



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317252**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

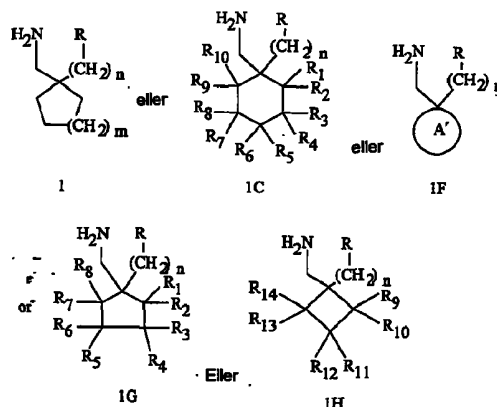
C 07 D 257/04 , A 61K 31/41

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20003039	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1998.11.10 PCT/US98/23918
(22)	Inng.dag	2000.06.14	(85)	Videreføringsdag	2000.06.14
(24)	Løpedag	1998.11.10	(30)	Prioritet	1998.10.20, US, 105005 1997.12.16, US, 69773
(41)	Alm.tilgj	2000.06.14			
(45)	Meddelt:	2004.09.27			
(71)	Søker	Warner-Lambert Company LLC , 201 Tabor Road, NJ07950 MORRIS PLAINS, US			
(72)	Oppfinner	David Christopher Horwell, 8 West Hill Road, Foxton, CB26SZ CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE, GB David Juergen Wustrow, 5101 John Holmes Road, MI48103 ANN ARBOR, US Justin Stephen Bryans, Dean Cottage, 3 West Wickham Road, CB16DZ BALSHAM, CAMBRIDGESHIRE, GB Clare Octavia Kneen, Slade Cottage, CB101XH PETTS LN, ESSEX, GB Thomas Capiris, 14816 Greenbriar Court, MI48170 PLYMOUTH, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

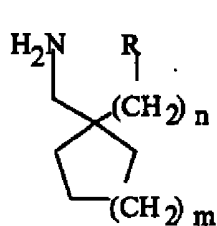
(54)	Benevnelse	1-Substituerte-1-aminometyl-cykloalkanderivater (=gabapentinanaloger), deres fremstilling og deres anvendelse ved behandling av neurologiske lidelser			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Nye aminer med formel 1, 1 C, 1 F, 1 G og 1 H er beskrevet og er nyttige som midler ved behandling av epilepsi, bevisstløshetsanfall, hypokinesi, kranielidelser, neurodegenerative lidelser, depresjon, angst, panikktilstander, smerte, neuropatologiske lidelser inflammatoriske sykdommer og, gastrointestinal lidelser, spesielt irritabel tarm syndrom. Fremgangsmåter for fremstillingen og nye mellomprodukter nyttige ved fremstillingen er også beskrevet.

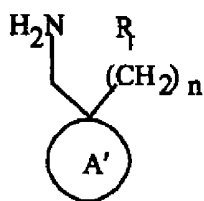


NYE AMINER SOM FARMASØYTISKE MIDLER

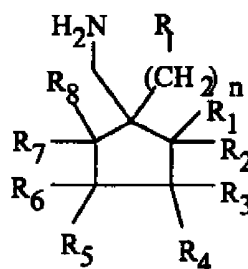
Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser, kjennetegnet ved at de tilsvarer formlene



1



1F



1G

eller

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav hvor:

n er et helt tall på 1 eller 2;

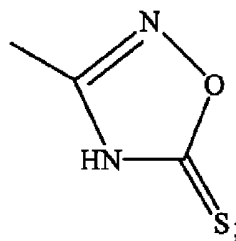
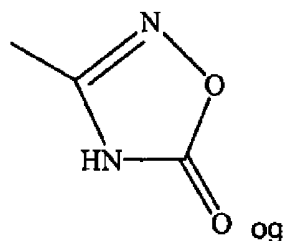
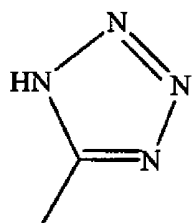
m er 2;

R er et sulfonamid valgt fra $\text{-NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ eller $\text{-SO}_2\text{NHR}^{15}$ hvor R^{15} er lineær

eller forgrenet alkyl eller trifluormetyl,

et amid med formel -NHCOR^{15} hvor R^{15} er lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksy, eller

en heterocyklisk gruppe valgt fra

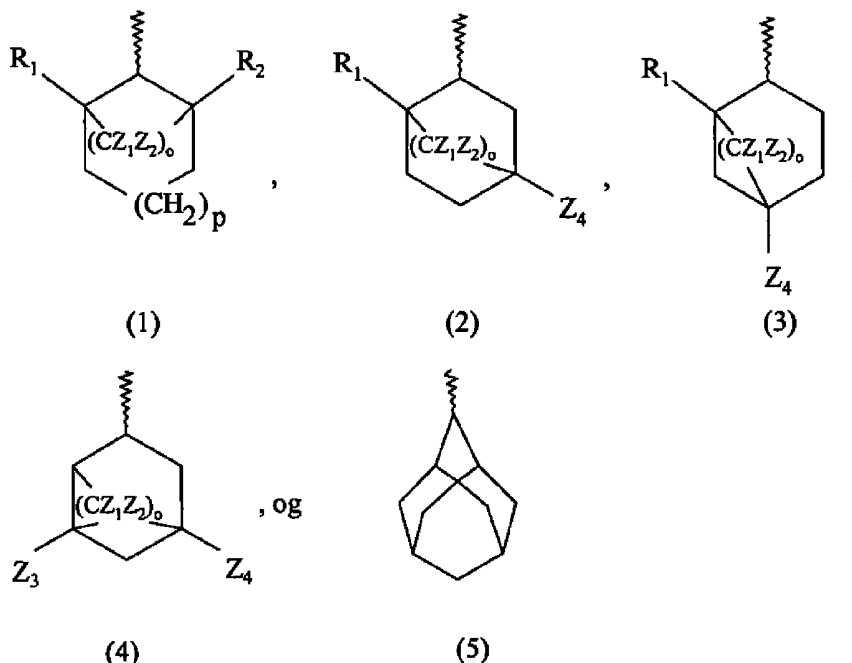


og

R_1 til R_8 er hver uavhengig valgt fra hydrogen eller lineær eller forgrenet alkyl med

fra 1 til 6 karbonatomer;

A' er en broholdig ring valgt fra



hvor

er tilknytningspunktet;

5 Z_1 til Z_4 er hydrogen;

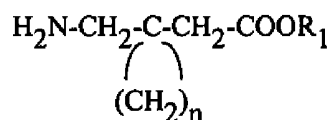
o er et helt tall på fra 1 til 4; og

p er et helt tall på fra 0 til 2

med det forbehold at forbindelsene C-[1-(1H-tetrazol-5-yl)cyklopentyl]-metylamin og (1-aminometyl sykloheksyl) metansulfonsyre, 2-acetamido-2-aminometyladamantan er utelukket.

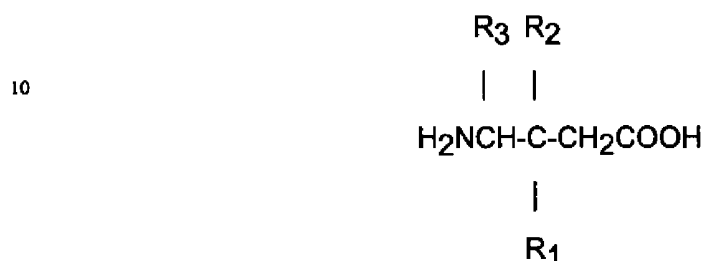
Foreliggende oppfinnelse omfatter videre farmasøytiske preparater som omfatter en forbindelse med formel 1, 1F eller 1G som definert ovenfor i terapeutisk effektiv mengde, samt anvendelser av slike forbindelser for fremstilling av et medikament for behandling av epilepsi, bevisstløshetsanfall, hypokinesi, kranie-lidelser, neurodegenerative lidelser, depresjon, angst, panikktilstander, smerte, neuropatologiske lidelser, gastrointestinal skade, inflammasjon og irritabel tarm syndrom.

Forbindelser med formel



hvor R_1 er hydrogen eller en lavere alkylrest og n er 4, 5 eller 6 er kjent fra US patent nummer 4,024,175 og det avdelte U S patent nummer 4,087,544. Anvendelsene som er beskrevet er: beskyttende effekt mot krampe fremkalt ved tiosemikarbazid; beskyttende virkning mot cardiazol krampe; cerebrale sykdommer, epilepsi, besvimelsesanfall, hypokinesi og kranie traumer; og forbedring i cerebrale funksjoner. Forbindelsene er nyttige for geriatriske pasienter. Patentene er herved innbefattet som referanse.

Forbindelser med formel



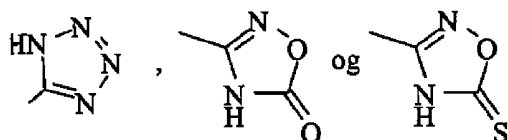
hvor R_1 er en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har fra 1 til 6 karbonatomer, fenyl eller cykloalkyl som har fra 3 til 6 karbonatomer; R_2 er hydrogen eller metyl; og R_3 er hydrogen, metyl eller karboksyl er kjent fra US patent nummer 5,563,175 og forskjellige avdelte søknader. Disse patentene er innbefattet som referanse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er nye aminer og deres farmasøytisk godtagbare salter som kan anvendes ved fremstilling av et farmasøytisk preparat som er nyttige ved behandling av en rekke lidelser. Lidelsene omfatter: epilepsi, bevisstløshetsanfall, hypokinesi, kranielidelser, neurodegenerative lidelser, depresjon, angst, panikktilstander, smerte, neuropatologiske lidelser, inflammatoriske sykdommer og gastrointestinale lidelser, spesielt irritabel tarm syndrom.

Foretrukne forbindelser er de hvor R er et sulfonamid valgt fra $-NHSO_2R^{15}$ eller $-SO_2NHR^{15}$ hvor R^{15} er lineær eller forgrenet alkyl eller trifluormetyl.

Spesielt foretrukket er N-[2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid.

Andre foretrukne forbindelser er de hvor R er en heterocyklisk gruppe valgt fra:



Spesielt foretrukket er C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)cykloheksyl]-metylamin og 4-metyl-2-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-pentylamin.

Aminene ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formler 1, 1F og 1G og de farmasøytisk godtagbare salter derav.

Foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er:

- 2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (1S-trans)2-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (trans)2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- 10 (1S-cis)2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (1R-trans)2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (1R-cis)2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (1S-trans)2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (1 α ,3 α ,4 α)2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- 15 (1 α ,3 β ,4 β)2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (S)2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- (R)2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-N-hydroksy-acetamid;
- 2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-N-hydroksy-acetamid;
- N-[2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid;
- 20 (1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (trans)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (1R-trans)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (1R-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- 25 (1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (S)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- (R)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
- 30 N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-etyl]-metansulfonamid;
- 3-(1-aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

- (1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (trans)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1R-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 5 (1R-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1S-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-
 10 on;
 (S)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (R)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(1-aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 15 (1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (trans)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (1R-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (1R-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 20 (1S-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 (S)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 25 (R)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin;
 (1S-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin;
 30 (trans)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1S-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1R-trans)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1R-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;

- (1S-trans)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (S)C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 5 (R)C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklobutyl]-metylamin;
 N-[2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid;
 (1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 10 (trans)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 (1R-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 (1S-trans)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 15 metansulfonamid;
 (1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 (1R-trans)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 20 (1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 (S)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 25 metansulfonamid;
 (R)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-
 metansulfonamid;
 N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid;
 (1-aminometyl-cykloheksyl)-metansulfonamid;
 30 (1R-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-metansulfonamid;
 (trans)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1S-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1R-cis)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;

- (1R-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1S-cis)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1 α ,3 β ,4 β)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 5 (R)(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (S)(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-metansulfonamid;
 N-[2-(1-aminometyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
 3-(1-aminometyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 10 3-(1-aminometyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 N-[2-(1-aminometyl-cyklopentyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid;
 (1-aminometyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 2-(9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-yl)-N-hidroksy-acetamid;
 15 N-[2-(9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-yl)-etyl]-metansulfonamid;
 3-(9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-ylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-ylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 C-[9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-bicyklo[3,3,1]non-9-yl]-metylamin;
 N-[2-(9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-yl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid;
 20 (9-aminometyl-bicyklo[3,3,1]non-9-yl)-metansulfonamid;
 2-(2-aminometyl-adamantan-2-yl)-N-hidroksy-acetamid;
 N-[2-(2-aminometyl-adamantan-2-yl)-etyl]-metansulfonamid;
 3-(2-aminometyl-adamantan-2-ylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(2-aminometyl-adamantan-2-ylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 25 C-[2-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-adamantan-2-yl]-metylamin;
 N-[2-(2-aminometyl-adamantan-2-yl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid;
 (2-aminometyl-adamantan-2-yl)-metansulfonamid;
 2-(1-aminometyl-cykloheptyl)-N-hidroksy-acetamid;
 N-[2-(1-aminometyl-cykloheptyl)-etyl]-metansulfonamid;
 30 3-(1-aminometyl-cykloheptylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(1-aminometyl-cykloheptylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion;
 C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheptyl]-metylamin;
 N-[2-(1-aminometyl-cykloheptyl)-etyl]-C,C,C-trifluor-metansulfonamid; og
 (1-aminometyl-cykloheptyl)-metansulfonamid.

