



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75714** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)  
**C07D 209/52** (2006.01)  
**A61K 31/403**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

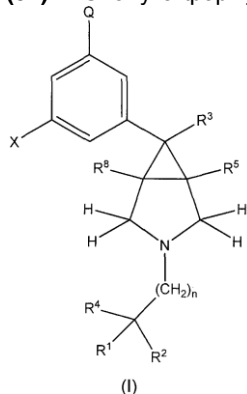
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

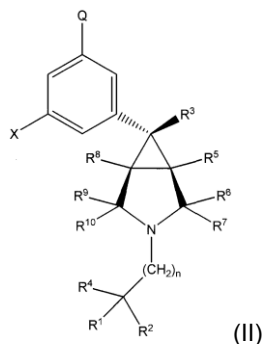
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ 3-АЗАБІЦИКЛО[3.1.0]ГЕКСАНУ ЯК АНТАГОНІСТИ ОПІОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ**

1

- (21) 20040402979  
(22) 09.09.2002  
(24) 15.05.2006  
(86) РСТ/IB02/03668, 09.09.2002  
(31) 60/338,511  
(32) 22.10.2001  
(33) US  
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.  
(72) Макхарді Стентон Ферст, US, Лірас Спірос, GR, Хек Стівен Дональд, US  
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US  
(56) WO 0198267 A, 27.12.2001  
WO 0039089 A, 06.07.2000  
(57) 1. Сполука формули (I),





або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука згідно з пунктом 2, де  $R^3$  є метилом, етилом, ізопропілом або нерозгалуженим пропілом.

4. Сполука згідно з пунктом 2, де  $R^4$  є  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  або  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ .

5. Сполука згідно з пунктом 2, де  $Q$  є  $\text{F}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$  або  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

6. Сполука згідно з пунктом 2, де  $X$  є  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  або  $-\text{CN}$ .

7. Сполука згідно з пунктом 2, де  $Q$  є галогеном,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{H}$  або  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$ .

8. Сполука згідно з пунктом 2, де  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем, до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи циклопропіл, циклобутил, цикlopентил або циклогексил, кожен, необов'язково, заміщений однією або двома  $R^{12}$  групами.

9. Сполука згідно з пунктом 2, де  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем, до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи цикlopентил або циклогексил, де цикlopентил або циклогексил є приконденсованим до бензольного кільця, де згаданий цикlopентил або циклогексил і/або бензольне кільце є кожне, необов'язково, заміщеним однією або двома  $R^{12}$  групами.

10. Сполука згідно з пунктом 2, де  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем, до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи циклобутил, де згаданий циклобутил є, необов'язково, заміщеним  $R^{12}$ , що вибирають з  $\text{F}$ ,  $-\text{CN}$  або, необов'язково, заміщеного фенілу.

11. Сполука згідно з пунктом 2, де

$X$  є  $\text{H}$ , галогеном або  $-\text{CN}$ ;

$Q$  є галогеном,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  або  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$ ;  $R^1$  і  $R^2$  є, з вуглецем, до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи  $\text{C}_4\text{-C}_6$  циклоалкіл, де згаданий  $\text{C}_4\text{-C}_6$  циклоалкіл утворений  $R^1$  і  $R^2$  може, необов'язково, бути заміщеним від однієї до трьох  $R^{12}$  груп, і де згадану групу  $R^{12}$  групу вибирають з групи, яка містить  $R^{13}$  і  $R^{16}$ ;

$R^3$  є  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкіл;

$R^4$  є  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$  або  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{16}$ ;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10}$  є  $\text{H}$ ;

$R^{11}$  вибирають з групи, що містить  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл і  $-(\text{C}_2\text{-C}_4 \text{ алкілен})\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ алкіл})$ ;

$R^{13}$  є  $\text{OH}$ ;

$R^{16}$  є  $\text{C}_6$  арил, де згаданий арил є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох галогенів;

$n$  є цілим числом, що вибирають з групи, яка міс-

тить 0, 1, 2 і 3;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука згідно з пунктом 2, що вибирають з групи, яка містить:

екзо- $N$ -(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід;

екзо- $N$ -(3-{3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо- $N$ -(1-{3-{6-етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил}-пропіл}циклогексил)ацетамід;

екзо- $N$ -(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-1-{3-[6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}циклогексанол;

екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-1-{3-[6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}циклогексанол;

екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід;

екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід;

екзо- $N$ -(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторфеніл)метансульфонамід;

екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторбензамід;

екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо- $N$ -(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-{3-[3-

(1-ціаноциклопентил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 екзо-N-(1-[3-[6-етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл]циклогексил)бензамід;  
 екзо-N-(3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(3-[3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід і  
 екзо-етансульфонової кислоти (3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 13. Сполука згідно з пунктом 11, де  $R^4$  є -ОН, або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 14. Сполука згідно з пунктом 13, що вибирають з групи яка містить:  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-1-[3-[6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл]циклогексанол;  
 екзо-3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторфеніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]фенол;  
 екзо-3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 екзо-N-(3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти (3-[3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;

екзо-N-(3-[6-етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(3-[3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід і  
 екзо-етансульфонової кислоти (3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 15. Сполука згідно з пунктом 2, де  
 $X \in H$ , галогеном або -CN;  
 $Q \in -OH$ ,  $-C(=O)NH_2$  або  $-NHS(=O)_2R^{11}$ ;  
 $R^1$  і  $R^2$  є, з вуглецем, до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи  $C_5-C_6$  циклоалкіл, де згаданий  $C_5-C_6$  циклоалкіл є конденсованим з  $C_6$  арилом;  
 $R^3 \in C_2-C_3$  алкіл;  
 $R^4 \in -OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NHC(=O)CH_3$  або  $-NH_2$ ;  
 $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  і  $R^{10} \in H$ ;  
 $R^{11}$  вибирають з групи, що містить  $C_1-C_4$  алкіл і - ( $C_2-C_4$  алкілен)-O-( $C_1-C_4$  алкіл);  
 $n$  є цілим числом, що вибирають з групи, яка містить 0, 1, 2 і 3;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 16. Сполука згідно з пунктом 15, що вибирають з групи, яка містить  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-[2-(2-гідроксиметиліндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[3-[3-(2-ацетиламіноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(2-[3-[6-етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл]індан-2-іл)ацетамід;  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-[2-(2-гідроксііндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-[2-(2-гідроксііндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-[3-(2-нітроіндан-2-іл)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-[3-(2-нітроіндан-2-іл)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-(3-[3-[3-(2-аміноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід;  
 екзо-3-[3-[3-(2-аміноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід;  
 екзо-N-(3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)-метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;

екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторфеніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-[6-етил-6-(3-гідроксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-илметил]індан-2-ол;  
 (+/-)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 (+/-)-екзо-3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-{3-ціано-5-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 (+)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 (-)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-{3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 екзо-N-{3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід і  
 екзо-етансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 17. Сполука згідно з пунктом 15, де  $R^4$  є -ОН, або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 18. Сполука згідно з пунктом 17, що вибирають з групи, яка містить  
 екзо-N-{3-[6-етил-3-[2-(2-гідроксііндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-[2-(2-гідроксііндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід;  
 екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}-метансульфонамід;  
 екзо-3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторфеніл}-метансульфонамід;

екзо-2-[6-етил-6-(3-гідроксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-илметил]індан-2-ол;  
 (+/-)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 (+/-)-екзо-3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-{3-ціано-5-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 (+)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 (-)-екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;  
 екзо-N-{3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}-метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 екзо-N-{3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід;  
 екзо-2-метоксіетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід; і  
 екзо-етансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 19. Сполука згідно з пунктом 17, де  
 $X \in H$ ;  
 $Q \in -NHS(=O)_2R^{11}$ ;  
 $R^1$  і  $R^2$  є, з вуглецем, до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи  $C_5-C_6$  циклоалкіл, де згаданий  $C_5-C_6$  циклоалкіл є конденсованим з  $C_6$  арилом;  
 $R^3$  є етилом;  
 $R^6, R^7, R^9$  і  $R^{10} \in H$ ;  
 $R^{11} \in C_1-C_4$  алкілом;  
 $n \in 1$ ;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 20. Сполука згідно з пунктом 19, де  $R^1$  і  $R^2$  є, з вуглецем, до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи  $C_5$  циклоалкіл конденсований з  $C_6$  арилом;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 21. Сполука згідно з пунктом 20, яка є екзо-N-{3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамідом; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 22. Сполука згідно з пунктом 21, де згаданою фармацевтичною сіллю є мезилат.  
 23. Фармацевтична композиція, що містить спо-

луку згідно з пунктом 2 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

24. Фармацевтична композиція згідно з пунктом 23, де згаданою сполукою за пунктом 2 є екзо-N-

{3-[6-етил-3-(2-гідроксііндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід або її мезилатна сіль.

Винахід стосується похідних 3-азабіцикло[3.1.0]гексану, фармацевтичних композицій, що містять такі похідні, і способів використання таких похідних для лікування розладів і станів опосередкованих опіоїдним рецептором. Винахід також стосується використання таких похідних для лікування деяких розладів і станів, наприклад, синдром подразненого кишечника, наркоманія або залежність, включаючи алкоголізм або залежність, депресія і розлади харчування.

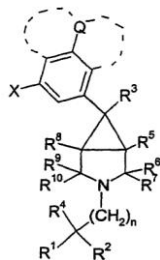
Сполуки представленого винаходу зв'язують опіатні рецептори (наприклад мю, каппа і дельта опіоїдні рецептори). Сполуки, що зв'язують такі рецептори, імовірно є корисними при лікуванні захворювань опосередкованих опіоїдними рецепторами, наприклад синдром подразненого кишечника; запор; нудота; блювота і сверблячий

дерматоз, такий як алергічний дерматоз і атопічний дерматоз у тварин і людей. Сполуки, що зв'язують опіатні рецептори також призначають при лікуванні розладів прийому їжі, передозуванні опіатів, депресії, курінні і алкоголізмі і залежності, сексуальній дисфункції, шоку, інсульту, ушкодженні спини і травми голови.

Деякі 4-арилпіперидини описані [в Європейських заявках EP 287339, EP 506468 і EP 506478] як опіоїдні антагоністи. Крім того, Міжнародна заявка WO 95/15327 описує похідні азабіциклоалкану корисні як нейролептичні агенти. Похідні 3-азабіцикло[3.1.0]гексану корисні як антагоністи опіоїдного рецептору також описуються [в WO 00/39089].

Крім того, вони корисні для одержання лікарських засобів, наприклад, лікарських засобів для зв'язування опіоїдних рецепторів, що не є субстратами ферменту CYP2D6. Присутність CYP2D6 ферменту серед людей є змінною, і легко встановити схему дозування для лікарського засобу, що є зазвичай більш прийнятною для популяції, якщо лікарський засіб не метаболізується CYP2D6.

Предметом винаходу є сполуки формули I,



де X є H, галогеном, -OH, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом заміщеним від одного до трьох атомів галогену або -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), де C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу) є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох атомів галогену;

Q є галогеном, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NHS(=O)<sub>2</sub>H, або -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

або Q може утворювати 5 або 6 членне циклоалкільне або гетероциклоалкільне кільце з будь-яким атомом вуглецю сусіднім до атому вуглецю до якого він приєднаний, таким чином утворюючи біциклічну прикондесовану систему з фенілом до якого він приєднаний, де згаданий гетероциклоалкіл включає від одного до трьох гетероамісників, які вибирають з O, S, -C(=O) і N, і де згаданий циклоалкіл або гетероциклоалкіл, необов'язково, містить один або два подвійні зв'язки;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є, з вуглецем до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл або 4-7 членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероамісників, які вибирають з O, S, -C(=O) і N; і де згаданий циклоалкіл або гетероциклоалкіл, необов'язково, містить один або два подвійні зв'язки; і де згаданий циклоалкіл або гетероциклоалкіл є, необов'язково, прикондесованим до C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арилу або 5-14 членної гетероарильної групи;

де згаданий C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкіл або 4-7 членний гетероциклоалкіл утворений R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> може кожен, необов'язково, бути заміщеним від однієї до трьох R<sup>12</sup> груп, і згаданий, необов'язково, прикондесований арил або гетероарил може кожен, необов'язково, незалежно, бути заміщеним від однієї до шести R<sup>12</sup> груп, де R<sup>12</sup> групи вибирають з R<sup>13</sup>, R<sup>16</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу, що містить один або два ненасичені зв'язки, галогену, -OR<sup>13</sup>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкілу, -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -OC(=O)R<sup>13</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>C(=O)OR<sup>14</sup>, -NR<sup>13</sup>C(=O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>13</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup> і -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>3</sup> є C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом, де згаданий C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, необов'язково, містить один або два ненасичені зв'язки;

R<sup>4</sup> є -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом, який може, необов'язково, містити один або два ненасичені зв'язки, -OH, -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>16</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>16</sup>, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> або -NHC(=O)R<sup>16</sup>;

R<sup>5</sup> і R<sup>8</sup> кожен, незалежно, H або метил;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> є H;

R<sup>11</sup> вибирають з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілен)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), 4-(1-метилімідазол), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілен)-NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілен)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілен)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл);

кожен R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, незалежно, вибирають з H, R<sup>16</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу, галогену, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)OH, -C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub> і -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, коли в -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

можуть, необов'язково, бути з'єднані утворюючи 4-6 членну гетероциклоалкілну або гетероарильну групу, де гетероарильна група, необов'язково, містить від 1 до 3 гетерозамісників, що вибирають з N, S, O і  $-C(=O)$ ;

кожен  $R^{16}$  і  $R^{17}$ , незалежно, вибирають з  $C_6-C_4$  арилу і 5-14 членного гетероарила, де згаданий гетероарил містить від одного до трьох гетерочленів, що вибирають з O, S,  $-C(=O)$  і N, і де згаданий арил і гетероарил є, необов'язково, заміщеними від одного до трьох замісників, що вибирають з  $C_1-C_4$  алкілу, що необов'язково містить один або два ненасичені зв'язки, галогену,  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-S(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-C(=O)NH_2$  і  $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ; і

n є цілим числом, що вибирають з 0, 1, 2, 3, 4 і 5;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному з втілень винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^3$  є метилом, етилом або нерозгалуженим пропілом. В іншому втіленні,  $R^3$  є метилом, етилом, ізопропілом або нерозгалуженим пропілом. В переважному втіленні,  $R^3$  є етилом.

