maks}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 1328 (w), 1447 (w), 1606 (m), 1622 (m), 2915 (m)

Fremstilling 125
N-(3-{6-Metyl-3-[3-(2-tienyl)propanoyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

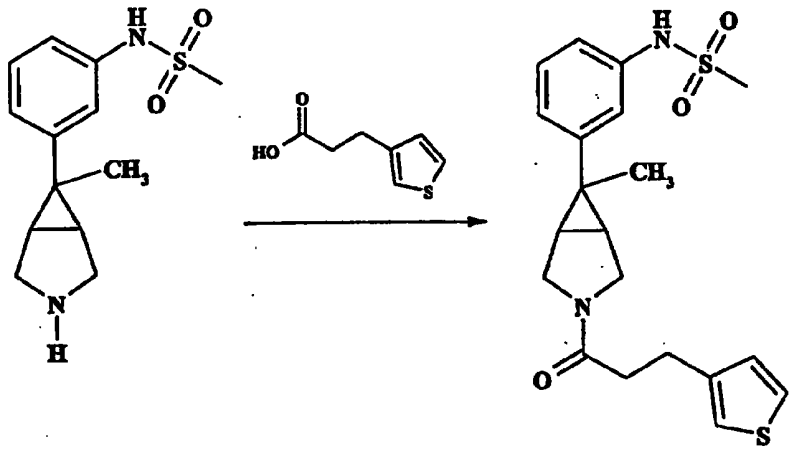


Til en oppløsning av 3-(2-tienyl)propansyre (200 mg, 1,2 mmol) i N,N-dimetylformamid (25 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg, 1,3 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (220 mg, 2,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (1 x 30 ml og 2 x 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml) og mettet saltvann (15 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi et brungult fast stoff. Råproduktet ble lydbehandlet i metanol (5 ml) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (350 mg, 66%, smp. 184,5°C).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,20 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,70-3,85 (m, 3H), 6,62 (br., 1H), 6,85 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,00-7,20 (m; 4H), 7,22-7,35 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 405,1; $C_{20}H_{24}N_2O_3S_2$+H krever 405,1

Fremstilling 126

N-(3-{6-Metyl-3-[3-(3-tienyl)propanoyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



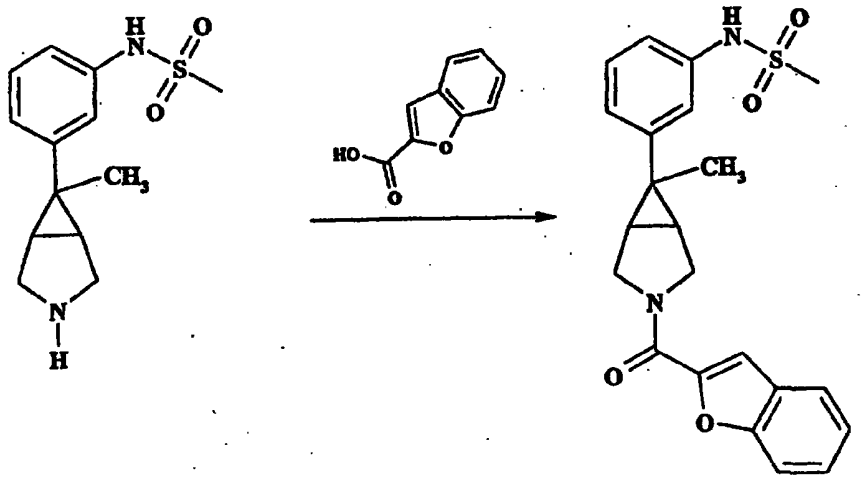
Til en oppløsning av 3-(3-tienyl)propansyre (200 mg, 1,2 mmol) i N,N-dimetylformamid (25 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg, 1,3 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (220 mg, 2,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 72 h før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (1 × 20 ml og 2 × 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml) og mettet saltvann (15 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi et brungult fast stoff. Råproduktet ble lydbehandlet i metanol (5 ml) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (330 mg, 63% , smp. 179,7°C).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,20 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,90-3,10 (m, 5H), 3,50 (m, 1H), 3,60-3,80 (m,

3H), 6,60 (br., 1H), 6,95-7,15 (m, 5H), 7,20-7,30 (m, 2H) MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 405,1; $C_{20}H_{24}N_2O_3S_2$+H krever 405,1

Fremstilling 127

N-{3-[3-(1-Benzofuran-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

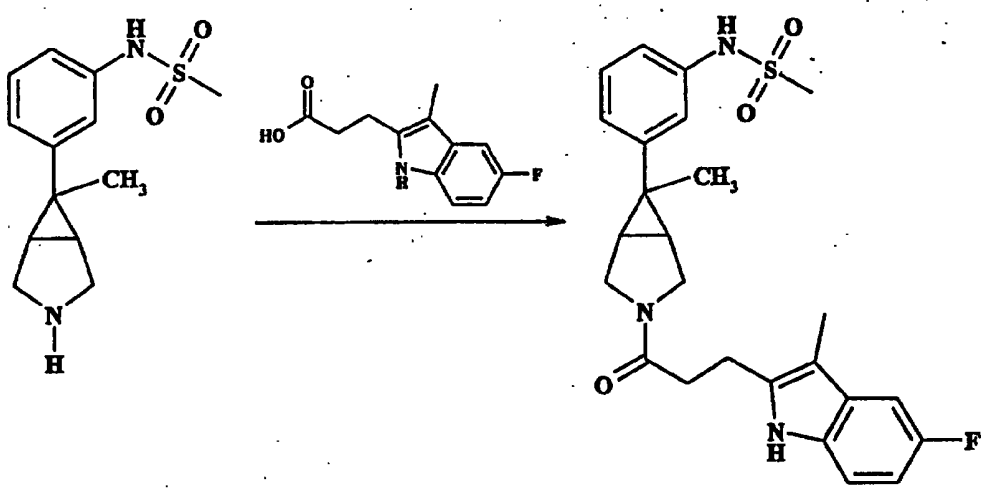


Til en oppløsning av 1-benzofuran-2-karboksylsyre (201 mg, 1,24 mmol) i N,N-dimetylformamid (25 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-dimetylammopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg, 1,3 mmol) og natriumhydrogen-karbonat (220 mg, 2,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble behandlet med vann (15 ml), hvorpå et brungult fast stoff feltes. Den bifasiske blanding ble filtrert for å gi 380 mg av et brungult fast stoff. Det bifasiske filtrat ble separert, og det organiske sjikt ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi ytterli-

gere 80 mg brungult fast stoff. Det sammenslåtte brungule faste stoff ble oppvarmet til 60°C i metanol og fikk langsomt avkjøles til romtemperatur, hvoretter tittelforbindelsen ble samlet ved filtrering som et elfenbenshvitt fast stoff (340 mg, 63%).

NMR (DMSO, utvalgt data): 1,20 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,2-7,35 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7. 78 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 411,1; $C_{22}H_{22}N_2O_4S$+H krever 411,1

Fremstilling 128
N-(3-{3-[3-(5-Fluor-3-metyl-1H-indol-2-yl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

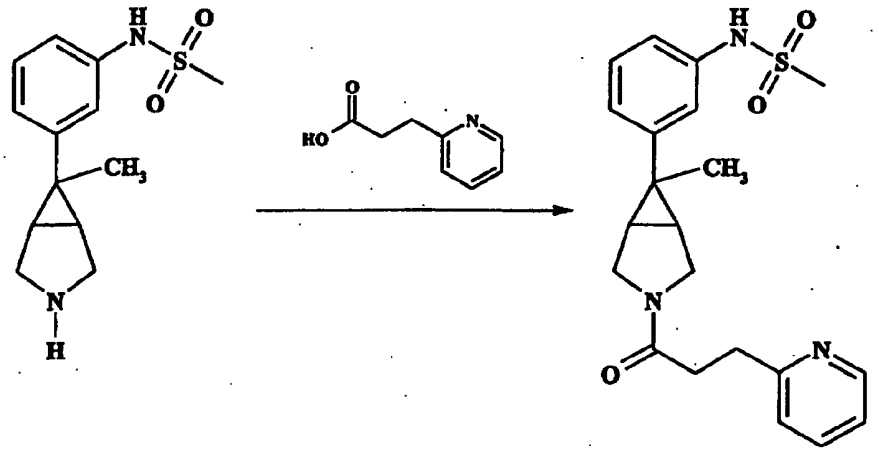


Til en oppløsning av 3-(5-fluor-3-metyl-1H-indol-2-yl)propansyre (fremstilt i henhold til metoden som beskrives i EP 510398 A2, 200 mg, 0,90 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (154 mg, 1,00 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (262 mg, 1,36 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet

av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 308 mg, 0,90 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (150 mg, 1,80 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 × 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi 350 mg av en brun viskøs olje, som ikke ble renset ytterligere.