Siden aminosyrer er amfotære kan farmakologisk kompatible salter være salter av passende uorganiske eller organiske syrer, for eksempel saltsyre, svovel-syre, fosforsyre, eddiksyre, oksalsyre, melkesyre, sitronsyre, eplesyre, salicylsyre, malonsyre, maleinsyre, ravsyre, metansulfonsyre og askorbinsyre. Ved å starte fra
 5 tilsvarende hydroksyder eller karbonater dannes salter med alkalimetaller eller jordalkalimetaller, for eksempel natrium, kalium, magnesium eller kalsium. Salter med kvaternære ammoniumioner kan også fremstilles med, for eksempel tetra-metyl-ammoniumionet. Karboksylgruppen av aminosyrene kan forestres ved kjente fremgangsmåter.

10 Visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere i usolvaterte former så vel som solvaterte former, omfattende hydratiserte former. Generelt er de solvaterte formene, omfattende hydratiserte former, ekvivalente med usolvaterte former og skal omfattes innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

15 Nye mellomprodukter nyttige ved fremstilling av de endelige forbindelsene er omfattet av oppfinnelsen.

Betegnelsene anvendt for å definere oppfinnelsen er som beskrevet nedenfor.

Sulfonamider er de med formel $\text{-NHSO}_2\text{R}^{15}$ eller $\text{-SO}_2\text{NHR}^{15}$ hvor R^{15} er
 20 en lineær eller forgrenet alkylgruppe med fra 1 til 6 karbonatomer eller et trifluormetyl.

Amider er forbindelser med formel -NHCOR^{15} hvor R^{15} er lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksy.

Betegnelsen alkyl er en lineær eller forgrenet gruppe med fra 1 til
 25 6 karbonatomer omfattende, men ikke begrenset til, metyl, etyl, propyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, tert-butyl, pentyl, heksyl og n-heksyl, bortsett fra tilfeller hvor annet er angitt.

Cykloalkylgruppene inneholder fra 3 til 8 karbonatomer og er cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl og cyklooktyl hvis ikke annet er
 30 angitt.

Alkoksy er som definert ovenfor for alkyl.

Visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan eksistere i usolvaterte former så vel som solvaterte former, omfattende hydratiserte former.

Generelt er de solvaterte former, omfattende hydratiserte former, ekvivalente med usolvaterte former og skal omfattes innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Visse av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har ett eller flere
 5 chirale sentere og hvert senter kan eksistere i R(D) eller S(L) konfigurasjonen. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle enantiomere og epimere former så vel som egnede blandinger derav.

Radioligandbindingsanalysen ved anvendelse av [³H]gabapentin og $\alpha_2\delta$ underenheten avledet fra svinehjernevev ble anvendt ("The Novel Anti-convulsant
 10 Drug, Gabapentin, Binds to the $\alpha_2\delta$ Subunit of a Calcium Channel", Gee N.S., et al., J. Biol. Chem., 1996;271(10):5768-5776).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse viser god bindingsaffinitet til $\alpha_2\delta$ underenheten. Gabapentin (Neurontin®) er ca. 0,10 til 0,12 μ M i denne analysen. Siden forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse også bindes til under-
 15 enheten er de forventet å vise farmakologiske egenskaper sammenlignbare med gabapentin. For eksempel som midler for krampes, angst og smerte.

TABELL 1

Eksempel	$\alpha_2\delta$ Forsøk IC ₅₀ (nM)	Smerte Model			
		% MPE			
		1 Time	2 Timer	1 Time	2 Timer
C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)- cykloheksyl]-metylamin; hydroklorid	0,203	na	na	60	100
3-(1-aminometyl- cykloheksylmetyl)-4H- [1,2,4]oksadiazol-5-on; hydroklorid	0,17	80,6	76,1	20	40
C-[9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)- 2-adamantyl]-metylamin; hydroklorid	4,37				

C-[9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)- bicyklo[3,3,1]non-9-yl]- metylamin; hydroklorid	3,7				
3-(1-aminometyl- cykloheksylmetyl)-4H- [1,2,4]oksadiazol-5-tion; hydroklorid	4,22			0	0
Trans C-[1-(1H-tetrazol-5- ylmetyl)-3,4- dimetylcyklopentyl]- metylamin; hydroklorid	0,108				
N-[2-(1-aminometyl- cykloheksyl)-etyl]- metansulfonamid	>10	0,3	-0,9		0
N-[2-(1-aminometyl- cykloheksyl)-etyl]-t-butylamid	>10	1,6	-4,8		0
N-[2-(1-aminometyl- cykloheksyl)-etyl]- malonaminsyre	>10				
N-[2-(1-aminometyl- cykloheksyl)-etyl]-3-fenyl- propionamid; hydroklorid	>10				
N-[2-(1-aminometyl- cykloheksyl)-etyl]-2-fenyl- acetamid; hydroklorid	>10				
Gabapentin	0,14	49,9	19,9	100	100

3-(1-aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on; hydroklorid var aktiv i den karrageenan fremkalte hyperalgesianalysen. Når den ble dosert ved 30 mg/kg oralt til rotte økte forbindelsen pote tilbaketrekningsslatensen med 80,6% ved 1 time og 76% ved 2 timer. Som sammenligning forårsaket gabapentin ved denne dosen en 49,9% økning ved 1 time og bare en 19,9% økning ved 2 timer. Således synes førstnevnte forbindelse å ha en antihyperalgesisk effekt av lenger varighet enn gabapentin.

C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin-hydroklorid ga, når den ble testet i den DBA2 audiogeniske krampemodellen ved 10 mg/kg etter oral dosering, 60% beskyttelse etter 1 time postdose, 100% beskyttelse etter 2 timer postdose, 100% beskyttelse etter 4 timer postdose og 80% etter 6 timer postdose.

5 I samme forsøk ga gabapentin, dosert ved 10 mg/kg oralt, ingen betydelig respons. Ved 30 mg/kg ga den 100% beskyttelse ved 2 timer postdose.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er beslektet med Neurontin®, a markedsført medikament effektivt ved behandling av epilepsi. Neurontin® er 1-(aminometyl)-cykloheksaneddiksyre av strukturformel



Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også forventet å være nyttige ved behandling av epilepsi.

Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av forbindelsene av mimetikumet som midler for neurodegenerative lidelser.

15 Slik neurodegenerative lidelser er, for eksempel Alzheimer's sykdom, Huntington's sykdom, Parkinson's sykdom, amyotrofisk lateralsklerose og epilepsi.

Foreliggende oppfinnelse omfatter videre fremstilling av terapeutisk preparat som er nyttig ved behandling av neurodegenerative lidelser betegnet akutt hjerneskade. Disse omfatter, men er ikke begrenset til: slag, hodetraume og asfyksi.

20 Slag betegner en cerebral vaskulær sykdom og kan også betegnes som en cerebral vaskulær hendelse (CVA) og omfatter akutt tromboembolisk slag. Slag omfatter både fokal og global ischemi. Også omfattet er transient cerebralt ischemisk anfall og andre cerebrale vaskulære problemer ledsaget av cerebral ischemi så som hos en pasient som undergår carotid endarterektomi spesifikt eller andre cerebrovaskulære eller vaskulære kirurgiske prosedyrer generelt eller diagnostiske vaskulære prosedyrer omfattende cerebral angiografi og lignende.

Smerte angir akutt så vel som kronisk smerte.

30 Akutt smerte er vanligvis kortvarig og er forbundet med hyperaktivitet av det sympatiske nervesystemet. Eksempler er postoperativ smerte og allodyni.

Kronisk smerte er vanligvis definert som smerte som vedvarer fra 3 til 6 måneder og omfatter somatogenisk smerte og psykogen smerte. Annen smerte er nociceptiv.

Andre typer smerte er forårsaket av skade eller infeksjon av perifere sensoriske nerver. Det omfatter, men er ikke begrenset til smerte fra perifert nerve traume, herpes virus infeksjon, diabetes mellitus, kausalg, plexus avulsjon, neuromer, amputasjon av lemmer og vaskulitt. Nevropatisk smerte er også forårsaket av nerveskade ved kronisk alkoholisme, humant immunsvikt-virus infeksjon, hypothyroidisme, uremi eller vitaminmangler. Nevropatisk smerte omfatter, men er ikke begrenset til, smerte forårsaket av nerveskade så som, for eksempel smerten diabetikere lider av.

Psykogen smerte er den som forekommer uten en organisk opprinnelse så som korsryggsmerte, atypisk ansiktssmerte og kronisk hodepine.

Andre typer av smerte er: inflammatorisk smerte, osteoartrisk smerte, trigeminusnevralgi, kreftsmerte, diabetisk nevropati, restless leg syndrom, akutt herpetisk og postherpetisk nevralgi, kausalg, brachial plexus avulsjon, occipital nevralgi, gikt, fantomsmerte, forbrenning og andre former for nevralgi, nevropatisk og idiopatisk smertesyndrom.

Andre tilfeller er hodetraume, ryggmargtraume eller skade fra generell anoksi, hypoksi, hypoglykemi og hypotensjon så vel som lignende skader observert i løpet av prosedyrer ved emboler, hyperfusjon og hypoksi.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være nyttige i farmasøytiske preparater som kan anvendes ved behandling av gastrointestinale lidelser, for eksempel irritabel tarmsyndrom (IBS).

De farmasøytiske preparater ifølge foreliggende oppfinnelse ville være nyttige innen området av hendelser, for eksempel i løpet av hjerte-bypasskirurgi, ved hendelser med intrakraniell blødning, ved perinatal asfyksi, ved hjertestans og status epilepticus.

En lege vil være i stand til å bestemme den passende situasjonen hvor objekter er mottagelige for eller står i fare for, for eksempel slag så vel som en som lider av slag for administrering ved metoder ifølge foreliggende oppfinnelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også forventet å være nyttige ved behandling av depresjon. Depresjon kan være resultatet av organisk sykdom, eller stress forbundet med personlig tap eller idiopatisk av opprinnelse.

Det er en sterk tendens for familiær forekomst av noen former for depresjon hvilket indikerer en mekanistisk årsak for i det minste noen former for depresjon. Diagnosen depresjon gjøres primært ved kvantifisering av endringer i pasienters humør. Disse vurderinger av humør utføres generelt av en lege eller kvantifiseres av en neuropsykolog ved anvendelse av validerings-bedømmelsesskala, så som Hamilton Depression Rating Scale eller Brief Psychiatric Rating Scale. En rekke andre skalaer er utviklet for å kvantifisere og måle graden av humørendringer hos pasienter med depresjon, så som søvnløshet, konsentrasjonsvanskeligheter, mangel på energi, følelse av verdiløshet og skyld. Standardene for diagnose av depresjon, så vel som alle psykiatriske diagnoser er samlet i Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) betegnet som DSM-IV-R manualen publisert av American Psychiatric Association, 1994.

GABA er en hemmende neurotransmitter med sentralnervesystemet. Innen det generelle feltet med hemning, synes det sannsynlig at GABA-mimetiske forbindelser kan redusere eller hemme cerebral funksjon og kan derfor retardere funksjon og redusere humør som fører til depresjon.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremkalle en antikonvulsjonseffekt gjennom økningen av nydannet GABA ved den synaptiske forbindelsen. Hvis gabapentin virkelig øker GABA nivåer eller effektiviteten av GABA ved den synaptiske forbindelsen, kan den følgelig klassifiseres som en GABA-mimetisk forbindelse og kan redusere eller hemme cerebral funksjon og kan derfor retardere funksjon og redusere humør som fører til depresjon.

Det faktum at en GABA agonist eller GABA-mimetisk forbindelse kan virke på motsatt måte ved å heve humøret og således være et antidepressjonsmiddel, er et nytt konsept, forskjellig fra den herskende meningen om GABA aktiviteten hittil. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også forventet å være nyttige ved behandling av angst og av panikktilstander som demonstrert ved hjelp av standard farmakologiske prosedyrer.