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^4$  є  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ алкіл})-OH$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ , або  $-N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ .

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^4$  є  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(=O)CH_3$ . В іншому втіленні  $R^4$  є  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$ , або  $-NHC(=O)CH_3$ . В переважному втіленні,  $R^4$  є  $-OH$ .

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких Q є галогеном,  $-OH$ ,  $-O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NHS(=O)_2H$  або  $-NHS(=O)_2R^{11}$ .

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких Q є F,  $-OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH(CH_3)(CH_3)$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$  або  $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-метилімідазол}))$ . В іншому втіленні, Q є F,  $-OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$  або  $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-метилімідазол}))$ .

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких X є H, F,  $-OH$ ,  $-C(=O)NH_2$  або  $-CN$ . В іншому втіленні, X є H, F,  $-OH$ , або  $-CN$ .

В іншому втіленні винаходу, Q є F,  $-OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$  або  $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-метилімідазол}))$  і X є H, F,  $-OH$ , або  $-CN$ .

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких n є цілим числом, що вибирають з 0, одиниці, двох або трьох. Переважно, n є цілим числом, що вибирають з одиниці, двійки або трійки.

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи

циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, кожен, необов'язково, заміщений однією або двома  $R^{12}$  групами.

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи циклопентил, необов'язково, заміщений однією або двома  $R^{12}$  групами. В одному з втілень, циклопентил, утворений  $R^1$  і  $R^2$ , не заміщений  $R^{12}$  групою.

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких  $R^1$  і  $R^2$ , з вуглецем до якого вони приєднані, є зв'язаними утворюючи циклогексил, необов'язково, заміщений однією або двома  $R^{12}$  групами. В одному з втілень, циклогексил, утворений  $R^1$  і  $R^2$ , не заміщений  $R^{12}$  групою.

В іншому втіленні винаходу, кільце утворене  $R^1$  і  $R^2$ , наприклад, циклопентил або циклогексил, є приконденсованим до бензольного кільця, і кільце утворене  $R^1$  і  $R^2$  і бензольне кільце є кожне, необов'язково, заміщеним, як згадано вище. В більш специфічному втіленні, бензольне кільце і/або кільце утворене  $R^1$  і  $R^2$  є кожне, необов'язково, заміщеним однією або двома  $R^{12}$  групами. В одному з втілень, бензол не заміщений будь-якою  $R^{12}$  групою. В іншому більш специфічному втіленні,  $R^1$  і  $R^2$  утворюють циклогексил, де циклогексил є приконденсованим до бензольного кільця, або  $R^1$  і  $R^2$  утворюють циклопентил, де циклопентил є приконденсованим до бензольного кільця. В будь-якому випадку (циклопентил приконденсований до бензолу або циклогексил приконденсований до бензолу) згаданий циклопентил або циклогексил і/або приконденсоване бензольне кільце є кожне, необов'язково, заміщеним одним або двома  $R^{12}$ , як згадано вище. В іншому втіленні, циклогексил або циклопентил, що приконденсовані до бензолу, не заміщені будь-якою  $R^{12}$  групою.

В кожному із згаданих вище втілень, коли присутній  $R^{12}$  замісник, він є в одному з втілень  $-CN$  або галогеном, наприклад, фтором.

В іншому втіленні винаходу, коли  $R^1$  і  $R^2$  утворюють циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, і  $R^3$  є метилом, етилом, ізопропілом або нерозгалуженим пропілом. В іншому такому втіленні  $R^3$  є метилом, етилом або нерозгалуженим пропілом. В переважному втіленні,  $R^3$  є етилом.

В іншому втіленні винаходу, коли  $R^1$  і  $R^2$  утворює циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, і  $R^4$  є  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(=O)CH_3$ . В іншому такому втіленні  $R^4$  є  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-NH_2$  або  $-NHC(=O)CH_3$ . В іншому такому втіленні  $R^4$  є  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-O(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-(C_1-C_4 \text{ алкіл})-OH$ ,  $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ ,  $-NH(C_1-C_4 \text{ алкіл})$  або  $-N(C_1-C_4 \text{ алкіл})(C_1-C_4 \text{ алкіл})$ . В переважному втіленні,  $R^4$  є  $-OH$ .

В іншому втіленні винаходу, коли  $R^1$  і  $R^2$  утворює циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, і Q є F,  $-OH$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-NHS(=O)_2CH_3$ ,  $-NHS(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$ , або  $-NHS(=O)_2(4-(1\text{-метилімідазол}))$ . В іншому та-

кому втіленні Q є галогеном, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NHS(=O)<sub>2</sub>H або -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>. В іншому такому втіленні, Q є F, -OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, або -NHS(=O)<sub>2</sub>(4-(1-метилімідазол)).

В іншому втіленні винаходу, коли R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, і X є H, F, -OH, -C(=O)NH<sub>2</sub> або -CN. В іншому такому втіленні, X є H, F, -OH або -CN.

В іншому втіленні винаходу, коли R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, Q є F, -OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> або -NHS(=O)<sub>2</sub>(4-1-метилімідазол) і X є H, F, -OH або -CN.

В іншому втіленні винаходу, коли R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> утворюють циклогексил або циклопентил, циклогексил або циклопентил є, необов'язково, приконденсованим до бензольного кільця, і n є цілим числом, що вибирають одиниці, двійки і трійки. В іншому такому втіленні, n є цілим числом, що вибирають одиниці, двійки і трійки, і Q є галогеном, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -G(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NHS(=O)<sub>2</sub>H або -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>.

В іншому втіленні винаходу, забезпечуються сполуки формули I, в яких R<sup>5</sup> і R<sup>8</sup> обидва є воднями.

Специфічними прикладами сполук винаходу формули I є:

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)-метансульфонамід;

Екзо-1-{3-[6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}-циклогексанол;

Екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-бензамід;

Екзо-2-метоксиетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід;

Екзо-3-{6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторбензамід;

Екзо-3-{6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід;

Екзо-2-метоксиетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл}амід;

Екзо-2-метоксиетансульфонової кислоти [3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}фторфеніл)метансульфонамід;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторфеніл)метансульфонамід;

Екзо-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл}амід;

Екзо-3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід;

Екзо-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти [3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід;

Екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторбензамід;

Екзо-1-метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід;

Екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-фенол;

Екзо-2-[6-етил-6-(3-гідроксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-илметил]-індан-2-ол; і

Екзо-3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)фенол; і їх фармацевтично прийнятні солі.

Іншими специфічними прикладами сполук винаходу формули I є:

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід цитрат;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід;

Екзо-1-{3-[6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}циклогексанол;

Екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід;

Екзо-2-метоксиетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід;

Екзо-2-метоксиетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід цитрат;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторфеніл)метансульфонамід;

Екзо-N-(3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторфеніл)метансульфонамід безилат;

Екзо-3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторбензамід;





Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти {3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід;

Екзо-N-[3-[6-Етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл]метансульфонамід;

Екзо-3-[6-Етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід;

Екзо-Етансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід; і

Екзо-Етансульфонової кислоти (3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід;

і їх фармацевтично прийнятні солі, якщо згадані вище сполуки не є солями.

Термін "алкіл", як тут використовується, якщо не вказано інше, включає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, що мають нерозгалужену або розгалужену структуру. Прикладами алкільних груп є, але не обмежується, метил, етил, пропіл, ізопропіл і т-бутил.

Термін "циклоалкіл", як тут використовується, якщо не вказано інше, включає неароматичні насичені циклічні алкільні замісники, де алкіл є таким як визначено вище. Прикладами циклоалкілу є, але не обмежується, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Термін "арил", як тут використовується, якщо не вказано інше, включає органічні радикали похідні від ароматичних вуглеводнів, в яких видалений один водень, такий як феніл, нафтил, інденіл і флуореніл.

"Гетероарил", як тут використовується, стосується ароматичних груп, що містять один або більшу кількість гетероатомів (O, S або N), переважно від одного до чотирьох гетероатомів. Поліциклічна група містить один або більшу кількість гетероатомів, де, принаймні, одне кільце групи є ароматичним і є "гетероарильною" групою. Гетероарильні групи цього винаходу можуть також включати циклічні системи заміщені одним або більшою кількістю оксозамісників. Прикладами гетероарильних груп є піридиніл, піридазиніл, імідазоліл, піримідиніл, піразоліл, триазоліл, піразиніл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізотіазоліл, піроліл, індоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, циноліл, інадазоліл, індолізиніл, фталазиніл, триазиніл, ізоіндоліл, пуриніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фуразиніл, бензофуразиніл, бензотіофеніл, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтіридиніл, дигідрохіноліл, тетрагідрохіноліл, дигідроізохіноліл, тетрагідроізохіноліл, бензофурил, фурупіридиніл, піролопиримідиніл і азаіндоліл.

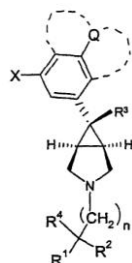
Згадані вище групи, як похідні сполук перелічених вище, можуть бути С-приєднаними або N-приєднаними, коли це можливо. Наприклад, група, що є похідною від піролу, може бути пірол-1-ілом (N-приєднаною) або пірол-3-ілом (С-приєднаною). Терміни стосовно груп також охоплюють всі можливі таутомери.

Солі сполук формули I можна одержати шляхом утворення солей з будь-якою кислотною або

основною групою присутньою на сполуці формули I. Прикладами фармацевтично прийнятних солей сполук формули I є солі хлорводневої кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, фумарової кислоти, лимонної кислоти, бурштинової кислоти, саліцилової кислоти, щавлевої кислоти, бромводневої кислоти, фосфорної кислоти, метансульфонової кислоти, винної кислоти, малеїнової кислоти, ди-п-толуолвинної кислоти, оцтової кислоти, сірчаної кислоти, йодводневої кислоти, манделової кислоти, натрію, калію, магнію, кальцію і літію.

Сполуки формули I можуть мати оптичні центри і тому можуть існувати в різних енантіомерних і інших стереоізомерних конфігураціях. Винахід включає всі енантіомери, діастереомери і інші стереоізомери таких сполук формули I, також як і їх рацемічні і інші суміші.

Способи синтезу описані нижче в розділі "Детальний опис винаходу" і в Прикладах одержання первинні сполуки формули I мають відносну стереохімію показану за допомогою сполук формули II нижче:



II

де  $R^{1-4}$ , Q, X, і n є такими як визначено вище. Сполуки формули II і їх фармацевтично прийнятні солі є переважними втіленнями винаходу. Сполуки формули II є екзо-діастереомерами відносно четвертинного вуглецю на конденсованій циклопропан-піролідиновій циклічній системі. Іншим словами, феніл (що має Q і X приєднані до нього) сполуки формули II розташований на екзо-боці [3.1.0]-біциклопіролідинового замісника.

Сполуки формули II, де Q є галогеном, -OH, -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл), -NHS(=O)<sub>2</sub>H або -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup> є переважними.

Представлений винахід також стосується ізо-топмічених сполук, що є ідентичними згаданим сполукам формули I, але в яких один або більша кількість атомів заміщена атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, що зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізотопів, які можна включити в сполуки представленого винаходу є водень, вуглець, азот, кисень, фосфор, фтор, йод і хлор, такі як <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I і <sup>125</sup>I. Сполуки представленого винаходу і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, які містять вищезгадані ізомери і/або інші ізомери інших атомів включені в межі цього винаходу. Мічені ізотопами сполуки представленого винаходу, наприклад, такі в які включені радіоактивні ізомери, такі як <sup>3</sup>H і <sup>14</sup>C, корисні при дослідженнях лікарських препаратів і/або в якості субстратів для дослідження розподілення в тканинах. Тритійовані, тобто, <sup>3</sup>H, і вуглець-14, тобто, <sup>14</sup>C, ізомери є особливо переважними,

що обумовлено легкістю їх одержання і детектування.  $^{11}\text{C}$  і  $^{18}\text{F}$  ізопаи є особливо корисними в PET (позитронемісійної томографії), і  $^{125}\text{I}$  ізопаи є особливо корисними в SPECT (комп'ютеризованій томографії емісії окремого протону), всі корисні при дослідженні мозку. Крім того, заміщення важчими ізопаи, такими як дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може мати деякі терапевтичні переваги, що обумовлюється більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищується період напіврозкладу in vivo або зменшується доза, що потребується і, тому, в деяких випадках це може бути більш вигідніше. Мічені ізопаи сполуки формули I цього винаходу можна одержати використовуючи методи описані на Схемах і/або Прикладах описаних тут, шляхом заміщення неміченого ізопаи реагенту на мічений ізопаи реагент. Винахід також забезпечує сполуки формули



XXI

$\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  є, з вуглецем до якого вони приєднані, зв'язаними утворюючи  $\text{C}_3\text{-C}_7$  циклоалкіл або 4-7 членний гетероциклоалкіл, що містить від одного до трьох гетероамісників, які вибирають з O, S, -C(=O) і N; і де згаданий циклоалкіл або гетероциклоалкіл, необов'язково, містить один або два подвійні зв'язки; і де згаданий циклоалкіл або гетероциклоалкіл є, необов'язково, приконденсованим до  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  арилу або 5-14 членної гетероарильної групи;

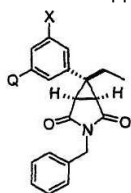
де згаданий  $\text{C}_3\text{-C}_7$  циклоалкіл або 4-7 членний гетероциклоалкіл утворений  $\text{R}^1$  і  $\text{R}^2$  може кожен, необов'язково, бути заміщеним від однієї до трьох  $\text{R}^{12}$  груп, і згаданий, необов'язково, приконденсований арил або гетероарил може кожен, необов'язково, незалежно, бути заміщеним від однієї до шести  $\text{R}^{12}$  груп, де  $\text{R}^{12}$  групи вибирають з  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{16}$ , - $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілу, що містить один або два ненасичені зв'язки, галогену, - $\text{OR}^{13}$ , - $\text{NO}_2$ , -CN, - $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкілу, - $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , - $\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , - $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ , - $\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$ , - $\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ , - $\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$  і - $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ;

кожен  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  і  $\text{R}^{15}$ , незалежно, вибирають з H і  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілу, де кожен  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох замісників, що вибирають з галогену, -OH, -SH, - $\text{NH}_2$ , - $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл)( $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), -CN, - $\text{NO}_2$ , - $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  і - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл)( $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл); і

$\text{R}^{18}$  є -O- або -NH.

