



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321904

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20006227	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.06.08 PCT/EP99/03936
(22)	Inng.dag	2000.12.07	(85)	Videreføringsdag	2000.12.07
(24)	Løpedag	1999.06.08	(30)	Prioritet	1998.06.10, GB, 9812408 1998.06.10, GB, 9812410
(41)	Alm.tilgj	2001.02.08			
(45)	Meddelt	2006.07.17			
(73)	Innehaver	Glaxo Wellcome SpA , Via Alessandro Fleming 2, I-37135 Verona, IT			
(72)	Oppfinner	Romano di Fabio, c/o Glaxo Wellcome SpA, Via Alessandro Fleming, 2, 37135 VERONA, IT			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Tetrahydrokinolinderivater og fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk preparat
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Forbindelser med formel(1) eller et salt eller en ikke toksisk metabolsk labil ester derav, hvor Y representerer et karbonatom;

Z er gruppen CH som er bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding og

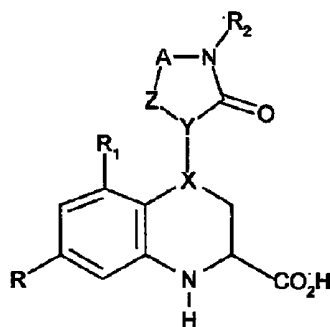
er CH eller Z er metylen eller NR₁₁ og X er et karbonatom bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding;

A representerer en C₁₋₂ alkylkjede og kjeden kan være substituert med én eller to grupper valgt fra C₁₋₆ alkyl eventuelt substituert med hydroksy, amino, C₁₋₄alkylamino eller C₁₋₄dialkylamino eller kjeden kan være substituert med gruppen =O; R representerer et halogenatom eller en

C₁₋₄alkylgruppe;

R₁ representerer et hydrogen, et halogenatom eller en C₁₋₄alkylgruppe;

R₂ representerer eventuelt substituert fenyl, en 5 leddet heteroarylgruppe inneholdende 1 til 3 heteroatomer valgt fra oksygen, svovel og nitrogen eller 6 leddet heteroarylgruppe inneholdende 1 til 3 nitrogenatomer, fremgangsmåter for deres fremstilling og anvendelse av dem som glycinantagonister.



(I)

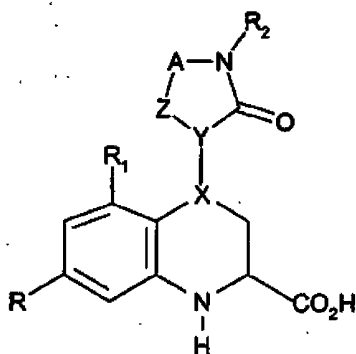
Foreliggende oppfinnelse angår tetrahydrokinolinderivater og fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk preparat. Spesielt angår den 1, 2, 3, 4 tetrahydrokinolin-derivater som er kraftige og spesifikke antagonister av eksitatoriske aminosyrer.

Carling *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 13 pp. 65-70, 1993, beskriver 4-substituert-2-karboksy tetrahydrokinoliner som har god *in vitro* affinitet for glycin modulerende sete til NMDA reseptorkomplekset, men bare svak *in vivo* aktivitet. Mer spesielt beskrives at slike derivater er substituerte i 4 stilling med gruppen CH₂CO₂H eller CH₂CONHPh og har liten eller ingen *in vivo* aktivitet når administrert systemisk (ip).

WO 97/12870 og WO 98/07704 beskriver nye 4-substituerte-2-karboksytetrahydrokinolinderivater som ikke bare har en god *in vitro* affinitet for stryknin-insensitivt glycin bindingssete forbundet med NMDA reseptorkomplekset, men også har god *in vivo* aktivitet når administrert intravenøst (iv).

Vi har nå oppdaget en ny gruppe med 4-substituert-2-karboksytetrahydrokinolin som har en spesielt anvendelig profil av aktivitet som selektive antagonister for stryknin-insensitivt glycin bindingssete forbundet med NMDA reseptorkomplekset.

Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en forbindelse med formel (I)



(I)

eller et salt eller en ikke toksisk metabolsk labil ester derav, hvor

Y representerer et karbonatom;

Z er gruppen CH som er bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding og

5 X er CH eller Z er metylen eller NR_{11} og X er et karbonatom bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding;

A representerer en kjede valgt fra $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ eller $\text{C}=\text{O}$;

R representerer et halogenatom eller en C_{1-4} alkylgruppe;

R_1 representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C_{1-4} alkylgruppe;

10 R_2 er en gruppe valgt fra fenyl (eventuelt substituert med acetylamino, metansulfonylamino) eller 3-pyridyl,

R_{11} representerer hydrogen eller en C_{1-4} alkylgruppe.

15 En ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser hvor R er klor og R_1 er hydrogen eller et kloratom.

For anvendelse i medisin er saltene av forbindelsene med formel (I) fysiologisk akseptable. Andre salter kan imidlertid være anvendelige ved fremstilling av forbindelsene med formel (I) eller fysiologisk akseptable salter derav. Derfor, hvis
20 ikke annet er angitt, omfatter referanser til salter både fysiologisk akseptable salter og ikke-fysiologisk akseptable salter av forbindelser med formel (I).

Egnete fysiologisk akseptable salter av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter baseaddisjonssalter og, hvor passende, syreaddisjonssalter. Egnete
25 fysiologisk akseptable baseaddisjonssalter av forbindelser med formel (I) omfatter alkalimetall eller alkaliske metallsalter som natrium, kalium, kalsium, magnesium og ammoniumsalter, dannet med aminosyrer (f.eks. lysin og arginin) og organiske baser (f.eks. procain, fenylbenzylamin, etanolamin, dietanolamin og N-metylglucosamin).

Forbindelsene med formel (I) og/eller salter derav kan danne solvater (f.eks. hydrater) og oppfinnelsen omfatter alle slike solvater.

Betegnelsen halogen angir et fluor-, klor-, brom- eller jodatom.

5

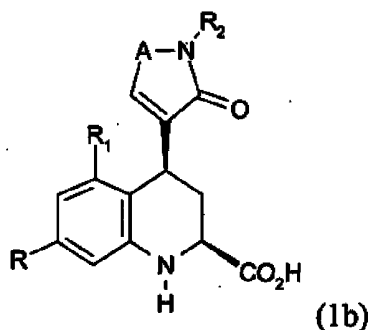
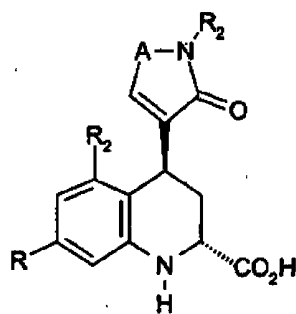
Betegnelsen C_{1-4} alkyl som anvendt her som en gruppe eller del av en gruppe angir en lineær eller forgrenet alkylgruppe inneholdende fra 1 til 4 karbonatom, eksempler på slike grupper omfatter metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sekundær butyl eller tertiær butyl.

10

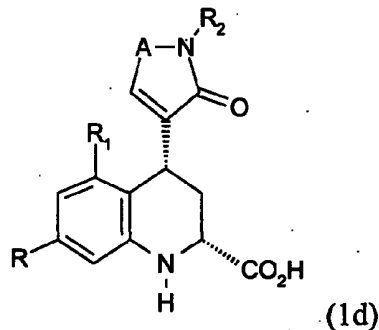
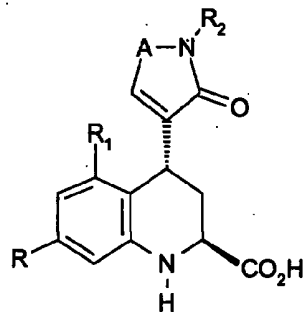
Når R_2 er en substituert fenylgruppe er denne hensiktsmessig en mono substituert fenylgruppe. Substituenten er hensiktsmessig i metastilling eller mer hensiktsmessig i parastilling.

15

Når X-Y representerer en enkeltbinding har forbindelsene med formel (I) minst to asymmetrisk karbonatomer (dvs. karbonatomet som okkuperer 2 og 4 stillingen til 1, 2, 3, 4 tetrahydrokinolinringsystemet) og disse kan representeres ved formlene (1a), (1b), (1c) og (1d).



20



Den faste heltrukne binding indikerer at bindingen er ovenfor planet til papiret og er referert til som β konfigurasjon. Stiplet linje indikerer at bindingen er nedenfor planet til papiret og er referert til som α konfigurasjon.

Ytterligere andre asymmetriske karbonatomer er mulig i gruppene R_2 . Det skal forstås at alle enantiomerer og diastereomerene og blandinger derav omfattes av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Ikke-toksiske metabolske labile estere av forbindelsen med formel (I) er estere av forbindelser med formel (I) som blir hydrolysert in vivo, hvilket gir nevnte forbindelse med formel I og fysiologisk akseptabel alkohol. Ikke-toksisk metabolske estere av forbindelsen med formel (I) kan dannes ved forestring, for eksempel på hvilken som helst av karboksylsyrergruppene i stamforbindelsen med den generelle formel (I) med, hvor passende, tidligere beskyttelse av hvilke som helst andre reaktive grupper til stede i molekylet, fulgt av avbeskyttelse hvis nødvendig.

Eksempler på slik metabolsk labile estere omfatter C_{1-4} alkylestere f.eks. metyl eller etylestere, substituerte eller usubstituert aminoalkylestere (f.eks. aminoetyl, 2-(N,N-dietylamino) etyl eller 2-(4-morfolino)etylestere eller acyloksyalkylestere så som, acyloksymetyl eller 1-acyloksyetyl f.eks. pivaloyloksymetyl, 1-pivaloyloksyetyl, acetoksymetyl, 1-acetoksyetyl, 1-(1-metoksy-1-metyl)-etylkarbonyloksyetyl, 1-benzoyloksyetyl, isopropoksykarbonyloksymetyl, 1-isopropoksykarbonyloksyetyl,

cykloheksylkarbonyloksymetyl, 1-cykloheksyl-karbonyloksyetyl, cykloheksyloksykarbonyloksymetyl, 1-cykloheksyloksy-karbonyloksyetyl, 1-(4-tetrahydropyranyloksy)karbonyloksyetyl eller 1-(4-tetrahydropyranyl)karbonyloksyetyl.

5 Gruppen R er hensiktsmessig klor.

Gruppen R₁ er hensiktsmessig et hydrogen eller et kloratom.

Når X-Y er en enkel binding, er en foretrukket klasse av forbindelser de med formel (I) hvor karbonatomet i 4 stilling er i β konfigurasjon og karbonatomet i 2 stilling er i α konfigurasjon (1a) og den hvor karbonatomet i 4 stilling er i α konfigurasjon og karbonatomet i 2 stilling er i β konfigurasjon (1c).

En foretrukket klasse av forbindelser med formel (I) omfatter de hvor Z er CH som er bundet til gruppen Y via en dobbelt-binding, en metylen eller en NH gruppe.

15

En foretrukket klasse av forbindelser med formel (I) omfatter de hvor R₂ representerer fenyl.

20

Når R₂ er substituert fenyl er substituentene hensiktsmessig i meta eller mer foretrukket i para stilling.

Når R₂ er en 5- eller 6-leddet heteroarylgruppe som ovenfor definert er denne hensiktsmessig pyridyl f.eks. 3-pyridyl.

25

En foretrukket klasse av forbindelser med formel (I) er de hvor A er en kjede valgt fra -CH₂-, -(CH₂)₂- og Z er gruppen CH som er bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding, eller en metylen-gruppe, eller A er C=O og Z er en NH gruppe, R er klor, R₁ er klor eller hydrogen.

En ytterligere foretrukket forbindelse med formel (I) er (\pm)7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylysyre, fysiologisk akseptable salter eller ikke toksisk metabolsk labile ester derav.

- 5 En foretrukket forbindelse med formel (I) er natrium (\pm) 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden) 1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylyat.

Spesifikt foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter:

- (-) natrium 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden) 1,2,3,4- tetrahydro-2-
10 kinolinkarboksylyat;
- (\pm)7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin
karboksylysyre;
natrium (\pm)7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-
kinolinkarboksylyat;
- 15 (-)Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-
kinolinkarboksylyat;
- (+) Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-
kinolinkarboksylyat;
- (\pm)-7-klor-4-(1-(3-pyridin)- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-
20 karboksylysyre;
- (\pm)-7-klor-4-(1-fenyl Δ^3 -5,6-dihydro-pyridin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-
karboksylysyre;
- (\pm)-5,7-diklor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-
karboksylysyre;
- 25 (+/-)-7-klor-4-(1-(4-acetylamino)-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-
tetrahydrokinolin-2-karboksylysyre;
- (+/-)-7-klor-4-(1-(4-metansulfonylamino)-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-
tetrahydrokinolin-2-karboksylysyre;

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-piperidinylden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-
karboksylsyre;

(±)-7-klor-4-(2,5-diokso-1-fenyl-imidazolidin-4-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-
kinolinkarboksylsyre;

5 (±)-7-klor-4-(2-okso-1-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-
kinolinkarboksylat;

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-(4-acetylamino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-
tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre;

10 (±)-7-klor-4-(2-okso-1-((4-metansulfonyl amino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-
tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre;

5,7-diklor-4-(2-okso-1-(fenyl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin
karboksylsyre;

5,7-diklor-4-(2-okso-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-
karboksylsyre;

15 og fysiologisk akseptable salter (f.eks. natriumsalter), ikke-toksisk metabolsk labile
estere eller enantiomerer derav.