30 **Karrageenin-fremkalt hyperalgesi**

Nociceptive trykkterskler ble målt i rotte potetrykktesten ved anvendelse av et analgesimeter (Randall-Sellitto Method: Randall L.O., Sellitto J.J., A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn., 4:409-419 (1957)). Sprague-Dawley hannrotter (70-90 g) ble trenet på dette appa-

ratet før testdagen. Trykk ble gradvis pålagt på bakpoten på hver rotte og nociceptive terskler ble bestemt som trykket (g) nødvendig for å fremkalle potetilbaketrekning. Et cutoff-punkt på 250 g ble anvendt for å forhindre enhver vevsskade på poten. På forsøkdagen ble to til tre basislinjemålinger tatt før dyr ble administrert 100 µL av 2% karrageenin ved intraplantar injeksjon i den høyre bakpoten. Nociceptive terskler ble tatt igjen 3 timer etter karrageenin for å fastslå at dyr hadde hyperalgesi. Dyr ble dosert med enten gabapentin (3-300 mg/kg, s.c.), morfin (3 mg/kg, s.c.) eller saltvann ved 3,5 timer etter karrageenin og nociceptive terskler ble undersøkt ved 4, 4,5 og 5 timer etter karrageenin.

Semikarbazid-fremkalte toniske kramper

Toniske kramper i mus induseres ved subkutan administrering av semikarbazid (750 mg/kg). Latensen til den toniske strekkingen av forpotene registreres. Enhver mus som ikke konvulserer innen 2,0 timer etter semikarbazid anses som beskyttet og gis en maksimum latensbedømmelse på 120 minutter.

Dyr

Hooded Lister hannrotter (200-250 g) oppnås fra Interfauna (Huntingdon, UK) og TIL hannmus (20-25 g) oppnås fra Bantin og Kingman (Hull, UK). Begge gnagerarter huses i grupper av seks. Ti vanlige marmosetter (*Callithrix jacchus*) som veier mellom 280 og 360 g, alet ved Manchester University Medical School (Manchester, UK) huses i par. Alle dyr huses under en 12-timers lys/mørke cyklus (lys på kl. 07,00) og med mat og vann ad libitum.

Medikamentadministrering

Medikamenter blir administrert enten intraperitonealt (IP) eller subkutan (SC) 40 minutter før testen i et volum på 1 ml/kg for rotter og marmosetter og 10 ml/kg for mus.

Lys/mørkeboks for mus

Apparatet er en boks med åpen topp, 45 cm lang, 27 cm bred og 27 cm høy, oppdelt i et lite (2/5) og et stort (3/5) areal ved hjelp av en delevegg som er forlenget 20 cm ovenfor veggene (Costall B., et al., Exploration of mice in a black and white

box: validation as a model of anxiety. Pharmacol. Biochem. Behav., 32:777-785 (1989)).

Det er en 7,5 × 7,5 cm åpning i sentrum av deleveggen ved gulvnivå. Det lille kammeret er malt sort og det store kammeret hvitt. Det hvite kammeret belyses ved hjelp av en 60-W wolfram pære. Laboratoriet er belyst med rødt lys. Hver mus blir testet ved å plassere den i senteret av det hvite arealet og la den utforske den nye omgivelsen i 5 minutter. Tiden tilbragt i den belyste siden måles (Kilfoil T., et al., Effects of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity in a simple model of anxiety in mice. Neuropharmacol., 28:901-905 (1989)).

10

Forhøyet X-Labyrint for rotte

En standard forhøyet X-labyrint (Handley S.L., et al., Effects of alfa-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior. Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol., 327:1-5 (1984)), ble automatisert som tidligere beskrevet (Field, et al., Automation of the rat elevated X-maze test of anxiety. Br. J. Pharmacol., 102(Suppl):304P (1991)). Dyrene blir plassert i senteret av X-labyrinten i retning av én av de åpne armene. For å bestemme anksiolytiske effekter ble inntredenene og tiden tilbragt på ende halvdelene av de åpne armene målt i løpet av forsøksperioden på 5-minutter (Costall, et al., Use of the elevated plus maze to assess anxiolytic potential in the rat. Br. J. Pharmacol., 96(Suppl):312P (1989)).

20

Mennesketrusseltest med marmosetter

Det samlede antallet kroppsstillinger dyret viser mot trusselstimulus (et menneske som står omtrent 0,5 m borte fra marmosett-buret og stirrer inn i øynene til marmosetten) blir registrert i løpet av testperioden på 2-minutter. Kroppsstillinger som bedømmes er stirring med halvt lukkede øyne, halestillinger, luktmarkering av bur/sittepinne, piloereksjon, tilbaketrekninger og krumming av ryggen. Hvert dyr eksponeres mot trusselstimulus to ganger på testdagen før og etter medikamentbehandling. Forskjellen mellom de to skåringene analyseres ved anvendelse av en-veis variansanalyse fulgt av Dunnett's t-test. Alle medikamentbehandlinger blir utført SC minst 2 timer etter den første (kontroll) trussel. Forbehandlingstiden for hver forbindelse er 40 minutter.

30

Konflikttest med rotte

Rotter trenes til å presse hendeler for matbelønning i operasjonskammere. Prosedyren består av alterneringer av fire 4-minutters ustraffede perioder av variabelt intervall på 30 sekunder signalisert ved kammerlys på og tre 3-minutters straffeperioder av fastsatt forhold 5 (ved fotsjokk ledsagende matavlevering) signalisert ved kammerlys av. Graden av fotsjokk reguleres for hver rotte for å oppnå omtrent 80% til 90% undertrykkelse av respons sammenlignet med ustraffet respons. Rotter mottar saltvannskonstituent på treningsdager.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også forventet å være nyttige ved behandling av smerte og fobiske lidelser (Am. J. Pain Manag., 5:7-9 (1995)).

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er også forventet å være nyttige for behandling av symptomene på manisk, akutt eller kronisk, "single upside" eller gjenvendende depresjon. De er også forventet å være nyttige for behandling av og/eller forebygging av bipolar lidelse (US patent nummer 5,510,381).

TNBS-Fremkalt kronisk visceral allodyni i rotter

Injeksjoner av trinitrobenzensulfonsyre (TNBS) i tarmen er funnet å inducere kronisk kolitt. I mennesker er fordøyelseslidelser ofte forbundet med visceral smerte. I disse sykdomstilfellene er den viscerele smerteterskelen redusert hvilket indikerer en visceral hypersensitivitet. Følgelig ble denne undersøkelsen utført for å bedømme effekten av injeksjon av TNBS i tarmen på visceral smerteterskel i en eksperimentell modell for tarmdistensjon.

25

Dyr og kirurgi

Sprague-Dawley hannrotter (Janvier, Le Genest-St-Ilse, France) som veier 340-400 g blir anvendt. Dyrene huses 3 pr. bur i en regulert omgivelse ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ fuktighet, med lys 8:00 am til 8:00 pm). Under bedøvelse (ketamin 80 mg/kg i.p; acepromazin 12 mg/kg ip), utføres injeksjon av TNBS (50 mg/kg) eller saltvann (1,5 ml/kg) i den proksimale kolon (1 cm fra cecum). Etter kirurgien huses dyr individuelt i polypropylenbur og holdes i en regulert omgivelse ($20 \pm 1^\circ\text{C}$, $50 \pm 5\%$ fuktighet, med lys 8:00 am til 8:00 pm) i løpet av 7 dager.

30

Eksperimentell fremgangsmåte

Ved dag 7 etter TNBS administrering innføres en ballong (5-6 cm lengde) i anus og holdes i stilling (tuppen av ballong 5 cm fra anus) ved å tape kateteret til haleroten. Ballongen blir gradvis oppblåst ved trinn på 5 mm Hg, fra 0 til
 5 75 mm Hg, idet hvert oppblåsingstrinn varer 30 sekunder. Hver cyklus med kolonutvidelse blir kontrollert ved hjelp av en standard barostat (ABS, St-Dié, Frankrike). Terskelen svarer til trykket som produserte den første abdominale kontraksjonen og utvidelsescyklen blir deretter avbrutt. Kolonterskelen (trykk uttrykt i mm Hg) blir bestemt etter utførelse av fire cykluser av utvidelse på samme
 10 dyr.

Bestemmelse av aktiviteten av forbindelsen

Data analyseres ved å sammenligne gruppen behandlet med testforbindelse med TNBS-behandlet gruppe og kontroll gruppe. Middelerdi og standardavvik blir beregnet for hver gruppe. Den antiallodynske aktiviteten av forbindelsen blir beregnet som følger:

$$\text{Aktivitet (\%)} = (\text{gruppe C} - \text{gruppe T}) / (\text{gruppe A} - \text{gruppe T})$$

Gruppe C: middelerdi av kolonterskelen hos kontrollgruppen

Gruppe T: middelerdi av kolonterskelen i den TNBS-behandlede gruppe

20 Gruppe A: middelerdi av kolonterskelen i gruppen behandlet med testforbindelsen

Statistisk analyse

Statistisk signifikans mellom hver gruppe ble bestemt ved anvendelse av en en-veis ANOVA fulgt av Student's unparet t-test. Forskjeller ble ansett som statistisk signifikante ved $p < 0,05$.

Forbindelser

TNBS blir oppløst i EtOH 30% og injisert under et volum på 0,5 ml/rotte.
 30 TNBS er anskaffet fra Fluka.

Oral administrering av testforbindelsen eller dens konstituent blir utført 1 time før kolonutvidelsescyklen.

Subkutan administrering av testforbindelsen eller dens konstituent blir utført 30 minutter før kolonutvidelsescyklen.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan prepareres og administreres i en rekke orale og parenterale doseformer. Følgelig kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres ved injeksjon, dvs. intravenøst, intramuskulært, intrakutant, subkutant, intraduodenalt eller intraperitonealt. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også administreres ved inhalering, for eksempel intranasalt. I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres transdermalt. Det vil være klart for fagfolk på området at de følgende doseformer kan omfatte som den aktive komponent, enten en forbindelse med formel I eller et tilsvarende farmasøytisk godtagbart salt av en forbindelse med formel I.

For fremstilling av farmasøytiske preparater fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan farmasøytisk godtagbare bærere være enten faste eller flytende. Faststoff preparater omfatter pulvere, tabletter, piller, kapsler, pulverkapsler, suppositorier og dispergerbare granuler. En fast bærer kan være ett eller flere stoffer som også kan virke som fortynningsmidler, smaksgivende midler, bindemidler, konserveringsmidler, tablett desintegreringsmidler eller et innkapslende materiale.

I pulvere er bæreren et findelt faststoff som er i en blanding med den findelte, aktive komponent.

I tabletter blir den aktive komponent blandet med bæreren som har de nødvendige bindingsegenskaper i egnede andeler og kompaktert i den ønskede form og størrelse.

Pulvere og tabletter inneholder fortrinnsvis fra fem eller ti til omtrent sytti prosent av den aktive forbindelsen. Egnede bærere er magnesiumkarbonat, magnesiumstearat, talk, sukker, laktose, pektin, dekstrin, stivelse, gelatin, tragant, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, en lavtsmeltende voks, kakaosmør og lignende. Betegnelsen "preparat" skal omfatte preparatet av den aktive forbindelse med innkapslende materiale som en bærer under tilveiebringelse av en kapsel hvor den aktive komponent med eller uten andre bærere, er omgitt av en bærer, som således er sammen med denne. Tilsvarende er pulverkapsler og pastiller omfattet. Tabletter, pulvere, kapsler, piller, pulverkapsler og pastiller kan anvendes som faste doseformer egnet for oral administrering.

For fremstilling av suppositorier blir en lavtsmeltende voks, så som en blanding av fettsyreglycerider eller kakaosmør, først smeltet og den aktive kom-

ponent dispergeres homogent deri, for eksempel ved omrøring. Den smeltede homogene blandingen blir deretter hellet i former av hensiktsmessig størrelse, avkjøles og får derved stivne.

Preparater i væskeform omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner, for eksempel vann eller vann propylenglykol løsninger. For parenteral injeksjon kan flytende preparater formuleres i løsning i vandig polyetylenglykolløsning.

Vandige løsninger egnet for oral anvendelse kan fremstilles ved oppløsning av den aktive komponent i vann og tilsetning av egnede fargemidler, smaksstoffer, stabiliserende midler og fortykningsmidler som ønsket.

Vandige suspensjoner egnet for oral anvendelse kan fremstilles ved å dispergere den findelte, aktive komponent i vann med viskøst materiale, så som naturlige eller syntetiske gummier, harpikser, metylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose og andre velkjente suspenderingsmidler.