Сполуки формули XXI є корисними при одержанні сполук формули I.

Винахід також забезпечує сполуки формули



IV

де X є H, галогеном, -OH, -CN, - $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілом заміщеним від одного до трьох атомів галогену або - $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), де  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл - $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілу) є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох атомів галогену; і

Q є галогеном, -OH, - $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{NH}_2$ , - $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл)( $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ , - $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл)( $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкіл), - $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{H}$ , або - $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$ .

Сполуки формули IV є корисними при одержанні сполук формули I.

Сполуки винаходу формули I є корисними оскільки вони проявляють фармакологічну активність у тварин, особливо ссавців, включаючи людей.

Винахід також забезпечує спосіб лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану опосередкованого опіоїдним рецептором або рецепторами, де спосіб включає введення згаданому ссавцю ефективної для інгібування опіоїдного рецептору або рецепторів кількості сполуки формули I.

Винахід також забезпечує спосіб лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану опосередкованого опіоїдним рецептором або рецепторами, де спосіб включає введення згаданому ссавцю ефективної для лікування згаданого розладу або стану кількості сполуки формули I.

Винахід також забезпечує спосіб лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану, що вибирають з наступних: синдром подразненого кишечника; запор; нудота; блювота; сверблячий дерматоз, включаючи алергічний дерматоз і контактний дерматит; псоріаз; екзема; укуси комах; розлад харчування, включаючи анорексію, булімію і ожиріння; депресія, куріння; наркоманія, включаючи алкаголізм, амфетамінізм, кокаїнізм і морфінізм, наприклад морфій, опій або героїн; передозування; сексуальна дисфункція, включаючи еректильну дисфункцію і імпотенцію; інсульт; травма голови; травматичне ушкодження мозку; ушкодження спини; хвороба Паркінсона; хвороба Альцгеймера, вікозалежні когнітивні відхилення і дефіцит уваги і гіперактивність; де спосіб включає введення згаданому ссавцю ефективної для інгібування опіоїдного рецептору або рецепторів кількості сполуки формули I.

Винахід також забезпечує спосіб лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану, що вибирають з наступних: синдром подразненого кишечника; запор; нудота; блювота; сверблячий дерматоз, включаючи алергічний дерматоз і контактний дерматит; псоріаз; екзема; укуси комах; розлад харчування, включаючи анорексію, булімію і ожиріння; депресія, куріння; наркоманія, включаючи алкаголізм, амфетамінізм, кокаїнізм і морфінізм, наприклад морфій, опій або героїн; передозування; сексуальна дисфункція, включаючи еректильну дисфункцію і імпотенцію; інсульт; травма голови; травматичне ушкодження мозку; ушкодження спини; хвороба Паркінсона; хвороба Альцгеймера, вікозалежні когнітивні відхилення і дефіцит уваги і гіперактивність; де спосіб включає введення згаданому ссавцю ефективної

для лікування згаданого розладу або стану кількості сполуки формули I.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану опосередкованого опіоїдним рецептором або рецепторами, яка містить ефективну для інгібування опіоїдного рецептору або рецепторів кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану опосередкованого опіоїдним рецептором або рецепторами, яка містить ефективну для лікування згаданого розладу або стану кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану, що вибирають з наступних: синдром подразненого кишечника; запор; нудота; блювота; сверблячий дерматоз, включаючи алергічний дерматоз і контактний дерматит; псоріаз; екзема; укуси комах; розлад харчування, включаючи анорексію, булімію і ожиріння; депресія, куріння; наркоманія, включаючи алкоголізм, амфетамінізм, кокаїнізм і морфінізм, наприклад морфій, опій або героїн; передозування; сексуальна дисфункція, включаючи еректильну дисфункцію і імпотенцію; інсульт; травма голови; травматичне ушкодження мозку; ушкодження спини; хвороба Паркінсона; хвороба Альцгеймера, вікозалежні когнітивні відхилення і дефіцит уваги і гіперактивність; яка містить ефективну для інгібування опіоїдного рецептору або рецепторів кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для лікування у ссавця, включаючи людину, що цього потребує, розладу або стану, що вибирають з наступних: синдром подразненого кишечника; запор; нудота; блювота; сверблячий дерматоз, включаючи алергічний дерматоз і контактний дерматит; псоріаз; екзема; укуси комах; розлад харчування, включаючи анорексію, булімію і ожиріння; депресія, куріння; наркоманія, включаючи алкоголізм, амфетамінізм, кокаїнізм і морфінізм, наприклад морфій, опій або героїн; передозування; сексуальна дисфункція, включаючи еректильну дисфункцію і імпотенцію; інсульт; травма голови; травматичне ушкодження мозку; ушкодження спини; хвороба Паркінсона; хвороба Альцгеймера, вікозалежні когнітивні відхилення і дефіцит уваги і гіперактивність; яка містить ефективну для лікування згаданого розладу або стану кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій.

Термін "лікування," як тут використовується, стосується обертання, полегшення або інгібування розвитку розладу або стану, до якого такий термін використовується, або одного або більшої кількості симптомів такого розладу або стану. Як тут використовується, цей термін також охоплює, в залежності від стану пацієнта, попередження виникнення розладу або стану або симптомів обумовлених таким розладом або станом, включаючи

зменшення складності розладу або стану або симптомів обумовлених ним до появи ознак розладу або стану. Таким чином, "лікування", як тут використовується, може стосуватись введення сполуки винаходу суб'єкту, що на час введення не страждає на розлад або стан. "Терапія" таким чином охоплює попередження повторення розладу або стану або симптомів обумовлених ним.

"Ссавець", як тут використовується, і якщо не вказано інше, означає будь-якого ссавця. Термін "ссавець" включає, наприклад, і без обмеження, собак, котів і людей.

Посилання тут на розлади і стани "опосередковані опіоїдним рецептором або рецепторами" вказують на розлади або стани, що є наслідком, принаймні часткового зв'язування ендogenous лигами опіоїдного рецептору, наприклад, ендogenous лиганд зв'язує мю, каппа і/або дельта опіоїдний рецептор. Прикладами розладів і станів, що опосередковуються опіоїдним рецептором або рецепторами є, але не обмежуються, синдром подразненого кишечника, розлади харчування, сексуальна дисфункція, депресія, куріння і наркоманія, також як і інші специфічні розлади і стани згадані вище.

Сполуки формули I, вище, і їх фармацевтично прийнятні солі, можна одержати згідно з наступними Схемами реакцій I - VIII, як обговорюється. Якщо не вказано інше Q, X, n, і R<sup>1</sup>-R<sup>15</sup> є такими як визначено вище. Виділення і очищення продуктів здійснюють за допомогою стандартних методик, які відомі середньому хіміку.

Як тут використовується, вираз "реакційноінертний розчинник" стосується системного розчинника, в якому компоненти не взаємодіють з вихідними матеріалами, реагентами або проміжними продуктами негативним чином впливаючи на вихід бажаного продукту.

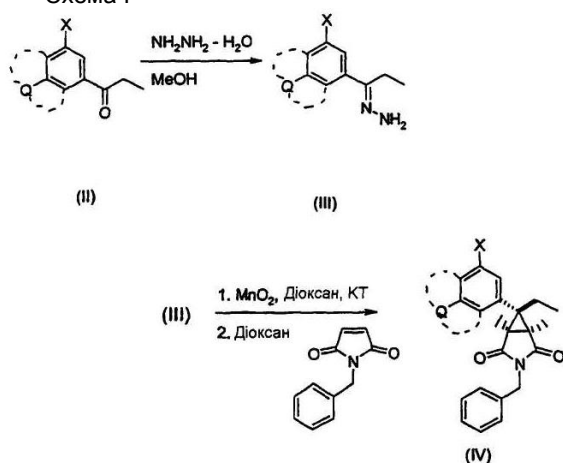
Під час будь-яких синтетичних реакцій, може виникати потреба і/або необхідність захистити чутливі або реактивні групи на будь-якій з молекул, що приймають участь в реакції. Це може бути здійснено за допомогою використання загальновідомих захисних груп, таких як ті, що описані [в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; і T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991].

Схема I розкриває спосіб одержання сполук, що мають основну структури формули I, де X = H, F, Cl, Br, Q = F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> = етил, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup> = водень, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> = C=O, і R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> є такими як описано вище.

Стосовно Схеми I, кетон формули (II) можна обробити гіdraзином в спиртовому розчиннику, такому як метанол, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння з утворенням бажаного гіdraзону формули (III). Окислення гіdraзону формули (III) додатним окисником, таким як MnO<sub>2</sub>, в розчинниках, таких як діоксан або тетрагідрофуран при кімнатній температурі дає проміжний діазонієвий іон (не зображений). Обробка цього проміжного продукту maleimідним реагентом, таким як N-бензилmaleimід в діоксані, при температурі в інтервалі від кімнатної

температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння, дає бажану сполуку формули (IV).

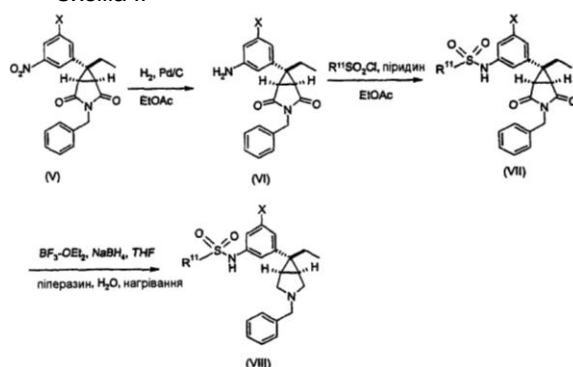
Схема I



Схеми II-VI нижче розкривають способи одержання сполук, що мають основну структуру формули I, де X=H, F, Br, Q=NHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, F, Br, CN, CONH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, B<sup>3</sup>=етил, R<sup>5</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>=водень, і R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> є такими як описано вище.

Стосовно Схеми II, обробляють сполуку формули (V) воднем (при тиску в інтервалі від атмосферного до 50псі) в присутності придатного каталізатору, такого як паладій на вугіллі, в розчиннику, такому як етилацетат, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до 60°C, переважно приблизно при 60°C, одержують сполуку формули (VI). Обробляють анілін формули (VI) прийнятно заміщеним сульфонілхлоридом, таким як метансульфонілхлорид, в присутності придатної основи, такої як піридин або триетиламін, в розчиннику, такому як етилацетат, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, одержуючи бажаний сульфонамід формули (VII). Обробляють сполуку формули (VII) відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію, в присутності ефірату трифтористого бору, в розчиннику, такому як етиловий етер або тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від кімнатної температури, до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння, одержують бажану сполуку формули (VIII).

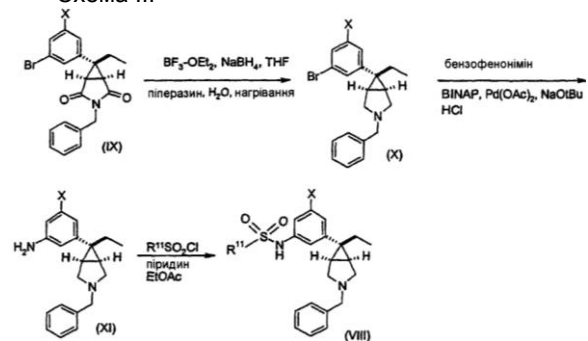
Схема II



Альтернативно, сполуки формули (VIII) також можна одержати згідно з послідовністю описаною на Схемі III. Стосовно Схеми III нижче, сполуки

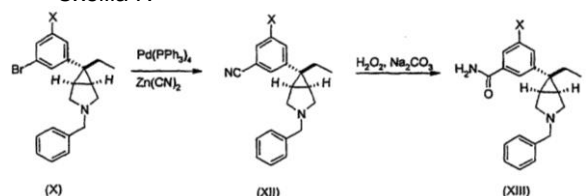
формули (X) можна одержати шляхом обробки сполуки формули (IX) відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію, в присутності ефірату трифтористого бору. Цю реакцію проводять в розчиннику, такому як етиловий етер або тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння. Обробляють сполуку формули (X) бензофеноніміном, придатним каталізатором, таким як ацетат паладію (II) і BINAP, і основою, такою як трет-бутоксид натрію, в толуолі, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, одержують бажану сполуку формули (XI). Обробляють анілін формули (XI) прийнятно заміщеним сульфонілхлоридом, таким як метансульфонілхлорид, в присутності придатної основи, такої як піридин або триетиламін, в розчиннику, такому як етилацетат, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, одержують бажаний сульфонамід формули (VIII).

Схема III



Стосовно Схеми IV нижче, обробляють бромід формули (X) ціанідом цинку, в присутності придатного каталізатору, такого як тетракістрifenілфосфінпаладію (0), в розчиннику, такому як диметилформамід, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при 85°C, одержують відповідний нітрил формули (XII). Окислення нітрилу формули (XII) розведеним пероксидом водню, в присутності придатної основи лужного металу, такої як карбонат натрію, в розчиннику, такому як диметилформамід або диметилсульфоксид, при температурі в інтервалі від 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, дає відповідний амід формули (XIII).

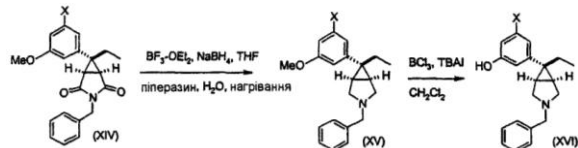
Схема IV



Стосовно Схеми V нижче, обробляють сполуку формули (XIV) відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію, в присутності ефірату трифтористого бору, в розчиннику, такому як етиловий етер або тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від кімнатної температури, до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при

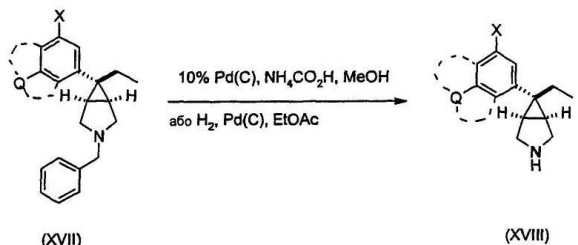
температурі кипіння, одержують бажану сполуку формули (XV). Обробляють сполуку формули (XV) трихлоридом бору, в присутності тетраалкіламонієвої солі, такої як бромід тетрабутиламонію, в розчиннику, такому як дихлорметан або дихлоретан, при температурі в інтервалі від  $-78^{\circ}\text{C}$  до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, одержують відповідний фенол формули (XVI). Альтернативні умови реакції для приведених вище трансформацій також можуть включати обробку водним розчином бромоводневої кислоти і оцтовою кислотою приблизно при температурі кипіння.