Forbindelsene med formel (I) og/eller fysiologisk akseptable salter derav er
eksitatoriske aminosyreantagonister. Mer spesielt er de kraftige antagonister ved
20 stryknin-insensitivt glycinbindingssete forbundet med NMDA reseptorkomplekset.
Som sådanne er de kraftige antagonister av NMDA reseptorkomplekset. Disse
forbindelser er derfor anvendelige for behandling eller forebygging av neurotoksisk
skade eller neurodegenerative sykdommer. Således er forbindelsene anvendelige for
behandling av neurotoksisk skade som følger av cerebral slag, tromboembolisk slag,
25 hemorragisk slag, cerebral ischæmi, cerebral vasospam, hypoglykemi, amnesia,
hypoksi, anoksi, perinatal asfyksi hjertestans. Forbindelsene er anvendelige ved
behandling av kroniske neurodegenerative sykdommer så som: Huntingdon's
sykdom, Alzheimer's senil demens, amyotrofisk lateralsklerose, Glutarsyre
Acidaemia type, multi-infarkt demens, status epilepticus, contusive skader (f.eks.

ryggmargskade og hodeskade), viral infeksjon fremkalt neurodegeneration (f.eks. AIDS, encephalogenpaties), Down syndrom, okulær neurodegenerasjon (for eksempel glaukom), epilepsi, schizofreni, depresjon, migrene, hodepine, omfattende cluster hodepine og eller spenningshodepine, angst, smerte (f.eks. inflammatorisk smerte og nevropatisk smerte), neurogenisk blære, brekning, irritative blære forstyrrelser, medikament avhengighet, omfattende abstinenssymptomer fra alkohol, kokain, opiater, nikotin (f.eks. opphør av røking) benzodiazepiner og hemning av toleranse fremkalt av opioider (dvs.morfin).

10 Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for fremstilling av et terapeutisk middel for behandling eller profylakse av neurotoksiske skader, neurodegenerative sykdommer, medikamentavhengighet, abstinenssymptomer fra nikotin, depresjon, angst, migrene, smerte eller irriterende blæreforstyrrelser.

15

Det er videre beskrevet farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, i blanding med én eller flere fysiologisk akseptable bærere eller tilsetningsmidler.

20 Den potente og selektive virkning av forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved stryknin-insensitivt glycin bindingssete tilstede på NMDA reseptorkomplekset kan lett bli bestemt ved anvendelse av konvensjonelle testprosedyrer. Evnen for binding ved stryknin-insensitivt glycin bindingssete ble bestemt ved anvendelse prosedyren ifølge Kishimoto T *et al.*, J Neurochem 1981, 37, 1015-1024. Selektiviteten til 25 virkningen av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse for stryknin-insensitivt glycin-sete ble bekreftet i studier ved andre ionotropiske kjente eksitoriske aminosyrereseptorer. Forbindelser ifølge oppfinnelsen ble dermed funnet å vise liten eller ingen affinitet for kainsyre (kainat) reseptor, en amino-3-hydrokxy-5-metyl-4-isoksazol-propionsyre (AMPA) reseptor eller ved NMDA bindingssete.

30

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er blitt vist å inhibere NMDA induerte sammen-
trekninger i mus ved anvendelse av prosedyren til Chiamulera C *et al.*,
Psychopharmacology (1990), 102, 551-552.

5

Neurobeskyttende aktivitet til forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan være
demonstrert i midtre cerebral arterie-okklusjonpreparat i mus, ved anvendelse av
prosedyren beskrevet av Chiamulera C. et al., Europeisk Journal of Pharmacology,
216 (1992) s. 335-336.

10

Evnen som forbindelsene ifølge oppfinnelsen har til å lindre abstinens-symptomer
fra nikotin etter røkeslutt kan demonstreres i konvensjonelle tester for nikotin-
indusert tilbakevending ved anvendelse av prosedyren beskrevet i C. Chiamulera
et al., Arch. Pharmacol., 358, 1998.

15

Evnen som forbindelsene ifølge oppfinnelsen har til å inhibere smerte kan
demonstreres i konvensjonelle analgetiske screenings som beskrevet av Dubuisson
og Dennis, *Smerte*, 1977, 4:161-174; J.J. Bennett og J.K Xue, *Smerte*, 1988, 41,
87-107.

20

Det er kjent for fagfolk innenfor dette området at referanse heri for behandling
omfatter også profylakse samt behandling av etablerte sykdommer eller symptomer.

25

Det er videre å bemerke at mengden av en forbindelse ifølge oppfinnelsen
nødvendig for anvendelse ved behandling vil variere med naturen til tilstanden som
behandles, administrasjonsveien og pasientens alder og tilstand og vil bli bestemt av
behandlerne. Doser anvendt for behandling av voksne mennesker vil vanligvis
være i området på 2 til 800 mg pr. dag, avhengig av administrasjonsvei. For
30 parenteral administrering vil en daglig dose vanligvis være i området 20-100 mg,

fortrinnsvis 60-80 mg pr. dag. For oral administrering utgjør en daglig dose vanligvis innenfor området 200-800 mg, f.eks. 400-600 mg pr. dag.

Ønsket dose kan hensiktsmessig presenteres i en enkel dose eller som oppdelte doser administrert i hensiktsmessige intervaller, for eksempel som to, tre, fire eller flere sub-doser pr. dag.

Idet det er mulig for anvendelse i terapi, kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen bli administrert som et råkjemikalie, og det er foretrukket å presentere den aktive ingrediensen som en en farmasøytisk formulering.

Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter de i en form spesielt forsmeltet for oral, bukkal, parenteral, inhalering eller insufflasjon, implantat eller rektal administrering.

Tabletter og kapsler for oral administrering kan inneholde konvensjonelle tilsetningsmidler så som bindemidler, for eksempel sirup, akasie, gelatin, sorbitol, tragant, slim av stivelse eller polyvinylpyrrolidon; fyllmidler, for eksempel laktose, sukker, mikrokrystallinsk cellulose, mais-stivelse, kalsiumfosfat eller sorbitol; smøremidler, for eksempel magnesiumstearat, stearinsyre, talk, polyetylen glykol eller silika; desintegreringsmidler, for eksempel potet stivelse eller natrium stivelse glykollat eller fuktemidler så som natriumlaurylsulfat. Tablettene kan belegges i henhold til metoder velkjent på området. Orale flytende preparater kan være i form av, for eksempel vandige eller oljeaktige suspensjoner, løsninger emulsjoner, siruper eller eliksirer eller kan presenteres som et tørt produkt for constitution med vann eller annen egnet konstituent før anvendelse. Slike flytende preparater kan inneholde konvensjonelle additiver så som suspenderingsmidler, for eksempel sorbitol sirup, metylcellulose, glukose/sukker sirup, gelatin, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulose, aluminium stearat gel eller hydrogenert spiselige fett; emulgeringsmidler, for eksempel lecitin, sorbitan mono-oleat eller akasie; ikke-

vandige konstituenten (som kan omfatte spiselige oljer), for eksempel mandelolje, fraksjonert kokosnøttolje, oljeaktige estere, propylenglykol eller etylalkohol; solubiliseringssmidler så som overflateaktive midler for eksempel polysorbater eller andre midler så som cyclodekstriner; og konserveringsmidler, for eksempel metyl eller propyl p-hydroksybenzoater eller askorbinsyre. Preparatene kan også formuleres som suppositorier, f.eks. inneholdende konvensjonell suppositorium baser så som kakaosmør eller andre glycerider.

For buccal administrering kan preparatet være i form av tabletter eller pastiller forsmeltet på konvensjonell måte.

Preparatet ifølge oppfinnelsen kan formuleres for parenteral administrering ved injeksjon eller kontinuerlig infusjon. Preparater for injeksjon kan presenteres i enhetsdoseform i ampuller eller i multi-dose beholdere med et tilsatt

konserveringsmiddel. Preparatene kan innta slike former som suspensjoner, løsninger eller emulsjoner i oljeaktige eller vandige konstituenten og kan inneholde formuleringsmidler så som suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform for gjenoppbygging med en egnet konstituent, f.eks. sterilt, pyrogenfritt vann, før anvendelse.

For administrering ved inhalering blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen hensiktsmessig levert i form av en aerosol spray presentasjon fra trykkbelastede pakker, med anvendelse av et egnet drivmiddel, så som diklordifluormetan, tirklorfluormetan, diklor-tetrafluoretan, karbondioksyd eller andre egnet drivmidler, eller andre egnede gasser eller fra en forstøver. I tilfellet av en trykkbelastet aerosol kan dosenheten bestemmes ved å tilveiebringe en ventil for levering av en oppmålt mengde.

Alternativt, for administrering ved inhalering eller insufflasjon, kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen være i form av et tørt pulverpreparat, for eksempel en pulverblanding av forbindelsen og en egnet bærer så som laktose eller stivelse. Pulverpreparatet kan presenteres i enhetsdoseform i, for eksempel kapsler eller patroner av f.eks. gelatin eller blærepakker hvorifra pulveret kan administreres ved hjelp av en inhalator eller insufflator.

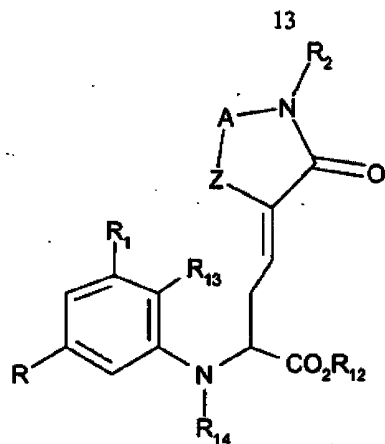
Preparatet ifølge oppfinnelsen kan også formuleres som en depotpreparation. Slike lange virkende preparater kan administreres ved implantering (for eksempel subkutant eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Således kan for eksempel forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formuleres med egnede polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsjon i en akseptabel olje) eller ionebytterharpikser eller som oppløselige derivater, for eksempel som et lite oppløselig salt.

15

Preparatene ifølge oppfinnelsen kan inneholde mellom 0,1 - 99% av den aktive bestanddel, hensiktsmessig fra 30- 95% for tablett og kapsler og 3-50% for flytende preparater.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, kjennetegnet ved at den omfatter cyclisering av en forbindelse med formel (II) hvor R, R₁, R₂, A, X, Y, Z har betydningene definert i krav 1 og R₁₂ er en karboksylsyre beskyttelsesgruppe, R₁₃ representerer et brom eller jodatom, R₁₄ representerer hydrogen eller en nitrogenbeskyttelsesgruppe,

25



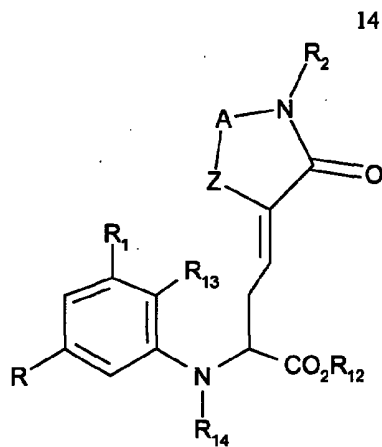
(II)

fulgt hvor nødvendig eller ønsket av én eller flere av de følgende trinn:

- (I) fjerning av en beskyttelsesgruppe,
- (ii) isolering av forbindelsen som et salt derav;
- (iii) omdannelse av en forbindelse med formel (I) eller et salt derav til en metabolsk labil ester derav,
- (iv) separering av en forbindelse med formel (I) eller et derivat derav til enantiomerene derav.

Forbindelser med den generelle formel (I) enantiomerer og salter derav kan følgelig fremstilles ved generelle metoder beskrevet nedenfor. I den følgende beskrivelse, er gruppene R, R₁, R₂, A, Z, X og Y som definert for forbindelsene med formel (I) hvis ikke annet er angitt.

Forbindelser med formel (I) og enantiomerer derav kan fremstilles ved cyclisering av en forbindelse med formel (II) hvor R₁₂ er en karboksylsyre beskyttelsesgruppe, R₁₃ representerer et brom eller jodatom, R₁₄ representerer hydrogen eller en nitrogenbeskyttelsesgruppe.



fulgt hvor nødvendig eller ønsket av fjerning av én eller flere beskyttelsesgrupper.

5 I én utførelsesform av denne prosessen kan reaksjonen utføres ved anvendelse av en katalytisk mengde av et palladium (O) kompleks så som tetrakis(trifenylfosfin)-palladium og en egnet organisk base så som trialkylamin f.eks. trietylamin eller uorganisk base, f.eks. kaliumkarbonat.

10 Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et aprotisk polart løsningsmiddel så som acetonitril, dimetylformamid eller i et aprotisk apolart løsningsmiddel så som hydrokarbon (dvs. toluen, xilen, heksan) ved en temperatur innen området 60°C til 150°C fulgt, hvor nødvendig eller ønsket, av påfølgende fjerning av karboksyl beskyttelsesgruppe R₁₂ og hvilken som helst beskyttelsesgruppe R₁₄.

15 I en ytterligere utførelsesform av fremgangsmåten blir reaksjonen utført ved anvendelse av en katalytisk mengde av et Pd(II) salt så som: palladiumacetat eller palladiumdiklorid i nærvær av en egnet organisk base så som trialkylamin f.eks. trietylamin og et triarylfosfin så som trifenylfosfin.

20 Reaksjonen blir utført i et aprotisk løsningsmiddel så som acetonitril eller dimetylformamid og fortrinnsvis med oppvarming fulgt, hvor nødvendig eller

ønsket, av påfølgende fjerning av karboksylbeskyttelsesgruppe R₁₂ og hvilken som helst nitrogen beskyttelsesgruppe R₁₄.

Forbindelser med formel (I) hvor X-Y er en dobbeltbinding kan bli regioselektivt fremstilt ved utcykliseringsreaksjon i et aprotisk apolart løsningsmiddel så som toluen i nærvær av en katalytisk mengde av et palladium (O) kompleks så som tetrakis(trifenylfosfin)palladium og en egnet organisk base så som trialkylamin f.eks. trietylamin eller uorganisk base, f.eks. kaliumkarbonat.