Også omfattet er faststoff preparater som, kort før anvendelse, skal omformes til væskeformpreparater for oral administrering. Slik væskeformer omfatter løsninger, suspensjoner og emulsjoner. Disse preparatene kan, i tillegg til den aktive komponent, inneholde fargemidler, smaksstoffer, stabiliseringsmidler, buffere, kunstige og naturlige søtningsmidler, dispergeringsmidler, fortykningsmidler, solubiliseringsmidler og lignende.

Det farmasøytiske preparatet er fortrinnsvis i enhetsdoseform. I slik form er preparatet underoppdelt i enhetsdoser inneholdende passende mengder av den aktive komponent. Enhetsdoseformen kan være et forpakket preparat, hvor forpakningen inneholder adskilte mengder av preparat, så som pakkede tabletter, kapsler og pulvere i medisinglass eller ampuller. Videre kan enhetsdoseformen være en kapsel, tablett, pulverkapsel eller lozenge selv eller den kan være det passende antall av hvilken som helst av disse i forpakket form.

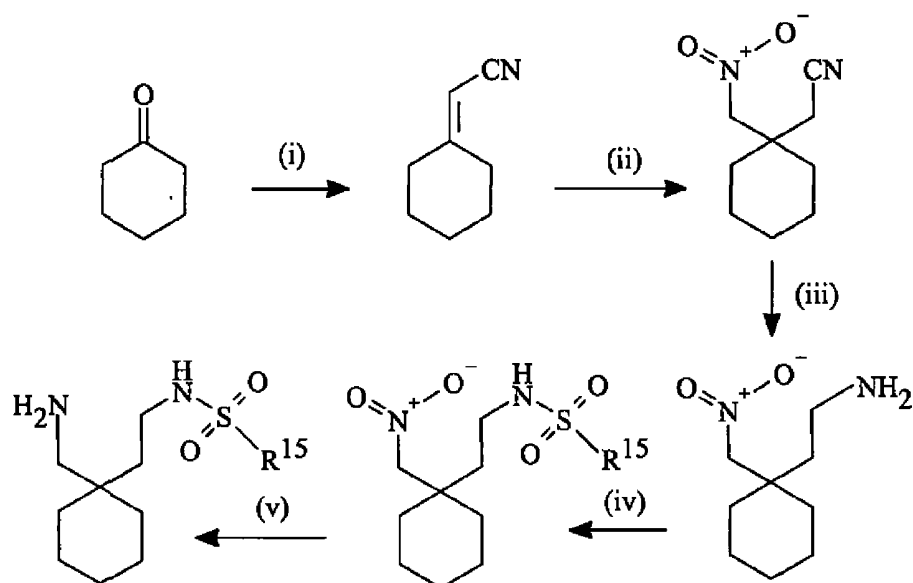
Mengden av aktiv komponent i et enhetsdosepreparat kan varieres eller reguleres fra 0,1 mg til 1 g i henhold til den spesielle anvendelsen og styrken av den aktive komponenten. I medisinsk anvendelse kan medikamentet administreres tre ganger daglig som, for eksempel kapsler på 100 eller 300 mg. Preparatet kan, om ønsket også inneholde andre compatible terapeutiske midler.

I terapeutisk anvendelse administreres forbindelsene anvendt i den farmasøytiske fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse ved de innledende dosene på ca. 0,01 mg til ca. 100 mg/kg daglig. Et daglig doseområde på ca.

0,01 mg til ca. 100 mg/kg er foretrukket. Dosene kan imidlertid varieres avhengig av pasientens behov, alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles og forbindelsen som anvendes. Bestemmelse av den egnede dosen for en spesiell situasjon ligger innenfor fagmannens kunnskapsområde. Generelt blir behandlingen initiert med mindre doser som er mindre enn den optimale dose av forbindelsen. Deretter økes dosen ved små inkremerter inntil den optimale effekten under omstendighetene blir oppnådd. Av praktiske grunner kan den totale daglige dosen være oppdelt og administreres i porsjoner i løpet av dagen, om ønsket.

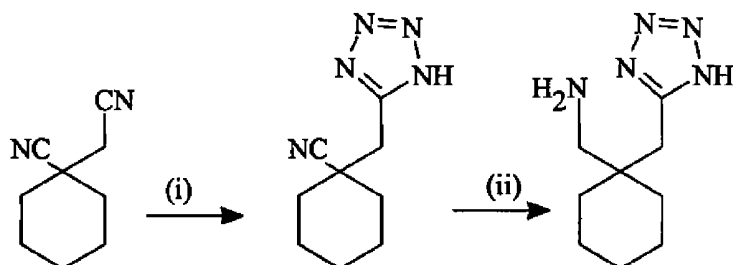
Sulfonamider ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 1.

Skjema 1



Reagenser:

- (i) Diethylcyanometyl fosfonat, NaH, tetrahydrofuran;
 - (ii) Nitrometan, tetrabutylammoniumfluorid, tetrahydrofuran;
 - (iii) Boranmetylsulfid, toluen;
 - (iv) Trietylamin, $R^{15}SO_2Cl$, tetrahydrofuran;
 - (v) 10% Pd-C, hydrogengass, metanol.
- Tetrazoler kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 2.
- Skjema 2

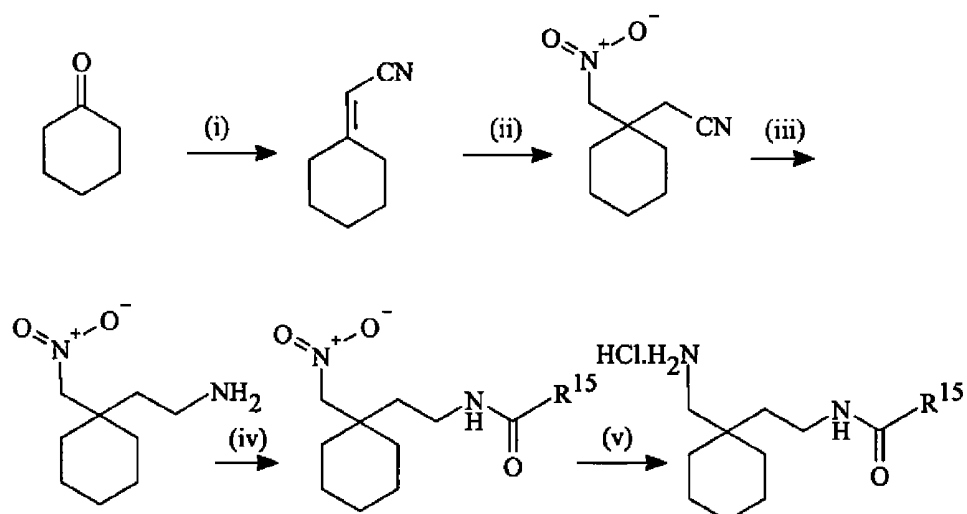


Reagenser:

- (i) Trimetylsilylazid, trimetylaluminium (2M i heksaner), toluen;
 5 (ii) Raney-nikkel, metanol.

Amider kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 3.

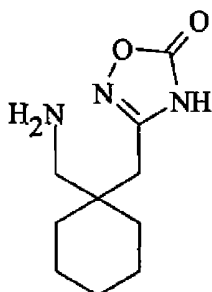
Skjema 3



10 Reagenser:

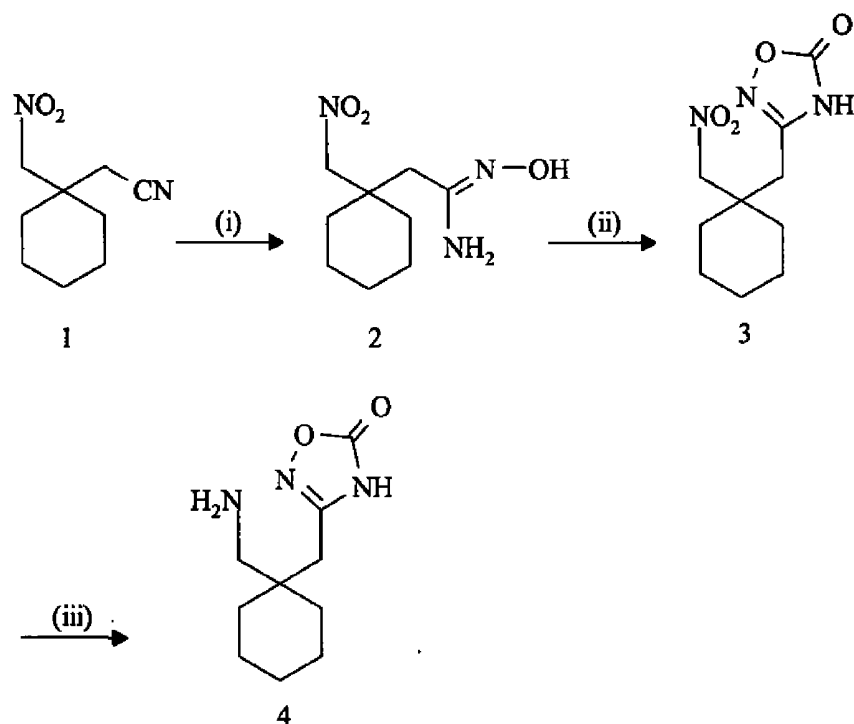
- (i) Diethylcyanometylfosfonat, NaH, tetrahydrofuran;
 (ii) Nitrometan, tetrabutylammoniumfluorid, tetrahydrofuran;
 (iii) Boranmetylsulfid, toluen;
 (iv) Trietylamin, $R^{15}COCl$, tetrahydrofuran;
 15 (v) 10% Pd-C, hydrogengass, metanol.

Heterocykliske grupper så som



kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 4.

Skjema 4



(i) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N ;

(ii) $i\text{BuOCOC}$ l, pyridin fulgt av tilbaketløp i xylene;

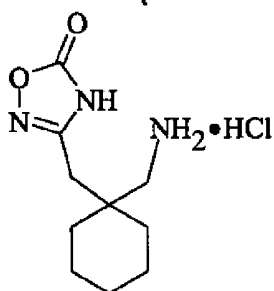
(iii) Fe/HCl .

Forbindelse 1 [(1-nitrometyl-cykloheksyl)acetonitril] kan behandles med
hydroksylamin-hydroklorid i nærvær av en base så som trietylamin, hvilket gir
forbindelse 2.

Den heterocykliske forbindelsen 3 kan fremstilles fra forbindelse 2 ved
behandling med iso-butyklorformiat i nærvær av en base så som pyridin fulgt av
tilbaketløp i et oppløsningsmiddel så som xylene. Nitroforbindelsen (forbindelse 3)

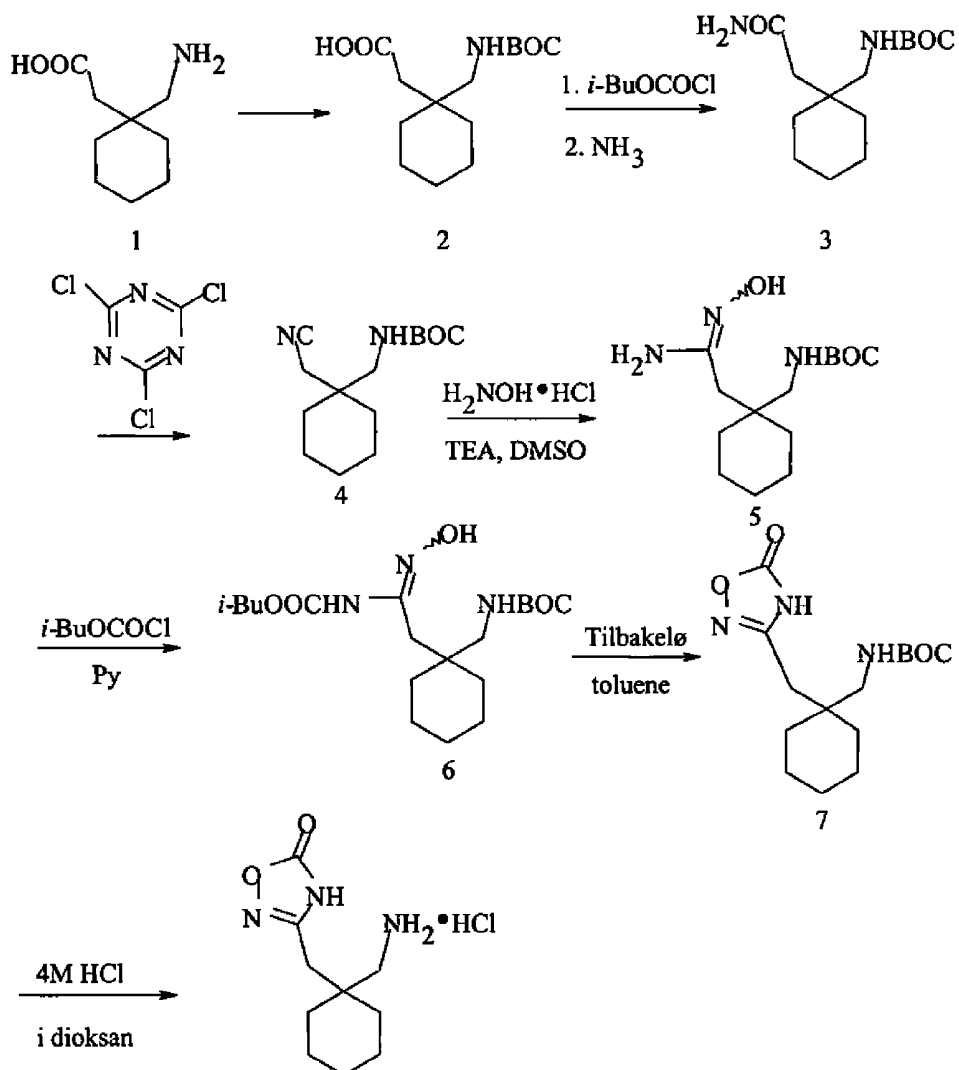
kan omdannes til det nødvendige aminet ved reduksjon, for eksempel med jern og saltsyre.