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,15 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 3H), 6,60 (br.s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 470,2; $C_{25}H_{28}FN_3O_3S$+H krever 470,2

Fremstilling 129
N-(3-{6-Metyl-3-[3-(2-pyridinyl)propanoyl]-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



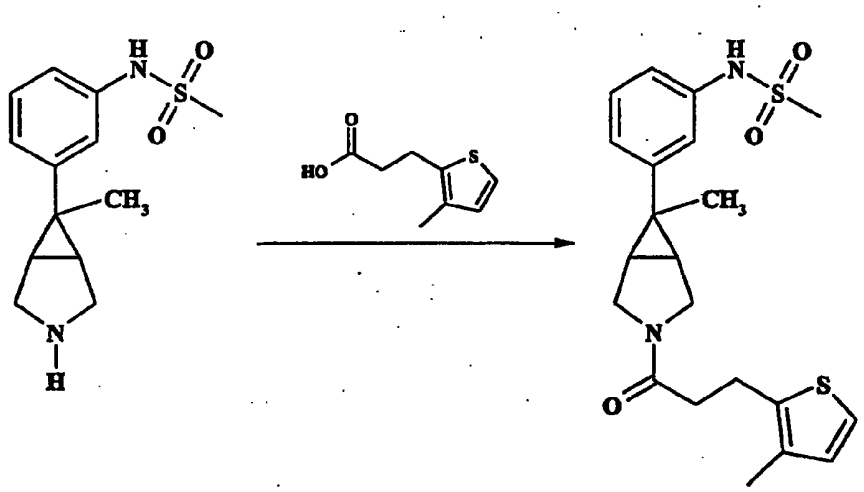
Til en oppløsning av 3-(2-pyridinyl)propansyre (fremstilt i henhold til metoden som beskrives i WO 9730045 A1, 32 mg, 0,212 mmol) i N,N-dimetylformamid (2 ml) tilsatte man 1-

hydroksybenzotriazolmonohydrat (32 mg, 0,209 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (41 mg, 0,214 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 64 mg, 0,212 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (36 mg, 0,424 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 d. Vann (5 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med diklormetan (3 × 5 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi 70 mg av en brun olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (400:8:1 deretter 300:8:1) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (17 mg, 20%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (dd, 1H), 7,00-7,18 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,45 (br.s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,50 (d, 1H)
MS (elektrospray):
M/Z ($M+H^+$) 400,2; $C_{21}H_{25}N_3O_3S$+H krever 400,2
M/Z (MNa^+) 422,2; $C_{21}H_{25}N_3O_3S$+Na krever 422,2
IR $?_{makx}$ (polyetylenkort)/cm^{-1}: 2360 (s), 2341 (m), 1624 (m), 1437 (w), 1238 (w), 1154 (w)

Fremstilling 130

N-(3-{6-Metyl-3-[3-(3-metyl-2-tienyl)propanoyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



Til en oppløsning av 3-(3-metyl-2-tienyl)propansyre (J.W. McFarland *et al.*, J. Med. Chem., 1970, 13, 113, 200 mg, 1,17 mmol) i N,N-dimetylformamid (25 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (200 mg, 1,31 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (340 mg, 1,77 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg, 1,32 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (200 mg, 2,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten og deretter inndampet under vakuum. Vann (10 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi 620 mg av en brun olje. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g) under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100 i løpet av 30 min) og deretter med etylacetat:metanol (100:0 til 0:100 over 5 min) for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (244 mg, 50%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,19 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,15 (dd, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 6,65 (br. s 1H), 6,78 (d, 1H), 7,00-7,15 (m, 4H), 7,25 (m, 1H)

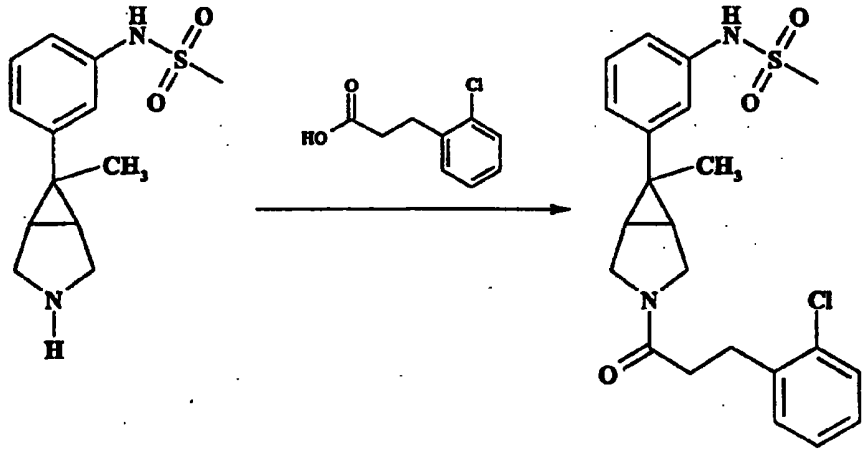
MS (elektrospray):

M/Z (MH^+) 419,1; $C_{21}H_{26}N_2O_3S_2$+H krever 419,1

M/Z (MNa^+) 441,1; $C_{21}H_{25}N_3O_3S$+Na krever 441,1

Fremstilling 131

N-(3-{3-[3-(2-Klorfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

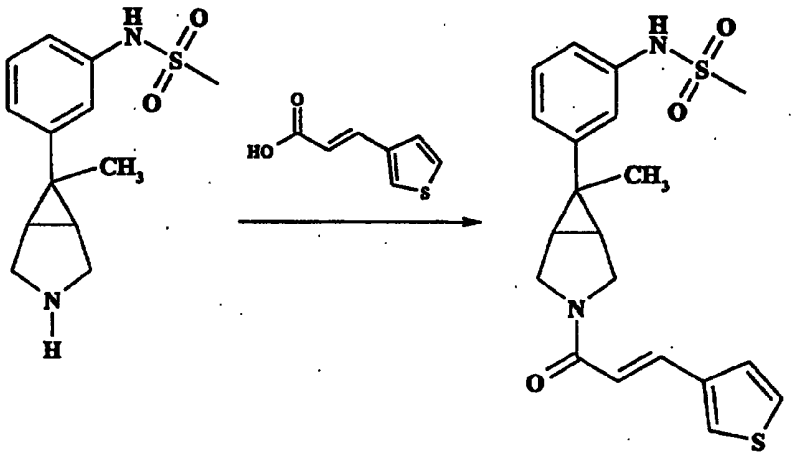


Til en oppløsning av 3-(2-klorfenyl)propansyre (200 mg, 1,08 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (187 mg, 1,22 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (318 mg, 1,66 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min, ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 400 mg, 1,32 mmol) og natriumhydrogen-karbonat (200 mg, 2,38 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 d og deretter inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (10 ml), tørket ($MgSO_4$) og inndampet under vakuum for å gi 510 mg av en

lysebrun olje. Lydbehandling i 5 min ved romtemperatur i diklormetan (5 ml) fulgt av filtrering gav tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (124 mg, 27%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,12 (dd, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 6,55 (br. s 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 7,25-7,40 (m, 4H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 433,1; $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$+H krever 433,1

Fremstilling 132
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(3-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

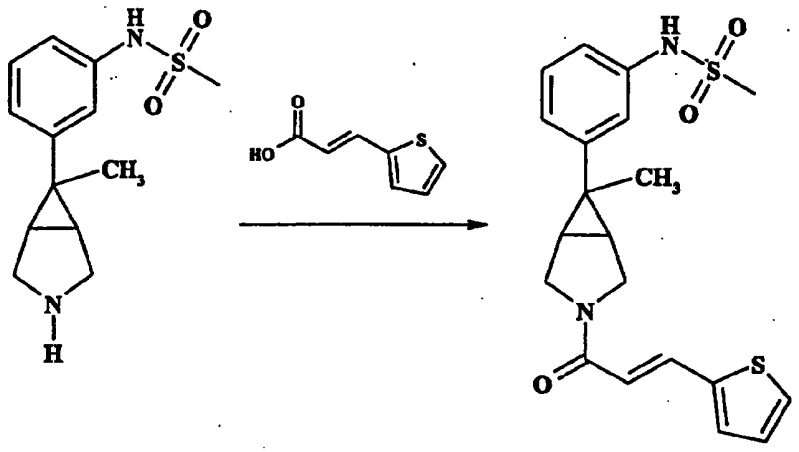


Til en oppløsning av (E)-3-(3-tienyl)-2-propensyre (200 mg, 1,08 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (225 mg, 1,47 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (328 mg, 1,71 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min, ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 449 mg, 1,48 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (225 mg, 2,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 d og deretter inndampet under

vakuum. En forsøkt fordeling mellom vann (10 ml) og etylacetat (15 ml) gav et brungult fast stoff, som ble samlet ved filtrering. Lydbehandling i 5 min ved romtemperatur i diklormetan (5 ml) fulgt av filtrering gav tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (430 mg, 72%).

NMR (DMSO, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,95 (ddd, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,82 (d,-1H), 3,95 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,83 (m, 1H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 403,1; $C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$+H krever 403,1

Fremstilling 133
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

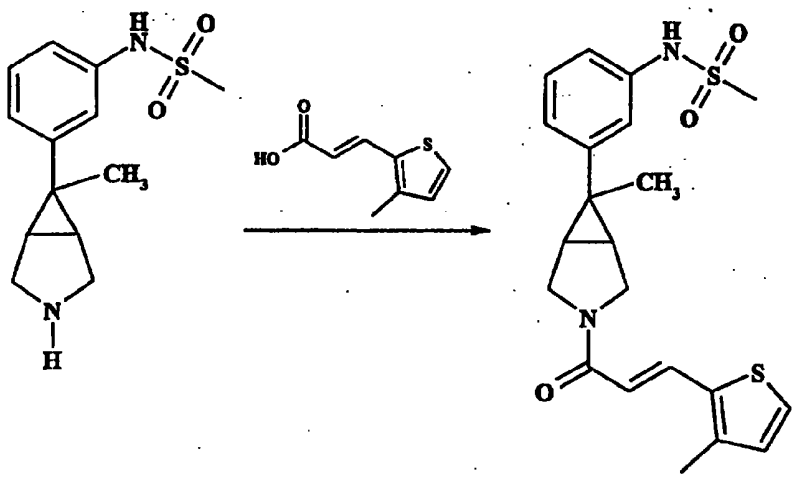


Til en oppløsning av (E)-3-(2-tienyl)-2-propensyre (200 mg, 1,08 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (225 mg, 1,47 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (328 mg, 1,71 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min, ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 449 mg, 1,48 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (225 mg, 2,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble

omrørt ved romtemperatur i 7 d og deretter inndampet under vakuum. En forsøkt fordeling mellom vann (15 ml) og etylacetat (20 ml) gav et brungult fast stoff, som ble samlet ved filtrering. Lydbehandling i 5 min ved romtemperatur i diklormetan (5 ml) fulgt av filtrering gav tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (337 mg, 77%).