Forbindelser med formel (I) hvor X-Y er en enkeltbinding kan fremstilles ved å utføre cycliseringsreaksjon i et aprotisk polart løsningsmiddel (så som acetonitril, dimetylformamid) i nærvær av en katalytisk mengde av Pd(II) salt så som palladiumacetat eller palladiumdiklorid i nærvær av en egnet organisk base så som trialkylamin f.eks. trietylamin og triarylfosfin så som trifenylfosfin.

15

Egnet karboksyl beskyttelsesgrupper R₁₂ for anvendelse i denne reaksjonen omfatter alkyl, så som etyl, trikloralkyl, trialkylsilylalkyl eller arylmetylgrupper så som benzyl, nitrobenzyl eller trityl.

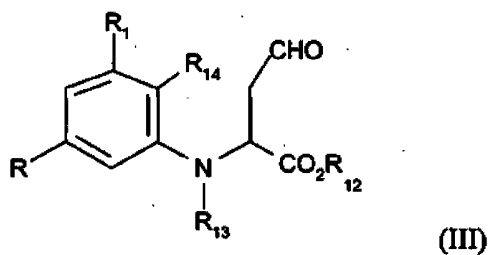
20

Ytterligere hensiktsmessige karboksyl beskyttelsesgrupper er de som har en chiral gruppe avledet fra chiral alkoholer så som (+)-S-indanol, (+)-S-metylmandelat, chiral (C₁₋₄)alkyllaktat: dvs. (+)-R- eller (-)-S-methylaktat, (+)-R-t-butyllaktat, (+)-R- eller (-)-S-etyllaktat, (-)-S-isopropyllaktat, (-)-S-butyllaktat, (+)-R-isobutyl-
laktat eller chiral aralkyllaktat (dvs. benzyllaktat), (-)-S-perillylalkohol, (-)-metyl-
(R)-3-hydroksey-2-metylpropionat, (-)-(R)-2-butanol, (-)-(S)-2-metyl-1-butanol.
R₁₂ er fortrinnsvis en etyl, benzylgruppe eller en gruppe avledet fra chiral(C₁₋₄)
alkyllaktatalkohol (f.eks. (+)-(R)-t-butyllaktat (-)-S-butyllaktat, (+)-R-isobutyl-
laktatalkohol).

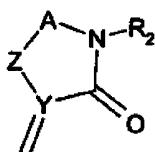
Når R_{14} er nitrogen omfatter beskyttende eksempler på egnede grupper alkoksykarbonyl f.eks. t-butoksykarbonyl, arylsulfonyl f.eks. fenylsulfonyl eller 2-trimethylsilyletoksymetyl.

5

Forbindelser med formel (II) kan fremstilles fra forbindelsen med formel (III) hvor R_{12} er en karboksyl beskyttelsesgruppe og R_{14} er hydrogen eller en nitrogen beskyttelsesgruppe som definert i formel (II) og R_{13} representerer et brom eller jodatome.

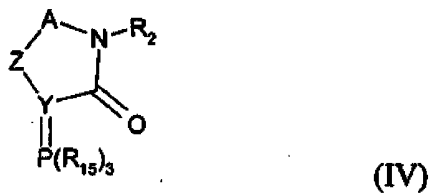


10 ved omsetning med en passende fosforreagens som kan omdanne gruppen CHO til gruppen:



fulgt, hvor nødvendig eller ønsket, ved fjerning av karboksylbeskyttelsesgruppen
15 R_{12} og nitrogenbeskyttelsesgruppen R_{13} .

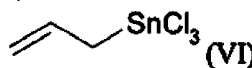
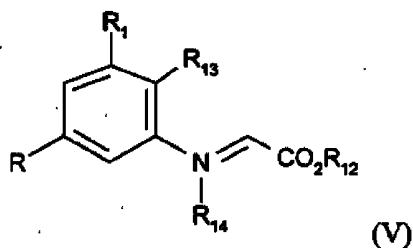
I én utførelsesform of denne prosessen reaksjonen kan utføres ved anvendelse av en phosphorus ylid med formel (IV)



hvor R_{15} er en alkyl eller fenylgruppe.

Reaksjonen blir utført i et aprotisk løsningsmiddel så som acetonitril eller dimetylormamid ved en temperatur i området fra -20°C til tilbakeløpstemperaturen på løsningsmidlet.

- 5 Forbindelser med formel (III) og (IV) er enten kjente forbindelser eller kan fremstilles ved analoge metoder til de anvendt for kjente forbindelser. En hensiktsmessig metode for fremstilling av forbindelser med formel (III) er omsetning av en forbindelse med formel (V) hvor R_{12} er en karboksylbeskyttelsesgruppe og R_{14} er hydrogen eller en nitrogenbeskyttelsesgruppe som definert i formel (II). og R_{13}
- 10 representerer et brom eller jodatom med en allyltintrihalogenid.(VI) fulgt av ozoniseringsreaksjon.



- 15 Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et løsningsmiddel så som hydrokarbon f.eks. toluen eller halogenert hydrokarbon (f.eks. diklormetan ved en temperatur i området fra -78°C til romtemperatur).
- Ozonisering kan utføres ved føring av en strøm av ozon inn i en løsning i nærvær av dimetylsulfid eller trifenyfosfin i et egnet løsningsmiddel så som halogenhydro-
- 20 karbon (f.eks. dichlorometan) ved lav temperatur f.eks. -78°C .

Alternativt kan forbindelser (III) fremstilles ved aldolomsetning av imineto forbindelse (V), med enoleter (VII), hvor R_{16} er en C_{1-4} alkylgruppe.



Reaksjonen kan utføres i et løsningsmiddel så som metylencloruro eller acetonitril i nærvær av en Lewis-syre så som ytterbiumtriflat.

I hvilken som helst av reaksjonene ovenfor kan karboksylbeskyttelsesgruppen fjernes ved konvensjonelle prosedyrer kjent for fjerning av slike grupper. Således kan forbindelser hvor R_{12} er en benzyl, etyl eller (+)-R- eller (-)-S-t-butyllaktat-gruppe fjernes med hydrolyse ved anvendelse av et alkalimetallhydroksyd f.eks. litiumhydroksyd eller natriumhydroksyd i et egnet løsningsmiddel så som etanol eller isopropanol, vann eller blandinger derav, fulgt, hvor ønsket eller nødvendig, av tilsetning av en egnet syre f.eks. saltsyre, hvilket gir tilsvarende fri karboksylsyre.

I hvilken som helst av reaksjonene ovenfor kan nitrogenbeskyttelsesgruppen fjernes ved konvensjonelle prosedyrer kjent for fjerning av slike grupper, for eksempel av syre eller base hydrolyse. Således når R_{14} er alkoksykarbonyl f.eks. t-butoksykarbonyl eller fenylsulfonyl kan den fjernes med alkalisk hydrolyse ved anvendelse av for eksempel litiumhydroksyd i et egnet løsningsmiddel så som tetrahydrofuran eller en alkanol f.eks. isopropanol. Alternativt kan alkoksykarbonylgruppen fjernes med syre hydrolyse.

Fysiologisk akseptable salter av forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved behandling av den tilsvarende syre med en passende base i et egnet løsningsmiddel. For eksempel kan natrium eller kaliumsalt fremstilles ved behandling av en løsning av tilsvarende syre av en forbindelse med formel (I) med natrium eller kalium 2-etylheksanoat med alkali eller alkalisk metallhydroksyd eller tilsvarende karbonat eller bikarbonat derav. Alternativt kan alkali eller alkaliske metallsalter fremstilles ved direkte hydrolyse av karboksyl beskyttet derivater av forbindelser med formel (I) med det passende alkali eller alkalisk metallhydroksyd.

Metabolsk labile estere av forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved forestring av karboksylsyregruppen eller et salt derav ved transforestring ved anvendelse av

konvensjonelle metoder. Således kan for eksempel acyloksyalkylestere fremstilles ved omsetning av fri karboksylsyre eller et salt derav med passende acyloksylalkylhalogenid i et egnet løsningsmiddel så som dimetylformamid. For forestring av den frie karboksylgruppen kan denne reaksjonen blir fortrinnsvis utført i nærvær av et kvaternært ammoniumhalogenid så som tetrabutylammoniumklorid eller benzyltrietylammoniumklorid.

Spesifikke enantiomerer av forbindelsene med formel (I) kan også oppnås fra korresponderende racemiske forbindelser med formel (I) ved anvendelse av chiral HPLC prosedyre.

Alternativt kan enantiomerene fremstilles ved forestring av de tilsvarende racemiske forbindelser med formel (I) med en egnet chiral alkohol, separering av den resulterende diastereomere esteren ved konvensjonelle metoder f.eks. kromatografi eller krystallisasjon fulgt av hydrolyse av den diastereomere esteren.

Egnet chirale alkoholer for anvendelse i fremgangsmåten omfatter (+)-S-indanol, (+)-S-metyl mandelat, chiral (C₁₋₄)alkyllaktat: dvs. (+)-R- eller (-)-S-methylaktat, (+)-R-t-butyllaktat, (+)-R- eller (-)-S-etyllaktat, (-)-S-isopropyllaktat, (-)-S-butyl laktat, (+)-R-isobutyllaktat eller chiral aralkyllaktat (dvs. benzyllaktat), (-)-S-perillylalkohol, (-)-metyl-(R)-3-hydroksey-2-metylpropionat, (-)-R-2-butanol, (-)-S-2-metyl-1-butanol.

Diastereomere estere av forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved konvensjonelle metoder så som omsetning av chiral alkohol med et aktivert derivat av en forbindelse med formel (I) i et aprotisk løsningsmiddel så som eter f.eks. tetrahydrofuran.

Det aktiverte derivat av en forbindelse med formel (I) kan fremstilles fra forbindelser (I) ved anvendelse av konvensjonelle metoder for fremstilling av aktiverte derivater av en karboksylsyregruppe så som de som hensiktsmessig blir anvendt i peptidsyntese.

5

En spesielt hensiktsmessig metode for fremstilling av diastereomeriske estere av forbindelser (I) er å fremstille det aktiverte derivat av forbindelser (I) i nærvær av chiral alkohol.

10

Således kan for eksempel racemisk blanding av forbindelser (I) behandles med Mitsunobukombinasjon av reagenser, dvs. et dialkyl-azo-dikarboksylat så som dietylazodikarboksylat og et triarylfosfin f.eks. trifenyfosfin eller trialkylphoshin (dvs. tributylfosfin) i nærvær av chiral alkohol.

15

Reaksjonen finner hensiktsmessig sted i nærvær av et egnet løsningsmiddel så som en eter (f.eks. dietyleter eller tetrahydrofuran), halogenhydrokarbon (f.eks. diklorometan) eller nitril (f.eks. acetonitril) eller en blanding derav ved en temperatur i området fra 0-30°C.

20

Nødvendig enkel diastereomerester av forbindelser (I) kan oppnås fra blandingen derav ved konvensjonelle metoder, for eksempel ved anvendelse av konvensjonelle kromatografiske prosedyrer så som preparative HPLC eller vedvfraksjonert krystallisering.

25

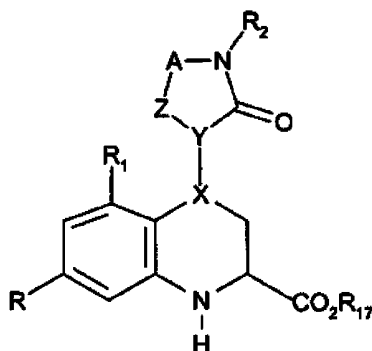
Alternativt kan nødvendige enkelt diastereomere estere av forbindelsen med formel (I) oppnås ved anvendelse av en egnet chiral beskyttelsesgruppe R_{12} som definert i formel (II).

30

Spesifikke enantiomerer av forbindelser med formel (I) kan fremstilles fra de tilsvarende enkelt diastereomere estere av forbindelser (I) ved hydrolyse f.eks.

alkalisk hydrolyse. Således kan for eksempel hydrolysen bli utført ved anvendelse av et alkalimetallhydroksyd f.eks. natriumhydroksyd eller litiumhydroksyd i et løsningsmiddel så som en eter f.eks. tetrahydrofuran og vann.

- 5 Alternative spesifikke enantiomerer av forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved stereoselektiv enzymatisk hydrolyse av forbindelser med formel (VIII)



(VIII)

- 10 hvor R₁₇ er en karboksylbeskyttelsesgruppe

Egnet karboksylbeskyttelsesgruppe R₁₇ for anvendelse i denne reaksjonen omfatter C₁₋₄ alkyl så som metyl, etyl, propyl, butyl eller arylmetylgrupper så som benzyl, nitrobenzyl eller trityl.

15

- Egnet enzymer for anvendelse i denne reaksjonen er lipase enzymer så som *Aspergillus niger* (AP-12) ILipase-DS (*Aspergillus niger*, Amano), *Candida rugosa* lipase (Amano), *Candida cylindracea* lipase (Amano), *Alcaligenes* sp. lipase, *Rhizopus arrhizus* lipase (Biotal), hvetekim lipase (Sigma), *Rhizopus niveus* lipase (Amano), Promod 215-P protease (Biokatalysator), lipase E-7 (Themogen), lipase E-17 (Themogen).
- 20

Ytterligere egnete enzymer som kan anvendes i denne reaksjonen er pankreatisk lipase fra gris, alfa-chymotrypsin eller trypsin.

Et spesielt foretrukket enzym for anvendelse i denne reaksjonen er *Aspergillus niger* (AP-12).

5 Hvilende celler fra de følgende organismer kan også anvendes i denne reaksjonen *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus chevalieri* & *Aspergillus cervinus*.

Reaksjonen blir hensiktsmessig utført i et aprotisk løsningsmiddel så som DMSO, tetrahydrofuran i nærvær av en egnet vandig buffer (dvs. fosfatbuffer eller CaCl₂. Hvis nødvendig kan et solubilisingsmiddel så som Tween-80 tilsettes til reaksjonsblandingen.