Heterocykliske grupper så som

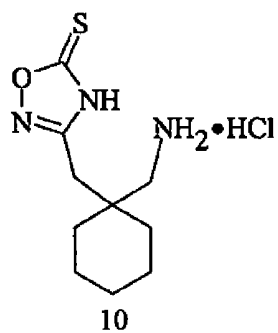


- 5 kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 5a.

Skjema 5a

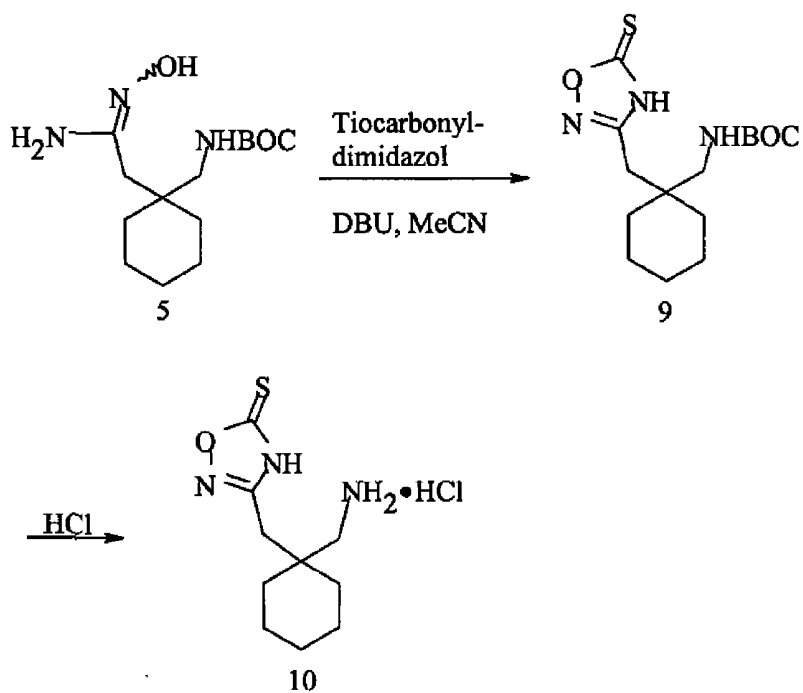


Heterocykliske grupper så som

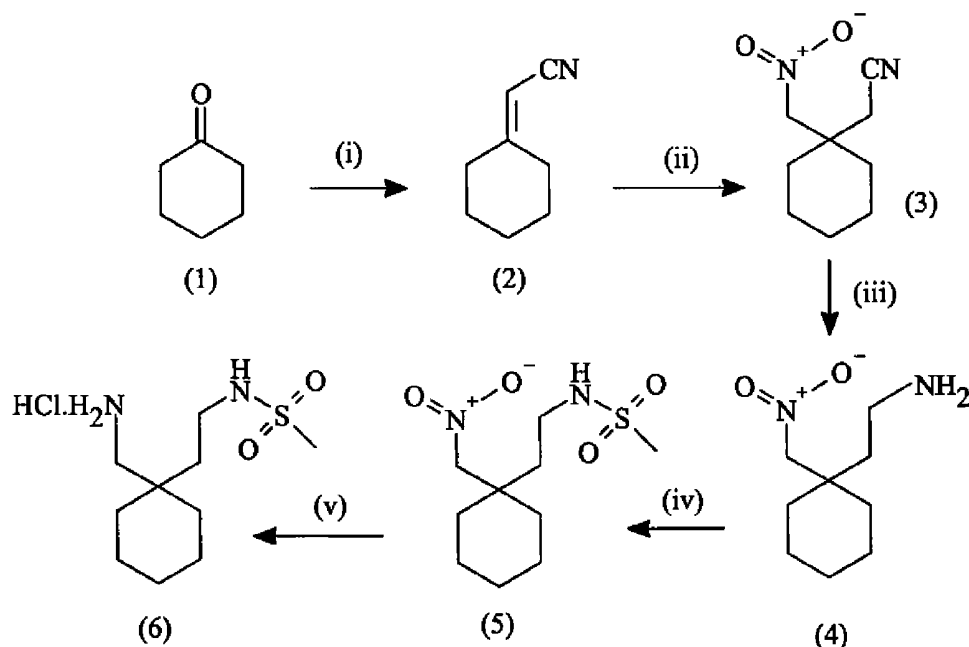


kan syntetiseres ved den generelle fremgangsmåten beskrevet i Skjema 5b.

5 Skjema 5b



De følgende eksempler illustrerer foreliggende oppfinnelse.

EKSEMPEL 1

Reagenser:

- (i) Diethylcyanometylfosfonat, NaH, tetrahydrofuran;
- (ii) Nitrometan, tetrabutylammoniumfluorid, tetrahydrofuran;
- (iii) Boranmetylsulfid, toluen;
- (iv) Trietylamin, metansulfonylchlorid, tetrahydrofuran;
- (v) 10% Pd-C, hydrogengass, metanol deretter HCl.

10 **Cykloheksyliden-acetonitril (2)**

Natriumhydrid (60% i olje, 0,80 g, 20 mmol) ble suspendert i 50 ml tetrahydrofuran og avkjølt i is under nitrogen. Diethylcyanometylfosfonat (3,85 g, 22 mmol) ble tilsatt dråpevis i 10 ml tetrahydrofuran og omrøring fortsatt i 15 minutter, hvilket ga en klar løsning. Cykloheksanon (1,90 g, 19 mmol) ble tilsatt i 5 ml tetrahydrofuran og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Væsken ble dekantert og residuet vasket tre ganger med eter. Væsken og vaskevæsker ble samlet, vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble rensed ved kromatografi på silika under eluering med heptan/etylacetat 4:1, hvilket ga det ønskede produktet som en fargeløs olje (1,5 g, 67%).

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1,50 (m, 6H), 2,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H).
IR ν_{maks} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449

5 **(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-acetonitril (3)**

Nitrilet (forbindelse 2, 0,78 g, 6,44 mmol), nitrometan (0,80 g, 13,11 mmol) og tetrabutylammoniumfluorid (1,0 M i tetrahydrofuran, 10 ml, 10 mmol) ble oppvarmet i 20 ml tetrahydrofuran til 70°C natten over. Reaksjonsblandingen ble for-
tynnet med etylacetat og vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket over mag-
nesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble rensset ved kromatografi
10 på silika under eluering med heptan/etylacetat 3:1, hvilket ga det ønskede produk-
tet som en gul olje (0,83 g, 71%).

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1,57 (s, 10H), 2,63 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

Analyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$:

15 C, 59,32; H, 7,74; N, 15,37.

Funnet: C, 59,40; H, 7,65; N, 15,18.

2-(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-etylamin (4)

Boranmetylsulfid (2,0 M i toluen, 1,3 ml, 2,6 mmol) ble satt til forbindelse 3
20 (0,4 g, 2,2 mmol) i toluen (10 ml) under nitrogen. Etter oppvarmning til 60°C i 3
timer fikk blandingen avkjøles og 15 ml metanol ble tilsatt fulgt av 15 ml 4 M HCl
i dioksan. Etter tilbakeløp i 1 time ble blandingen inndampet til tørrhet. Krystalli-
sering fra etylacetat ga det ønskede produktet som fargeløse krystaller (0,23 g,
47%); Sm.p. 170-173°C.

25 ^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1,30-1,50 (m, 10H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,82-2,86
(m, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,89 (s, 3H).

Analyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$:

C, 47,77; H, 8,64; N, 12,38.

Funnet: C, 47,80; H, 8,66; N, 12,64.

N-[2-(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid (5)

Trietylamin (0,64 g, 6,3 mmol) ble satt dråpevis til en blanding av aminhydroklorid-saltet (forbindelse 4, 0,70 g, 3,1 mmol) og metansulfonylchlorid (0,36 g, 6,3 mmol) i tetrahydrofuran (35 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble
 5 blandingen filtrert, fortynnet med etylacetat og vasket med fortynnet saltsyre, mettet natriumbikarbonat-løsning og vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble krystallisert fra etylacetat/heptan, hvilket ga fargeløse krystaller (0,39 g, 47%); Sm.p. 86-88°C.

¹H NMR 400 MHz (d₆-DMSO): δ 1,35-1,50 (m, 10H), 1,55-1,60 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,99-3,06 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,93 (t, J = 6 Hz, 1H).

Analyse beregnet for C₁₀H₂₀N₂O₄S:

C, 45,44; H, 7,63; N, 10,60; S, 12,13.

Funnet: C, 45,77; H, 7,64; N, 10,58; S, 12,17.

N-[2-(1-Aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamidhydroklorid (6)

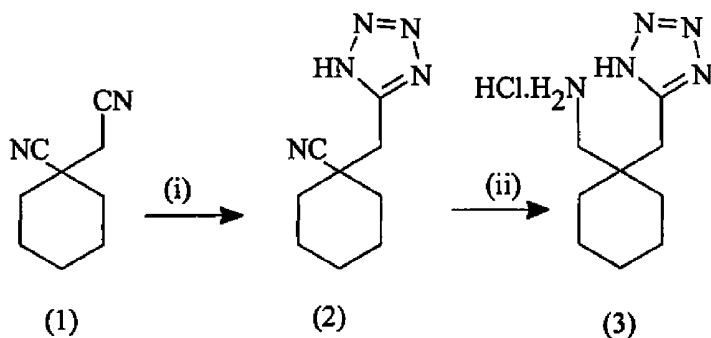
Ti prosent palladium på karbon ble tilsatt under nitrogen til en oppløsning av forbindelse 5 (0,35 g, 1,3 mmol) i metanol (50 ml). Blandingen ble ristet under 40 psi hydrogen i 6 timer og deretter filtrert gjennom kiselguhr. Filtratet ble inndampet til tørrhet. 4N HCl i dioksan ble tilsatt fulgt av eter, hvilket ga produktet
 20 som et fargeløst, krystallinsk faststoff (0,33 g, 92%); Sm.p. 196-199°C.

¹H NMR 400 MHz (d₆-DMSO): δ 1,25-1,45 (m, 10H), 1,55-1,60 (m, 5H), 2,70-2,75 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 5H), 6,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,86 (bs, 3H).

Analyse beregnet for C₁₀H₂₂N₂O₂S•HCl•0,25H₂O:

C, 43,63; H, 8,60; N, 10,17.

25 Funnet: C, 43,43; H, 8,64; N, 9,95.

EKSEMPEL 2

Reagenser:

- (i) Trimetylsilylazid, trimetylaluminium (2 M i heksaner), toluen;
 (ii) Raney-nikkel, hydrogengass, metanol deretter HCl.