NMR (DMSO, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,95 (ddd, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,58 (d, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 403,0; $C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$+H krever 403,1

Fremstilling 134
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(3-metyl-2-tienyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



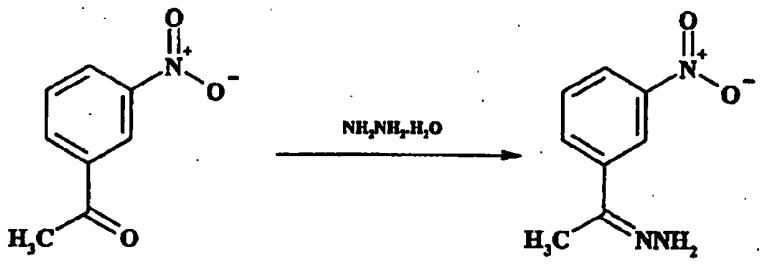
Til en oppløsning av (E)-3-(3-metyl-2-tienyl)-2-propensyre (200 mg, 1,00 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (212 mg, 1,39 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (352 mg, 1,84 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 10 min, ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 414 mg, 1,36 mmol) og natriumhydrogen-

karbonat (225 mg, 2,68 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 d og deretter inndampet under vakuum. En forsøkt fordeling mellom vann (15 ml) og etylacetat (20 ml) gav et brungult fast stoff, som ble samlet ved filtrering. Lydbehandling i 5 min ved romtemperatur i diklormetan (5 ml) fulgt av filtrering gav tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (280 mg, 67%).

NMR (DMSO, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,95 (ddd, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,59 (d, 1H), 3,70 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,10 (s, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H)
MS (termospray): M/Z (MH^+) 417,1; $C_{21}H_{24}N_2O_3S_2$+H krever 417,1

Fremstilling 135

1-(3-Nitrofenyl)-1-etanonhydrazon

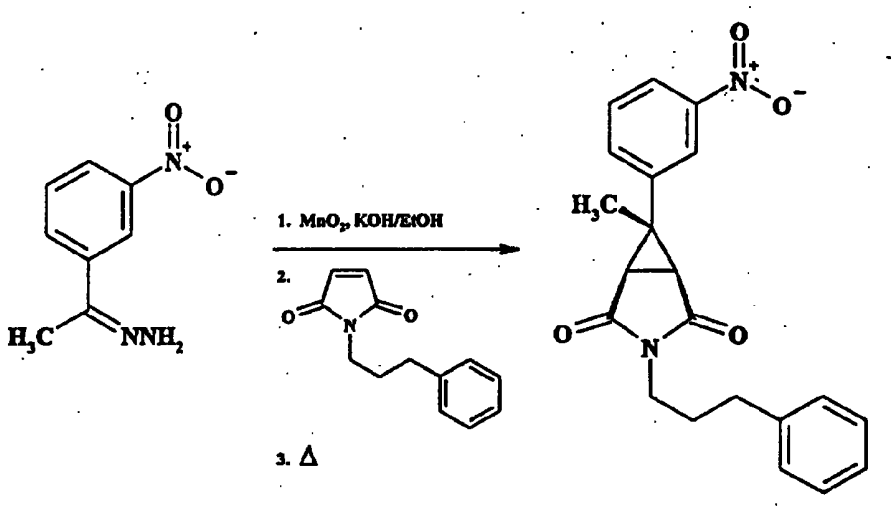


Til en oppløsning av 3-nitroacetofenon (200 g, 1,12 mol) i "Industrial Methylated Spirits" (1,2 l) tilsatte man hydrazinmonohydrat (140 ml, 2,25 mol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2h. Vann (1,2 l) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur. Den dannede felning ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et gult krystallinsk fast stoff (180 g, 82%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 2,15 (s, 3H), 5,52 (br.s, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,46 (s, 1H)
MS (APCI): m/z (MH^+) 180,5; $C_8H_9N_3O_2$+H krever 180,1

Fremstilling 136

6-Metyl-6-(2-nitrofenyl)-3-(3-fenylpropyl)-3-azabicyklo-[3.1.0]heksan-2,4-dion



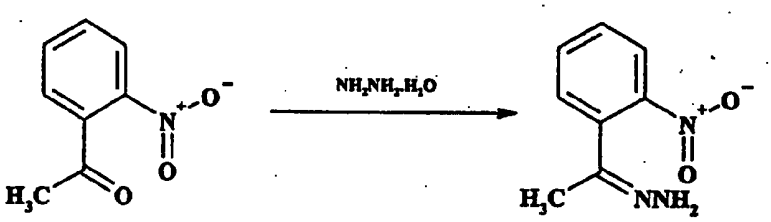
Til en oppløsning av 1-(3-nitrofenyl)-1-etanonhydrazon (Fremstilling 135, 100 g, 0,56 mol) i dioksan (1 l) tilsatte man mangan(IV)oksid (200 g, 2,3 mol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Suspensjonen ble filtrert gjennom celitt under vasking med dioksan (ca. 200 ml). 1-(3-Fenylpropyl)-1H-pyrrol-2,4-dion (Fremstilling 80, 110 g, 0,54 mol) ble tilsatt til filtratet, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h før den ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet under vakuum. Residuet ble triturert i metanol (500 ml), og felningen ble samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast stoff (121 g, 65%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,51 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,77 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,24-7,30 (i, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,19 (s, 1H)

MS (APCI): m/z (MH^+) 365,5; $C_{21}H_{20}N_2O_4$+H krever 365,2

Fremstilling 137

1-(2-Nitrofenyl)-1-etanonhydrazon

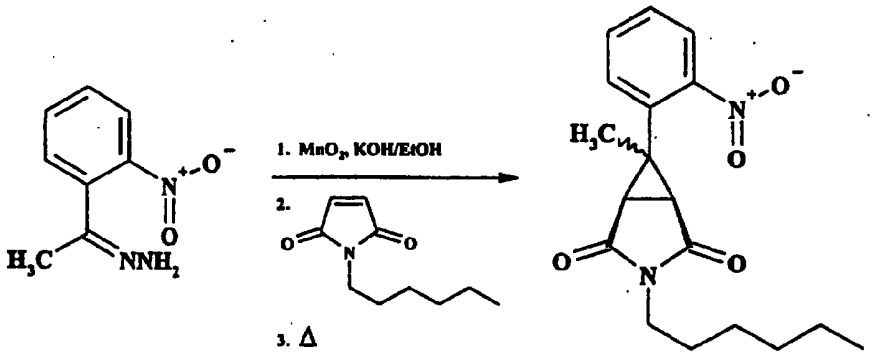


Til en oppløsning av 2'-nitroacetofenon (8,26 g, 50,00 mmol) i etanol (50 ml) tilsatte man hydrazinmonohydrat (4,85 ml, 100 mmol), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 70°C i 5 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og vann (100 ml) ble tilsatt. Etter 5 d, ble reaksjonsblandingen inndampet under vakuum til ca. 100 ml, og dietyleter (100 ml) ble tilsatt. Sjiktene ble separert, og det vandige sjikt ble ekstrahert med dietyleter (100 ml). De sammenslåtte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og inndampet under vakuum for å gi ca. 8,0 g av et gult oljeaktig råprodukt. Dette ble renset ved kromatografi i to batcher ved bruk av en "Biotage Flash 40M"-patron som var fylt med kiselgel (90 g), under eluering med diklormetan:dietyleter (19:1) for å gi tittelforbindelsen som en viskøs gul olje (4,20 g, 45%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 2,05 (s, 3H), 5,40 (br.s, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H)

Fremstilling 138

3-Heksyl-6-metyl-6-(2-nitrofenyl)-3-azabicyklo[3.1.0]-heksan-2,4-dion



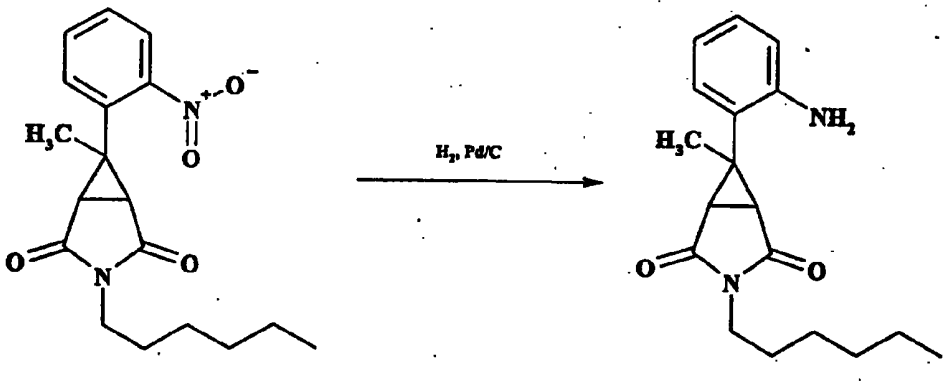
Til en oppløsning av 1-(2-nitrofenyl)-1-etanonhydrazon (Fremstilling 137, 4,00 g, 22,3 mmol) i dioksan (50 ml) tilsatte man mangan(IV)oksid (4,27 g, 49,2 mmol), fulgt av en mettet etanolsk oppløsning av kaliumhydroksid (2,0 ml), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 h. Suspensjonen ble filtrert gjennom celitt under vasking med dioksan (ca. 150 ml) for å gi en dyprød oppløsning. 1-Heksyl-1H-pyrrol-2,4-dion (Fremstilling 56, 4,05 g, 22,4 mmol) ble tilsatt til oppløsningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 h. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom celitt og inndampet under vakuum til et mørkebrunt oljeaktig råprodukt. Denne ble renset ved kromatografi i to batcher ved bruk av en "Biotage Flash 40M"-patron som var fylt med kiselgel (90 g), under eluering med diklormetan:heksan (2:1) for å gi en 8:1 ekso:endo-blanding av diastereomerer av tittelforbindelsen som en blekbrun olje (880 mg, 12%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for ekso-isomeren): 0,90 (m, 3H), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,55-1,60 (m, 5H), 2,62 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,95 (d, 1H).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data for endo-isomeren): 0,82 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,30-3,48 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H).