Схема V



Як показано нижче на Схемі VI, сполуки формули (XVIII) можна одержати шляхом обробки сполук формули (XVII) форміатом амонію в присутності придатного каталізатору, такого як паладій на вугіллі, в спиртових розчинниках, таких як метанол або етанол, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння. Альтернативно, обробляють сполуку формули (XVII) воднем (при тиску в інтервалі від атмосферного до 50 psi) в присутності придатного каталізатору, такого як паладій на вугіллі, в спиртових розчинниках, таких як метанол, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до  $60^{\circ}\text{C}$ , переважно приблизно при  $60^{\circ}\text{C}$ , також одержують сполуку формули (XVIII).

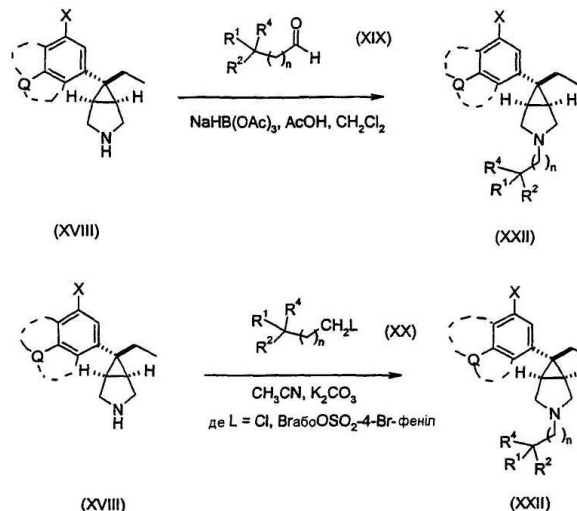
Схема VI



Стосовно Схеми VII, обробляють сполуку формули (XVIII) прийнятно заміщеним альдегідом формули (XIX) і відновлювальним агентом, таким як триацетоксидборгидрид натрію, в присутності оцтової кислоти, в розчиннику, такому як дихлорметан або дихлоретан, при температурі в інтервалі від  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі, одержують відповідні сполуки формули (XXII). Альтернативно, сполуки формули (XXII) також можна одержати шляхом обробки сполуки формули (XVIII) придатним алкілувальним реагентом формули (XX). Цю реакцію слід проводити в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, в розчиннику, такому як ацетонітрил, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння, одержують бажані сполуки формули (XXII). Реагенти XIX і XX можна

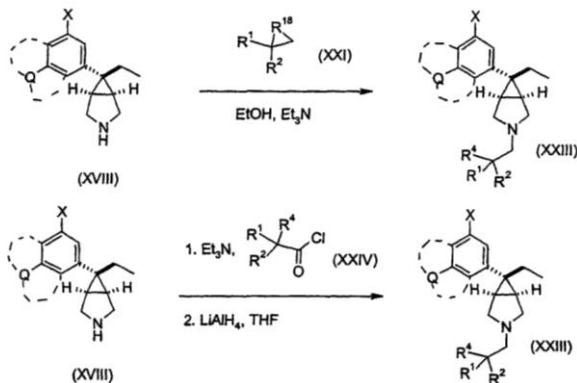
одержати використовуючи способи, що добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі.

Схема VII



Стосовно Схеми VIII нижче, сполуки формули (XXIII) можна одержати завдяки обробці сполуки формули (XVIII) реагентом формули (XXI), де  $R^{18}$  є киснем або -NH. Цю реакцію слід проводити в присутності придатної основи, такої як триетиламін, в спиртових розчинниках, таких як етанол, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння з утворенням бажаної сполуки формули (XXIII). Альтернативно, сполуки формули (XXIII) також можна одержати завдяки обробці сполуки формули (XVIII) прийнятно заміщеним хлоридом кислоти формули (XXIV). Реакцію слід проводити в присутності придатної основи, такої як  $\text{Et}_3\text{N}$  або піридин, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або метиленхлорид, при температурі в інтервалі від  $0^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури, переважно приблизно при кімнатній температурі. Аміді з цієї реакції (не зображені) потім відновлюють придатним відновлювальним агентом, таким як алюмогідридлітій, в розчиннику, такому як етиловий етер або тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до приблизно температури кипіння, переважно приблизно при температурі кипіння, що дає бажані продукти формули (XXIII). Реагенти XXI і XXIV можна одержати використовуючи способи, що добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі.

Схема VIII



Крім того, сполуки формули I, як тут описано, можна одержати шляхом трансформування використовуючи способи, що добре відомі в цій галузі.

Стереохімію сполук формули I синтезованих згідно з способами описаними вище можна визначити використовуючи стандартні спектроскопічні методи. Виділення екзо діастереомеру сполуки формули I з екзо/ендо суміші можна здійснити використовуючи стандартні методики розділення відомі середньому спеціалісту в цій галузі, наприклад, кристалізацію або хроматографічні методи.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можна одержати загальновідомими способами шляхом обробки розчину або суспензії відповідної вільної основи або кислоти одним хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти або основи. Звичайну концентрацію або кристалізацію можна використати для виділення солей. Прикладами придатних кислот є оцтова, молочна, бурштинова, малеїнова, винна, лимонна, глюконова, аскорбінова, бензойна, корична, фумарова, сірчана, фосфорна, хлорводнева, броводнева, йодводнева, сульфамінова, сульфенова кислоти, такі як метансульфенова, бензолсульфенова, п-толуолсульфенова, і подібні кислоти. Прикладами основ є натрій, калій і кальцій.

Сполуки цього винаходу можуть бути введені самостійно або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями в одиничній або декількох дозах. Придатними фармацевтичними носіями є інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини і різні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції, що одержуються комбінуванням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, можна легко ввести у вигляді різних дозованих форм, таких як таблетки, порошки, лозенги, сиропи, розчини для ін'єкцій і т.і. Ці фармацевтичні композиції можуть, при бажанні, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язувальні агенти, експієнти і т.і. Таким чином, для цілей перорального введення, таблетки, що містять різноманітні експієнти, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і фосфат кальцію можуть бути використані разом різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль, метилцелюлоза, алгінова кислота та певні комплексні силікати, разом зі зв'язувальними агентами, такими як полівінілпіролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково, змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як наповнювач в м'яких і твердих желатинових капсулах. Переважними матеріалами для цього є лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального введення бажані водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт може бути скомбінований з різноманітними підсолюючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального введення можуть бути застосовані розчини сполуки даного винаходу або

її фармацевтично прийнятної солі або в кунжутному, або в арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі, або стерильні водні розчини. Такі водні розчини повинні бути придатно забуферені, якщо це необхідно, і рідкий розріджувач спочатку робиться ізотонічним використовуючи достатню кількість саліну або глюкози. Такі водні розчини особливо придатні для введення у вигляді внутрішньовенних, внутрішньом'язових, підшкірних і інтраперітонеальних ін'єкцій. Використовувані стерильні водні середовища легко одержуються за допомогою стандартних методик добре відомими фахівцями в цій галузі.

Сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль може бути введена перорально, трансдермально (наприклад, використовуючи пластр), парентерально (наприклад, внутрішньовенно), ректально, місцево або за допомогою інгаляції. Зазвичай, добова доза для лікування розладу або стану, як тут описано, використовуюваної сполуки формули I буде становити від приблизно 0,01 до приблизно 100мг на кг, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 10мг на кг, ваги тіла тварини, що лікується. Наприклад, сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль може вводиться при лікуванні дорослої людини середньої ваги (приблизно 70кг) в дозі в інтервалі від приблизно 0,5мг до приблизно 10г на день, переважно від приблизно 10мг до приблизно 1г на день, в одиничній або розподілених (тобто, декілька раз) порціях. Лікарем можуть бути зроблені зміни в приведених вище інтервалах доз беручи до уваги відомі умови, такі як вага, вік і стан тварини, що лікується, складність захворювання і вибраний шлях введення.

Сполуки формули I представленого винаходу проявляють активність у дослідженнях по селективному зв'язуванні мю, каппа і дельта опіоїдних рецепторів. Дослідження зв'язування мю, каппа і дельта опіоїдних рецепторів можна провести згідно з наступною методикою:

Спорідненість сполуки до дельта опіоїдного рецептору можна дослідити використовуючи зв'язування ліганду [<sup>3</sup>H]-налтріндолу дельта опіоїдного рецептору з NG108-15 клітин нейробластома-гліома згідно з модифікованим протоколом описаним [Law et al., Law, P. Y., Koehler, J. E. i Loh, H. N., "Comparison of Opiate Inhibition of Adenylate Cyclase Activity in Neuroblastoma N18TG2 and Neuroblastoma X Glioma NG108-15 Hybrid Cell Lines", Molecular Pharmacology, 21: 483-491 (1982)]. Law et al. включені сюди у всій своїй повноті як посилання. Спорідненість сполуки до каппа опіоїдного рецептору можна дослідити використовуючи зв'язування [<sup>3</sup>H]-бремазосину з каппа рецепторами як описано [Robson, L. E., et al., "Opioid Binding Sites of the Kappa-type in Guinea-pig Cerebellum", Neuroscience (Oxford), 12(2): 621-627 (1984)]. Robson et al. включені сюди у всій своїй повноті як посилання. Для оцінки активності сполуки до мю опіоїдного рецептору, використовували ліганд [<sup>3</sup>H]-DAMGO мю рецептору (Perkin Elmer Life Sciences, Boston, Mass.; специфічна активність 55Ci/ммоль, 1,5нМ) з тканин передньої частини мозку щурів. Коротко, зв'язування ініціювали додаючи неочищену мембрану одержану з тканин передньої час-

тини мозку щурів до 96-луночного поліпропіленового планшету, що містить радіоліганд [ $^3\text{H}$ ]-DAMGO і сполуку, що тестується, і інкубували протягом приблизно 90 хвилин приблизно при 25°C. Дослідження закінчували шляхом швидкого фільтрування з 50мМ Tris HCl pH7,4 на Wallac Filtermat B і підраховували на зчитувальному пристрої Betaplate (Wallac).

Одержані дані можна проаналізувати використовуючи програмне забезпечення для аналізу IC<sub>50</sub> Graphpad Prism. Кі значення можна розрахувати використовуючи Graphpad Prism згідно з наступною формулою:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [^3\text{H} \text{ліганд}] / K_D)$$

де IC<sub>50</sub> є концентрацією, при якій 50%  $^3\text{H}$  ліганду замінюється сполукою, що тестується, і K<sub>D</sub> є константою дисоціації для  $^3\text{H}$  ліганду в сайті рецептора.

#### Біологічна активність

Визначали значення K<sub>i</sub> окремих сполук формули I Прикладів 7, 8 і 9, нижче, в дослідженнях зв'язування мю опіоїдного рецептору з тканини мозку, такі як ті, що описані вище. Було встановлено, що ці сполуки мають значення K<sub>i</sub> приблизно 200нМ або менше для мю рецептору.

Сполуки формули I є біологічно переважними оскільки вони не метаболізуються р450 ізоферментом CYP2D6. Оскільки в популяції людей наявна змінюваність присутності CYP2D6, корисним є лікарський засіб, що не метаболізується CYP2D6 оскільки ефективне дозування серед людей буде залежати від різниці присутності CYP2D6.

Сполуки, що метаболізуються CYP2D6, можна визначити використовуючи CYP2D6, наприклад, що одержували від PanVera Corporation (Madison, Wis.). Ідентифікування сполук, що є субстратами CYP2D, можна провести, наприклад, згідно з наступним дослідженням.

Сполуки інкубують з людським рекомбінантним CYP2D6 BACULOSOMES™ (PanVera Corporation; Madison, Wis.). Більш особливо, сполуку (1мкМ), rCYP2D6 (2,8пмоль/мл), буфер (100мМ фосфату, pH=7,4) і NADPH (1,67мг/мл, Sigma Aldrich #201-210) інкубують при 37°C. Відбирають алікоти (50мкл) на 0, 5, 10, 20 і 30 хвилинах і реакцію гасять додаючи охолоджений льодом буфер карбонату натрію (50мкл, 20мМ pH=10,5, з внутрішнім стандартом). Одержаний розчин екстрагують (10хоб'єм трет-бутилметилового естер) і зразки аналізують за допомогою РХ/МС. Визначають зникнення основної сполуки і розраховують час напіврозкладу основної сполуки використовуючи WinNonlin.

Наступні приклади ілюструють представлений винахід. Зрозуміло, що винахід, як повністю описано тут і як згадується в формулі, не повинен обмежуватись деталями наступних прикладів.

#### ПРИКЛАДИ

##### Приготування 1

##### 1-(3,5-Дифторфеніл)пропіліденгідазин

До розчину, що перемішується, 1-(3,5-дифторфеніл)пропан-1-ону (5,00г, 29,40ммоль) в 5,0мл CH<sub>3</sub>OH додавали розчин гідазину (35% в H<sub>2</sub>O, 42,00мл, 29,40ммоль). Суміш потім нагрівали при 75°C протягом 1г, охолоджували до кімнатної температури і виливали в еквівалентну кількість

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O. Органічний шар потім збирали і промивали насиченим розчином NaCl. Органічний шар потім сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску одержуючи 8:1 суміш ізомерів гідазону (5,53г, >95%) як жовте масло. (Основний ізомер) 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11-7,16 (м, 2H), 6,65-6,71 (м, 1H), 5,52 (ш с, 2H), 2,53 (к, J=7,88, 2H), 1,18 (т, J=7,05, 3H).

Наступні сполуки одержували використовуючи методику Приготування 1.

##### 1-(3-Бром-5-фторфеніл)пропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,55 (м, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,19-7,22 (м, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,54 (к, J=7,88, 2H), 1,12 (т, 3H).