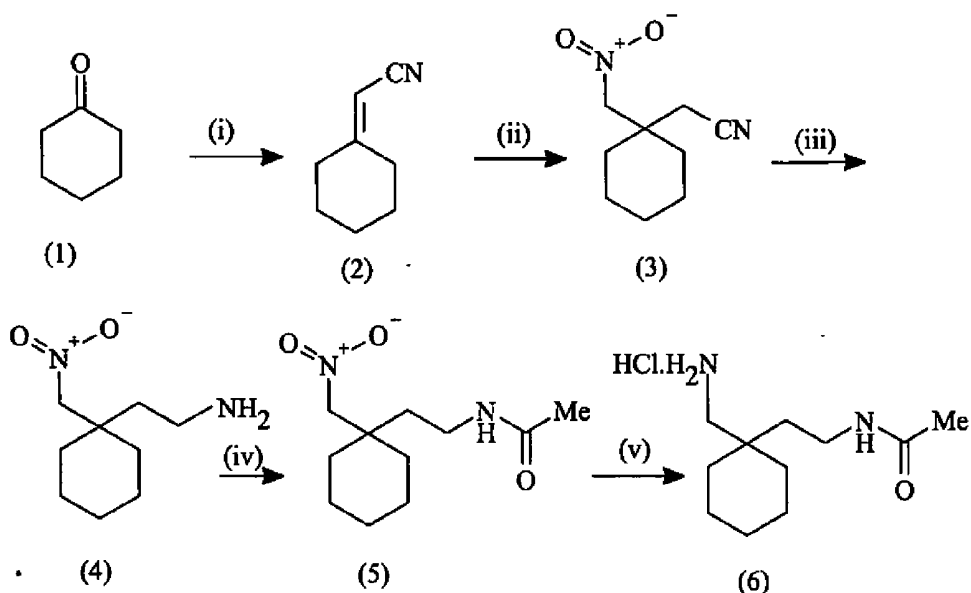
1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksankarbonitril (2)

Til en oppløsning av bis nitrilet (Griffiths G., Mettler H., Mills L.S. og Previdoli F., *Helv. Chim. Acta*, 74:309 (1991)) (1,48 g, 10 mmol) i toluen (20 ml) under nitrogen ble tilsatt trimetylsilylazid (1,15 g, 10 mmol) fulgt av trimetylaluminium (5 ml, 2,0 M i heksaner, 10 mmol). Etter oppvarming til 90°C natten over fikk blandingen avkjøles og ble tilsatt forsiktig til etylacetat, is og 6N saltsyre. Den vandige fasen ble ekstrahert med etylacetat og ekstraktene vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet. Krystallisering ga den ønskede forbindelse (158 mg, 8%).

C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin-hydroklorid (3)

Tetrazolen (forbindelse 8, 158 mg, 0,83 mmol) i metanol ble satt til en vasket suspensjon av Raney-nikkel i metanol. Blanding ble ristet under 40 psi hydrogen i 3,5 timer og deretter filtrert for å fjerne katalysatoren og inndampet til tørrhet. Residuet ble fordelt mellom etylacetat og fortynnet saltsyre. Den vandige fasen ble separert og inndampet til tørrhet. Omkrystallisering fra metanol/ether ga det ønskede produktet (44 mg, 23%); Sm.p. 176-179°C.

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1,20-1,60 (m, 10H), 2,84 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 8,06 (bs, 3H).

EKSEMPEL 3**Reagenser:**

- (i) Diethylcyanometylfosfonat, NaH, tetrahydrofuran;
- (ii) Nitrometan, tetrabutylammoniumfluorid, tetrahydrofuran;
- (iii) Boranmetylsulfid, toluen;
- (iv) Trietylamin, acetylklorid, tetrahydrofuran;
- (v) 10% Pd-C, hydrogengass, metanol deretter HCl

10 Cykloheksyliden-acetonitril (2)

Natriumhydrid (60% i olje, 0,80 g, 20 mmol) ble suspendert i 50 ml tetrahydrofuran og avkjølt i is under nitrogen. Diethylcyanometylfosfonat (3,85 g, 22 mmol) ble tilsatt dråpevis i 10 ml tetrahydrofuran og omrøring fortsatt i 15 minutter, hvilket ga en klar løsning. Cykloheksanon (1,90 g, 19 mmol) ble tilsatt i 5 ml tetrahydrofuran og reaksjonsblandingen fikk oppvarmes opptil romtemperatur. Væsken ble dekantert og residuet vasket tre ganger med eter. Væsken og vaskevæsker ble samlet, vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble rensset ved kromatografi på silika under eluering med heptan/etylacetat 4:1, hvilket ga det ønskede produktet som en fargeløs olje (1,5 g, 67%).

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1,50 (m, 6H), 2,25 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,04 (s, 1H). IR ν_{maks} 2933, 2859, 2217, 1633, 1449.

(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-acetonitril (3)

Nitrilet (forbindelse 2, 0,78 g, 6,44 mmol), nitrometan (0,80 g, 13,11 mmol) og tetrabutylammoniumfluorid (1,0 M i tetrahydrofuran, 10 ml, 10 mmol) ble oppvarmet i 20 ml tetrahydrofuran til 70°C natten over. Reaksjonsblandingen ble for-

5 tynnet med etylacetat og vasket med fortynnet saltsyre og vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Residuet ble rensset ved kromatografi på silika under eluering med heptan/etylacetat 3:1, hvilket ga det ønskede produktet som en gul olje (0,83 g, 71%).

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1,57 (s, 10H), 2,63 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

10 Analyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 59,32; H, 7,74; N, 15,37.

Funnet: C, 59,40; H, 7,65; N, 15,18.

2-(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-etylamin (4)

15 Boranmetylsulfid (2,0 M i toluen, 1,3 ml, 2,6 mmol) ble satt til forbindelse 3 (0,4 g, 2,2 mmol) i toluen (10 ml) under nitrogen. Etter oppvarmning til 60°C i 3 timer fikk blandingen avkjøles og 15 ml metanol ble tilsatt fulgt av 15 ml 4 M HCl i dioksan. Etter tilbakeløp i 1 time ble blandingen inndampet til tørrhet. Krystallisering fra etylacetat ga det ønskede produktet som fargeløse krystaller (0,23 g, 47%);

20 Sm.p. 170-173°C.

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1,30-1,50 (m, 10H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,89 (s, 3H).

Analyse beregnet for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$:

C, 47,77; H, 8,64; N, 12,38.

25 Funnet: C, 47,80; H, 8,66; N, 12,64.

N-[2-(1-Nitrometyl-cykloheksyl)-etyl]-acetamid (5)

Amin-hydroklorid-saltet (forbindelse 4, 0,50 g, 2,25 mmol) ble omsatt med acetylklorid (0,20 g, 2,55 mmol) og trietylamin (0,45 g, 4,45 mmol) i tetrahydro-

30 furan ved å følge metoden beskrevet i Eksempel 1, Trinn 4. Rensning ved kromatografi på silika under eluering med etylacetat ga det ønskede produktet som et krystallinsk, fast stoff (0,35 g, 69%); Sm.p. 68-70°C.

^1H NMR 400 MHz (CDCl_3): δ 1,40-1,60 (m, 10H), 1,60-1,65 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 5,59 (bs, 1H).

N-[2-(1-Aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-acetamidhydroklorid (6)

Forbindelse 5 (0,30 g, 1,3 mmol) ble hydrogenert i nærvær av 10% palladium på karbon ved å følge metoden beskrevet i Eksempel 1, trinn 5, hvilket ga produktet som hydrokloridsaltet (0,35 g, 100%).

^1H NMR 400 MHz (d_6 -DMSO): δ 1,20-1,40 (m, 10H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 7,99 (bs, 3H), 8,06 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H).

IR vmaks 3265, 2929, 1628, 1553, 1446, 1373, 1298.

EKSEMPEL 4

3-(1-Aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on; hydroklorid

[1-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-cykloheksyl]-eddiksyre (2)

En løsning av gabapentin (1) (9,37 g, 0,0547 mol) i 125 ml 1N NaOH og 50 ml THF ble avkjølt til 0°C og en oppløsning av di-tert-butyl dikarbonat (13,1 g, 0,06 mol) i 200 ml THF ble langsomt tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur 2 timer og konsentrert på en rotasjonsinndamper for å fjerne THF. Konsentratet ble mettet med KH_2PO_4 og ekstrahert 3X med EtOAc. EtOAc ekstraktene ble vasket 2X med saltvann og tørket over MgSO_4 . Inndampning ga 14,8 g (100%) hvitt fast stoff, Sm.p. $109-111^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2-1,4 (m, 19H), 2,27 (s, 2H), 3,11 (d, 2H, $J = 6,84$ Hz), 4,95 (bred, 1H).

MS (APCI) m/z 272 ($M + 1$).

Analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:

C, 61,97; H, 9,29; N, 5,16.

Funnet: C, 62,36; H, 9,27; N, 5,19.

(1-Karbamoylmetyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre tert-butylester (3)

[1-(tert-butoksykarbonylamino-metyl)-cykloheksyl]-eddiksyre (2) (152 g, 0,56 mol) ble tatt opp i 1 L THF og trietylamin (66,2 g, 0,65 mol) og avkjølt til

-10°C. Over en 1-times periode ble isobutyraldehyd tilsatt (84,7 g, 0,62 mol) og den heterogene blandingen ble omrørt ved 0°C i 15 minutter. Ammoniakk-gass ble boblet inn i den kalde reaksjonsblandingen i 30 minutter og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur. Etter 16 timers omrøring ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet på en rotasjonsinndamper og residuet ble tatt opp i vann, ekstrahert 3X med EtOAc, vasket 2X med saltvann og tørket over MgSO₄. Inndampning ga en olje som ble krystallisert fra pentan, hvilket ga 116,5 g (77%) hvite krystaller; Sm.p. 123-125°C.

¹HNMR (CDCl₃) δ 1,2-1,6 (m, 19H), 2,12 (s, 2H), 3,13 (d, 2H, J = 7,08 Hz),

4,97 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

MS (APCI) 271 m/z. (M + 1).

Analyse beregnet for C₁₄H₂₆N₂O₃:

C, 62,19; H, 9,69; N, 10,36.

Funnet: C, 62,00; H, 9,72; N, 9,96.

(1-Cyanometyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre tert-butylester (4)

Cyanursyreklorid (39,5 g, 0,214 mol) ble satt til (1-karbamoylmetyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre tert-butylester (3) (116 g, 0,429 mol) i 400 ml DMF. Et is-vann-bad ble anvendt for å moderere eksotermen og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen ble hellet i is-vann inneholdende 120 g (1,43 mol) NaHCO₃ og ble ekstrahert 4X med EtOAc. Ekstraktene ble vasket 1X med vann, 2X med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Inndampning ga en olje som ble tatt opp i 3:1 heksan/EtOAc og filtrert gjennom silikagel. Inndampning ga hvite krystaller (86,5 g, 80%); Sm.p. 54-58°C.

¹HNMR (CDCl₃) δ 1,3-1,5 (m, 19H), 2,30 (s, 2H), 3,15 (d, 2H, J = 7,00 Hz),

4,60 (bred, 1H).

MS (APCI) m/z 253 (M + 1).

Analyse beregnet for C₁₄H₂₄N₂O₂:

C, 66,63; H, 9,59; N, 11,10.

Funnet: C, 66,64; H, 9,52; N, 10,80.

[1-(N-hydroksykarbamimidoylmetyl)-cykloheksylmetyl]-karbaminsyre tert-butylester (5)

En suspensjon av hydroksylamin-hydroklorid (69,5 g, 1,00 mol) i DMSO (300 ml) ble avkjølt i is-vann og trietylamin (106,7 g, 1,05 mol) ble tilsatt. Den resulterende eksotermen bragte temperaturen til 20°C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 15 minutter og trietylamin-hydroklorid ble filtrert fra og vasket med THF. Filtratet ble konsentrert for å fjerne THF og (1-cyanometyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre tert-butylester (4) (50,4 g, 0,2 mol) ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet ved 75°C i 15 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann (1 L) og ekstrahert 3X med EtOAc. EtOAc ekstraktene ble vasket 1X med mettet KH_2PO_4 , 1X med mettet NaHCO_3 , 2X med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Inndampning ga et gummiaktig fast stoff som ble utgitt i Et_2O , hvilket ga hvite krystaller, 25,2 g (44%); Sm.p. 125-127°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3-1,5 (m 19H), 1,99 (s, 2H), 3,12 (d, 2H J = 6,84 Hz), 4,93 (t, 1H, J = 6,84 Hz), 5,40 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 286 ($M + 1$).

Analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$:

C, 58,92; H, 9,54; N, 14,72.

Funnet: C, 58,96; H, 9,80; N, 14,65.

20

BOC-Gabapentin amidoksim karbamat (6)

En løsning av [1-(N-hydroksykarbamimidoylmetyl)-cykloheksylmetyl]-karbaminsyre tert-butylester (5) (25,1 g, 0,088 mol) og pyridin (7,82 g, 0,099 mol) i DMF (200 ml) ble avkjølt i is-vann mens isobutyraldehyd (12,32 g, 0,09 mol) ble tilsatt dråpevis. Etter 15 minutter ble badet fjernet og blandingen ble omrørt ved romtemperatur 2 timer, fortynnet med vann og ekstrahert 3X med EtOAc. Ekstraktene ble vasket 1X med vann, 2X med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Inndampning ga en olje, 34 g (100%) som ble anvendt uten ytterligere rensning. MS (APCI) m/z 386 ($M + 1$).