MS (elektrospray):
m/z (MH^+) 331,2; $C_{18}H_{22}N_2O_4$+H krever 331,2
m/z (MNa^+) 353,1; $C_{18}H_{22}N_2O_4$+Na krever 353,1

Fremstilling 139
6-(2-Aminofenyl)-3-heksyl-6-metylazabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion

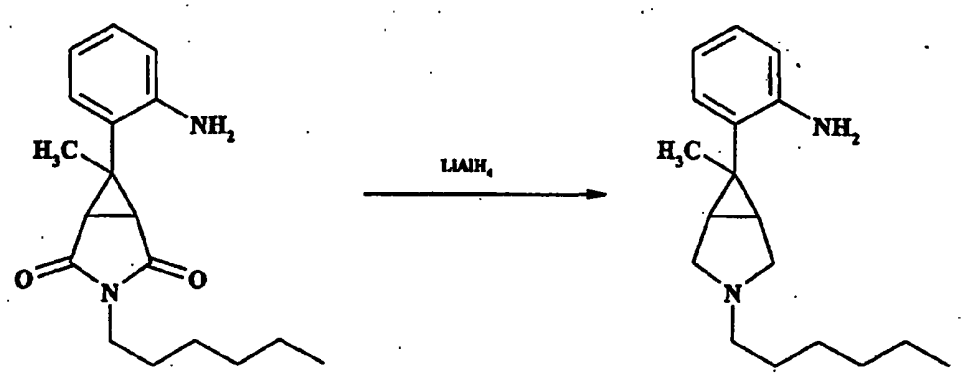


Til en oppløsning av 3-heksyl-6-metyl-6-(2-nitrofenyl)azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 138, 880 mg, 2,66 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsatte man 5% palladium på trekull (Johnsson Matthey type 87, 50 mg), og reaksjonsblandingen ble plassert under en atmosfære av hydrogen (60 psi) ved romtemperatur i 4 h. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom celitt, og filtratet ble inndampet under vakuum. Residuet ble spylt gjennom en liten plugg av kiselgel (<1 g) under eluering med diklormetan for å gi kun ekso-isomeren av tittelforbindelsen som en blekgul olje (310 mg, 39%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 0,90 (m, 3H), 1,15-1,40 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (m, 2H),

3,90 (br. s 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H)
MS (termospray): m/z (MH^+) 301,1; $C_{18}H_{22}N_2O_2$+H krever 301,2

Fremstilling 140
2-[3-Heksyl-6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenylamin

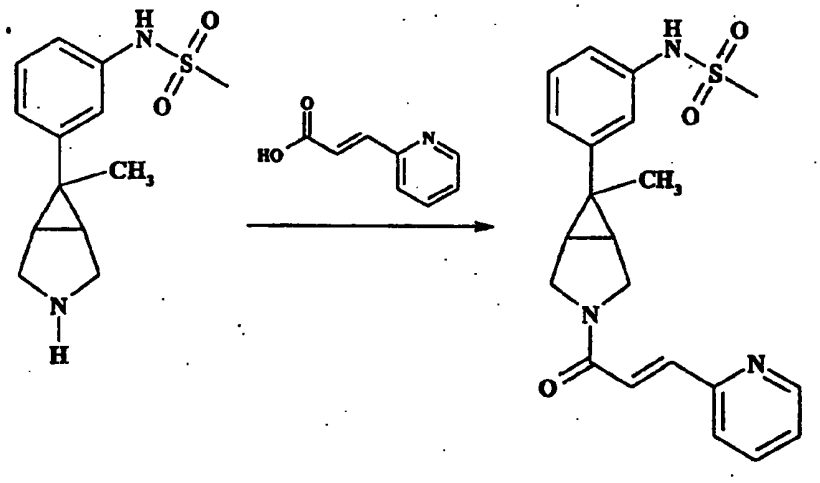


Til en oppløsning av 6-(2-aminofenyl)-3-heksyl-6-metyl-azabicyklo[3.1.0]heksan-2,4-dion (Fremstilling 139, 310 mg, 1,03 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) under nitrogen ved 0°C tilsatte man dråpevis en 1,0 M-oppløsning av litiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran (2,5 ml, 2,5 mmol), og reaksjonsblandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur i 4 h. Den raskt omrørte reaksjonsblanding ble behandlet sekvensielt med vann (2,5 ml), natriumkarbonat (2,5 g) og etylacetat (25 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 h, filtrert og inndampet under vakuum. Produktet ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med etylacetat:heksan:0,880 ammoniakk (25:75:1) for å gi tittelforbindelsen som en blekgul olje (123 mg, 44%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 0,90 (m, 3H), 1,15-1,40 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,90 (br. s 2H), 6,65-6,80 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H)
MS (elektrospray): m/z (MH^+) 267,2; $C_{18}H_{22}N_2$+H krever 267,2

Fremstilling 141

N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-pyridinyl)-2-propenoyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



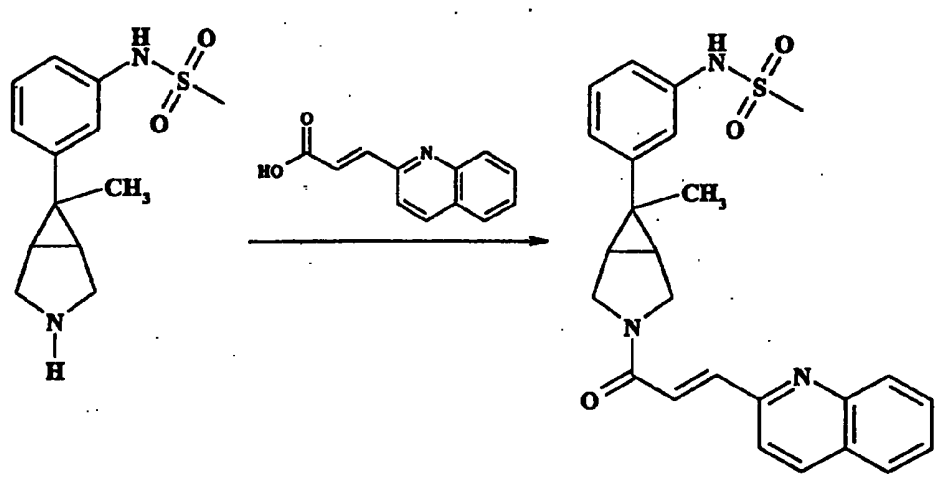
En oppløsning av 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (224 mg, 1,46 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (306 mg, 1,60 mmol) i N,N-dimetylformamid (10 ml) ble tilsatt til (E)-3-(2-pyridinyl)-2-propensyre (197 mg, 1,32 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen tilsatt til hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 404 mg, 1,32 mmol) og natriumhydrogen-karbonat (220 mg, 2,64 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble vann (20 ml) og diklormetan (10 ml) tilsatt. Den bifasiske blanding ble separert ved filtering gjennom et "Whatman Microfiltering Device"-filterrør, og det dannede organiske ekstrakt ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 377 mg av et mørkebrunt oljeaktig råprodukt. Dette ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (100:2:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (172 mg, 33%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,25 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 3H), 4,05 (dd, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,62 (d, 1H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 398; $C_{21}H_{23}N_3O_3S$+H krever 398

Fremstilling 142

N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-kinolinyl)-2-propenoyl]-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