I en ytterligere prosess kan enzymet immobiliseres og reaksjonen blir utført i i det vesentlige "kun" vann-mettet organiske løsningsmidler så som metyl *tert*-butyleter eller *tert*-amylalkohol.

For at oppfinnelsen skal bli fullstendig forstått er de følgende eksempler gitt som illustrasjon.

20

I mellomproduktene og eksempler hvis ikke annet er angitt:

Smeltepunkter (sm.p.) ble bestemt på et Gallenkamp sm.p. apparat og er ukorrigerte. Alle temperaturer refererer til °C. Infrarødt spekter ble målt på et FT-IR instrument. Proton Magnetisk Resonans (¹H-NMR) spekter ble registrert ved 400 MHz, kjemiske skift er angitt i ppm nedfelt (d) fra Me₄Si, anvendt som indre standard og er angitt som singletter (s), dubletter (d), dubletter av dubletter (dd), tripletter (t), quartetter (q) eller multipletter (m). Kolonnekromatografi ble utført over silikagel (Merck AG Darmstadt, Germany). De følgende forkortelser blir anvendt i teksten: EA = etylacetat, CH = sykloheksan, DCM = diklormetan, THF = tetrahydrofuran, TFA = trifluoreddiksyre, TEA = trietylamin, DMF = dimetyl-

30

formamid, Ac_2O = eddiksyreanhydrid, PPA = polyfosforsyre, DBU = 1,8-diazobicyclo [5,4,0]undec-7-en, DMSO = dimetylsulfoksyd, IMS=blanding av Etanol med 5% av metanol, LHDMS=Litiumbis(trimetylsilyl)amid.

DIPEA=diisopropyletylamin Tlc angir tynnskikt-kromatografi på silikaplater og tørket angir en løsning tørket over vannfritt natriumsulfat; romtemperatur (RT) angir romtemperatur.

Enantiomer A eller diastereoisomer A refererer til en enkel enantiomer eller en enkel diastereoisomer hvis absolutt stereokjemi ikke ble karakterisert.

10 Mellomprodukt 1

(±)-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-pentenoat

Til en løsning av 2-jod 4 klor anilin (9,1 g) i tørr toluen (150 ml) ble etylglykoxylat (50% løsning i toluen, 14,6 ml) og MgSO_4 (2 g) tilsatt og den resulterende suspensjonen ble tilbakeløpskocht natten over. Den ble deretter filtrert og konsentrert til tørrhet under høyvakuum ved 50°C i 1,5 timer. Den resulterende brune oljen ble oppløst i diklormetan (150 ml) avkjølt til -78°C og TiCl_4 (99,995% renhet, 4 ml) ble tilsatt via sprøyte. Suspensjonen ble omrørt 15 min ved -78°C , deretter fikk oppvarmes til romtemperatur over 15 min før ny avkjøling igjen til -78°C . Allyltributyltin (17 ml) ble deretter tilsatt og reaksjonen latt forløpe i 1 time. Den sorte løsning ble hellet i 200 ml etylacetat og vasket først med en mettet løsning av NH_4Cl (2 x 150 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet, som ble rensed ved kolonnekromatografi (cykloheksan, deretter cykloheksan/etylacetat 98/2), hvilket gir tittelforbindelsen (10,4 g) som en fargeløs olje.

25 NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7,57 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,25 (dd, 1H) 5,24 (dd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,13 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)

Mellomprodukt 2**(±)-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-oksobutanoat**

En løsning av mellomprodukt 1 (5,2 g) i diklormetan (150 ml) ble avkjølt til -78°C og ozon ble boblet gjennom til den klare løsningen ble mursteins-rød. På dette
5 tidspunkt ble en strøm av ozon avbrutt og løsningen ble spylt med nitrogen i noen få minutter. Trifenylfosfin (7,1 g) ble tilsatt og omrøring fortsatt i 1,5 timer, uten kontroll av temperaturen. Den resulterende løsning ble hellet i 200 ml etylacetat og vasket først med en mettet løsning av NH_4Cl (2 x 150 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet, som
10 ble rensset ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 80/20), hvilket gir tittelforbindelsen (2,4 g) som en fargeløs olje.

NMR (DMSO) δ (ppm) 9,80 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,28 (t, 3H)

15 Mellomprodukt 2a**(±) Etyl 2-(3,5-diklor-2-jodanilino)-4-oksobutanoat**

En løsning av etylglyoksyilat (50% løsning i toluen, 1 ml) og MgSO_4 (7 g) i toluen (30 ml) ble tilbakeløpskocht i Dean-Stark apparat i 0,5 timer. Deretter ble 3,5,-diklor-2-jodanilin tilsatt og blandingen tilbakeløpskocht i 1 time. Deretter ble
20 blandingen avkjølt, filtrert gjennom celite for å fjerne MgSO_4 og konsentrert. Den resulterende brune oljen ble oppløst i diklormetan (15 ml) avkjølt til -78°C og $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0,186 g) ble tilsatt. Suspensjonen ble omrørt i 5 minutter ved -78°C , deretter ble vinyloksytrimetylsilan (0,29 g) tilsatt og temperaturen ble øket til 20°C . Etter 1 time ved den temperaturen ble en mettet løsning av NH_4Cl (20 cc)
25 tilsatt fulgt av etylacetat (30 ml). Den organiske fasen ble vasket med saltvann (20 ml) og tørket over natriumsulfat og konsentrert, hvilket gir råproduktet, som ble rensset ved kolonnekromatografi (cykloheksan, deretter cykloheksan/etylacetat 85/15), hvilket gir tittelforbindelsen (0,562 g) som en fargeløs olje.

NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9,65 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,80
30 (m, 1H) 4,10 (q, 2H), 3,10 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Mellomprodukt 3**Tributyl (2-okso-1-fenylpyrrolidin-1-yl) fosfoniumbromid**

N,N,N¹N¹-tetrametyletylendiamin (23,3 ml) ble satt til en løsning av N-fenylpyrrolidinon (5 g) i diklormetan (50 ml). Løsningen ble avkjølt til 0-5° og trimetylsilyltriflat (8,4 ml) ble tilsatt over ca 20 minutter ved opprettholdelse av temperaturen i området 0-5°. Den resulterende løsning ble omrørt i 10 minutter og en løsning av pyridiniumbromid (13 g) i acetonitril (20 ml) ble tilsatt over ca 20 minutter ved opprettholdelse av temperaturen i området 0-10°. Den resulterende suspensjon ble omrørt ved 0-5° i ca 60 minutter. Vandig natriumbikarbonat-løsning (50 ml) ble tilsatt, forsiktig. Blandingen ble omrørt i ca 5 minutter og lag blir separert. Den vandige fasen ble fortynnet med vann (20 ml) og tilbakeekstrahert med diklormetan (20 ml). De samlede organiske faser ble vasket med ytterligere natriumbikarbonat-løsning (50 ml), 2M saltsyre (2x50 ml) og vann (50 ml), tilbakeekstrahering av hver vask med diklormetan (10 ml). Den organiske løsningen ble tørket (MgSO₄) og konsentrert på nitrogenoksydrotavapor. Rød/brunt fast stoff ble omrørt med etylacetat (50 ml) og oppvarmet, hvilket gir en løsning som deretter ble avkjølt og tributylfosfin (8,5 ml) ble tilsatt. Løsningen ble oppvarmet til tilbakesløp og holdt ved tilbakesløp i 2,5 timer. Løsningen fikk avkjøles til romtemperatur og ble deretter avkjølt til 0-5°. Den resulterende suspensjonen ble eldet ved 0-5° i ca 60 min. Produktet ble isolert ved vakuumfiltrering og deretter vasket med etylacetat:t-butylmetyler (1:1, 40 ml) og tørket i en vakuumovn ved 45°, hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, krystallinsk fast stoff (10,12 g), Sm.p. 127-128°.

Mellomprodukt 4

(±) E-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden)butanoat (4a); (±)-Z-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden)butanoat(4b)

Til en løsning av mellomprodukt 2 (2,4 g) i acetonitril (100 ml) ved romtemperatur ble mellomprodukt 3(3,7 g) og DBU (13 ml) tilsatt og omrøring ble fortsatt natten over ved -20°C. Rå løsning ble hellet i 200 ml etylacetat og vasket med en mettet

løsning av NH_4Cl (2 x 150 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som en 4/1 blanding av 4a/4b forbindelser. Rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 80/20) ga tittelforbindelsen 4a (2,16 g) og 4b (0,5 g) som fargeløse oljer.

5

Mellomprodukt 4a

NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7,72 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,6 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,26 (m, 3H), 3,87 (t, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,30 (t, 3H)

10

Mellomprodukt 4b

NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7,69 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,2-3,6 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,26 (t, 3H)

15

Mellomprodukt 5

(1R)-2-(tert-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl -2-(5-klor-2-jodanilino)-4-pentenoat (5a) og (1R)-2-(tert-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl -2-(5-klor-2-jodanilino)-4-pentenoat (5b)

20

En løsning av mellomprodukt 1-tert-butyl-(R)-2-(oksoacetoksy)-2-metylacetat (4,1 g) i toluen (200 ml) ble tilbaketilbakekokt i et Dean-Stark apparat i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble 5-klor-2-jodanilin (4,3 g) tilsatt og løsningen tilbaketilbakekokt i nærvær av MgSO_4 i 3 timer. En klar løsning ble avkjølt, filtrert gjennom bomull for å fjerne MgSO_4 , konsentrert til tørrhet og re-oppløst i diklormetan (150 ml). Løsningen ble avkjølt til -78°C og TiCl_4 (1,9 ml) ble tilsatt langsomt fra en sprøyte. Etter 15 min ble allyltributyltin (7,9 ml) tilsatt og den resulterende sorte suspensjonen ble omrørt i 1 time. Den ble deretter hellet i etylacetat (300 ml) og mettet NH_4Cl (150 ml) ble tilsatt. Den organiske fasen ble

25

separert, vasket med vann og saltvann, tørket og konsentrert. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 95/5) ga tittelforbindelsen (4,1 g) (65/35 blanding av diastereomerene) som en fargeløs olje (7,01 g)

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,54 (1H), 6,46 (dd, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,3-5,2 (m, 2H),
5,03 (m, 1H), 4,77 (bd, 1H), 4,16 (m, 1H), 2,8-2,68 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 1,45 (s,
9H)

Mellomprodukt 5a

(1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl-2-(5-klor-2-jodanilino)-4-pentenoat

10 Til en løsning av allyltributyltinn (3,3 g) i tørr DCM (100 ml) ble en 1M løsning i DCM av SnCl₄ (10 ml) tilsatt ved -78C. Blandingen ble omrørt i 20 min, deretter ble mellomproduktet 2-[2-(5-klor-2-jod-fenylimino)-acetoksy]-1-(*R*)-metyl-eddiksyre terbutylester (2,39 g) i tørr DCM (50 ml) tilsatt. Reaksjonen fikk reagerer ved -78C i 20min, deretter ble en mettet løsning av NH₄Cl tilsatt og den resulterende
15 blanding ble ekstrahert med etylacetat (2x200 ml). Det organiske laget ble vasket med en løsning av KF 10% i vann, deretter ble dietyleter tilsatt og det resulterende faste stoffet ble filtrert. Løsningen ble tørket og inndampet under vakuum. Endelig rensning ved flash kromatografi (CH/EA 95:5) gir tittelforbindelsen som ren diastereomer som en fargeløs olje (1,3 g).

20 NMR (CDCl₃) : 7,55 (d, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,43 (d, 1H); 5,88 (m, 1H); 5,27 (m, 2H); 5,05 (q, 1H); 4,78 (d, 1H); 4,18 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 1,52 (d, 3H); 1,67 (s, 9H).

IR (CDCl₃): 3379, 1740

25 Mellomprodukt 6

(1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl-2-(5-klor-2-jodanilino)-4-oksobutanoat (6a) og (1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl-2-(5-klor-2-jodanilino)-4-oksobutanoat (6b)

En løsning av mellomprodukt 5 (7,1 g) i diklormetan (200 ml) ble avkjølt til -78°C og ozon ble boblet gjennom den helt til løsningen var rød. Trifenyfosfin (8 g) ble deretter tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer, uten kontroll av temperaturen. Den urensede blandingen ble inndampet til tørrhet og renset gjentatte ganger ved kolonnekromatografi ((cykloheksan/etylacetat 85/15), hvilket gir tittelforbindelsen **6a** (2,75 g) og **6b**(0,87 g) som fargeløse oljer.

Forbindelse 6a:

NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9,85 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,13 (dd, 2H), 1,55-1,42 (m, 12 T)
IR (CDCl_3) (cm^{-1}) 1740

Forbindelse 6b:

NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9,81 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,02 (q, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 12H).
IR (CDCl_3) (cm^{-1}) 1740

Mellomprodukt 6a

(1R)-2-(tert-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl-2-(5-klor-2-jodanilino)-4-oksobutanoat

Tittelforbindelsen ble oppnådd ved å starte fra mellomprodukt 5a ifølge samme prosedyre som beskrevet for mellomprodukt 6.

Mellomprodukt 7

(E)-(1R)-2-(tert-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden)butanoat (diastereoisomer A)

Til en løsning av mellomprodukt 6a (2,7 g) i acetonitril (60 ml) ble mellomprodukt (3 g) og DBU (1 ml) tilsatt og blandingen ble omsatt ved -20°C natten over. Den ble deretter tatt opp med etylacetat (300 ml) og vasket med 1N HCl, vann og

saltvann, tørket og konsentrert. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 85/15) ga tittelforbindelsen (2,1 g) som et hvitt, fast stoff.
sm.p. 36-39°, $[\alpha]_D^{22}$ (c=0,160% vekt/volum i DMSO)

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,66
5 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,87
(t, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 1,45 (s, 9H).