**[1-(5-Okso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-ylmetyl)-cykloheksylmetyl]-
karbaminsyre tert-butyl (7)**

BOC-Gabapentinamidoksimkarbammat (33,88 g, 0,088 mol) ble tatt opp i xylene (250 ml) og oppvarmet under tilbakesløp 2,5 timer. Xylenet ble avdampet og
5 residuet tatt opp i Et₂O og ekstrahert 3X med 75 ml 1N NaOH. De alkaliske ekstraktene ble surgjort med mettet KH₂PO₄ og ekstrahert 3X med Et₂O. Et₂O ekstraktene ble vasket 1X med mettet KH₂PO₄, 2X med saltvann og tørket over Na₂SO₄. Inndampning ga 17,9 g (65%) av et krem-farget faststoff,

Sm.p. 140-143°C.

10 ¹HNMR (CDCl₃) δ 1,0-1,6 (m, 19H), 2,42 (s, 2H), 3,00 (d, 2H, J = 7,32 Hz), 4,86 (t, 1H, J = 7,08 Hz), 11,30 (s, 1H).

MS (APCI) m/z 312 (M + 1).

Analyse beregnet for C₁₅H₂₅N₃O₄:

C, 57,86; H, 8,09; N, 13,49.

15 Funnet: C, 58,21; H, 8,31; N, 13,30.

**3-(1-Aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on; hydroklorid
(8)**

En løsning av BOC-gabapentinoksadiazolon (17,7 g, 0,0568 mol) i 4 M HCl
20 i dioksan (200 ml) fikk stå 1,5 timer. Konsentrasjon til halve volumet fulgt av tilsetning av Et₂O ga et presipitat som ble filtrert fra og omkrystallisert fra MeOH, hvilket ga hvite krystaller (12,98 g, 92,7%), Sm.p. 209-212°C.

¹HNMR (DMSO-d₆) δ 1,2-1,5 (m, 10H), 2,64 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 7,98 (s, 3H), 12,35 (s, 1H).

25 MS (APCI) m/z 212 (M + 1).

Analyse beregnet for C₁₀H₁₇N₃O₂·HCl:

C, 48,49; H, 7,32; N, 16,96; Cl, 14,31.

Funnet: C, 48,71; H, 7,18; N, 17,03; Cl, 14,32.

EKSEMPEL 5**[1-(5-tiokso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-ylmetyl)-cykloheksylmetyl]-
karbaminsyre tert-butylester (9)**

En blanding av [1-(N-hydroksykarbamimidoylmetyl)-cykloheksylmetyl]-
 5 karbaminsyre tert-butylester (4,85 g, 0,017 mol), 90% 1,1-ditiokarbonyldiimidazol
 (3,96 g, 0,02 mol) og DBU (10,39 g, 0,068 mol) i MeCN (150 ml) ble omrørt ved
 romtemperatur 19 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet til tørrhet, suspendert
 i mettet KH_2PO_4 og ekstrahert 3X med EtOAc. EtOAc ekstraktene ble vasket 2X
 med mettet KH_2PO_4 , 2X med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Inndampning fulgt
 10 av filtrering gjennom silikagel, under eluering med 3:1 EtOAc/heksan ga, etter inn-
 dampning, et fast stoff som ble omkrystallisert fra Et_2O /heksan, hvilket ga et blek-
 rosa, faststoff, 2,6 g (47%), Sm.p. 160-161°C.

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 1,1-1,6 (m, 19H), 2,53 (s, 2H), 3,00 (d, 2H, $J = 7,33$ Hz),
 4,90 (t, 1H, $J = 7,08$ Hz), 12,88 (s, 1H).

15 MS (APCI) m/z 328 ($M + 1$).

Analyse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

C, 55,02; H, 7,70; N, 12,83; S, 9,79.

Funnet: C, 55,34; H, 7,80; N, 12,72; S, 9,43.

20 **3-(1-Aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-tion; hydroklorid
(10)**

**[1-(5-tiokso-4,5-dihydro-[1,2,4]oksadiazol-3-ylmetyl)-cykloheksylmetyl]-
karbaminsyre tert-butylester (9)**

(2,5 g, 0,0076 mol) ble tatt opp i 4 M HCl i 1,4-dioksan (75 ml) og omrørt
 25 ved romtemperatur. Fellingen som dannet ble filtrert fra og omkrystallisert fra
 MeOH - Et_2O , hvilket ga 1,31 g (66%) hvitt fast stoff, Sm.p. 210-212°C.

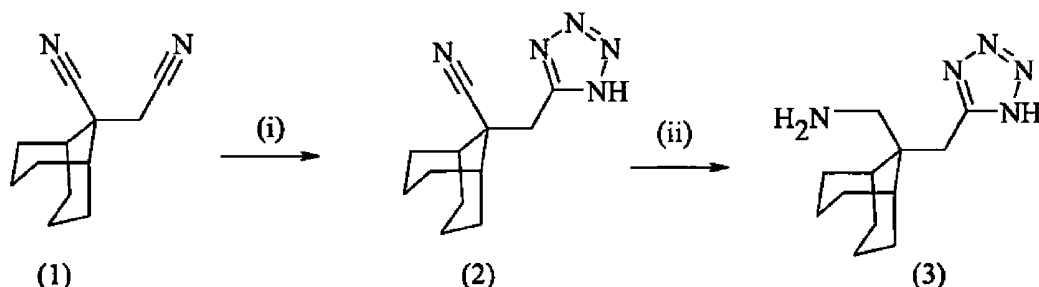
$^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,2-1,5 (m, 10H), 2,79-2,85 (m, 4H), 7,99 (s, 3H).

MS (APCI) m/z 228 ($M + 1$).

Analyse beregnet for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl}$:

30 C, 45,53; H, 6,88; N, 15,93; S, 12,16; Cl, 13,44.

Funnet: C, 45,92; H, 6,71; N, 15,83; S, 11,81; Cl, 13,48.

EKSEMPEL 6

Reagenser:

(i) Trimetylsilylazid, dibutyltinnoksyd, toluen

5 (ii) Nikkel katalysator, Metanol

Syntese av 9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-bicyklo[3,3,1]nonan-9-karbonitril (2)

Til en oppløsning av bis nitrilet (ref WO 9733859) (1,2 g, 6,38 mmol) i toluen (10 ml) ble tilsatt trimetylsilylazid (1,48 g, 12,87 mmol) fulgt av dibutyltinnoksyd
 10 (0,16 g, 0,64 mmol). Etter oppvarming til 95° i 3 dager ble blandingen fortynnet med etylacetat, vasket med 1N HCl og vann, tørket over magnesiumsulfat og inn-dampet til tørrhet. Krystallisering ga den ønskede forbindelse (0,3 g, 20%);
 Sm.p. 189-191°C.

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ 1,50-1,70 (m, 4H), 1,75-2,10 (m, 10H), 3,48 (s, 2H).

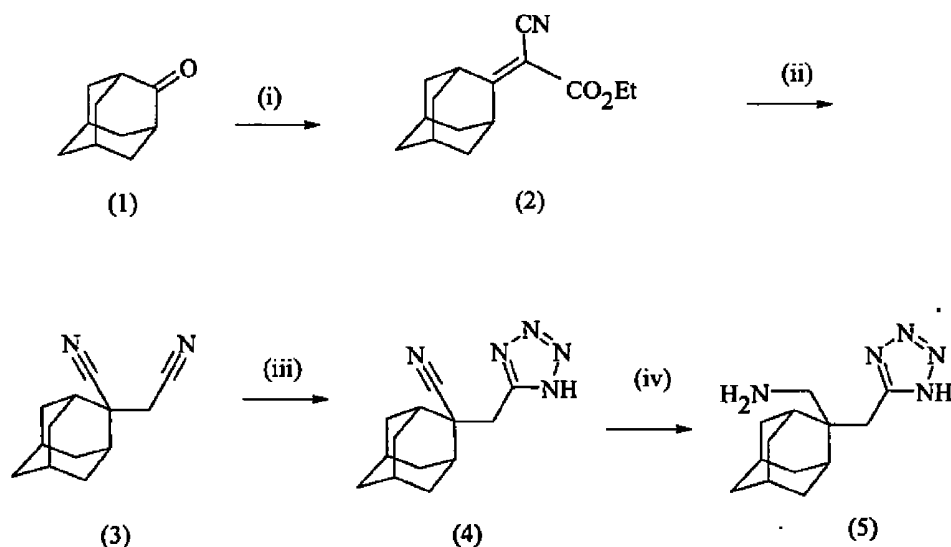
15

Syntese av C-[9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-bicyklo[3,3,1]non-9-yl]-metylamin-hydroklorid (3)

Tetrazol oppnådd i Trinn 1 (0,60 g, 2,59 mmol) i metanol (100 ml) ble satt til en vasket suspensjon av nikkelskatalysator i metanol. Blanding ble ristet under
 20 40 psi hydrogen natten over og deretter filtrert for å fjerne katalysatoren og inn-dampet til tørrhet. Residuet ble oppløst i metanol og eterisk hydrogenklorid tilsatt. Tilsetning av eter og filtrering ga det ønskede produktet (0,19 g, 22%). Sm.p. 232-236°C.

400 MHz NMR (d_6 -DMSO) δ 1,40-1,70 (m, 8H), 1,75-1,95 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,29 (s, 2H), 8,0 (bs, 3H).

25

EKSEMPEL 7

Reagenser:

- (i) Etylcynoacetat, NaH, THF;
- (ii) KCN, EtOH, vann, tilbakeløp;
- (iii) Trimetylsilylazid, dibutyltinnoksyd, toluen;
- (iv) Nikkelkatalysator, metanol

Syntese av 2-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-adamantan-2-karbonitril (4)

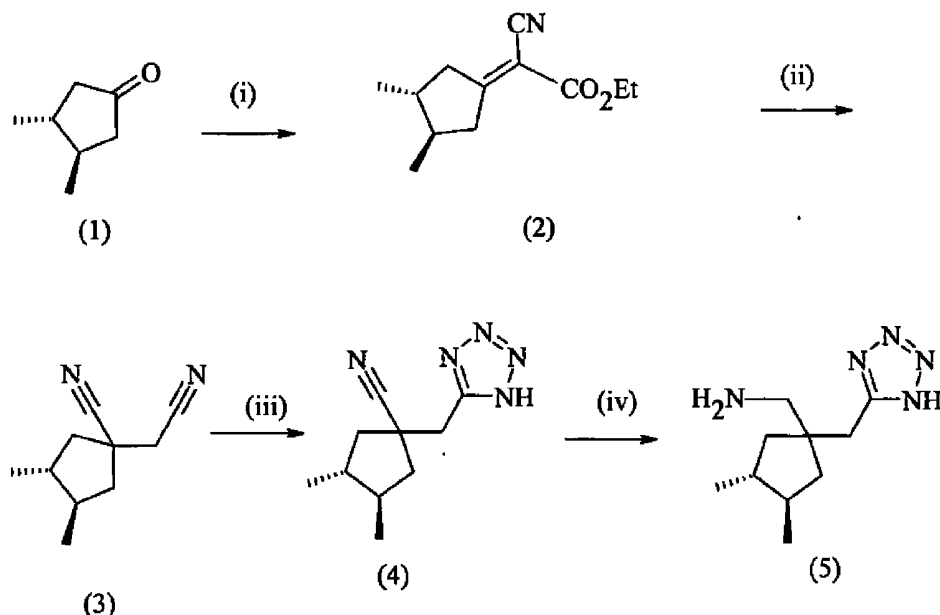
Fremstilt på samme måte som 9-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-bicyklo[3,3,1]nonan-9-karbonitril i Eksempel 4.

Syntese av C-[2-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-adamantan-2-yl]-metylamin-hydroklorid (5)

Nitriet oppnådd i Trinn 3 ble også fremstilt på analog måte (0,47 g, 1,9 mmol) ble ristet med nikkelkatalysator (en spatelfull, vasket) under 50 psi hydrogen natten over. Filtrering gjennom kieselguhr og inndampning fulgt av behandling med metanol og eterisk hydrogenklorid ga det ønskede produktet som ble krystallisert fra metanol og acetonitril (25 mg, 5%); Sm.p. 250-252°C.

¹H NMR (400 MHz) δ 1,49 (s, 2H), 1,54 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 13,7 Hz), 1,67 (s, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,97 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 2,19 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,34 (s, gjort utydelig av vann), 7,99 (bs, 3H).

Masse Spec ES⁺ 248 (100%, (M+H)⁺).