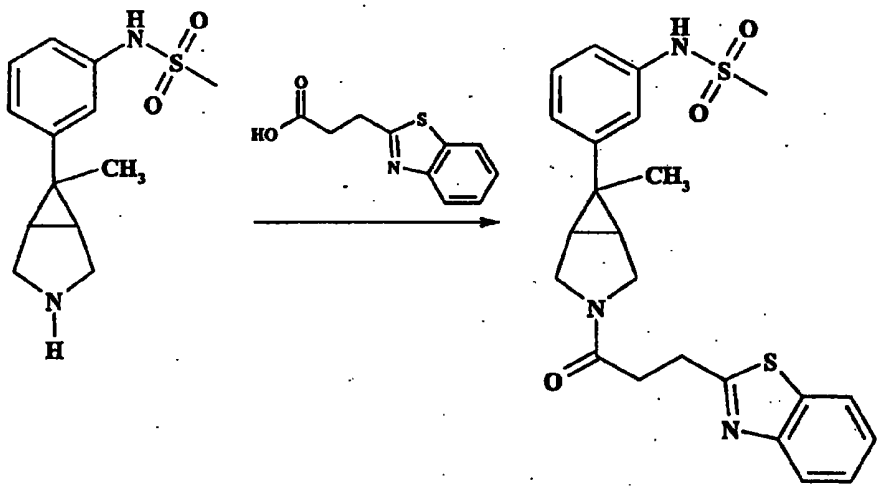


En oppløsning av 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (112 mg, 0,73 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (153 mg, 0,80 mmol) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt til (E)-3-(2-kinolinyl)-2-propensyre (M. Hamana, K. Funakoshi og Y. Kuchino, Chem. Pharm. Bull., 1974, 22, 1806; 131 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen tilsatt til hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 202 mg, 0,66 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (110 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble vann (10 ml) og diklormetan (5 ml) tilsatt. Den bifasiske blanding ble separert ved filtering gjennom et "Whatman Microfiltering Device"-filterrør, og det dannede organiske ekstrakt ble inndampet ved bruk av en strøm

av nitrogen for å gi 400 mg av et mørkerødt oljeaktig råprodukt. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (100:2:1) for å gi tittelforbindelsen som et kremfarget fast stoff (206 mg, 70%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,32 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,00 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 6,88 (br.s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,19 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 448; $C_{25}H_{25}N_3O_3S$+H krever 448

Fremstilling 143
N-(3-{3-[3-(1,3-Benzotiazol-2-yl)propanoyl]-6-metyl-3-aza-bicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

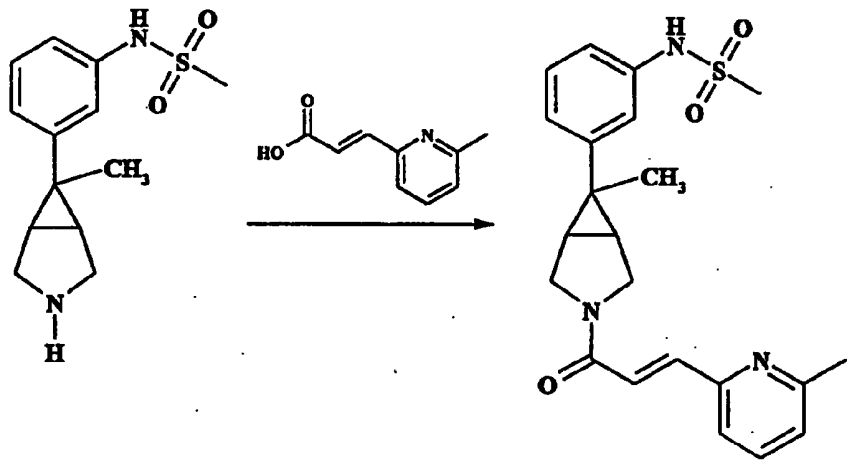


En oppløsning av 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (112 mg, 0,73 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (153 mg, 0,80 mmol) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt til 3-(1,3-benzotiazol-2-yl)propansyre (P. Baudet og C. Otten, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 1683; 137 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min,

ble blandingen tilsatt til hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 202 mg, 0,66 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (110 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble vann (10 ml) og diklormetan (5 ml) tilsatt. Den bifasiske blanding ble separert ved filtering gjennom et "Whatman Microfiltration Device"-filterrør, og det dannede organiske ekstrakt ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 326 mg av et mørkegrønt fast råprodukt. Dette ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (100:2:1) for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (228 mg, 76%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,30 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,78-3,90 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 6,47 (br.s, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,06 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 456; $C_{23}H_{25}N_3O_3S_2$+H krever 456

Fremstilling 144
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(6-metyl-2-pyridinyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

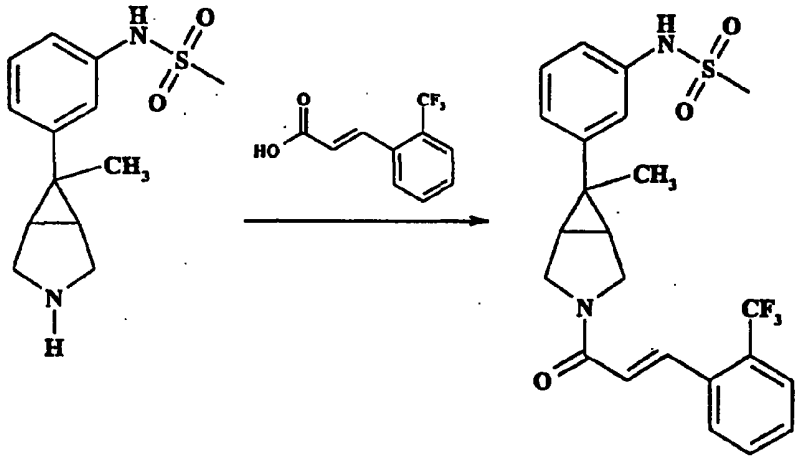


En oppløsning av 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (112 mg, 0,73 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (153 mg, 0,80 mmol) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt til (E)-3-(6-metyl-2-pyridinyl)-2-propensyre (F. Freeman, L.Y. Chang, J.C. Kappos og L. Sumarta, J. Org. Chem., 1987, 52, 1460; 108 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen tilsatt til hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 202 mg, 0,66 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (110 mg, 1,32 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble vann (10 ml) og diklormetan (5 ml) tilsatt. Den bifasiske blanding ble separert ved filtering gjennom et "Whatman Microfiltering Device"-filterrør, og det dannede organiske ekstrakt ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 290 mg av et kremfarget fast råstoff. Dette ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (100:2:1) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (191 mg, 70%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,27 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,82-3,98 (m, 3H), 4,08 (dd, 1H), 6,87 (br.s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,19-7,37 (m, 5H), 7,59 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 412; $C_{22}H_{25}N_3O_3S$+H krever 412

Fremstilling 145

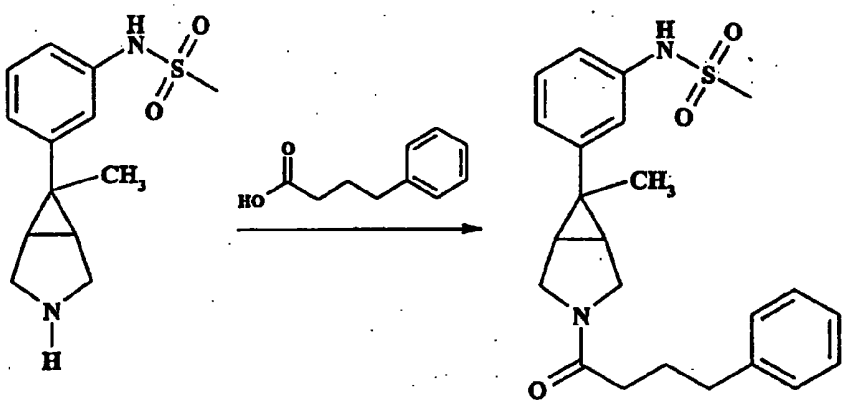
N-(3-{6-Metyl-3-[(E)-3-(2-trifluormetyl)fenyl)-2-propenoyl]-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid



En oppløsning av 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (112 mg, 0,73 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (153 mg, 0,80 mmol) i N,N-dimetylformamid (5 ml) ble tilsatt til (E)-3-(2-(trifluormetyl)fenyl)-2-propensyre (143 mg, 0,66 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen tilsatt til hydroklorid-saltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)-fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 202 mg, 0,66 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (110 mg, 1,32 mmol). Reaksjons-blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten, og deretter ble vann (10 ml) og diklormetan (5 ml) tilsatt. Den bifasiske blanding ble separert ved filtering gjennom et "Whatman Microfiltering Device"-filterrør, og det dannede organiske ekstrakt ble inndampet ved bruk av en strøm av nitrogen for å gi 364 mg av et brunt oljeaktig råprodukt. Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 40S"-patron som var fylt med kiselgel (40 g), under eluering med diklormetan:etanol:0,880 ammoniakk (100:2:1) for å gi tittelforbindelsen som en gul olje (240 mg, 78%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,30 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,78-3,90 (m, 3H), 4,00 (dd, 1H), 6,47 (br.s, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,03-7,15 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,67-7,73 (m, 2H), 8,06 (d, 1H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 465; $C_{23}H_{23}F_3N_2O_3S$+H krever 465

Fremstilling 146
N-{3-[6-Metyl-3-(4-fenylbutanoyl)-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid

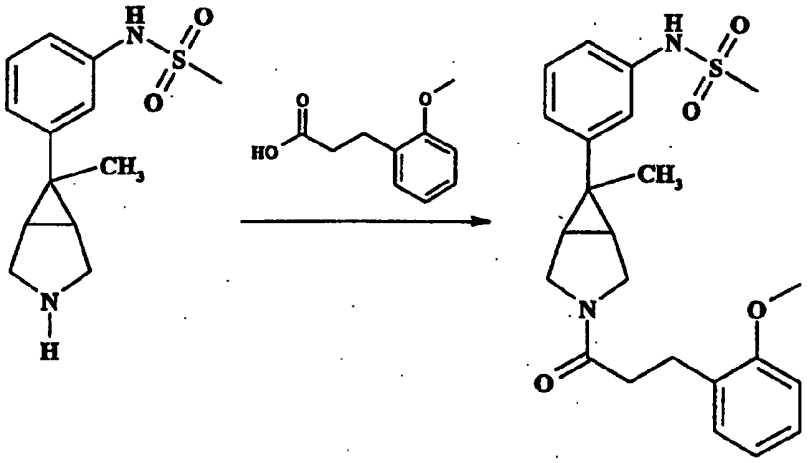


Til en oppløsning av 4-fenylbutansyre (219 mg, 1,33 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (225 mg, 1,48 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (382 mg, 1,98 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 449 mg, 1,48 mmol) og natriumhydrogenkarbonat (225 mg, 2,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (20, 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi en fargeløs olje (540 mg). Denne ble renset ved kromatografi ved bruk av en "Biotage Flash 12"-patron som var fylt med kiselgel (8 g), under eluering med heksan:etylacetat (100:0 til 0:100 i

løpet av 30 min) og deretter med etylacetat:metanol (100:0 til 0:100 i løpet av 5 min) for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst glass (360 mg, 59%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,25 (s, 3H), 1,90-2,10 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (d, 1H), 3,65-3,80 (m, 3H), 6,70 (br.s, 1H), 7,00-7,40 (m, 9H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 413; $C_{23}H_{28}N_2O_3S$+H krever 413