Mellomprodukt 8

(-)-(1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-
10 3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat (8a)

(-)-7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-2-
karboksylsyre, [1-(*R*)-(1-*tert*-butoksykarbonyl)]etylester (8b)

Til en løsning av mellomprodukt 7 (2,1 g) i DMF (40 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (0,393 g)
og trietylamin (0,95 ml) tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 150°C i 1 time. Rå
15 løsning ble tatt opp med etylacetat og vasket med 1N HCl, vann og saltvann, tørket
og inndampet. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklor-
metan/etylacetat 50/40/10) ga tittelforbindelsen 8a (0,7 g) som et hvitt, fast stoff.
sm.p.=69-73°C

$[\alpha]_D^{-70,1}$ (c=0,190% vekt/volum i DMSO)

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,82 (d, 1H),
6,77 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,46 (bs, 1H), 4,93 (q, 1H), 4,49 (m, 2H),
4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38 (d, 3H).
IR (Nujol) (cm⁻¹) 3380, 1741, 1681, 1601

og av tittelforbindelsen 8b (0,8 g) som et gult, fast stoff.

25 sm.p.=59-64°C

$[\alpha]_D^{-76,2}$ (c=0,510% vekt/volum i DMSO)

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,73 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (m, 1H),
6,98 (da, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,70 (q, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,84 (m, 1H),
3,75 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,23 (d, 3H)

Mellomprodukt 9

(±)-E-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl piperidinylden) butanoat

Til en løsning av tributyl-3-(1-fenyl-2-piperidinon) fosfoniumbromid (0,83 g) i acetonitril (20 ml) ble DBU (0,27 ml) tilsatt og etter 15 min en løsning av mellomproduktet 2 (0,35 g) i acetonitril (20 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min, deretter fortynnet med etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensed ved flash kolonnekromatografi for å oppnå tittelforbindelsen (0,29 g) som blekgult skum.

10 NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,56 (dd, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 2,76, (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,29 (t, 3H)

Mellomprodukt 10

15 **(±)-etyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yliden)butanoat.**

Til en løsning av (1-(pyridin-3-yl)-2-okso-pyrrolidin-3-yl) tributylfosfoniumbromid (0,93 g) i acetonitril (10 ml) ble DBU (0,22 ml) tilsatt og etter 10 min en løsning av mellomproduktet 2 (0,46 g) i acetonitril (10 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 3 timer, deretter fortynnet med etylacetat og vasket med en mettet løsning av NH₄Cl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensed ved flash kolonnekromatografi for å oppnå tittelforbindelsen (0,47 g) som en blanding av E/Z isomer (80/20)

MS (*m/z*) 526

25

Mellomprodukt 11

(±)-E-etyl 2-(3,5-diklor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden) butanoat (11a); (±)-Z-etyl 2-(3,5-diklor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden) butanoat (11b)

Til en løsning av mellomprodukt 2a i acetonitril (10 ml) ved r.t ble 2b (0,726 g) og DBU (0,33 ml) tilsatt og omrøringen ble fortsatt natten over ved -20°C. Rå løsning ble hellet i 20 ml etylacetat og vasket først med en mettet løsning av NH₄Cl (2 x 15 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, 5 hvilket gir råproduktet som en 4/1 blanding av Z/E isomerer. Rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 85/15) ga tittelforbindelsen 11a (0,498 g) og av tittelforbindelsen 11b (0,122 g) som fargeløs oljer.

Mellomprodukt 11a

10 NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,78 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,26 (m, 3H), 3,87 (t, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,30 (t, 3H)

IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 3370, 1738, 1697, 1671. MS (*m/z*) 559.

Mellomprodukt 11b

15 NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,69 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,63-3,27 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,26 (t, 3H)

IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 1733, 1685.

MS (*m/z*) 559.

20

Mellomprodukt 12

-(1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-fenyl -3-pyrrolidinylden)butanoat (diastereoisomer B)

Til en løsning av mellomprodukt 6b (0,87 g) i acetonitril (20 ml) ble tributyl-3-(N- 25 fenyl-1-pyrrolidonyl)fosfoniumbromid (1,6 g) og DBU (0,33 ml) tilsatt og blandingen ble omsatt ved -20°C natten over. Den ble deretter tatt opp med etylacetat (100 ml) og vasket med 1N HCl, vann og saltvann, tørket og konsentrert. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 85/15) ga tittelforbindelsen (0,47 g) som et hvitt, fast stoff olje.

sm.p.=38-42°C

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,03 (q, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,88 (t, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,44 (s, 9H).

5 IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 3375, 1738, 1693, 1665

Mellomprodukt 13

-(1*R*)-2-(*tert*-butoksy)-1-metyl-2-oksoetyl 7-klor-4-(1-fenyl-Δ³-pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat (diastereoisomer B)

10 Til en løsning av mellomprodukt 12 (0,46 g) i DMF (8 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (0,043 g) og trietylamin (0,21 ml) tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 150°C i 1 time. Rå løsning ble tatt opp med etylacetat og vasket med 1N HCl, vann og saltvann, tørket og inndampet. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklor-

15 sm.p.=62-67°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,79 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,55 (bs, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,90 (q, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (t, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,39 (s, 12H).

20 Mellomprodukt 14

2,4-dibrom-N-(4-(*tert*-butoksykarbonylamino)fenyl)-butyramid

Til derivatet 2,4- dibrombutyrylbromid (3,1 g) i tørr diklormetan ble (60 ml) pyridin(3,2 ml) tilsatt, blandingen ble holdt ved 0°C under en nitrogen-atmosfære i 10 minutter og deretter ble N-t-butoksy karbonyl-1,4 fenylen diamin (2,08 g) 25 dropped. Etter 1 time ble blandingen helleet i en mettet løsning av NH₄Cl (200 ml), ekstrahert med EA (3x150 ml) og den organiske fasen vasket med saltvann (200 ml), tørket og konsentrert i *vakuum*, råproduktet ble rensset ved flash kromatografi (under eluering med CH/EA 80: 20), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult skum (3,5 g). T.l.c. CH/EA 8:2, R_f = 0,53.

$^1\text{H-NMR}$: 7,89 (sa); 7,44 (d); 7,35 (d); 6,46 (sa); 4,66 (dd); 3,60 (m); 2,76(m); 2,55(m); 1,51(s).

Mellomprodukt 15

5 3-brom-1-(4-(tert-butoksykarbonylamino)fenyl-2-okso-pyrrolidin

Til en løsning av mellomprodukt 14 (3,5 g) i tørr THF (50 ml) avkjølt (0°C), ble en løsning av LHMDs (9,6 ml av en 1M løsning i tetrahydrofuran) tilsatt droppevis.

Blandingen ble omrørt under nitrogen inntil temperaturen nådde r.t i 2 timer.

Deretter ble den stoppet i en mettet løsning av NH_4Cl (200 ml) ekstrahert med EA (3x150 ml) og de organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (200 ml), tørket og konsentrert i *vakuum*. Blandingen ble rensset ved flash kromatografi (under eluering med CH/EA 8:2), hvilket gir tittelforbindelsen (2,6 g). T.l.c. CH/EA 8:2, $R_f=0,31$.

$^1\text{H-NMR}$: 7,57 (d); 7,39 (d); 6,49 (sa); 4,59 (m); 4,03 (m); 3,81 (m); 2,73 (m); 2,46 (m); 1,53(s).

15

Mellomprodukt 16

(+/-)-Z-etyl2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2-okso-1-(4-tert-butoksykarbonylamino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)butanoat

En løsning av mellomprodukt 15 (2,6 g) i tørr DMF (100 ml) og tributylfosfin ble tilbakeløpskokt ved 110°C under en nitrogen-atmosfære i 4 timer, inntil fullstendig reaksjon (TLC). Blandingen ble konsentrert i *vakuum*, hvilket gir rå -(4-tert-butoksykarbonylamino)fenyl-2-okso-pyrrolidin-3-yl-tributylfosfoniumbromid (1,75 g) som ble oppløst i tørr CH_3CN (100 ml) og ble avkjølt ved -30°C og omrørt under en nitrogen-atmosfære, deretter ble DBU (0,44 ml) og mellomprodukt 2 (1,0 g) tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og deretter hullet i en mettet løsning av NH_4Cl (200 ml) ekstrahert med EA (3x150 ml) og de organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (200 ml), tørket og konsentrert i *vakuum*, hvilket gir en gul olje som ble rensset ved flash kromatografi (under eluering med CH/EA 80:20), hvilket gir tittelforbindelsen (0,085 g) som et hvitt, fast stoff.

T.l.c. CH-EA (7:3), $R_f=0,23$ IR: 1727 og 1695 (C=O) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 7,64 (d); 7,53 (d); 7,38 (d); 6,48 (d); 6,47 (sa); 6,45 (dd); 5,97(m); 5,02(d); 4,23 (m); 4,14 (m); 3,8(t); 3,6 (m); 3,3 (m); 2,85 (m); 1,53(s); 1,27(t).

5 **Mellomprodukt 17**

(±)-Z-benzyl 2-(5-klor-2-jodanilino)-4-(2,5-diokso-1-fenyl-imidazolidin-4-yliden)butanoat.

Til en løsning av derivatet N-(fenylaminokarbonyl) α -fosfonoglycin-trimetylester (0,1 g) i acetonitril (10 ml) ble DBU (0,1 ml) tilsatt og etter 10 min en løsning av
10 (+/-)- 2- (5- Klor-2-jod-fenylamino)-4-okso-smørsyre benzylester (0,1 g) i acetonitril (2 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 ½ timer, deretter fortynnet med etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensset ved flash kolonnekromatografi for å oppnå tittelforbindelsen (0,065 g)

15 NMR (DMSO) δ (ppm) 10,80 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,7-7,3 (m, 10H), 6,75 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,70 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,07 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 2,86 (t, 2H
IR (Nujol) (cm^{-1}) 3339, 3160, 1768, 1721, 1691

Mellomprodukt 18

20 **(±)-benzyl 7-klor-4-(2,5-diokso-1-fenyl-imidazolidin-4-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.**

Til en løsning av mellomprodukt 17 (0,065 g) i DMF (5 ml) ble $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg) og TEA (0,05 ml) tilsatt og den resulterende løsning ble oppvarmet til 110°C i 1 time. Rå løsning ble hellet i etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og
25 saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensset ved flash kolonnekromatografi for å oppnå tittelforbindelsen (0,015 g) som gult pulver.

sm.p.>220 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 10,5 (s, 1H), 7,5-7,2 (m, 11H), 7,16 (bd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,2-5,01 (dd, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3378, 1752, 1728, 1704

5 Mellomprodukt 19

2-[2-(5-klor-2-jod-fenylimino)-acetoksy]-1-(R)-metyl-eddiksyre isobutylester

Til en løsning av akrylsyre 1-isobutoksykarbonyl-1-(R)-metyl-metylester (3,7 g) i THF/H₂O ble OsO₄ 4% i H₂O (4 ml) tilsatt. Den sorte suspensjonen ble deretter behandlet med NaIO₄ (10,5 g) porsjonsvis.

- 10 Etter 5 timer, ble løsningen tatt opp med etylacetat (2x50 ml) og vasket med vann (2x50 ml). Den organiske fasen ble inndampet under vakuum og den urensede blandingen ble rensert ved flash kromatografi (CH/EA 1:1), hvilket gir 2-(2-Oksoacetoksy)-1-(R)-metyl -eddiksyre isobutylester som fargeløs olje (3 g). 24,8 g 2-(2-Oksoacetoksy)-1-(R)-metyl -eddiksyre isobutylester ble oppløst i toluen (1000 ml)
- 15 og tilbakeløpskøkt i en Dean-Stark apparat i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble 5-klor-2-jodanilin (22 g) tilsatt og løsningen tilbakeløpskøkt i nærvær av MgSO₄ i 3 timer. Den klare løsningen ble avkjølt, filtrert gjennom bomull for å fjerne MgSO₄, konsentrert til tørrhet for å oppnå tittelforbindelsen (38 g) som en gul olje.

- 20 NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,83 (1H, d), 7,79 (s 1H), 7,02(dd,1H),6,96 (d, 1H), 5,373 (q 1H), 4,00 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,67 (d, 3H), 0,96 (2d, 6H)

IR (CDCl₃): 1749, 1730

Mellomprodukt 20

- 25 2-(5-klor-2-jod-fenylamino)-4-okso-smørsyre 1-isobutoksykarbonyl- 1(R)-metyl-metylester (20a og 20b)

En løsning av mellomprodukt 19 (38 g) i toluen (1 ml) ble avkjølt til -20°C og Yb(OTf)₃ (16,5 g) ble tilsatt og , etter noen få minutter, ble vinyloksytrimetylsilan (12,5 g) oppløst i toluen (50 ml) tilsatt droppevis.

Badet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer. Den urensede blandingen ble tatt opp med etylacetat (500 ml) og den organiske fasen ble vasket med en mettet løsning av ammoniumklorid (300 ml) og inndampet. Deretter ble blandingen rensert ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 85/15), hvilket gir tittelforbindelsens 20a (14 g) og 20b (4 g) som fargeløs olje.

Mellomprodukt 20a

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9,85 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 2 T), 1,94 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 0,93 (dt, 3H); 0,91 (d, 3H).

IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 1742, 1740

Mellomprodukt 20b

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9,81 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,11 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 1,50 (d, 3H); 0,90 (d, 6H).

IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 3375, 1734

Mellomprodukt 21

(E)-2-(5-klor-2-jod-fenylamino)-4-(2-okso-1-fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-smørsyre 1-isobutoksykarbonyl-1-(R) metyl-metylester

Til en løsning av mellomprodukt 3 (14,45 g) i acetonitril (200 ml) ble DBU (4,43 ml) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 10 min. Blandingene ble deretter avkjølt ved -25°C og mellomprodukt 31a (12,98 g) i 60 ml CH₃CN ble tilsatt dråpevis i 15 min. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved denne temperaturen i 2 timer. Deretter ble blandingen tatt opp med etylacetat (100 ml) og den organiske fasen vasket med en mettet løsning av NH₄Cl (150 ml) og HCl 2% (200 ml) og saltvann (2x200 ml). Løsningen ble deretter tørket og konsentrert.

Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat/CH₂Cl₂ 7/0,5/2,5) ga tittel forbindelsen (11,04 g) som et hvitt skum.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,20 (q, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,0-2,74 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,57 (d, 3H); 0,91 (d, 6H).

IR (CDCl₃); 1696, 1670 cm⁻¹

Mellomprodukt 22

7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksylyse, [1-(R)-metyl-1-isobutoksykarbonyl]-metylester (diastereoisomer A)

Til en løsning av mellomprodukt 21 (9,55 g) i toluen (130 ml), ble Pd(PPh₃)₄ (3,52 g) og trietylamin (5,1 ml) tilsatt i porsjoner og blandingen ble oppvarmet til 110°C i 3,5 timer. Rå løsning ble tatt opp med etylacetat (600 ml) og vasket med NH₄Cl og saltvann, tørket og inndampet. Rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklormetan/etylacetat 6,5/3/0,5) ga tittel forbindelsen (6,08 g) som et gult skum.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,71 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,89 (q, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,84-3,60 (m, 4H), 3,2-2,8 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,24 (d, 3H); 0,73 (d, 6H).

IR (nujol): 3377, 1746, 1670

Mellomprodukt 23

7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylyse, [1-(R)-metyl-1-isobutoksykarbonyl]-metylester

Til en løsning av mellomprodukt 22 (3,67 g) i DMF (50 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (0,340 g) og trietylamin (2 ml) tilsatt og blandingen ble oppvarmet til 110°C i 2 timer. Rå løsning ble tatt opp med etylacetat (2x200 ml) og vasket med NH₄Cl og saltvann, tørket og inndampet. Endelig rensning ved kolonnekromatografi

(cykloheksan/diklormetan/etylacetat 6,5/3/0,5) ga tittel forbindelsen (1,289 g) som et gult skum.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,79 (d, 2H), 7,38(t, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,74 (d, 1H); 6,47 (dd, 1H); 6,47 (m, 1H); 5,10 (q, 1H); 4,49 (m, 2H); 4,06 (m, 1H); 3,92-3,82 (m, 3H); 2,45 (m, 1H); 2,019 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,42 (d, 3H); 0,84 (d, 6H).

5 IR (nujol): 3375, 1749, 1683.

Mellomprodukt 24

2-(3,5-diklor-2-jod-fenylamino)-4-okso-smørsyre 1-n-butoksykarbonyl- 1(S)-metyl-metylester (24a og 24b)

10 Til en løsning av mellomprodukt akrylsyre 1-n-butoksykarbonyl-1-(S)-metyl-metylester(4,9 g) i THF/H₂O (100 ml, 2/1) ble OsO₄ 4% i H₂O (2,8 g) tilsatt. Den sorte suspensjonen ble deretter behandlet med NaIO₄ (13 g) porsjonsvis. Etter 5 timer ble løsningen tatt opp med etylacetat (2x50 ml) og vasket med vann (2x50 ml). Den organiske fasen ble inndampet under vakuum og den urensede blandingen
15 ble renset ved flash kromatografi (CH/EA 1:1), hvilket gir 2-(2-okso-acetoksy)-1-(S)-metyl -eddiksyre n-butylester som en fargeløs olje (4,85 g). (2,5 g) ble oppløst i toluen (200 ml) og tilbakeløpskocht i et Dean-Stark apparat i 2 timer. Etter avkjøling til romtemperatur, ble 3,5-diklor-2-jodanilin (2,46 g) tilsatt og løsningen tilbakeløpskocht i nærvær av MgSO₄ i 3 timer. Den klare løsningen ble avkjølt,
20 filtrert gjennom bomull for å fjerne MgSO₄, konsentrert til tørrhet for å oppnå (2-[2-(5-klor-2-jod-fenylimino)acetoksy]-1-(S)-metyl-eddiksyre n butylester(4 g,) som en gul olje.

En løsning av en slik gul olje i CH₃CN (70 ml) ble avkjølt til -30°C og Yb(OTf)₃ (2,1 g) ble tilsatt og, etter noen få minutter, ble vinyloksytrimetylsilan (1,1 g)
25 oppløst i CH₃CN (20 ml) tilsatt, dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 10min. Den urensede blandingen ble tatt opp med etylacetat (500 ml) og den organiske fasen ble vasket med en mettet løsning av ammoniumklorid (2x50 ml) og inndampet. Deretter ble blandingen renset ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 90/10), hvilket gir tittelforbindelsens 24a (1.4 g) og 24b (0.7 g) som fargeløs olje.
30

Mellomprodukt 24a: .

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9,84 (t, 1H), 6,92 (d, 1H); 6,45 (d, 1H); 5,33 (da, 1H); 5,17 (q, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,14 (m, 2H); 3,34-3,06 (m, 2H); 1,6 (m, 2H); 1,52 (d, 3H); 1,37 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

5 IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 3370,1742

Mellomprodukt 24b:

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9,80 (s, 1H), 6,92 (d, 1H); 6,47 (d, 1H); 5,3 (da, 1H); 5,15 (q, 1H); 4,55 (m, 1H); 4,14 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 1,49 (d, 3H); 1,34 (m, 2H); 0,91 (t, 3H).

10

IR (CDCl₃) (cm⁻¹) 3370, 1744.

Mellomprodukt 25

(E)-2-(3,5-diklor-2-jod-fenylamino)-4-(2-okso-1-fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-smørsyre 1-n-butoksykarbonyl-1-(S) metyl-metylester (diastereoisomerA)

15

Til en løsning av mellomprodukt 2a (0,893 g) i acetonitril (20 ml) ble DBU (0,25 ml) tilsatt ved romtemperatur og blandingen ble omrørt i 10 min. Blandingen ble deretter avkjølt ved -25°C og mellomprodukt 6b (0,8 g) i 10 ml CH₃CN ble tilsatt dråpevis i 15 min. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt ved denne temperatur i 20 30 min. Deretter ble blandingen tatt opp med etylacetat (50 ml) og den organiske fasen vasket med en mettet løsning av NH₄Cl (50 ml) og HCl 2% (10 ml) og saltvann (2x20 ml). Løsningen ble deretter tørket og konsentrert. Endelig rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/etylacetat 8/2) ga tittelproduktet (0,734 g) som et hvitt skum.

25

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,17 (t, 1H); 6,92 (d, 1H); 6,60 (m, 1H); 6,43 (d, 1H); 5,16 (q, 1H); 5,14 (d, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,15 (m, 2H); 3,89 (t, 2H); 2,75-2,4 (m, 4H); 1,60 (m, 2H); 1,53 (d, 3H); 1,34 (m, 2H); 0,91 (t, 3H).

IR (CDCl₃); 3377,1744, 1697, 1672 cm⁻¹

Mellomprodukt 26

5,7-diklor-4-(2-okso-1-fenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksytsyre , [1-(S)-metyl-1-n-butoksykarbonyl] -metylester (26a)

5,7-diklor-4-(2-okso-1-fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksytsyre , [1-(S)-metyl-1-n-butoksykarbonyl]-metylester (26b)

Til en løsning av mellomprodukt 25 (0,734 g) i DMF (20 ml) ble Pd(OAc)₂ (0,110 g) og trietylamin (0,37 ml) tilsatt i porsjoner og blandingen ble oppvarmet til 120°C i 3 timer. Rå løsning ble tatt opp med etylacetat (1000 ml) og vasket med NH₄Cl og saltvann, tørket og inndampet. Endelig rensing ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklormetan/etylacetat 7/2,5/0,5) ga tittelforbindelsen 26 a (0,35 g) og 26b (0,06 g) som et gult skum.

Mellomprodukt 26a

15 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80(d, 2H); 7,38 (t, 2H); 7,11 (t, 1H); 6,89 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,68 (d, 1H); 6,47 (d, 1H); 5,07 (q, 1H); 4,48 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 4,06 (t, 2H); 3,8 (dd, 1H); 2,3-1,8 (m, 2H); 1,52 (m, 2H); 1,40 (d, 3H); 1,54 (m, 2H); 1,3 (m, 2H); 0,84 (t, 3H).

IR (nujol): 3374, 1740, 1683 cm⁻¹

Mellomprodukt 26b

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,69 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,33 (d, 1H); 7,15 (t, 1H); 6,71 (d, 1H); 6,62 (d, 1H); 4,72 (d, 1H); 4,40 (q, 1H); 4,40 (m, 1H); 3,94 (t, 2H); 3,76 (t, 1H); 3,60 (q, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 2,21 (dd, 1H); 1,42 (m, 2H); 1,21 (m, 2H); 0,97 (d, 3H); 0,82 (t, 3H).

25 IR (nujol): 3377, 1746, 1684, 1594cm⁻¹

EKSEMPEL 1**(±)-Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat**

5 Til en løsning av eksempel 31a (540 mg) i IMS (5% metanol i absolutt etanol, 7 ml) ble NaOH (1N, 1,4 ml) tilsatt og omrøring fortsatt i 2 timer. Den resulterende løsning ble tørket på rotasjonsinndamper og det resulterende faste stoffet ble utgnydd med dietyleter. Etter filtrering og tørking av tittelforbindelsen ble (440 mg) oppnådd som et gråhvitt, fast stoff.

sm.p. > 200 °C

10 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,44 (m, 1H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 1672, 1600.

15

EKSEMPEL 2**(-)-Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat**

20 Til en løsning av mellomprodukt 8a (690 mg) i THF/H₂O (1/1) ble (14 ml) LiOH (65 mg) tilsatt og omrøringen fortsatt i 1 time. Den resulterende løsning ble konsentrert til tørrhet, tatt opp med etylacetat and 1N HCl ble tilsatt. Etter kraftig omrøring ble den organiske fasen separert, vasket med vann og saltvann og konsentrert. Det resulterende faste stoffet ble oppløst i THF (15 ml) og behandlet med natriumetylheksanoat (232 mg) i 30 min. Etter tørking, ble det resulterende 25 faste stoffet utgnydd med varm dietyleter og filtrert, hvilket gir tittelforbindelsen (160 mg) som et hvitt, fast stoff.

e.e.=99%

$[\alpha]_D = -102,3^\circ$ (c=0,09% vekt/volum i DMSO)

sm.p. > 200 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,44 (m, 1H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 1672, 1600.

5

EKSEMPEL 3

(\pm)-etyl 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -5,6-dihydro-pyridin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat (3a)

(\pm)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-piperidinytiden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat (3b)

10

Til en løsning av mellomprodukt 9 (0,2 g) i DMF (5 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (41 mg) og TEA (0,1 ml) tilsatt og den resulterende løsning ble oppvarmet til 110°C i 2 timer.

Rå løsning ble hellet i etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og saltvann.

Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble rensset ved flash kolonnekromatografi for å oppnå tittelforbindelsen 3a (0,085 g) som et hvitt pulver.

15

sm.p.=131-133 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,4-7,3 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,34 (bs, 1H), 5,99 (t, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,97 (t, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,19 (t, 3H).

20

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3392, 1723, 1659

og av tittelforbindelsen 3b (0,055 g) som blekgult pulver.

sm.p.=99-101 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,4-7,2 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,16-3,96 (m, 2H), 3,74-3,60, 3,40 (m, 2H), 2,9-2,5 (m, 3H), 2,0-1,6 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

25

EKSEMPEL 4

(±)-etyl 7-klor-4-(1-pyridin- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat (4a)

5 (±)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-(pyridin3-yl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat (4b)

Til en løsning av eksempel 3 (0,47 g) i DMF (20 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (100 mg) og TEA (0,38 ml) tilsatt og den resulterende løsning ble oppvarmet til 110°C i 1 ½ t. Rå løsning ble hellet i etylacetat og vasket med en mettet løsning av NH₄Cl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir den urensede
10 blandingen som ble oppløst i etylacetat (2 ml) og behandlet med petroleum (2 ml) og det faste stoffet ble filtrert, hvilket gir tittelforbindelsen 4a (0,08 g) som et hvitt pulver.

sm.p.=132-134 ° C

NMR (DMSO) δ (ppm) 8,99 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H),
15 6,80 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,2-4,02 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,81 (t, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,18 (t, 3H). IR (Nujol) (cm⁻¹) 3391, 1728, 1679

Moderluten ble rensed ved flash kromatografi for å oppnå et produkt som ble
20 utgnidd i cykloheksan for å oppnå tittelforbindelse 4b (0,067 g, gult pulver).

NMR (DMSO) δ (ppm) 8,94 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H),
7,19 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,20 (m, 1H),
4,00 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,93 (m, 1H),
2,84 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).
25 IR (Nujol) (cm⁻¹) 3366, 1734, 1676 .

EKSEMPEL 5

(±)-etyl 5,7-diklor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat.

Til en løsning av mellomprodukt 11 a (0,430 g) i DMF (10 ml) ble Pd(OAc)₂ (11,6 mg) og TEA (0,12 ml) tilsatt og den resulterende løsning ble oppvarmet til 130°C i 2 timer. Rå løsning ble hellet i 20 ml etylacetat og vasket først med en mettet løsning av NH₄Cl (2 x 15 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert, hvilket gir råproduktet. Rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklormetan/etylacetat 60/30/10) ga tittel-

5 forbindelsen (0,087 g) som et gråhvitt, fast stoff.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,81 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (sa, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 3H), 3,79

10 (dd, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,20 (t, 3H)

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3390, 1724, 1678.