##### 1-(3-МетоксиФеніл)пропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,24 (м, 3H), 6,80-6,83 (м, 1H), 5,41 (ш с, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,57 (к, J=7,88, 2H), 1,12 (т, 3H).

##### 1-(3-Нітрофеніл)пропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,14 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 2,68 (к, 2H), 1,17 (т, 3H).

##### 1-(3-Бромфеніл)пропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (с, 1H), 7,45-7,66 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 7,16 (т, 1H), 5,45 (ш с, 2H), 2,51 (к, 2H), 1,10 (т, 3H); МС (M+1) 227,1.

##### 1-(3,5-Дибромфеніл)пропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 5,52 (ш с, 2H), 2,53 (к, 2H), 1,12 (т, 3H).

##### 1-(3-Бромфеніл)-бутиліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (с, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,32-7,33 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 5,47 (ш с, 2H), 2,44-2,48 (м, 2H), 1,45-1,49 (м, 2H), 0,91-0,94 (м, 3H).

##### 1-(3-Бромфеніл)-2-метилпропіліденгідазин

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,50 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H), 7,07-7,09 (м, 1H), 4,92 (ш с, 2H), 2,61-2,68 (м, 1H), 1,03 (д, J=6,6Гц, 6H); МС (M+1) 241,1.

##### Приготування 2

Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

До розчину, що перемішується, 1-(3,5-Дифторфеніл)пропіліденгідазину (одержували як описано в Приготуванні 1, 5,40г, 29,40ммоль) в 60,0мл діоксану при кімнатній температурі додавали MnO<sub>2</sub>. Суміш перемішували протягом 45хв. і утворювалась чорна суспензія яку фільтрували на шар целіту, який потім промивали 20,0мл діоксану. Одержаний глибоко-червоний розчин потім обробляли 1-бензил-пірол-2,5-діоном додаючи порції кожні 20хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,75г. Її потім нагрівали при 100°C протягом 21г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Світло-жовте масло потім обробляли гарячим CH<sub>3</sub>OH і білу тверду речовину відфільтровували. Тверду речовину перекристалізували з CH<sub>3</sub>OH одержуючи бажаний продукт (6,46г, 64%) як білу тверду речовину. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,40 (м, 2H), 7,22-7,30 (м, 3H), 6,77-6,82 (м, 2H), 6,67-6,72 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 1,39 (к, J=7,47, 2H), 0,67 (т, J=7,47 3H).

Наступні сполуки одержували використовуючи методику Приготування 2.

Екзо-3-Бензил-6-(3-бром-5-фторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,40 (м, 2H), 7,25-7,31 (м, 4H), 7,12-7,15 (м, 1H), 6,91-6,95 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 1,39 (к, 7,47, 2H), 0,67 (т, J=7,47, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-етил-6-(3-метоксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,41 (м, 2H), 7,17-7,30 (м, 4H), 6,83-6,85 (м, 1H), 6,75-6,79 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 1,41 (к, J=7,47, 2H), 0,67 (т, J=7,47).

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,43 (м, 4H), 7,15-7,30 (м, 5H), 4,58 (с, 2H), 2,70 (с, 2H), 1,40 (к, J=7,47, 2H), 0,66 (т, J=7,47, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,18-8,21 (м, 2H), 7,77-7,79 (м, 1H), 7,61 (т, 1H), 7,38-7,41 (м, 2H), 7,23-7,33 (м, 3H), 4,62 (с, 2H), 2,95 (с, 2H), 1,46 (к, 2H), 0,67 (т, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дибромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 7H), 4,58 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,37 (к, 2H), 0,66 (т, J=7,47, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46-7,47 (м, 1H), 7,36-7,41 (м, 3H), 7,20-7,30 (м, 5H), 4,57 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 1,29-1,33 (м, 2H), 0,99-1,07 (м, 2H), 0,42 (т, J=7,5Гц, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,40 (м, 4H), 7,21-7,30 (м, 3H), 7,12-7,18 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 2,69 (с, 2H), 1,18-1,25 (м, 1H), 0,67 (д, J=6,6Гц, 6H); МС (M+1) 400,0.

Приготування 3

Екзо-6-(3-Амінофеніл)-3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

Розчин Екзо-3-Бензил-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (одержували як описано в Приготуванні 2, 15,2г, 43,4ммоль) в 150мл етилацетату обробляли при 30псі  $\text{H}_2$  і 10% Pd(C) (750мг) протягом 6 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували крізь шар целіту і концентрували одержуючи 14г бажаного продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,38-7,40 (м, 2H), 7,23-7,35 (м, 3H), 7,14 (т, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,58-6,61 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,36-1,42 (м, 2H), 0,65-0,71 (м, 3H); МС (M+1) 362,2.

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-етил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]-метансульфонамід

До розчину, що перемішується, Екзо-6-(3-Амінофеніл)-3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (одержували як описано вище, 25г, 78,1ммоль) в етилацетаті додавали метансульфонілхлорид (6,35мл, 82,2ммоль) і триетиламін (13,1мл, 93,8ммоль). Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували і розчин, що залишився, обробляли 1N HCl, розсолон і водою. Органіч-

ний шар сушили  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений матеріал, що залишився, розтирали з  $\text{Et}_2\text{O}$  одержуючи 30г бажаного продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,46 (м, 2H), 7,22-7,37 (м, 5H), 7,11-7,20 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 1,38-1,42 (м, 2H), 0,65-0,71 (м, 3H); МС (M+1) 399,2.

Приклад 1

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]-метансульфонамід

До охолодженої суспензії Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-етил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]метансульфонамід (одержували як описано вище, 30г, 75,4ммоль) в ТГФ при  $-5^\circ\text{C}$  додавали боргідрид натрію (6,0г, 158,3ммоль), після чого повільно додавали ефірат трифтористого бору (26,8мл, 211,1ммоль). Суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2г. Її потім кип'ятили протягом 16 годин. Суміш потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і обережно по краплям додавали піперазин (30г) в 300мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і розводили  $\text{Et}_2\text{O}$ . Шари розділяли, водний шар екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$  і об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Очищення давало 19,2г бажаного продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,28-7,33 (м, 4H), 7,19-7,23 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,05-7,11 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,91-2,97 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,82-2,88 (м, 2H), 1,96-2,05 (м, 2H), 1,79-1,82 (м, 2H), 0,83 (т, 3H).

Приклад 2

Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

У висушеній полум'ям посудині під  $\text{N}_2$ , Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (одержували як описано в Приготування 2, 2,95г, 8,64ммоль) і боргідрид натрію (689мг, 18,15ммоль) об'єднували в 100мл безводного ТГФ. Суміш охолоджували до  $-5^\circ\text{C}$  і по краплям додавали ефірат трифтористого бору (2,67мл, 24,19ммоль). Суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2г. Її потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3г. Суміш потім охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і обережно по краплям додавали піперазин (4,46г, 51,85ммоль) в 30мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакцію потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 18г. Суміш потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури, після чого її розводили  $\text{H}_2\text{O}$  і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти двічі промивали  $\text{H}_2\text{O}$ , один раз промивали насиченим розчином NaCl і сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Рідину концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт (2,62г, 97%) як прозоре безбарвне масло. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27-7,32 (м, 5H), 6,70-6,76 (м, 2H), 6,55-6,60 (м, 1H), 3,65 (ш с, 2H), 3,03 (д, 2H), 2,79 (ш с, 2H), 2,00-2,07 (м, 2H), 1,74 (с, 2H), 0,83 (т, 3H).

Наступні сполуки одержували згідно з методикою Прикладу 2.

Екзо-3-Бензил-6-(3-бром-5-фторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,32 (м, 4H), 7,15-7,22 (м, 2H), 6,96-7,03 (м, 1H), 6,85-6,88 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,04 (д, J=10,0, 2H), 2,76-2,78 (м,



2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,73 (д, J=1,6,2H), 0,83 (т, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,40 (м, 1H), 7,21-7,34 (м, 6H), 7,09-7,18 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,05 (д, J=9,54, 2H), 2,77-2,81 (м, 2H), 2,04-2,10 (м, 2H), 1,73-1,78 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,47, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дибромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (с, 1H), 7,21-7,32 (м, 7H), 3,63 (с, 2H), 3,03 (д, J=9,54, 2H), 2,73-2,76 (м, 2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,70-1,74 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,47, 3H); МС (M+1) 436,0.

Екзо-3-Бензил-6-етил-6-(3-метоксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22-7,35 (м, 5H), 7,17-7,21 (м, 1H), 6,82-6,88 (м, 2H), 6,71-6,74 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 3,06 (д, J=9,54, 2H), 2,81-2,84 (м, 2H), 2,08 (к, 2H), 1,80-1,82 (м, 2H), 0,88-0,91 (м, 3H); МС (M+1) 308,2

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,39 (м, 1H), 7,07-7,33 (м, 8H), 3,65 (с, 2H), 3,05 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,75-2,78 (м, 2H), 2,00-2,27 (м, 2H), 1,70-1,75 (м, 2H), 1,17-1,27 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,5Гц, 3H).

Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,41 (м, 7H), 7,06-7,14 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,00 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 2,58-2,61 (м, 1H), 1,76-1,78 (м, 2H), 0,83 (д, J=6,6Гц, 6H).

Приклад 3

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти [3-(3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

До розчину, що перемішується, Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (одержували як описано в Прикладі 2, 3,2г, 8,98ммоль) в 25мл безводного толуолу при кімнатній температурі додавали бензофенонімін (1,81мл, 10,8ммоль), BINAP (8мг, 0,013ммоль), ацетат паладію (II) (2,0мг, 0,009ммоль) і трет-бутоксид натрію (1,2г, 12,57ммоль). Суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  і деоксигенували у вакуумі/промиваючи  $\text{N}_2$ . Суміш нагрівали при тихому кипінні протягом 16 годин і охолоджували до кімнатної температури. Суміш потім обробляли 7 мл концентрованої  $\text{HCl}$  і 30мл води і кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і рН доводили до 12 використовуючи 1N  $\text{NaOH}$ . Шари розділяли, водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×30мл) і об'єднані органічні шари сушили і концентрували одержуючи 1,87мг продукту. Неочищений анілін використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину, що перемішується, аніліну (1,0г, 3,42ммоль), одержали вище, в 10мл безводного піридину при  $0^\circ\text{C}$  додавали 2-Метоксиетансульфонілхлорид (814мг, 5,13ммоль). Реакцію нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Додавали насичений  $\text{NaHCO}_3$  і суміш розводили етилацетатом. Шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Неочищений матеріал

очищали за допомогою флеш хроматографії використовуючи 70% етилацетат/гексани одержуючи 1,1мг чистого продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,30 (м, 5H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,01-7,08 (м, 2H), 3,78 (т, J=5,6Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,21 (т, J=5,6Гц, 2H), 3,19 (д, J=9,9Гц, 2H), 2,76-2,79 (м, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 1,73-1,75 (м, 2H), 0,83 (т, 3H); МС (M+1) 415,1.

Наступні сполуки одержували згідно з методикою Прикладу 3.

Екзо-1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти [3-(3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (с, 1H), 7,21-7,31 (м, 6H), 6,91-7,11 (м, 4H), 3,67 (ш с, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,80-2,95 (ш м, 4H), 1,91-1,95 (м, 2H), 1,71 (ш с, 2H), 0,70 (т, 3H); МС (M+1) 437,0.

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-фторфеніл]-метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,34 (м, 5H), 6,80-6,84 (м, 2H), 6,73-6,76 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,00-3,04 (м, 5H), 2,76-2,80 (м, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 1,72-1,74 (м, 2H), 0,83 (т, 3H); МС (M+1) 389,1

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,30 (м, 4H), 7,17-7,27 (м, 2H), 7,00-7,08 (м, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,02 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,75-2,77 (м, 2H), 1,97-2,02 (м, 2H), 1,71-1,73 (м, 2H), 1,17-1,25 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,5Гц, 3H).

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28-7,31 (м, 4H), 7,16-7,26 (м, 2H), 7,01-7,09 (м, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,95-2,99 (м, 5H), 2,84-2,86 (м, 2H), 2,55-2,59 (м, 1H), 1,75-1,77 (м, 2H), 0,82 (д, J=7,1Гц, 6H).

Екзо-N-[3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-ціанофеніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20-7,31 (м, 8H), 3,63 (с, 2H), 3,04-3,07 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,74-2,78 (м, 2H), 2,08 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,71-1,72 (м, 2H), 0,81 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 396,3.

Екзо-Етансульфонової кислоти [3-(3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17-7,34 (м, 6H), 6,99-7,07 (м, 3H), 3,66 (с, 2H), 3,01-3,10 (м, 4H), 2,81-2,83 (м, 2H), 2,01 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,82-1,84 (м, 2H), 1,31-1,34 (м, 3H), 0,79-0,83 (м, 3H); МС (M+1) 385,3.

Приклад 4

Екзо-3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід

До розчину, що перемішується, Екзо-3-Бензил-6-(3-бромфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (одержували як описано в Прикладі 2, 5,0г, 14,0ммоль) в 75мл безводного ДМФА при кімнатній температурі додавали ціанід цинку (2,5г, 21,0ммоль) і тетракістрифенілфосфінпаладію (0) (8,1г, 7,0ммоль). Суміш охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  і деоксигенували у вакуумі/промиваючи  $\text{N}_2$ . Суміш нагрівали до кімнатної температури і потім нагрівали при  $85^\circ\text{C}$  протягом 3 годин. Суміш охолоджу-

вали до кімнатної температури і розводили етилацетатом і водою. Шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і фільтрували через маленький шар силікагелю. Розчин концентрували одержуючи неочищений нітрил (3,4г), який використовували без очищення.

До розчину, що перемішується, нітрилу одержаного вище (3,4г, 11,2ммоль) в 90мл ДМСО при кімнатній температурі додавали 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (5,7мл, 56ммоль) і карбонат калію (216мг, 1,57ммоль). Після перемішування 3,5 годин, суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували одержуючи 3,17мг продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30-7,39 (м, 5H), 7,09 (т, 1H), 6,70-6,71 (м, 1H), 6,61-6,63 (м, 1H), 6,49-6,51 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,56 (ш с, 2H), 3,04-3,10 (м, 2H), 2,82-2,87 (м, 2H), 2,04-2,10 (м, 2H), 1,77-1,79 (м, 2H), 0,85-0,89 (м, 3H).