Fremstilling 147
N-(3-{3-[3-(2-Metoksyfenyl)propanoyl]-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl}fenyl)metansulfonamid

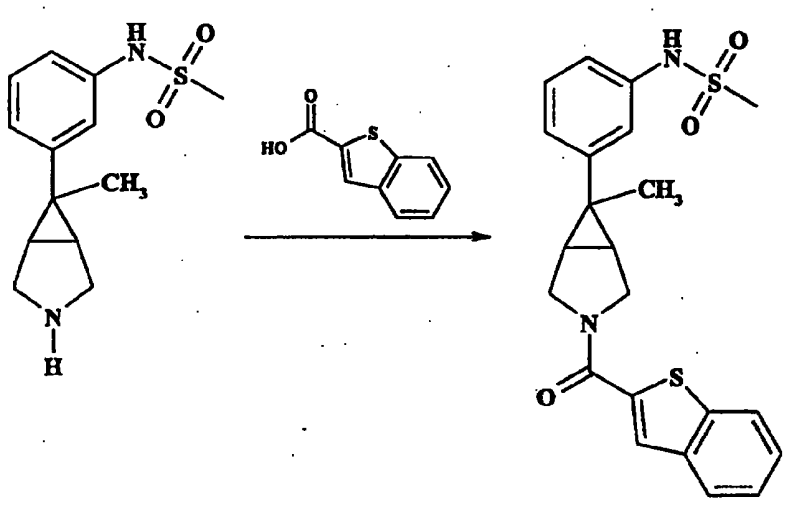


Til en oppløsning av 3-(2-metoksyfenyl)propansyre (240 mg, 1,33 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (225 mg, 1,48 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (382 mg, 1,98 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 449 mg, 1,48 mmol) og natriumhydrogen-karbonat (225 mg, 2,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (20, 15 ml). De sammenslåtte

organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi et mørkt gulbrunt fast stoff (470 mg). Råproduktet ble lydbehandlet i diklormetan (5 ml) og samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (220 mg, 39%).

NMR ($CDCl_3$, utvalgt data): 1,18 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,58 (dd, 2H), 2,95-3,02 (m, 5H), 3,52 (d, 1H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,58 (br.s, 1H), 6,80-6,92 (i, 2H), 7,00-7,30 (m, 6H)
MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 429; $C_{23}H_{28}N_2O_4S$+H krever 429

Fremstilling 148
N-{3-[3-(1-Benzotiofen-2-ylkarbonyl)-6-metyl-3-azabicyklo-[3.1.0]heks-6-yl]fenyl}metansulfonamid



Til en oppløsning av 1-benzotiofen-2-karboksylsyre (236 mg, 1,33 mmol) i N,N-dimetylformamid (20 ml) tilsatte man 1-hydroksybenzotriazolmonohydrat (225 mg, 1,48 mmol) og 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (382 mg, 1,98 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 15 min ble blandingen behandlet med hydrokloridsaltet av N-[3-(6-metyl-3-azabicyklo[3.1.0]heks-6-yl)fenyl]metansulfonamid (Fremstilling 53, 449 mg, 1,48 mmol) og natriumhydrogen-

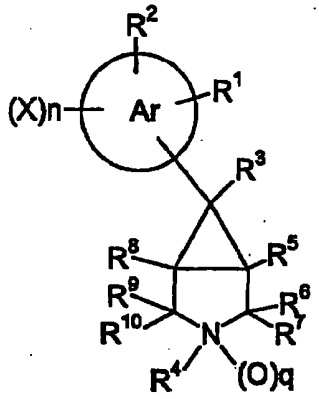
karbonat (225 mg, 2,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten før den ble inndampet under vakuum. Vann (15 ml) ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat (20, 15 ml). De sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket med vann (15 ml), tørket ($MgSO_4$), filtrert og inndampet under vakuum for å gi et brungult fast stoff (545 mg). Råproduktet ble lydbehandlet i diklormetan (5 ml) og samlet ved filtrering for å gi tittelforbindelsen som et elfenbenshvitt fast stoff (410 mg, 72%).

NMR (DMSO, utvalgt data): 1,20 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 3,00 (m, 3H), 3,80-4,00 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,93-8,03 (m, 3H)

MS (elektrospray): M/Z (MH^+) 427; $C_{22}H_{22}N_2O_3S_2$+H krever 427

P a t e n t k r a v

1. Substans som er en forbindelse med formel I,



(I)

hvor "Ar"-ringen representerer en fenyl eller pyridyl,

R^1 tatt alene er H, halogen, NH_2, NY^2WY^1, Het^1, CN eller OH,

Y^2 er H,

W er SO_2, CO eller C(O)O,

Y^1 er C_{1-10}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra halogen, OH, C_{1-4}-alkoksy, $CONH_2$, C_{1-6}-alkoksykarbonyl, NH_2, aryl eller ftalimidyl) Het^1, aryl (valgfritt substituert med én eller flere substituenter uavhengig valgt fra C_{1-4}-alkyl og halogen), NH_2, $N(C_{1-6}\text{-alkyl})_2$ eller $NH(C_{1-6}\text{-alkyl})$,

Het^1 er en heterocyklisk gruppe valgt fra pyridyl, isoksazolyl, triazolyl, imidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tienyl, benzimidazolyl eller benzoksadiazolyl, hvilken gruppe eventuelt er substituert med en eller flere C_{1-6}-alkylsubstituenter;

R^2 tatt alene er H eller halogen;

eller R^1 og R^2 kan, når de er bundet til nabo-karbonatomer, tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, og kan representere Het^{1a};

Het^{1a} er en imidazolyl, hvilken gruppe valgfritt kan være substituert med C_{1-4} haloalkyl
og hvis det foreligger et S-atom i en ring, kan det foreligge som en del av en -S-, S(O)- eller $-S(O_2)$-gruppe,

R^3 er CN eller C_{1-6} alkyl (eventuelt substituert med en eller flere halogen, OH, C_{1-6}-alkoksy, C_{1-6}-alkanoyloksy og/eller NY^2WY^1),

R^4 er C_{1-10}-alkyl, C_{3-10}-alkenyl eller C_{3-10}-alkynyl hvor hver gruppe er bundet til N-atomet via et sp^3-karbon, og som valgfritt kan være substituert med én eller flere av OH, CN, halogen, C_{1-6}-alkoksy (valgfritt substituert med aryl), aryloksy (valgfritt substituert med én eller flere av halogen, C_{1-6}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere halogen) og/eller C_{1-4}-alkoksy), C_{1-6}-alkoksykarbonyl, C_{2-6}-alkanoyloksy, C_{3-8}-cykloalkyl, C_{3-8}-cykloalkyloksy, C_{4-9}-cykloalkanoyl, aryl (valgfritt substituert med én eller flere halogen, C_{1-6}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere halogen), C_{1-4}-alkoksy, OH og/eller NY^2WY), heterocyklus (valgfritt substituert med én eller flere av halogen, C_{1-6}-alkyl, C_{1-4}-alkoksy, og/eller =O), heterocyklyloksy (valgfritt substituert med én eller flere av C_{1-6}-alkyl, adamantyl eller $CONR^{14}R^{15}$,

R^{14} og R^{15} hver uavhengig representerer H eller C_{3-8}-cykloalkyl,

R^5 og R^8 er H,

R^6, R^7, R^9 og R^{10} er H,

X er halogen,

n er 0, 1 eller 2;

q er 0;

"Heterocyklus" er en gruppe valgt fra indolyl, benzotienyl, benzodioksolyl, tienyl, pyridyl, benzofuranyl, quinolinyl, benzotiazolyl, benzisoksazolyl, dihydroindolyl, benzoksazolyl eller kromenyl;

"Aryl", også i definisjonene av "aryloksy" osv., betyr en fenyl, naftyl, indanyl eller tetrahydronaftyl, og hvilken gruppe kan være bundet til resten av forbindelsen via hvilke(t) som helst tilgjengelige atom(er);

"Alkyl"-, "alkenyl"- og "alkynyl"-grupper kan være rettkjedet eller forgrenet hvis antallet karbonatomer tillater det;

eller et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt derivat derav.

2. Substans ifølge krav 1, hvor R^1 tatt alene er OH, CN, halogen, NY^2WY^1 eller Het^1.

3. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^2 tatt alene er H.

4. Substans ifølge krav 1, hvor R^1 og R^2 tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, og representerer imidazolyl som valgfritt kan være substituert med C_{1-4}-halogenalkyl.

5. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor X er Cl.