EKSEMPEL 6

(+/-)-etyl 7-klor-4-(1-(4-tert-butoksykarbonylamino)-fenyl-Δ³-pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat

15

En løsning av mellomprodukt 16 (0,085 g) i tørr DMF (5 ml) ble omrørt i nærvær av TEA (0,018 ml) og Pd(OAc)₂ (0,0015 g) under en nitrogen-atmosfære ved 110°C i 1 time. Blandingen ble fortynnet med en mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml) og EA (100 ml); det organiske laget ble vasket med saltvann (100 ml), tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble rensed ved flash kromatografi (under eluering med CH/EA 8:2), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult fast stoff (0,050 g).

20

T.l.c. CH-EA (8:2) R_f=0,30. ¹H-NMR: 9,30 (sa); 7,64 (d); 7,43 (d); 6,80 (d); 6,75 (d); 6,63 (m); 6,46 (dd); 6,42(sa); 4,40(m); 4,13 (m); 3,92 (m); 3,78(m); 2,31 (m);

25 1,94 (m); 1,45 (s); 1,18(t).

EKSEMPEL 7

(+/-)-etyl 7-klor-4-(1-(4-amino)-fenyl-Δ³-pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat

Til en løsning av eksempel 6 (0,070 g) i etylacetat (35 ml) ble HCl kons.(2,0 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 1 time. Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av NaHCO₃ (100 ml) og ekstrahert med EA (200 ml); det organiske laget ble tørket og konsentrert i *vakuum*.

- 5 Den urensede blandingen ble rensed ved flash kromatografi (under eluering med CH/ EA 1:1), hvilket gir tittel forbindelsen som et gult, fast stoff (0,043 g).

T.l.c. EA R_f= 0,289. IR:3388 (NH) ,3161(NH₂), 1718 og 1670 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR: 7,36 (d); 6,80 (d); 6,75 (d); 6,56 (m); 6,47 (dd); 6,41(sa); 4,97(m); 4,32 (m); 4,14 (m); 3,91 (m); 3,77(m); 2,31 (m); 1,94 (m); 1,19(t).

10

EKSEMPEL 8

(+/-)-etyl 7-klor-4-(1-(4-acetylamino)-fenyl-Δ³-pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat

- 15 Til en løsning av eksempel 7 (0,030 g) i tørr pyridin (1 ml) ble Ac₂O (0,012 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 30 minutter. Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av NH₄Cl (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), og det organiske laget ble tørket og konsentrert i *vakuum*. Den urensede blandingen ble utgidd med EA, hvilket gir tittel forbindelsen som et hvitt, fast stoff (0,025 g)

- 20 T.l.c.CH/ EA (1:1) R_f=0,33. IR:3401(NH), 1730, 1675, 1651 (C=O) cm⁻¹. d

¹H-NMR:9,9 (s); 7,69 (d); 7,56 (d); 6,80 (d); 6,75 (d); 6,65 (m); 6,47 (dd); 6,43 (sa); 4,5-4,37 (m); 4,13 (m); 3,93 (m); 3,79 (m); 2,3-1,94 (m); 2,03 (s); 1,19 (t).

EKSEMPEL 9

- 25 **(+/-)-etyl 7-klor-4-(1-(4-metansulfonylamino)-fenyl-Δ³-pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat**

Til en løsning av eksempel 7 (0,040 g) i CH₂Cl₂ tørr (10 ml) ble DIPEA (0,021 ml) og CH₃SO₂Cl (0,008 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 1 time. Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av

NH₄Cl (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble rensset ved flash kromatografi (under eluering med CH/EA (1:1), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,027 g).

- 5 T.l.c.CH/EA (1:1) R_f=0,63. IR:3394(NH, 1726, 1680, 1635 (C=O), (C=C) cm⁻¹.
 1H-NMR:7,89 (d); 7,52 (d); 6,81 (d); 6,76 (d); 6,76 (s); 6,47 (dd); 6,45 (sa); 4,52 (m); 4,13 (m); 3,94 (m); 3,81(m); 3,51 (s); 2,3-1,97 (m); 1,19 (t)

EKSEMPEL 10

- 10 (+)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-((4-tert-butoksykarbonylamino) fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat

En løsning av mellomprodukt 16 (1,02 g) i tørr DMF (100 ml) ble omrørt i nærvær av TEA (0,018 ml) og Pd(PPh₃)₄ (0,184 g) under en nitrogen-atmosfære ved 110°C i 2 timer inntil reaksjonen var fullført (TLC). Blandingen ble fortynnet med en
 15 mettet vandig ammoniumklorid-løsning (100 ml) og EA (200 ml); det organiske laget ble vasket med saltvann (200 ml), tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble rensset ved flash kromatografi (under eluering med CH/DCM/EA 5:4:1), hvilket gir tittelforbindelsen (280 mg).

- IR:3350 (NH) ,1718 og 1670 (C=O) cm⁻¹. 1H-NMR: 9,32 (sa); 7,59 (d); 7,43 (d);
 20 7,17 (d); 6,94 (d); 6,72 (m); 6,55 (dd); 4,26(dd); 4,19(m); 4,04-3,88 (m); 3,8-3,6 (m); 3,18(m); 2,94-2,86 (m); 1,46 (s); 0,92 (t).

EKSEMPEL 11

- 25 (+)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-(4-amino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat

Til en løsning av eksempel 10 (0,280 g) i etylacetat (100 ml) ble HCl kons.(9,5 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 1 time inntil reaksjon var fullført (Tlc). Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av NaHCO₃ (100 ml) og ekstrahert med EA (200 ml); det organiske laget ble tørket og

konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble utgidd med CH/ EA 1:1, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,191 g).

T.l.c. EA $R_f = 0,33$. IR: 3464-3406(NH), 3364(NH₂), 1730,1658 og 1633 (C=O) cm⁻¹.

5 ¹H-NMR: 7,31 (d); 7,16 (d); 6,91 (da); 6,71 (d); 6,55 (d); 6,54 (dd); 5,01(s); 4,26 (dd); 4,17 (m); 4,04-3,9 (m); 3,74-3,54(m); 3,14 (m); 2,87 (m); 0,96(t).

EKSEMPEL 12

10 (+)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-(4-acetylamino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat

Til en løsning av mellomprodukt 19 ble tørr pyridin (1 ml) Ac₂O (0,010 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 30 minutter. Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av NH₄Cl (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble utgidd med EA, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,027 g).

T.l.c.CH/ EA (1:1) $R_f = 0,63$ IR: 3396-3325(NH), 1724-1685 (C=O) cm⁻¹.

15 ¹H-NMR: 9,92 (s); 7,62 (d); 7,55 (d); 7,16 (d); 6,95 (da); 6,71 (d); 6,55 (dd); 5,01(s); 4,25 (dd); 4,18 (m); 4,1-3,85 (m); 3,77(m); 3,64 (m); 3,18 (m); 2,88 (m); 2,01 (s); 0,91 (t).

EKSEMPEL 13

(+)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-((4-metansulfonyl-amino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat

25 Til en løsning av eksempel 12 (0,040 g) i tørr CH₂Cl₂ (10 ml) ble DIPEA (0,021 ml) og CH₃SO₂Cl (0,008 ml) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen-atmosfære i 1 time (Tlc). Blandingen ble hellet i en mettet, vandig løsning av NH₄Cl (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble krystallisert med

CH/EA (1:1), hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,023 g) .

T.l.c.CH/ EA (1:1) $R_f=0,63$. IR:3384(NH), 1734, 1683 (C=O), 1600 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$:7,83 (d); 7,53 (d); 7,21 (d);7,00 (d); 6,75 (d); 6,57 (dd); 4,2-4,3 (m);
4,01 (m); 3,93 (m); 3,87(m); 3,73 (m);3,52(s); 3,22 (m); 3,0-2,9 (m); 0,95 (t).

5

EKSEMPEL 14

(±)-Natrium 7-klor-4-(1-(3-pyridin)- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat.

Til en løsning av eksempel 4a (70 mg) i IMS (5% av metanol i etanol) (10 ml) ble
10 en 1N løsning av NaOH (0,18 ml) tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt i 1 ½
timer. Løsningsmidlet ble avdampet og råproduktet ble først utgnidd i metanol/etyl-
acetat 05 ml/2 ml deretter i isopropylalkohol (3 ml), hvilket gir tittelforbindelsen
(40 mg) som et blekgult, fast stoff.

sm.p.>220°C

15 NMR (DMSO) δ (ppm) 8,98 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,41 (m, 1H),
6,79 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,50 (m, 1H),
4,44 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3300, 1684.

20 EKSEMPEL 15

(±)-Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -5,6-dihydro-pyridin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat.

Til en løsning av eksempel 3a (80 mg) i IMS (5% av metanol i etanol) (6 ml) ble en
0,1N løsning av NaOH (2,9 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time.
25 Løsningen ble hellet i etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og saltvann.
Den organiske fasen ble tørket med Na_2SO_4 og konsentrert, hvilket gir en råsyre
forbindelse. Den sistnevnte ble suspendert i etylacetat (2 ml) og natrium 2-etyl-
heksanoat (35 mg) ble tilsatt for oppnåelse av en løsning. Dietyleter (4 ml) og

petroleum (3 ml) ble satt til for å presipitere tittel forbindelsen (42 mg) som et hvitt, fast stoff.

sm.p.>163-166°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,4-7,34 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,67 (d, 1H),

5 6,32 (d, 1H), 6,32 (dd, 1H), 5,71 (t, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,8-3,65 (m, 2H), 3,17 (dd, 1H), 2,4 (m, 2H), 2,08 (1H), 1,3 (m, 1H)

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3373, 1658, 1653

EKSEMPEL 16

10 **(\pm)-Natrium 5,7-diklor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat**

Til en løsning av eksempel 5 (87 mg) i IMS (5% metanol i absolutt etanol, 5 ml) ble NaOH (1N, 0,22 ml) tilsatt og omrøringen fortsatt i 3 timer. Den resulterende løsning ble tørket på rotasjonsinndamper og det resulterende faste stoffet ble
15 utgnidd med dietyleter. Etter filtrering og tørking ble tittel forbindelsen (78 mg) oppnådd som et gråhvitt, fast stoff.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 1,34 (m, 1H).

20 IR (Nujol) (cm^{-1}) 3385, 1663, 1591, 1555

EKSEMPEL 17

25 **(+)-Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat**

Metode A

Til en løsning av mellomprodukt 13 (110 mg) i THF/H₂O (1/1) (3 ml) ble LiOH (11 mg) tilsatt og omrøringen fortsatt i 1 time. Den resulterende løsning ble konsentrert
30 til tørrhet, tatt opp med etylacetat and 1N HCl ble tilsatt. Etter kraftig omrøring ble

den organiske fasen separert, vasket med vann og saltvann og konsentrert. Det resulterende faste stoffet ble oppløst i THF (15 ml) og behandlet med natriumetylheksanoat (39 mg) i 30 min. Etter tørking, ble det resulterende faste stoffet utgidd med varm dietyleter og filtrert, hvilket gir tittelforbindelsen (69 mg) som et hvitt, fast stoff.

e.r.=98%

$[\alpha]_D = 92,5^\circ$ (c=0,420% vekt/volum i DMSO)

sm.p.>200 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,44 (m, 1H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 1672, 1600.

Metode B

Ved å starte fra Eksempel 28 ved anvendelse av metoden som beskrevet for Eksempel 21 (Metode B).

EKSEMPEL 18

(+/-)-7-klor-4-(1-(4-acetylamino)-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylysyre

Til en løsning av eksempel 8 (0,023 g) i IMS (5 ml) ble NaOH (0,150 ml) tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble hullet i en løsning av HCl 6 N (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble vasket med saltvann (30 ml), tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble utgidd med Et₂O, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,019 g). T.l.c. EA R_f=0,2. IR:3401(NH, OH), 1734,1651 (C=O) cm^{-1} . ¹H-NMR:12,84 (bs); 9,9 (s); 7,69(d); 7,56 (d); 6,80 (d); 6,76 (d);6,6 (d); 6,45 (dd);6,33 (sa); 4,42(m); 3,84-3,78(m); 3,70 (m); 2,3 (m); 2,017 (s); 1,9 (m).

EKSEMPEL 19

(+/-)7-klor-4-(1-(4-metansulfonylamino)-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylyse

5 Til en løsning av eksempel 9 (0,027 g) i IMS (5 ml) ble det tilsatt NaOH (0,142 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble hellet i en løsning av HCl 6N (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble vasket med saltvann (30 ml), tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble krystallisert med CH/EA (1:1), hvilket gir tittel forbindelsen som et
10 gult, fast stoff (0,015 g) . T.l.c. EA $R_f=0,2$. IR:3446(NH₂), 1732- (C=O), 1337-1154 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR:13-12 (bred); 9,61 (s); 7,75 (d); 7,21 (d); 6,80 (d); 6,76 (d); 6,63 (dd); 6,46 (dd); 6,34 (dd); 4,43(m); 3,85-3,78 (m);2,93 (s); 2,3 (m); 1,92 (m).