Наступну сполуку одержували згідно з методикою Прикладу 4.

Екзо-3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-фторбензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (с, 1H), 7,21-7,34 (м, 6H), 7,07-7,10 (м, 1H), 6,07 (ш с, 1H), 5,90 (ш с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,03-3,08 (м, 2H), 2,77-2,80 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 2H), 1,76-1,78 (м, 2H), 0,82 (т, 3H); МС (М+1) 339,2.

Екзо-3-(3-Бензил-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75-7,77 (м, 1H), 7,57-7,59 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 7,21-7,33 (м, 6H), 6,59 (ш с, 1H), 6,54 (ш с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,06 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,80-2,82 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 2H), 1,75-1,80 (м, 2H), 1,18-1,25 (м, 2H), 0,86 (т, J=7,5Гц, 3H).

Приклад 5

Екзо-3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)фенол

До розчину, що перемішується, Екзо-3-Бензил-6-етил-3-(3-метоксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (одержували як описано в Прикладі 2, 2,63г, 8,55ммоль) в 42мл безводного метиленхлориду при  $-78^\circ\text{C}$  додавали ТВАІ (7,9г, 21,4ммоль) і 1М розчин трихлориду бору (38,5мл, 38,5ммоль). Реакцію нагрівали до  $0^\circ\text{C}$  і перемішували протягом 3 годин. Додавали холодний водний  $\text{NaHCO}_3$ , реакцію розводили метиленхлоридом і шари розділяли. Водний шар екстрагували метиленхлоридом, об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Неочищений матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії одержуючи бажаний фенол. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21-7,38 (м, 5H), 7,05 (т, J=7,9Гц, 1H), 6,73 (д, J=7,5Гц, 1H), 6,66-6,68 (м, 1H), 6,59-6,61 (м, 1H), 6,00 (ш с, 1H), 3,67 (с, 2H), 2,79-2,95 (м, 4H), 1,82-1,88 (м, 2H), 1,77-1,80 (м, 2H), 0,81-0,85 (м, 3H); МС (М+1) 294,5.

Приклад 6

Екзо-6-(3,5-Дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан

До розчину, що перемішується, Екзо-3-Бензил-6-(3,5-дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексану (одержували як описано в Прикладі 2, 459мг, 1,465ммоль) і форміату амонію

(277мг, 4,395ммоль) в 14,0мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  додавали паладій на вугіллі (10% Pd, 184мг). Суміш потім кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4г, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту, промивали  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Фільтрат потім концентрували при пониженому тиску одержуючи маслянисто білу тверду речовину (343мг). Тверду речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , підлугоували 1М NaOH (вод) і нейтралізували HCl (вод) і  $\text{NaHCO}_3$  (вод). Водний шар потім три рази екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані екстракти сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при пониженому тиску одержуючи бажаний продукт (105мг, 32%) як прозоре безбарвне масло. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,83-6,90 (м, 2H), 6,68-6,77 (м, 1H), 3,46-3,58 (м, 3H), 3,19 (д, J=12,4, 1H), 2,10-2,17 (м, 1H), 1,86-1,87 (м, 1H), 1,60-1,67 (м, 2H), 0,78-0,85 (м, 3H).

Альтернативні умови реакції до цього процесу описані в прикладі нижче. Екзо-3-(6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-фторбензамід

В 500мл пляшці Парра, Екзо-3-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-фторбензамід (одержували як описано в Прикладі 7, 1,40г, 4,14ммоль) розчиняли в 60мл метанолу при кімнатній температурі. До цього розчину додавали 350мг 10% Pd(C). Суміш гідрували при 50псі  $\text{H}_2$  при  $60^\circ\text{C}$  протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували крізь шар целіту і шар промивали декілька разів метанолом. Одержаний розчин концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,3мг бажаного продукту. 400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,63 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,7Гц, 1H), 3,78-3,82 (м, 2H), 3,23-3,31 (м, 2H), 2,33 (ш с, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H), 0,85 (т, 3H); МС(М+1) 249,1.

Наступні сполуки одержували згідно з двома методиками Прикладу 6.

Екзо-N-3-(6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)-5-фторфеніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,89 (с, 1H), 6,79-6,81 (м, 1H), 6,69-6,72 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 2H), 3,05-3,08 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,92-1,94 (м, 2H), 1,61-1,67 (м, 2H), 0,83 (т, 3H); МС(М+1) 299,1.

Екзо-3-(6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)фенол

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,05 (т, J=7,5Гц, 1H), 6,66-6,70 (м, 2H), 6,57-6,59 (м, 1H), 3,37-3,41 (м, 2H), 3,11-3,16 (м, 2H), 2,00-2,02 (м, 2H), 1,57-1,62 (м, 2H), 0,79-0,84 (м, 3H); МС(М+1) 204,3.

Екзо-N-[3-(6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,29 (т, 1H), 7,19-7,22 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,30-2,38 (м, 2H), 1,59-1,64 (м, 2H), 0,86 (т, 3H).

Екзо-3-(6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,61-7,80 (м, 2H), 7,26-7,41 (м, 2H), 3,21-3,33 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 2H), 1,88-1,97 (м, 2H), 1,77-1,83 (м, 2H), 0,79 (т, 3H); МС (М+1) 231,3.

Екзо-1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонові кислоти [3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,92-6,97 (м,

2H), 3,65 (с, 3H), 3,41-3,49 (м, 2H), 3,15-3,18 (м, 2H), 2,01-2,03 (м, 2H), 1,53-1,58 (м, 2H), 0,72 (т, 3H); МС (М+1) 347,3.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти [3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,02-7,21 (м, 4H), 3,79-3,84 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 5H), 3,21-3,31 (м, 4H), 1,84-1,87 (м, 2H), 1,62-1,78 (м, 2H), 0,83 (т, 3H), МС (М+1) 325,1.

Екзо-N-[3-(6-Пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,23-7,26 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 1H), 7,06-7,09 (м, 2H), 3,37-3,41 (м, 2H), 3,16 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 2H), 2,92 (с, 3H), 2,04-2,06 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 2H), 1,21-1,26 (м, 2H), 0,88 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H).

Екзо-N-3-(6-Ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]етансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,20-7,24 (м, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,01-7,09 (м, 2H), 3,42-3,46 (м, 2H), 3,17 (д,  $J=12,0\text{Гц}$ , 2H), 2,90 (с, 3H), 2,07-2,09 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 1H), 0,89 (д,  $J=7,1\text{Гц}$ , 6H).

Екзо-3-(6-Пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,77-7,79 (м, 1H), 7,67-7,70 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 3,47-3,52 (м, 2H), 3,20 (д,  $J=12,4\text{Гц}$ , 2H), 2,14-2,16 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 2H), 1,16-1,22 (м, 2H), 0,85 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H).

Екзо-Етансульфонової кислоти [3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)феніл]амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,01-7,21 (м, 4H), 3,18-3,21 (м, 2H), 2,99-3,05 (м, 4H), 1,88-1,90 (м, 2H), 1,63 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 1,25 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H), 0,81 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС (М+1) 295,2.

#### Приклад 7

Загальна методика відновного алкілювання для одержання сполук формули (XXII)

До розчину, що перемішується, 1,0еквів. сполуки формули XVIII в метиленхлориді (0,2М) при кімнатній температурі додавали альдегід формули XIX (2,0еквів.), оцтову кислоту (2,0еквів.) і триацетоксиборгидрид натрію (2,0еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом до 24 годин. Суміш потім гасили додаючи насичений розчин бікарбонату натрію і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при пониженому тиску. Одержаний неочищений матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії одержуючи бажані третинні аміни з 40-95% виходом.

Наступні сполуки одержували використовуючи описану вище методику Прикладу 7, виходячи з прийнятного вихідного аміну формули (XVIII) і прийнятного альдегіду формули (XIX).

Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук приведених нижче можна одержати наступним чином. До розчину, що перемішується, сполук загальної формули (XXI) (одержували як описано вище в Прикладі 7, 1,0еквів.) в придатному розчиннику, такому як метилетилкетон, метиленхлорид/метанол (1:1) або метанол (0,1М) при кімнатній температурі додавали однією порцією прийнятну кислоту, таку як лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або бензолсульфонова кислота (1,0еквів.).

Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом до 18 годин, під час чого утворювався осад. Фільтрування твердої речовини і висушування при пониженому тиску давало бажані солі.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16-7,23 (м, 2H), 6,98-7,09 (м, 3H), 2,94-2,97 (м, 4H), 2,81-2,84 (м, 2H), 2,516 (с, 2H), 1,21-1,94 (м, 16H), 0,76 (т,  $J=7,4$ , 3H); МС (М+1) 421,2.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід цитрат

Тпл. 85-90°C.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,23 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 7,02-7,05 (м, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,00-3,02 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,86-2,89 (м, 2H), 2,50-2,53 (м, 2H), 1,80-1,85 (м, 4H), 1,53-1,59 (м, 4H), 1,76-1,96 (м, 5H), 1,28-1,20 (м, 3H), 0,78 (т,  $J=7,6$ , 3H);

МС (М+1) 421,2.

Екзо-1-{3-[6-(3,5-Дифторфеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}-циклогексанол

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,68-6,74 (м, 2H), 6,54-6,6 (м, 1H), 2,87-2,93 (м, 4H), 2,49-2,52 (м, 2H), 1,76-1,96 (м, 4H), 1,19-1,66 (м, 14H), 0,80 (т,  $J=7,4$ , 3H); МС (М+1) 364,2.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (с, 1H), 7,57-7,59 (м, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,01-3,04 (м, 2H), 2,84, 2,87 (м, 2H), 2,54-2,57 (м, 2H), 1,82-1,84 (м, 2H), 1,74-1,75 (м, 2H), 1,17-1,72 (м, 8H), 0,73 (т,  $J=7,2$ , 3H); МС (М+1) 371,2.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19 (т,  $J=8,0$ , 1H), 7,11 (с, 1H), 7,0-7,9 (м, 2H), 3,78-3,80 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18-3,21 (м, 2H), 2,88-2,95 (м, 4H), 2,53 (с, 2H), 1,73-1,83 (м, 4H), 1,19-1,62 (м, 14H), 0,79 (т,  $J=7,4$ , 3H); МС (М+1) 465,1.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід цитрат

Тпл. 120-124°C.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}-5-фторфеніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,84-6,88 (м, 2H), 6,68-6,71 (м, 1H), 2,97-2,99 (м, 5H), 2,82-2,85 (м, 2H), 2,54 (с, 2H), 1,73-1,78 (м, 4H), 1,23-1,64 (м, 14H), 0,78 (т,  $J=7,4$ , 3H); МС (М+1) 439,3.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-

азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторфеніл)метансульфонамід безилат  
Тпл. 85-88°C.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (м, 1Н), 7,28-7,31 (м, 1Н), 7,04-7,07 (м, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 5,98 (с, 1Н), 3,02-3,04 (м, 2Н), 2,88-2,91 (м, 2Н), 2,57 (м, 2Н), 1,87-1,88 (м, 2Н), 1,76-1,81 (м, 2Н), 1,19-1,624 (м, 14Н), 0,780 (т, J=7,4); МС (M+1) 389,2.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід тозилат  
Тпл. 118-123°C.

Екзо-1-Метил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (с, 1Н), 7,22-7,23 (м, 1Н), 7,07-7,10 (м, 1Н), 7,02-7,05 (м, 2Н), 6,90-6,92 (м, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,44 (с, 2Н), 2,91-2,94 (м, 2Н), 2,80-2,83 (м, 2Н), 2,50 (с, 2Н), 1,21-1,76 (м, 17Н), 0,64 (т, J=7,4); МС (M+1) 487,2.

Екзо-1-Метил-1Н-імідазол-4-сульфонової кислоти (3-{6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід цитрат  
Тпл. 145-148°C.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-фенол  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (т, J=7,6, 1Н), 6,63-6,67 (м, 3Н), 3,04-3,07 (м, 2Н), 2,61-2,64 (м, 2Н), 2,52 (с, 2Н), 1,72-1,75 (м, 2Н), 1,17-1,65 (м, 17Н), 7,6 (т, J=7,2, 3Н); МС (M+1) 344,3.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-фенолу цитрат  
Тпл. 147-152°C.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-нітроциклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,26 (м, 1Н), 7,02-7,11 (м, 3Н), 2,99 (с, 3Н), 2,94-2,96 (м, 2Н), 2,69-2,73 (м, 2Н), 2,38-2,43 (м, 4Н), 1,93 (к, J=7,47Гц, 2Н), 1,83-1,87 (м, 2Н), 1,73-1,75 (м, 2Н), 1,54-1,65 (м, 5Н), 1,31-1,48 (м, 5Н), 0,81 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 450,3.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-Аміноциклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14-7,17 (м, 1Н), 6,98-7,05 (м, 3Н), 3,26-3,35 (ш с, 3Н), 2,92 (с, 3Н), 2,86-2,89 (м, 2Н), 2,73-2,75 (м, 2Н), 2,36-2,39 (м, 2Н), 1,83-1,89 (м, 2Н), 1,69 (с, 2Н), 1,21-1,39 (м, 14Н), 0,73-0,76 (м, 3Н); МС (M+1) 420,3.

Екзо-N-(1-{3-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл]циклогексил)ацетамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,23 (м, 1Н), 7,12-7,13 (м, 1Н), 7,04-7,07 (м, 2Н), 5,29 (с, 1 Н), 2,97 (с, 3Н), 2,83-2,90 (м, 4Н), 2,43 (т, J=7,5Гц, 2Н), 2,01-2,05 (м, 2Н), 1,97 (с, 3Н), 1,87 (к, J=7,5Гц, 2Н),

1,75-1,79 (м, 4Н), 1,25-1,52 (м, 10Н), 0,79 (т, J=7,9Гц, 3Н); МС (M+1) 462,3.

Екзо-N-(3-{6-Етил-3-[2-(2-гідроксиіндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99-7,21 (м, 8Н), 2,94-3,14 (м, 8Н), 2,93 (с, 3Н), 2,88-2,91 (м, 2Н), 1,85 (ш с, 4Н), 1,65 (к, J=7,5Гц, 2Н), 0,76 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 441,2.