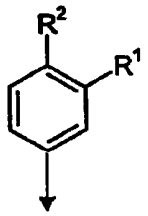
6. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor n er 0 og q er 0.

7. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^3 er H, CN eller C_{1-6}-alkyl (valgfritt substituert med én eller flere av halogen, OH, C_{1-6}-alkoksy, C_{2-6}-alkanoyloksy, C_{2-6}-alkyloksykarbonyloksy og/eller NY^2WY^1).

8. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^4 er C_{1-10}-alkyl, C_{3-10}-alkenyl eller C_{3-10}-alkynyl, hvor hver gruppe er bundet til N-atomet via et sp^3-karbon, som hver valgfritt kan være substituert med C_{3-8}-cykloalkyl, aryl (valgfritt substituert med én eller flere av metyl, etyl, halogen, CH_2CN, CF_3, $NHSO_2CH_3$, OH, =O, metoksy, OCF_3), OH, aryloksy (valgfritt substituert med én eller flere av metyl, halogen, CH_2CN, OH, =O, CF_3, $NHSO_2CH_3$, metoksy, OCF_3), CN, CF_3, C_{1-6}-alkoksy, C_{3-8}-cykloalkyloksy, $CONH(C_{3-8}$-cykloalkyl), adamantyl eller (valgfritt benzokondensert) heteroaryloksy (valgfritt substituert med én eller flere av metyl, halogen, CH_2CN, CF_3, $NHSO_2CH_3$, OH, =O, metoksy, OCF_3).

9. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 og R^{10} hver tas adskilt og hver betyr H.

10. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor "Ar"-ringen representerer en gruppe med formel:



11. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^3 er H, CH_3, C_2H_5, i-C_3H_7, n-C_3H_7 eller CH_2OCH_3.

12. Substans ifølge et av de forutgående krav 1-3 og 5-11, hvor R^1 er OH, CN, I, Cl, $NHSO_2Y^1$, $NHCOY^1$ eller $NHCO_2Y^1$.

13. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^4 er n-heksyl, 3-fenylpropyl, 3-fenyloksypropyl, 3-cykloheksylpropyl, 5-metylheksyl, 2-fenyloksyetyl, (4-cyanometyl)benzyl, 2-cykloheksyloksyetyl, 2-benzyloksyetyl, 3-cykloheksylprop-2-en-1-yl, 2-(cykloheksylkarbonyl)etyl, 3-(2-metylfenyl)propyl, 3-fenylprop-2-en-1-yl, 2-(indol-3-yl)etyl, 3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl, (indan-2-yl)metyl, 3-(4-fluorfenyl)propyl, 3-(tien-2-yl)propyl, 3-(tien-3-yl)propyl, 3-(pyrid-2-yl)propyl, 3-(3-metyltien-2-yl)propyl, 3-(tien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(tien-3-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(pyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metyltien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metylpyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl eller 3-(2-metoksyfenyl)propyl.

14. Substans ifølge et av de forutgående krav unntatt kravene 3, 4 og 13, hvor R^1 og R^2 tatt sammen med karbonatomene som de er bundet til, er imidazolyl som valgfritt kan være substituert med C_{1-4}-halogenalkyl.

15. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^3 er CH_3 eller C_2H_5.

16. Substans ifølge krav 1-3, 5-13 og 15, hvor R^1 tatt alene er OH, CN, I, Cl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, imidazol-2-yl, pyridin-2-yl, tien-2-yl, imidazol-4-yl, benzimidazol-2-yl, $NHSO_2(C_{1-6}$-yl), $NHSO_2(C_{1-6}$-alkyl substituert med metoksy, $CONH_2$, OH, $CO_2(C_{2-6}$-alkyl), ftalimido, NH_2 eller halogen), $NHSO_2NH_2$, $NHSO_2NH(C_{1-6}$-alkyl), $NHSO_2N(C_{1-6}$-alkyl$)_2$, $NHSO_2Het_{1a}$, $NHCO(C_{1-6}$-alkyl) eller $NHCO_2$-(C_{1-6}-alkyl).

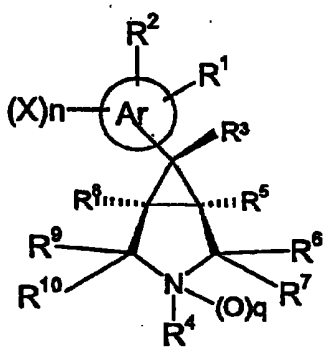
17. Substans ifølge krav 16, hvor R^1 er OH, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2C_2H_5$, $NHSO_2(n\text{-}C_3H_7)$, $NHSO_2(i\text{-}C_3H_7)$, $NHSO_2(n\text{-}C_4H_7)$, $NHSO_2NH(i\text{-}C_3H_7)$, $NHSO_2$(N-metylimidazol-4-yl), $NHSO_2(CH_2)_2OCH_2$, $NHSO_2(CH_2)_2OH$, 1,2,4-triazolyl eller imidazol-2-yl.

18. Substans ifølge krav 17, hvor R^1 er OH, $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2C_2Hs$ eller imidazol-2-yl.

19. Substans ifølge krav 14, hvor R^1 og R^2 når de tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, er en imidazolgruppe som valgfritt kan være 2-substituert med CF_3.

20. Substans ifølge et av de forutgående krav, hvor R^4 er n-heksyl, 3-fenylpropyl, (4-cyanometyl)benzyl, 2-benzyloksyetyl, 3-cykloheksylprop-2-en-1-yl, 2-(indol-3-yl)etyl, 3-(2-metylfenyl)propyl, 3-(4-fluorfenyl)propyl, 3-(pyrid-2-yl)propyl, 3-fenylprop-2-en-1-yl, 3-cykloheksyl-3-hydroksypropyl, 3-(tien-2-yl)propyl, 3-(tien-3-yl)propyl, 3-(3-metyltien-2-yl)propyl, 3-(tien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(tien-3-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(pyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(3-metyltien-2-yl)prop-2-en-1-yl, 3-(6-metylpyrid-2-yl)prop-2-en-1-yl eller 3-(2-metoksyfenyl)propyl.

21. Substans ifølge krav 1, som har den følgende relative stereokjemi:



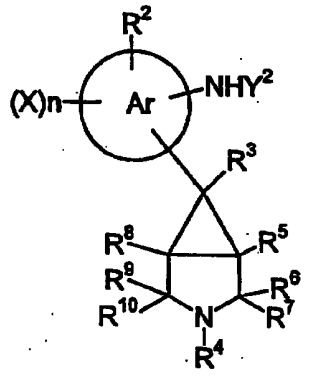
22. Farmasøytisk eller veterinærmedisinsk sammensetning omfattende en substans ifølge et av de forutgående krav og en farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabel bærer.

23. Substans ifølge et av kravene 1 to 22, for anvendelse i et legemiddel.

24. Anvendelse av en substans ifølge et av kravene 1 til 21 ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en sykdom eller tilsatand som medieres av opiatreceptorer.

25. Fremgangsmåte ved fremstilling av en substans ifølge krav 1, som omfatter:

(a) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer NY^2WY^1, å omsette en forbindelse med formel II,



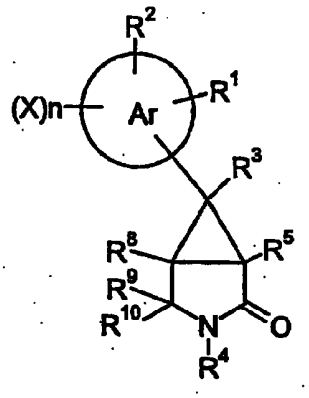
II

med en forbindelse med formel III,

$$Z^1\text{-}WY^1 \qquad \text{III}$$

hvor Z^1 er en egnet utgående gruppe, såsom halogen eller Y^1SO_2O-;

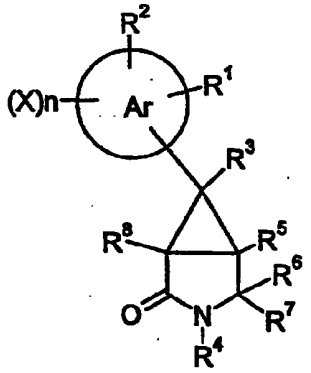
(b) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og både R^6 og R^7 representerer H, reduksjon av en forbindelse med formel IV,



IV

ved bruk av et egnet reduksjonsmiddel;

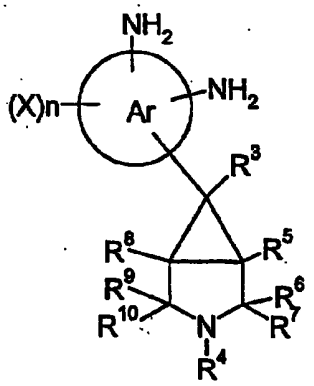
(c) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og både R^9 og R^{10} representerer H, reduksjon av en forbindelse med formel V,



V

ved bruk av et egnet reduksjonsmiddel;

(d) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 og R^2 er bundet til nabo-karbonatomer og tas sammen med karbonatomene som de er bundet til, for å representere Het^{1a}, hvor Het^{1a} representerer en imidazolenhet, omsetning av en tilsvarende forbindelse med formel VI,



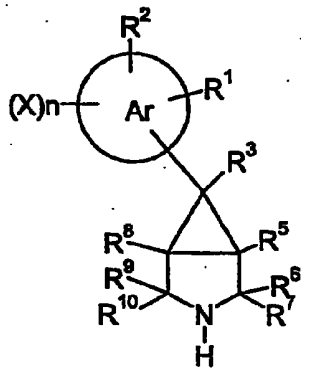
VI

med en forbindelse med formel VII,

$$R^yCO_2H \qquad \text{VII}$$

hvor R^y representerer H eller hvilken som helst av de valgfrie substituenter på Het^{1a} (som definert ovenfor), fortrinnsvis H, C_{1-4}-alkyl eller C_{1-4}-halogenalkyl;