EKSEMPEL 8

Reagenser:

(i) Etylcianoacetat, ammoniumacetat, eddiksyre, toluen

5 (ii) Kaliumcyanid, vandig etanol

(iii) Trimetylsilylazid, dibutyltinnoksyd, toluen

(iv) nikkelkatalysator, metanol

Syntese av (trans)cyno-(3,4-dimetyl-cyklopentyliden)-eddiksyreetylester (2)

10 Trans-3,4-dimetylcyklopentanon (2,91 g, 25,94 mmol), etylcynoacetat (2,93 g, 25,93 mmol), ammoniumacetat (0,20 g, 2,60 mmol) og eddiksyre (0,31 g, 5,17 mmol) ble oppvarmet sammen i tilbakeløpende toluen under en Dean-Starck felle i 24 timer. Etter avkjøling og filtrering gjennom kieselguhr ga inndampning det

15 400 MHz NMR δ 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 20,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 20,0 Hz, 7,0 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2H).

Masse Spec ES⁺ 208,19 (M+H)⁺, 225,19, 230,16 (100%, (M+Na)⁺).

20 **Syntese av (trans)1-cyanometyl-3,4-dimetyl-cyklopentankarbonitril (3)**

Produktet fra trinn 1 (5,0 g, 24,1 mmol) ble tilbakeløpskokt med kaliumcyanid (1,57 g, 24,2 mmol) i etanol/10%vann (50 ml) natten over. Inndampning til

tørhet og rensning ved kromatografi under eluering med etylacetat/heptan 1:1 ga det ønskede produktet som en gul olje 2,9 g (74%). tlc rf 0,45 etylacetat/heptan 1:1.

400 MHz NMR $\square$ 1,05 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 1,49 (dd, J = 13,2, 11,6 Hz, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 13,6, 14,8 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,73 (s, 2H).

Syntese av (trans)3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-

cyklopentankarbonitril (4)

Bis-nitrilet fra trinn 2 (1,62 g, 10 mmol) ble oppvarmet med trimetylsilyl azid (2,84 g, 24,7 mmol) og di-butyltinnoksyd (0,24 g, 0,96 mmol) i toluen (50 ml) til 100°C natten over. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med fortynnet saltsyre og vann. Løsningen ble tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørhet. Rensning ved kromatografi under eluering med etylacetat ga det ønskede produktet som en fargeløs olje 0,94 g, (46%).

Masse Spec ES⁺ 206,23 (M+H)⁺, 228,26 (M+Na)⁺.

400 MHz NMR CDCl₃ $\square$ 1,04 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz), 1,56 (dd, J = 11,6, 11,6 Hz, 1H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,83 (dd, J = 13,6, 9,2 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz), 2,35 (dd, J = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 2H).

Syntese av (trans)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin-hydroklorid (5)

Tetrazolen oppnådd i trinn 3 (0,90 g, 0,44 mmol) og nikkelkatalysator (en spatelfull, vasket) ble ristet sammen i metanol (200 ml) natten over. Blandingen ble filtrert gjennom kieselguhr og inndampet til tørhet. Residuet ble behandlet med metanol og eterisk hydrogenklorid og deretter omrørt med di-tertærbutyl dikarbonat (0,80 g, 3,67 mmol) og natriumbikarbonat (0,80 g, 9,52 mmol) i vandig dioksan (1:1, 20 ml) natten over. Blandingen ble fortynnet med etylacetat og den vandige fasen separert, surgjort og ekstrahert 3X med etylacetat. Ekstraktene ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet, hvilket ga en fargeløs olje.

Denne oljen ble omrørt med 4 M hydrogenklorid i dioksan (5 ml) natten over og deretter inndampet til tørrhet, hvilket ga det ønskede produktet 0,24 g (76%).

400 MHz d_6 -DMSO δ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,15-1,25 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H).

Masse Spec ES⁺ 210 100%, (M+H)⁺.

Element-analyse beregnet for C₁₀H₁₉N₅·HCl·0,5H₂O:

C, 47,14; H, 8,31; N, 27,49.

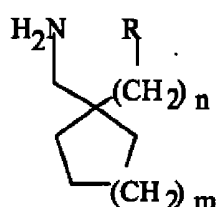
Funnet: C, 47,23; H, 7,97; N, 27,16.

10

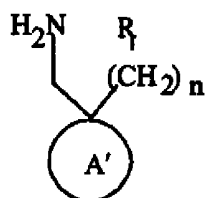
PATENTKRAV :

1. Forbindelser,

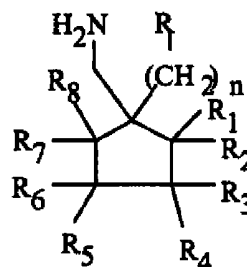
karakterisert ved at de tilsvare formlene



1



1F



1G

eller

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav hvor:

n er et helt tall på 1 eller 2;

m er 2;

R er et sulfonamid valgt fra -NH₂SO₂R¹⁵ eller -SO₂NHR¹⁵ hvor R¹⁵ er lineær

eller forgrenet alkyl eller trifluormetyl,

et amid med formel -NHCOR¹⁵ hvor R¹⁵ er lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller C₁-C₆ alkoksy, eller

en heterocyklisk gruppe valgt fra

15

20

Denne oljen ble omrørt med 4 M hydrogenklorid i dioksan (5 ml) natten over og deretter inndampet til tørrhet, hvilket ga det ønskede produktet 0,24 g (76%).

400 MHz d_6 -DMSO $\square$ 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,15-1,25 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 2,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 15,2 Hz, 1H).

Masse Spec ES⁺ 210 100%, (M+H)⁺.

Element-analyse beregnet for C₁₀H₁₉N₅·HCl·0,5H₂O:

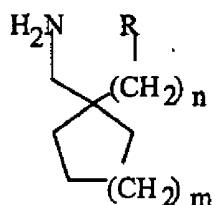
C, 47,14; H, 8,31; N, 27,49.

Funnet: C, 47,23; H, 7,97; N, 27,16.

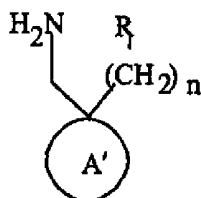
PATENTKRAV :

1. Forbindelser,

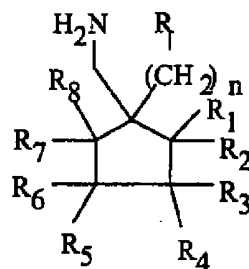
karakterisert ved at de tilsvarer formlene



I



IF



IG

eller

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav hvor:

n er et helt tall på 1 eller 2;

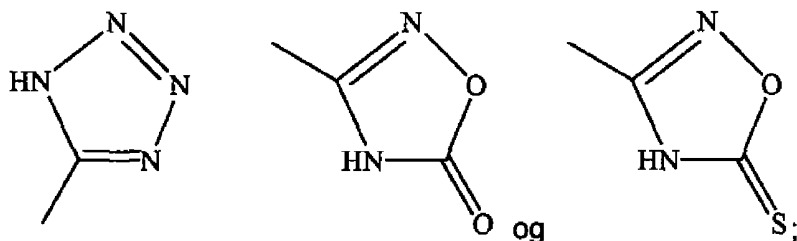
m er 2;

R er et sulfonamid valgt fra -NHSO₂R¹⁵ eller -SO₂NHR¹⁵ hvor R¹⁵ er lineær

eller forgrenet alkyl eller trifluormetyl,

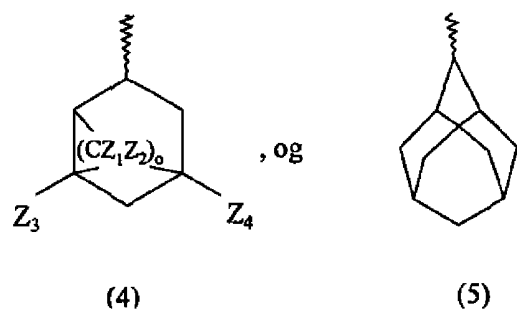
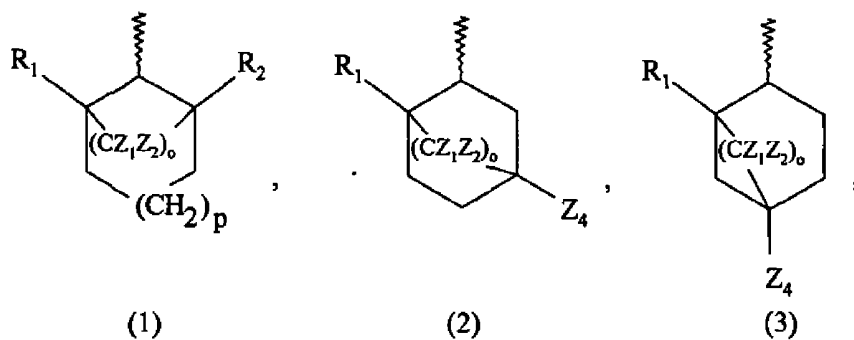
et amid med formel -NHCOR¹⁵ hvor R¹⁵ er lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller C₁-C₆ alkoksy, eller

en heterocyklisk gruppe valgt fra



R_1 til R_8 er hver uafhængig valgt fra hydrogen eller lineær eller forgrenet alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer;

A' er en broholdig ring valgt fra



hvor

er tilknytningspunktet;

Z_1 til Z_4 er hydrogen;

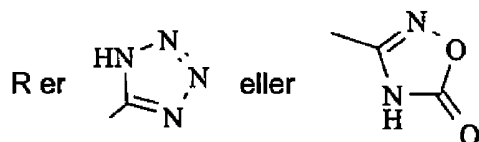
o er et helt tall på fra 1 til 4; og

p er et helt tall på fra 0 til 2

med det forbehold at forbindelsene C-[1-(1H-tetrazol-5-yl)cyklopentyl]-methylamin og (1-aminometyl cykloheksyl) metansulfonsyre og 2-acetamido-2-aminometyladamantan er utelukket.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at formelen er 1, m er 2 og



3. Forbindelse ifølge krav 1,

5 karakteriseret ved at den udgøres af N-[2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid.

4. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at den er valgt fra C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)cykloheksyl]-metylamin og 4-metyl-2-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-pentylamin.

10

5. Forbindelse ifølge krav 1,

karakteriseret ved at den er valgt fra:

N-[2-(1-aminometyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-etyl]-metansulfonamid;

15 (trans)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1R-trans)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1R-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1S-cis)N-[2-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

20 (1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(S)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

(R)N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;

N-[2-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-etyl]-metansulfonamid;

25 3-(1-aminometyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

(1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

(trans)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

(1S-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

(1R-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

30 (1R-cis)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

(1S-trans)3-(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

- (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 5 (S)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 (R)3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 3-(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
 C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin;
 (1S-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheksyl]-metylamin;
 10 (trans)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1S-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1R-trans)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1R-cis)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1S-trans)C-[3-metyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 15 (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (S)C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 (R)C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
 C-[3,3-dimetyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklobutyl]-metylamin;
 20 (1-aminometyl-cykloheksyl)-metansulfonamid;
 (1R-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cykloheksyl)-metansulfonamid;
 (trans)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1S-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1R-cis)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 25 (1R-trans)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1S-cis)(1-aminometyl-3-metyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1 α ,3 β ,4 β)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-aminometyl-3,4-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (R)(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 30 (S)(1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
 (1-aminometyl-3,3-dimetyl-cyklobutyl)-metansulfonamid;
 N-[2-(1-aminometyl-cyklopentyl)-etyl]-metansulfonamid;
 3-(1-aminometyl-cyklopentylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;

C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cyklopentyl]-metylamin;
(1-aminometyl-cyklopentyl)-metansulfonamid;
N-[2-(1-aminometyl-cykloheptyl)-etyl]-metansulfonamid;
3-(1-aminometyl-cykloheptylmetyl)-4H-[1,2,4]oksadiazol-5-on;
5 C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmetyl)-cykloheptyl]-metylamin; og
(1-aminometyl-cykloheptyl)-metansulfonamid.

6. Farmasøytisk preparat,
karakterisert ved at det omfatter en terapeutisk effektiv mengde av
10 forbindelsen ifølge krav 1 og en farmasøytisk godtagbar bærer.
7. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av epilepsi.
- 15 8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av bevisstløshetsanfall, hypokinesi og kranielidelser.
9. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et
medikament for behandling av neurodegenerative lidelser.
- 20 10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av depresjon.
11. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
25 for behandling av angst,
12. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av panikktilstander.
- 30 13. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av smerte.
14. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
for behandling av neuropatologiske lidelser.

15. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling av gastrointestinal skade.
16. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament
s for behandling av inflammasjon.
17. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for behandling av irritabel tarm syndrom.