Екзо-3-{6-Етил-3-[2-(2-гідроксиіндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-бензамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,71 (м, 1Н), 7,52-7,55 (м, 1Н), 7,35-7,37 (м, 1Н), 7,27-7,31 (м, 1Н), 7,07-7,16 (м, 4Н), 6,18 (ш с, 1Н), 5,92 (ш с, 1Н), 2,93-3,11 (м, 8Н), 2,86-2,88 (м, 2Н), 1,81-1,87 (м, 4Н), 1,68 (к, J=7,5Гц, 2Н), 0,76 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 391,1.

Екзо-3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-бензамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,70 (м, 1Н), 7,53-7,56 (м, 1Н), 7,34-7,37 (м, 1Н), 7,26-7,30 (м, 1Н), 6,24 (ш с, 1Н), 6,00 (ш с, 1Н), 2,90 (с, 4Н), 2,50-2,53 (м, 2Н), 1,82 (с, 2Н), 1,69-1,73 (м, 2Н), 1,12-1,59 (м, 16Н), 0,82 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 385,5.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,19 (м, 1Н), 7,06 (с, 1Н), 6,98-7,02 (м, 2Н), 2,93 (с, 5Н), 2,79-2,82 (м, 2Н), 2,50 (с, 2Н), 1,77-1,78 (м, 2Н), 1,12-1,66 (м, 18Н), 0,81 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 435,3.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-ціаноциклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,22 (м, 1Н), 7,00-7,09 (м, 3Н), 2,95-2,97 (м, 5Н), 2,77-2,78 (м, 2Н), 2,45-2,48 (м, 2Н), 1,87-1,96 (м, 4Н), 1,50-1,74 (м, 11Н), 1,12-1,22 (м, 3Н), 0,78 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 430,3.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти (3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18 (т, J=7,9Гц, 1Н), 7,09-7,10 (м, 1Н), 6,99-7,03 (м, 2Н), 3,79 (т, J=5,4Гц, 2Н), 3,45 (с, 3Н), 3,18 (т, J=5,4Гц, 2Н), 3,08 (ш с, 2Н), 3,06 (ш с, 2Н), 2,90 (ш с, 2Н), 1,87 (ш с, 2Н), 1,15-1,67 (м, 18Н), 0,84 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 479,3.

Екзо-3-{3-[3-(1-Ціаноциклогексил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-бензамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,71 (м, 1Н), 7,54-7,56 (м, 1Н), 7,37-7,39 (м, 1Н), 7,28-7,31 (м, 1Н), 6,20 (ш с, 1Н), 6,02 (ш с, 1Н), 2,98 (д, J=9,5Гц, 2Н), 2,75-2,77 (м, 2Н), 2,44-2,47 (м, 2Н), 1,90-1,95 (м, 4Н), 1,74-1,79 (м, 2Н), 1,50-1,72 (м, 9Н), 1,09-1,22 (м, 3Н), 0,76 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 380,3.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-ціаноциклопентил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід  
400МГц <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19-7,21 (м, 1Н), 7,01-7,09 (м, 3Н), 2,94-2,96 (м, 5Н), 2,84-2,86 (м, 2Н), 2,49-2,52 (м, 2Н), 2,09-2,14 (м, 2Н), 1,53-2,08 (м, 14Н), 0,78 (т, J=7,5Гц, 3Н); МС (M+1) 416,1.

Екзо-3-{3-[3-(1-Ціаноциклопентил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70-7,71 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,23-7,30 (м, 1H), 6,27 (ш с, 1H), 6,21 (ш с, 1H), 2,97 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 2H), 2,74-2,77 (м, 2H), 2,44-2,47 (м, 2H), 2,06-2,12 (м, 2H), 1,91 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 1,52-1,84 (м, 12H), 0,75 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 366,3.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти (3-{3-[3-(1-ціаноциклопентил)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16-7,20 (м, 1H), 7,10-7,11 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 2H), 3,78 (т,  $J=5,4\text{Гц}$ , 2H), 3,36 (с, 3H), 3,20 (т,  $J=5,4\text{Гц}$ , 2H), 2,96 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 2H), 2,77-2,79 (м, 2H), 2,46-2,49 (м, 2H), 2,07-2,13 (м, 2H), 1,89 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 1,52-1,83 (м, 12H), 0,78 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 460,3.

Екзо-N-(1-{3-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}циклогексил)бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69-7,71 (м, 2H), 7,36-7,46 (м, 3H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,08-7,09 (м, 1H), 6,99-7,04 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,83 (с, 4H), 2,42-2,46 (м, 2H), 2,16-2,18 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 4H), 1,72 (с, 2H), 1,27-1,57 (м, 10H), 0,74 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС( $M+1$ ) 524,3.

Екзо-N-(1-{3-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл}циклогексил)ізобутирамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17-7,21 (м, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,87 (с, 4H), 2,44 (ш с, 2H), 2,27-2,34 (м, 1H), 2,02-2,05 (м, 2H), 1,83 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 1,71-1,76 (м, 4H), 1,16-1,55 (м, 10H), 1,11 (д,  $J=6,6\text{Гц}$ , 6H), 0,76 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 490,4.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17-7,21 (м, 1H), 6,98-7,06 (м, 3H), 3,09-3,12 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,82-2,84 (м, 2H), 2,57 (ш с, 2H), 1,95-1,97 (м, 1H), 1,84 (с, 2H), 1,19-1,64 (м, 14H), 0,81 (д,  $J=7,1\text{Гц}$ , 6H); МС ( $M+1$ ) 435,3.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти (3-{3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15-7,19 (м, 1H), 6,99-7,08 (м, 3H), 3,78 (т,  $J=5,4\text{Гц}$ , 2H), 3,37 (с, 3H), 3,18 (т,  $J=5,4\text{Гц}$ , 2H), 3,03-3,05 (м, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 2,55 (с, 2H), 1,95-1,99 (м, 1H), 1,85 (с, 2H), 1,22-1,64 (м, 14H), 0,81 (д,  $J=7,1\text{Гц}$ , 6H); МС ( $M+1$ ) 479,3.

Екзо-N-(3-{3-[3-цис-(3-Бромфеніл)-3-гідроксициклобутилметил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63-7,64 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,19-7,23 (м, 2H), 7,00-7,07 (м, 3H), 3,00-3,02 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,87-2,89 (м, 2H), 2,66-2,70 (м, 4H), 2,08-2,15 (м, 3H), 1,81-1,86 (м, 4H), 0,77 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 519,2, 521,3.

Екзо-N-(3-[6-Етил-3-(цис-3-гідрокси-3-феніл-циклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,52-7,54 (м, 2H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 2H), 7,16-7,17 (м, 1H), 7,04-7,08 (м, 2H), 3,82-3,86 (м, 2H), 3,30-3,32 (м, 2H), 3,03-3,06 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,77-2,82 (м, 2H), 2,15-2,26 (м, 5H), 1,73-1,79 (м, 2H), 0,83 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 441,3.

Екзо-3-{3-[3-цис-(3-Бромфеніл)-3-гідроксициклобутилметил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,75-7,76 (м, 1H), 7,65-7,67 (м, 2H), 7,32-7,50 (м, 4H), 7,24-7,28 (м, 1H), 3,09-3,12 (м, 2H), 2,85-2,88 (м, 2H), 2,74-2,76 (м, 2H), 2,61-2,65 (м, 2H), 2,05-2,07 (м, 3H), 1,94-1,95 (м, 3H), 1,87 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 0,78 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 471,2.

Екзо-3-[6-Етил-3-(цис-3-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78 (с, 1H), 7,71-7,73 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 2H), 7,34-7,52 (м, 4H), 7,24-7,27 (м, 1H), 3,94 (ш с, 2H), 3,38-3,40 (м, 2H), 3,09 (ш с, 2H), 2,79-2,82 (м, 2H), 2,33-2,35 (м, 2H), 2,17-2,29 (м, 3H), 1,78 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 0,83 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 391,2.

Екзо-3-{6-Етил-3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 6,29 (ш с, 1H), 6,02 (ш с, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,87 (с, 4H), 2,42-2,45 (м, 2H), 1,80-1,88 (м, 4H), 1,51-1,54 (м, 4H), 1,29-1,50 (м, 8H), 0,73-0,77 (м, 3H); МС ( $M+1$ ) 371,3.

Екзо-N-(3-{3-[3-(1-гідроксиметилциклопентил)пропіл]-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил}феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16-7,20 (м, 1H), 7,05-7,07 (м, 2H), 6,97-6,99 (м, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,12-3,14 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,79-2,82 (м, 2H), 2,52-2,55 (м, 2H), 2,06-2,09 (м, 1H), 1,84-1,85 (м, 2H), 1,30-1,58 (м, 12H), 0,80 (д,  $J=7,1\text{Гц}$ , 6H); МС ( $M+1$ ) 435,3.

Екзо-1-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-илметил]-циклогексанкарбоксамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (ш с, 1H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 6,99-7,06 (м, 2H), 6,68 (ш с, 1H), 5,75 (ш с, 1H), 2,99-3,08 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,66 (с, 2H), 1,81-1,92 (м, 2H), 1,75-1,79 (м, 4H), 1,43-1,53 (м, 5H), 1,19-1,31 (м, 3H), 0,79 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС ( $M+1$ ) 420,3.

Екзо-N-(3-[6-Етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02-7,29 (м, 9H), 3,12-3,16 (м, 2H), 3,02-3,10 (м, 2H), 2,97-3,00 (м, 4H), 2,88 (с, 2H), 2,47-2,52 (м, 2H), 2,29-2,34 (м, 2H), 1,80-1,89 (м, 4H), 0,80-0,84 (м, 3H); МС ( $M+1$ ) 441,3.

Екзо-3-[6-Етил-3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73-7,74 (м, 1H), 7,56-7,58 (м, 1H), 7,14-7,41 (м, 7H), 6,20 (ш с, 1H),

5,70 (ш с, 1H), 3,29-3,35 (м, 1H), 2,95-3,11 (м, 6H), 2,52-2,57 (м, 2H), 2,31-2,37 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 1,80-1,86 (м, 2H), 0,79-0,83 (м, 3H); МС (M+1) 391,3.

Екзо-N-(3-[3-(цис-1-гідрокси-3-фенілциклобутилметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,28 (м, 6H), 7,01-7,09 (м, 3H), 3,23 (ш с, 2H), 3,05-3,07 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,48-2,50 (м, 2H), 2,29-2,35 (м, 2H), 2,02-2,16 (м, 1H), 1,90 (с, 2H), 0,84 (д, J=6,6Гц, 6H); МС (M+1) 455,3.

Екзо-2-[2-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]етил]індан-2-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02-7,19 (м, 6H), 7,00-7,01 (м, 2H), 3,38 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,79-2,89 (м, 6H), 2,43-2,47 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 4H), 1,72-1,74 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 0,76 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 525,3.

Екзо-2-[2-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]етил]індан-2-карбонова кислота

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,99-7,13 (м, 7H), 6,85-6,87 (м, 1H), 3,61-3,72 (м, 2H), 3,44 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,98-3,03 (м, 2H), 2,86-2,90 (м, 5H), 2,72 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,02-2,04 (м, 2H), 1,86-1,88 (м, 2H), 1,52-1,54 (м, 2H), 0,70 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 469,3.

Екзо-2-[2-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]етил]індан-2-карбоксамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,07-7,23 (м, 7H), 7,01-7,03 (м, 1H), 6,51 (ш с, 1H), 5,78 (ш с, 1H), 3,40 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,90-2,99 (м, 9H), 2,63-2,66 (м, 2H), 1,93-1,97 (м, 2H), 1,77-1,82 (м, 4H), 0,79 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 468,3.

Екзо-N-(3-[6-Етил-3-[2-(2-гідроксиметиліндан-2-іл)етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18-7,22 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 6H), 6,97-6,99 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,31-3,34 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,90 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,71-2,77 (м, 4H), 2,66 (д, J=16,2Гц, 2H), 1,87-1,89 (м, 2H), 1,80-1,83 (м, 2H), 1,57-1,62 (м, 2H), 0,77 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 455,3.

Екзо-N-(3-[6-Етил-3-[3-(2-нітроіндан-2-іл)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,23 (м, 5H), 6,99-7,08 (м, 3H), 3,87 (д, J=17,0Гц, 2H), 3,20 (д, J=17,0Гц, 2H), 2,93-2,96 (м, 5H), 2,72-2,74 (м, 2H), 2,43-2,46 (м, 2H), 2,13-2,17 (м, 2H), 1,87 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,72-1,73 (м, 2H), 1,40-1,47 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 484,4.

Екзо-3-(6-Етил-3-[3-(2-нітроіндан-2-іл)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70-7,72 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,14-7,23 (м, 4H), 6,13 (ш с, 1H), 5,93 (ш с, 1H), 3,87 (д, J=17,0Гц, 2H), 3,20 (д, J=17,0Гц, 2H), 2,95 (д, J=9,5Гц, 2H), 2,72-2,74 (м, 2H), 2,43-2,46

(м, 2H), 2,13-2,19 (м, 2H), 1,89 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,74-1,78 (м, 2H), 1,42-1,48 (м, 2H), 0,73 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 434,4.

Екзо-N-(3-[3-(2-Аміноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18-7,29 (м, 6H), 7,05-7,10 (м, 2H), 3,59-3,61 (м, 2H), 3,22 (ABк,  $\Delta\text{AB}=42,8\text{Гц}$ , J=17,0Гц, 4H), 2,93-3,08 (м, 7H), 2,15 (с, 2H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,76-1,81 (м, 4H), 0,83 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 454,4.

Екзо-3-[3-[3-(2-Аміноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,10-7,13 (м, 4H), 6,51 (ш с, 1H), 6,28 (ш с, 1H), 2,79-2,99 (м, ЮН), 2,47 (ш с, 2H), 1,56-1,85 (м, 8H), 0,70-0,73 (м, 3H); МС (M+1) 404,4.

Екзо-3-[3-[3-(2-Ацетиламіноіндан-2-іл)пропіл]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,10-7,15 (м, 4H), 6,25 (ш с, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,85 (ш с, 1H), 3,30 (д, J=16,0Гц, 2H), 2,95 (д, J=16,0Гц, 2H), 2,86-2,91 (м, 4H), 2,46-2,50 (м, 2H), 1,94-1,98 (м, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,83-1,86 (м, 4H), 1,44-1,49 (м, 2H), 0,74 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 445,4.