(e) hvor q er 0, omsette en forbindelse med formel VIII,



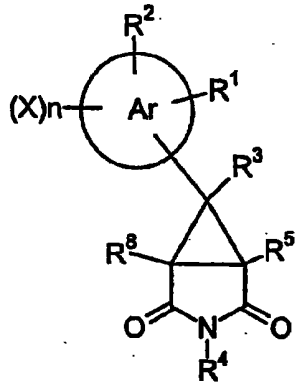
VIII

med en forbindelse med formel IX,

$$R^4\text{-Lg} \qquad \text{IX}$$

hvor Lg er en utgående gruppe;

(f) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^6, R^7, R^9 og R^{10} hver er H, reduksjon av en forbindelse med formel X,



X

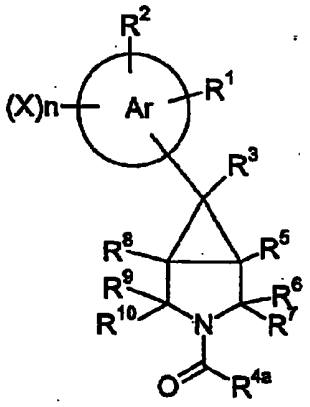
med et egnet reduksjonsmiddel;

(g) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer OH, omsette en forbindelse med formel II hvor Y^2 er H, som definert ovenfor, med fluorborsyre og isoamylnitritt;

(h) for forbindelser med formel I hvor q er 0 og R^1 representerer Cl, omsette en forbindelse med formel II hvor Y^2 er H, som definert ovenfor, med natriumnitritt i nærvær av fortynnet syre, fulgt av omsetning med kobber(I)klorid i nærvær av konsentrert syre;

(i) for forbindelser med formel I hvor q er 1, omsette en forbindelse med formel I hvor q er 0 med et egnet oksidasjonsmiddel såsom vandig hydrogenperoksid; eller

(j) for forbindelser med formel I hvor q er 0, ved reduksjon av en tilsvarende forbindelse med formel XXXI,



XXXI

hvor $R^{4a}CH_2$ har den samme betydning som R^4 som definert ovenfor,

og hvor ønsket eller nødvendig, omdanne den dannede forbindelse med formel I til et farmasøytisk eller veterinærmedisinsk akseptabelt derivat eller omvendt.

26. Forbindelse med formel II som definert i krav 25.

27. Forbindelse med formel IV som definert i krav 25.

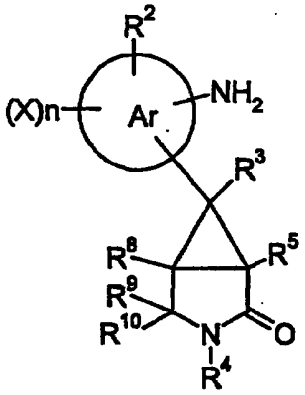
28. Forbindelse med formel V som definert i krav 25.

29. Forbindelse med formel VI som definert i krav 25.

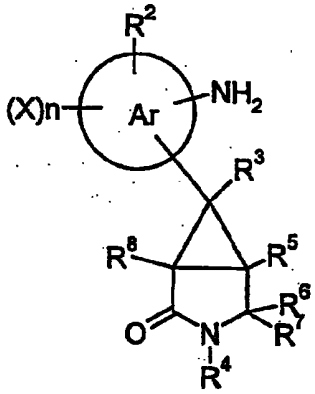
30. Forbindelse med formel VIII som definert i krav 25.

31. Forbindelse med forme X som definert i krav 25.

32. Forbindelse med formel XI eller XII



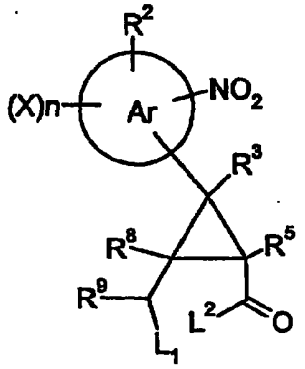
XI



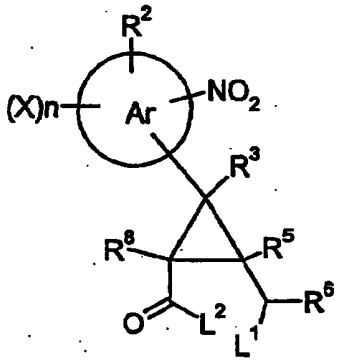
XII

hvor substituentene er som definert i krav 1.

33. Forbindelse med formel XIII eller XIV



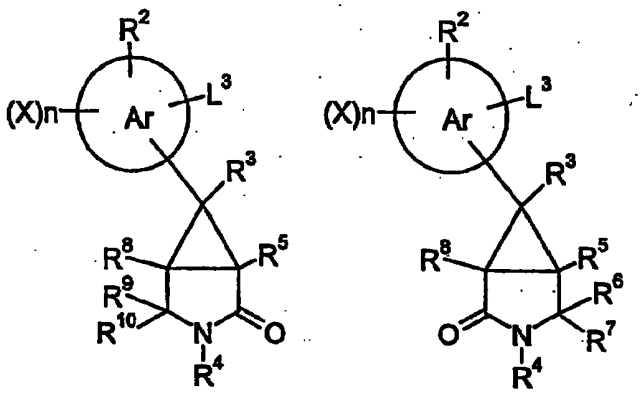
XIII



XIV

hvor L^1 representerer en utgående gruppe [såsom halogen (f.eks. klor eller brom)], L^2 representerer en utgående gruppe (såsom C_{1-3}-alkoksy), og de øvrige sustituenter er som definert i krav 1.

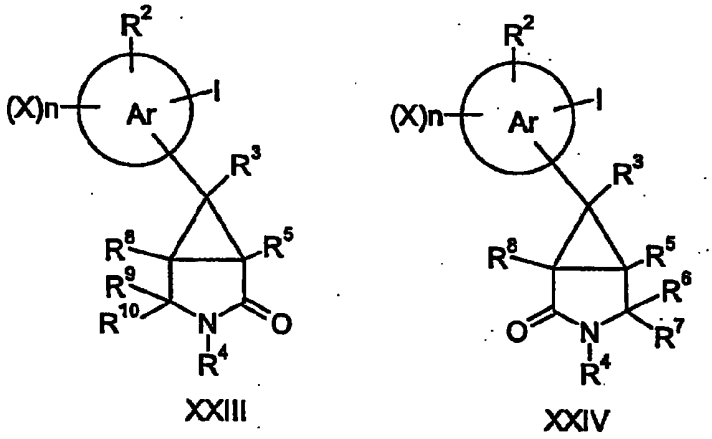
34. Forbindelse med formel XXI eller XXII



XXI XXII

hvor L^3 representerer en gruppe som har evnen til å gjennomgå funksjonelle gruppetransformasjoner (f.eks. cyano) ved bruk av standard funksjonelle gruppesubstitusjons- eller omdannelsesteknikker, og de øvrige substituenter er som definert i krav 1.

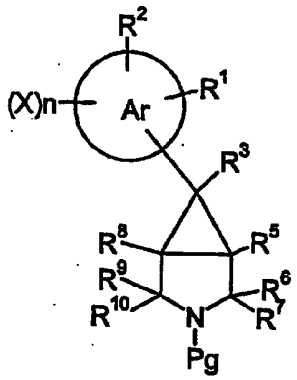
35. Forbindelse med formel XXIII eller XXIV



XXIII XXIV

hvor substituentene er som definert i krav 1.

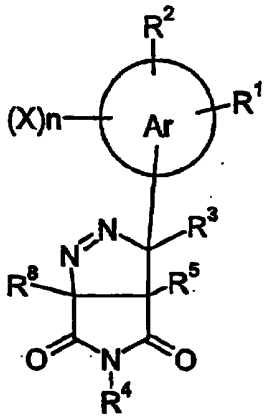
36. Forbindelse med formel XXV,



XXV

hvor Pg representerer en nitrogenbeskyttende gruppe, og de øvrige substituenter er som definert i krav 1.

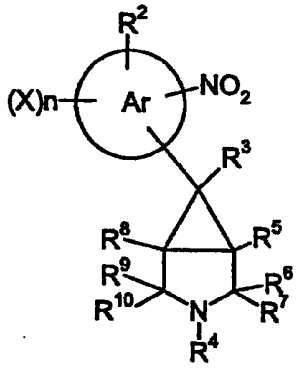
37. Forbindelse med formel XXIXa,



XXIXa

hvor substituentene er som definert i krav 1.

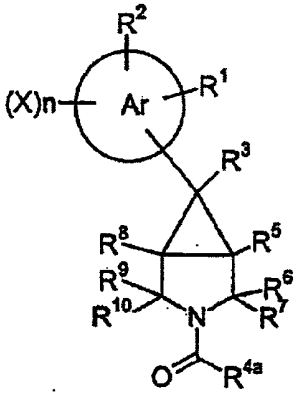
38. Forbindelse med formel XXX,



XXX

hvor substituentene er som definert i krav 1.

39. Forbindelse med formel XXXI



XXXI

hvor substituentene har betydningene angitt i krav 1, og forutsatt at forbindelsen ikke er 6-morfolino-6-fenyl-3-acetylazabicyklo[3.1.0]heksan.