Екзо-N-(2-[3-[6-Етил-6-(3-метансульфоніламінофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил]пропіл]індан-2-іл)ацетамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,07-7,19 (м, 7H), 6,98-7,00 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,30 (д, J=16,2Гц, 2H), 3,00-3,05 (м, 2H), 2,83-2,94 (м, 7H), 2,53-2,57 (м, 2H), 1,91-1,97 (м, 2H), 1,89 (с, 3H), 1,74-1,86 (м, 4H), 1,52-1,54 (м, 2H), 0,75 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 496,4.

Екзо-Етансульфонової кислоти (3-[6-етил-3-[3-(1-гідроксициклогексил)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15-7,19 (м, 1H), 7,07-7,08 (м, 1H), 7,01-7,04 (м, 1H), 6,96-6,98 (м, 1H), 3,06 (к, J=7,5Гц, 2H), 2,96-2,98 (м, 2H), 2,84 (д, J=10,4Гц, 2H), 2,51-2,52 (м, 2H), 1,78-1,80 (м, 2H), 1,72 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,43-1,64 (м, 9H), 1,29-1,42 (м, 8H), 0,76 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 435,4.

#### Приклад 8

Загальна методика одержання сполук формули (XXIII)

До розчину, що перемішується, сполуки формули (XVIII) в етанолі (0,1M) при кімнатній температурі додавали триетиламін (Зеквів.) і прийнятний реагент формули (XXI) (1,2еквів.). Одержану суміш нагрівали при 80°C протягом 1-5 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували при пониженому тиску і одержаний неочищений матеріал очищали за допомогою флеш хроматографії одержуючи бажані третинні аміни з 50-90% виходом.

Наступні сполуки одержували використовуючи описану вище методику Прикладу 8, виходячи з прийнятного вихідного аміну формули (XVIII) і прийнятного альдегіду формули (XXI).

Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук приведених нижче можна одержати наступним чином. До розчину, що перемішується, сполук за-

гальної формули (XXIII) (одержували як описано вище в Прикладі 8, 1,0еквів.) в придатному розчиннику, такому як метилетилкетон, метиленхлорид/метанол (1:1) або метанол (0,1М) при кімнатній температурі додавали однією порцією прийнятну кислоту, таку як лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або бензолсульфонова кислота (1,0еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом до 18 годин, під час чого утворювався осад. Фільтрування твердої речовини і висушування при пониженому тиску давало бажані солі.

Екзо-3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторбензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-7,53 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,11-7,23 (м, 5H), 6,18-6,25 (м, 2H), 3,22-3,2 (м, 2H), 3,06-3,11 (м, 2H), 2,95-3,00 (м, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,86-1,95 (м, 4H), 0,82-0,83 (м, 3H).

Екзот-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}-метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10-7,25 (м, 7H), 6,99-7,05 (м, 1H), 3,19-3,22 (м, 2H), 3,06-3,09 (м, 2H), 2,96-2,98 (м, 7H), 2,81 (с, 2H), 1,83-1,90 (м, 4H), 0,830 (т, J=7,4, 3H); МС (M+1) 427,1.

Екзо-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}-метансульфонамід мезилат

Тпл. 210-230°C.

Екзо-3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,76 (с, 1H), 7,63-7,65 (м, 1H), 7,41-7,44 (м, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,12-7,14 (м, 2H), 7,0-7,09 (м, 2H), 3,18-3,28 (м, 2H), 3,05-3,10 (м, 2H), 2,98-3,00 (м, 2H), 2,86-2,89 (м, 2H), 2,73 (с, 2H), 1,94-1,99 (м, 2H), 1,81-1,84 (м, 2H), 0,79 (т, J=7,4, 3H).

Екзо-3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензаміду цитрат

Тпл. 120-124°C.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10-7,27 (м, 6H), 7,00-7,07 (м, 2H), 3,75-3,78 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,18-3,23 (м, 4H), 3,01-3,0 (м, 2H), 2,93-2,97 (м, 4H), 2,800 (с, 2H), 1,80-1,89 (м, 4H), 0,82-0,89 (м, 3H); МС (M+1) 471,2.

Екзо-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]-5-фторфеніл}метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,20 (м, 2H), 7,11-7,18 (м, 2H), 6,83-6,84 (м, 1H), 6,73-6,80 (м, 2H), 3,19-3,21 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 2H), 2,94-3,02 (м, 2H), 2,81 (с, 2H), 1,79-1,90 (м, 4H), 0,84 (т, J=7,4, 3H); МС (M+1) 445,3.

Екзо-1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,05-7,23 (м, 7H), 6,95, 6,97 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,15-3,17 (м, 2H), 3,01-3,06 (м, 2H), 2,96 (с, 2H), 1,73-1,82 (м, 4H), 0,670,72 (м, 3H); МС (M+1) 493,1.

Екзо-2-[6-Етил-6-(3-гідроксифеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-илметил]індан-2-ол

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,07-7,21 (м, 5H), 6,76-6,80 (м, 1H), 7,1-7,2 (м, 1H), 6,61-6,64 (м, 1H), 3,12-3,21 (м, 5H), 3,03-3,10 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 1,78-1,86 (м, 4H), 0,853 (м, 3H); МС (M+1) 496,3.

(+/-)-Екзо-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20-7,24 (м, 2H), 6,96-7,09 (м, 6H), 3,13-3,18 (м, 3H), 2,99-3,06 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,78 (м, 5H), 1,82-1,94 (м, 5H), 1,69-1,73 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 441,3.

(+/-)-Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05-7,21 (м, 8H), 3,78-3,81 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,98-3,21 (м, 8H), 2,77-2,79 (м, 2H), 2,65-2,66 (м, 2H), 1,83-1,86 (м, 6H), 0,83 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 485,3.

(+/-)-Екзо-1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,02-7,12 (м, 7H), 6,94-6,96 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,98-3,16 (м, 5H), 2,72-2,83 (м, 3H), 2,65 (ш с, 2H), 1,67-1,86 (м, 8H), 0,69 (т, J=7,5, 3H), МС (M+1) 507,3.

(+/-)-Екзо-3-[6-Етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (с, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,02-7,09 (м, 4H), 6,13 (ш с, 1H), 5,89 (ш с, 1H), 2,98-3,22 (м, 6H), 2,73-2,83 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 6H), 0,81 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 391,3.

Екзот-N-{3-ціано-5-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,32 (м, 3H), 7,11-7,19 (м, 5H), 3,21-3,24 (м, 2H), 3,00-3,08 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,92-2,97 (м, 4H), 2,81 (с, 2H), 1,89 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,81-1,84 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 452,3.

(+)-Екзо-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід

МС (M+1) 441,3;  $[\alpha]_D^{+3,91^\circ}$  (с 1,04, MeOH).

(-)-Екзо-N-{3-[6-Етил-3-(2-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід

МС (M+1) 441,3;  $[\alpha]_D^{-5,04^\circ}$  (с 1,07, MeOH).

(+/-)-Екзо-N-{3-[6-Етил-3-[2-гідрокси-3-(2-гідроксиіндан-2-іл)пропіл]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08-7,22 (м, 6H), 7,01-7,03 (м, 2H), 4,08-4,13 (м, 1H), 3,23-3,27 (м, 1H), 3,06-3,10 (м, 5H), 2,96-2,98 (м, 2H), 2,94 (с,

3H), 2,66-2,69 (м, 1H), 2,55-2,59 (м, 1H), 1,74-1,89 (м, 6H), 0,79 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 471,2.

Екзо-3-[3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78-7,79 (м, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,44-7,46 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 7,09-7,17 (м, 4H), 3,23-3,29 (м, 2H), 3,12 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,99-3,02 (м, 2H), 2,89 (д, J=16,2Гц, 2H), 2,75 (с, 2H), 1,95-1,99 (м, 2H), 1,81-1,85 (м, 2H), 1,21-1,29 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 391,3.

Екзо-N-(3-[3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,00-7,24 (м, 8H), 3,19-3,22 (м, 2H), 3,03-3,14 (м, 2H), 2,98 (с, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 1,79-1,83 (м, 4H), 1,19-1,26 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 441,2.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-6-пропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,00-7,22 (м, 8H), 3,80 (т, J=5,4Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,19-3,22 (м, 4H), 3,02-3,07 (м, 2H), 2,98 (с, 4H), 2,81 (с, 2H), 1,80-1,84 (с, 4H), 1,21-1,27 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,5Гц, 3H); МС (M+1) 485,3.

Екзо-N-(3-[3-(2-гідроксиіндан-2-тметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл)метансульфонамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,01-7,22 (м, 8H), 3,13-3,20 (м, 4H), 2,93-2,99 (м, 7H), 2,85 (с, 2H), 2,14-2,18 (м, 1H), 1,89 (с, 2H), 0,84 (д, J=7,1Гц, 6H); МС (M+1) 441,2.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти {3-[3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-6-ізопропіл-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,03-7,21 (м, 8H), 3,80 (т, J=5,4Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,13-3,38 (м, 6H), 2,99 (с, 4H), 2,85 (с, 2H), 2,08-2,18 (м, 1H), 1,90 (с, 2H), 0,84 (д, J=6,6Гц, 6H); МС (M+1) 485,3.

Екзо-Етансульфонової кислоти {3-[6-етил-3-(2-гідроксиіндан-2-ілметил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,04-7,28 (м, 8H), 4,16-4,21 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,02-3,20 (м, 8H), 2,66 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 1,79 (к, J=7,5Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,5Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,5, 3H); МС (M+1) 441,6.

Приклад 9

Альтернативна загальна методика одержання сполук Формули (XXIII)

До розчину, що перемішується, 1,0 еквівалент сполуки формули (XVIII) в безводному ТГФ (0,1М) при кімнатній температурі, додавали  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,0еквів.) або піридин (5,0еквів.) і прийнятний заміщений хлорид кислоти (2,0еквів.) формули (XXIV). Після перемішування до 24 годин, реакцію гасили додаючи насичений  $\text{NaHCO}_3$  і розводили метиленхлоридом. Шари розділяли, водний шар екстрагували метиленхлоридом і об'єднані органічні шари сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$  і концентрували. Одержаний неочищений матеріал використовували на наступній стадії без очищення.

До розчину, що перемішується, 1,0 еквівалент амід одержаного вище в ТГФ (0,2М) при кімнатній температурі додавали алюмогідридлітію (4,0еквів.). Одержану суміш нагрівали при 70°C

протягом до 5 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Реакцію обережно гасили повільно додаючи 1:1 суміш  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ /Целіт. Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом до 16 годин. Суспензію розводили ТГФ і фільтрували крізь шар целіту, і шар декілька разів промивали 9:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  розчином. Одержаний розчин концентрували одержуючи неочищений матеріал, що очищали за допомогою флеш хроматографії одержуючи бажані третинні аміни формули (XXIII) з 40-80% виходом.

Наступні сполуки одержували використовуючи описану вище методику Прикладу 9, виходячи з прийнятного вихідного аміну формули (XVIII) і прийнятного альдегіду формули (XXIV).

Крім того, фармацевтично прийнятні солі сполук приведених нижче можна одержати наступним чином. До розчину, що перемішується, сполук загальної формули (XXIII) (одержували як описано вище в Прикладі 9, 1,0еквів.) в придатному розчиннику, такому як метилетилкетон, метиленхлорид/метанол (1:1) або метанол (0,1М) при кімнатній температурі додавали однією порцією прийнятну кислоту, таку як лимонна кислота, п-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або бензолсульфонова кислота (1,0еквів.). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом до 18 годин, під час чого утворювався осад. Фільтрування твердої речовини і висушування при пониженому тиску давало бажані солі.

Екзо-2-Метоксиетансульфонової кислоти [3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,11-7,22 (м, 7H), 7,01-7,10 (м, 1H), 3,79-3,82 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,19-3,22 (м, 2H), 2,99-3,05 (м, 4H), 2,50-2,79 (м, 7H), 1,97-2,02 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 0,840 (т, J=7,4, 3H); МС (M+1) 455,1

Екзо-3-(6-Етил-3-індан-2-ілметил-3-

азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)бензамід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,77-7,78 (м, 1H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,11-7,13 (м, 2H), 7,03-7,06 (м, 2H), 2,97-3,08 (м, 4H), 2,84-2,87 (м, 2H), 2,56-2,66 (м, 2H), 2,49-2,50 (м, 2H), 2,02-2,07 (м, 2H), 1,83-1,84 (м, 2H), 0,80-0,87 (м, 3H); МС (M+1) 361,2

Екзо-1-Метил-1H-імідазол-4-сульфонової кислоти [3-(6-етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]феніл}амід

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,03-7,15 (м, 5H), 6,97-6,80 (м, 1H), 6,92-6,94 (м, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,95-3,18 (м, 4H), 2,82-2,84 (м, 2H), 2,52-2,65 (м, 3H), 2,47-2,49 (м, 2H), 1,90-1,96 (м, 2H), 1,70-1,71 (м, 2H), 0,72 (т, J=7,4, 3H); МС (M+1) 477,1.

Екзо-3-(6-Етил-3-індан-2-ілметил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил)фенол

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16-7,20 (м, 2H), 7,07-7,15 (м, 3H), 6,78-6,80 (м, 1H), 6,72-6,72 (м, 1H), 6,60-6,63 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 2H), 2,87-2,95 (м, 4H), 2,59-2,75 (м, 3H), 2,51-2,58 (м, 2H), 1,91-2,03 (м, 2H), 1,75-1,79 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,4, 3H); МС (M+1) 334,2.

Екзо-3-[6-Етил-3-(2-індан-2-іл-етил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-ил]бензамід



**49**

400МГц  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,28-7,30 (м, 1H), 7,08-7,16 (м, 4H), 6,14 (ш с, 1H), 5,79 (ш с, 1H), 3,02-3,05 (м, 4H), 2,90-3,00 (м, 2H), 2,55-2,61 (м,

**75714**

**50**

4H), 2,42-2,48 (м, 1H), 1,89-1,92 (м, 2H), 1,83 (с, 2H), 1,67 (к,  $J=7,5\text{Гц}$ , 2H), 0,77 (т,  $J=7,5\text{Гц}$ , 3H); МС (M+1) 375,2.