15 EKSEMPEL 20

(±)-Natrium 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylyat

Til en løsning av eksempel 31b (540 mg) i IMS (5% metanol i absolutt etanol, 7 ml) ble NaOH (1N,1,4 ml) tilsatt og omrøringen fortsatt i 2 timer. Den resulterende
20 suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble vasket med små porsjoner av dietyl-eter. Etter tørking, ble tittel forbindelsen (450 mg) oppnådd som et gult, fast stoff.
sm.p.>200 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,74 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,13 (bs, 1H), 4,48 (dd, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H),
23 2,90 (m, 1H), 1,98 (m, 1H)

EKSEMPEL 21

(-)-Natrium 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylyat

Metode A

Til en løsning av mellomprodukt 8b (790 mg) i THF/H₂O (1/1) (16 ml) ble LiOH (73 mg) tilsatt og omrøring fortsatt i 1 time. Den resulterende løsning ble konsentrert til tørrhet, tatt opp med etylacetat og 1N HCl ble tilsatt. Etter kraftig omrøring, ble den organiske fasen separert, vasket med vann og saltvann og konsentrert. Det resulterende faste stoffet ble oppløst i THF (15 ml) og behandlet med natriumetylheksanoat (265 mg) i 30 minutter. Etter tørking ble det resulterende faste stoffet utgitt med varm etylacetat og filtrert, hvilket gir tittelforbindelsen (400 mg) som et gult, fast stoff.

ee=88,8%

$[\alpha]_D -603,7^\circ$ (c=0,316% vekt/volum i DMSO)

sm.p.>200 °C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,74 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,13 (bs, 1H), 4,48 (dd, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,98 (m, 1H)

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3425, 1666, 1592

Metode B

Til en løsning av eksempel 27 (3,18 g) i IMS (5% av metanol i etanol) (100 ml) ble en 1N løsning av NaOH (8,64 ml) tilsatt: natriumsaltet presipiterer etter 5 min. Til den resulterende suspensjonen ble dietyleter tilsatt (50 ml) og det faste stoffet ble filtrert. Løsningen ble inndampet og det oppnådde faste stoffet ble blandet med det foregående og utgitt med dietyleter, hvilket gir tittle natriumsaltet (3,2 g) som gult fast stoff.

sm.p.>220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 7,74 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,11 (t, 1H); 7,11 (d, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,38 (dd, 1H); 6,11 (s, 1H); 4,48 (dd, 1H); 3,78 (m, 2H); 3,4-3,2 (m, 2H); 2,9 (m, 1H); 1,95 (m, 1H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3392, 1669.

$[\alpha] -603,7^\circ$ ($c=0,316\%$ w/v i DMSO)

e.e.: 96%

Metode C

- 5 125 g *Aspergillus niger* lipase (Amano AP12) ble suspendert i 650 ml 100mM kalsiumklorid-løsning i en omrørt reaktor. Suspensjonen ble avkjølt til 15°C. 50 g fra eksempel 31b ble deretter oppløst i dimetylsulfoksyd (350 ml) og denne løsningen satt til reaktoren. Reaktoren ble deretter oppvarmet til 37°C og blandingen omrørt i 24 timer. Reaktortemperaturen ble deretter redusert til 20°C og
- 10 1 liter 0,2M saltsyre ble langsomt satt til reaktoren. Reaktoren ble deretter tømt og 50 g filterhjelp (Dicalite) ble satt til reaksjonsblandingen. Blandingen ble deretter filtrert og filterkaken vasket med vann, før den ble tørket. En 20 g prøve av tørket filterkake ble dispergert i 390 ml metyl-t-butyleter og 10 ml 2M saltsyre ble tilsatt. Dette ble omrørt i 3 timer og filtrert, filterkaken ble vasket med 100 ml metyl-t-
- 15 butyleter. Produktet ble tilbakeekstrahert fra metyl-t-butyleter 500 inn i ml av 0,05M natriumhydroksyd-løsningen. Det vandige laget ble deretter separert, surgjort med 6 ml 5M saltsyre og produktet ekstrahert inn i 500 ml etylacetat. Etylacetat ble fjernet ved inndampning og residuet oppløst i IMS (80 ml). Tittel-forbindelsen ble identifisert i denne løsningen ved HPLC forsøk som følger:
- 20 0,5 ml reaksjonsblanding ble fortynnet inn i 2 ml DMSO og blandet for oppløsning. 5 ul av dette ble ytterligere fortynnet inn i 1 ml mobil fase (70% acetonitril i 20mM ammonium acetat pH 3,0), kolonne: Spherisorb C6 50x4,6mm, strømnings-hastighet: 1 ml/min, deteksjon: uv adsorbans ved 254 nm, injeksjon vol: 10 ul, retensjonstid: 0,8 min. Løsningen ble fortynnet til 96 ml med IMS og omrørt mens
- 25 10 ml 1 M natriumhydroksyd ble tilsatt dråpevis over 15 minutter. 40 ml dietyleter ble tilsatt over 10 minutter og omrøringen fortsatt i 1 time. Blandingen ble deretter plassert i fryseren i 1 time og produktet filtrert, vasket med 50 ml kald dietyleter og tørket natten over under vakuum for å oppnå tittelforbindelsen (3,3 g).
- HPLC analyser: tittelforbindelsen ble oppløst i DMSO ved 1 mg/ml. 10 ul av dette
- 30 ble fortynnet inn i 990ul av den mobile fasen.

Kolonne: Fenomenex Luna Fenyl heksyl 150x4,6 mm, Injeksjon vol: 50 ul,
Retensjonstid: 3,4 min.

EKSEMPEL 22

5 (±)-Natrium 7-klor-4-(2-okso-1-(pyridin-3-yl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.

Til en løsning av eksempel 4b (55 mg) i IMS (5% av metanol i etanol) (10 ml) ble 1N løsning av NaOH (0,145 ml) tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt i 1 ½ timer. Løsningsmidlet ble avdampet og råproduktet ble utgitt i etylacetat 2 ml, hvilket
10 gir tittelforbindelsen (38 mg) som et gult, fast stoff.

sm.p.>220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 8,96 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,40 (m, 1H),
7,12 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,83 (m, 2H),
3,3-3,2 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

15 IR (Nujol) (cm^{-1}) 3361, 1669.

EKSEMPEL 23

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-piperidinylden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-
karboksylsyre

20 Til en løsning av eksempel 3b (48 mg) i IMS (5% av metanol i etanol) (2 ml) ble en 0,1N løsning av NaOH (1,2 ml) tilsatt og reaksjonsblanding ble omrørt i 2 ½ timer. Løsningen ble hellet i etylacetat og vasket med en 1N løsning av HCl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble
25 utgitt i etylacetat/petroleum 2 ml/5 ml, hvilket gir tittelforbindelsen (14 mg) som et gult, fast stoff.

sm.p.>130-133°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 12,64 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 6,99
(d, 1H), 6,87 (bd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,43
(m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,58 (1H), 1,93-1,8 (m, 2H)

30 IR (Nujol) (cm^{-1}) 3348, 1732, 1717

MS (*m/z*) 383

EKSEMPEL 24

(±)-7-klor-4-(2,5-diokso-1-fenyl-imidazolidin-4-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylysyre.

Til en løsning av mellomprodukt 18 (10 mg) i CH₂Cl₂ (5 ml) ble en 1M løsning av BCl₃ i heksan (0,1 ml) tilsatt ved -78°C og reaksjonsblanding ble omrørt i 1 ½ timer ved opprettholdelse av temperaturen mellom -20 og -10°C. Løsningen ble hellet i etylacetat og vasket med en 3N løsning av HCl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert, hvilket gir råproduktet som ble utgitt i dietyleter/petroleum (1 ml/3 ml), hvilket gir tittelforbindelsen (6 mg) som et gult, fast stoff...

sm.p.>190°C deg.

NMR (DMSO) δ (ppm) 12,75 (bs, 1H), 10,50 (bs, 1H), 7,50-7,39 (m, 6H), 6,99 (bs, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3400, 2800, 1746, 1701

EKSEMPEL 25

(+/-)-7-klor-4-(2-okso-1-(4-acetylamino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylysyre

Til en løsning av eksempel 12 (0,027 g) i THF H₂O (3:1) (10 ml) ble tilsatt LiOH (0,010 g). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble hellet i en mett, vandig løsning av NH₄Cl (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble vasket med saltvann (30 ml), tørket og konsentrert i *vakuum*.

Den urensede blandingen ble utgitt med EA, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult fast stoff (0,020 g). T.l.c.CH/EA (1:1) R_F=0,2. IR:3400-2700(NH, OH), 1660 (C=O) cm⁻¹.

¹H-NMR:12,63 (sa); 9,94 (sa); 7,65(d); 7,58 (d); 7,20 (d); 6,83 (sa); 6,74 (d); 654 (dd); 4,03(m); 3,78(m); 3,70 (m); 3,2-2,6 (m); 2,03 (s).

EKSEMPEL 26**(+/-)7-klor-4-(2-okso-1-((4-metansulfonyl amino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylysyre**

Til en løsning av eksempel 13 (0,023 g) i IMS (5 ml) ble NaOH (0,120 ml) tilsatt.

- 5 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble hellet i en løsning av HCl 6N (50 ml) og ekstrahert med EA (50 ml), det organiske laget ble vasket med saltvann (30 ml), tørket og konsentrert *i vakuum*. Den urensede blandingen ble kromatografert med Et₂O, hvilket gir tittelforbindelsen som et gult, fast stoff (0,007 g). T.l.c.CH/ EA (1:1) R_F=0,2. IR:3411(NH₂), 1692,1651-1583
- 10 (C=O), (C=C), 1306-1154 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR: 9,65 (s); 7,69(d); 7,22 (d); 7,20 (d); 6,73 (d); 655 (dd); 4,03(m); 3,8-3,5 (m); 3,3-2,9 (m); 2,9 (s).

EKSEMPEL 27

- 15 **7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-karboksylysyre (enantiomer A)**

Til en løsning av mellomprodukt 22 (6,2 g) i THF/H₂O (100 ml, 3/1) ved romtemperatur ble LiOH (1 g) tilsatt og omrøringen ble fortsatt i 1 time. THF ble inndampet og H₂O (100 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble vasket med

20 dietyleter (2x50 ml). Den vandige fasen ble surgjort inntil pH=4 med HCl 10% og produktet ekstrahert med etylacetat (2x100 ml) Den organiske fasen ble vasket med vann og saltvann, tørket og inndampet, hvilket gir tittelforbindelsen (4,2 g) som et gult, fast stoff. sm.p.>200 °C

- NMR (DMSO) δ (ppm) 12,62 (bs, 1H); 7,72 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,86-3,68 (m, 3H),
- 25 3,3 (m, 1H), 3,18-2,88 (m, 2H).

IR (nujol): 3356, 1724

EKSEMPEL 28

7-klor-4-(2-okso-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksytsyre; (enantiomer A)

Til en løsning av mellomprodukt 10 (1,289 g) i THF/H₂O (30 ml, 3/1) ved rom-
5 temperatur ble LiOH (0,24 g) tilsatt og omrøringen fortsatt i 1 time. THF ble
inndampet og H₂O (80 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble vasket med
dietyleter (2x50 ml). Den vandige fasen ble surgjort inntil pH=4 med HCl 10% og
produktet ble filtrert og vasket med vann (10 ml). Produktet ble tørket under
vakuu ved 60°C i 12 timers for å oppnå 0,734 g som hvitt fast stoff.

10 sm.p.: 190°C

e.e.: 100%

NMR (DMSO) δ (ppm) 12,86 (bs, 1H); 7,79 (d, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,81
(d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,46 (dd, 1H); 6,34 (s, 1H); 4,46 (m, 1H), 3,82-
3,79 (m, 2H), 2,34 (m, 1H); 1,92 (m, 1H).

15 IR (nujol): 3356, 1724

EKSEMPEL 29

Natrium, 5,7-diklor-4-(2-okso-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksytsyre; (enantiomer A)

20 Til en løsning av mellomprodukt 26a (0,35 g) i THF/H₂O (10 ml, 3/1) ved rom-
temperatur ble LiOH (0,06 g) tilsatt og omrøringen fortsatt i 30min. THF ble
inndampet og H₂O (5 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble vasket med
dietyleter (2x50 ml). Den vandige fasen ble surgjort inntil pH=4 med HCl 10% og
produktet filtrert og tørket under vakuu ved 60°C i 12 timer, hvilket gir tittel-
25 forbindelsen (0,134 g) som hvitt fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i IMS (5%
av metanol i etanol) (10 ml) og en 1N løsning av NaOH (0,33 ml) ble tilsatt. Til den
resulterende suspensjonen ble dietyleter tilsatt (10 ml) og det faste stoffet ble
filtrert, vasket med dietyleter (10 ml) og tørket under vakuu i 12 timer, hvilket gir
tittelforbindelsen (0,082 g) som et hvitt, fast stoff.

sm.p.>220°C

NMR (D₂O) δ (ppm) 7,49 (d, 2H); 7,40(t, 2H); 7,23 (t, 1H); 6,74 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,51 (m, 1H); 4,40-4,35 (m, 2H); 4,11 (m, 1H); 3,53 (dd, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,74 (td, 1H)

- 5 HPLC kolonne: Cyklobond I, R,S-hydroksypropyleter 25 cm x 4,6 mm; Mobil fase: Metanol=50 20 mM ammoniumacetat buffer pH 5 = 50% av volum; strømnings-hastighet: 1 ml/min; retensjonstid: 12min.

EKSEMPEL 30

- 10 **Natrium 5,7-diklor-4-(2-okso-1-(fenyl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin karboksylat(enantiomer A)**

- Til en løsning av mellomprodukt 26b (0,052 g) i THF/H₂O (4 ml, 3/1) ved romtemperatur ble LiOH (0,01 g) tilsatt og omrøring fortsatt i 30min. THF ble inndampet og H₂O (2 ml) ble tilsatt. Den resulterende løsning ble vasket med 15 dietyleter (2x50 ml). Den vandige fasen ble surgjort inntil pH=4 med HCl 10% og produktet ble filtrert og vasket med vann (10 ml) og ble tørket under vakuum ved 60°C i 12 timers for å oppnå 5,7-diklor-4-(2-okso-1-(pyridn-3yl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin karboksylsyre 0,033 g som et gult, fast stoff. Det faste stoffet ble oppløst i IMS (5% av metanol i etanol) (5 ml) og en 1N løsning 20 av NaOH (0,08 ml) ble tilsatt. Etter 5min ble løsningsmidlet avdampet og det faste stoffet utgitt med dietyleter (5 ml), filtrert, tørket under vakuum i 12 timer, hvilket gir tittel forbindelsen (0,01 g) som et gult, fast stoff.

sm.p.: >200°

- 25 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,74 (d, 2H); 7,39 (t, 2H); 7,15 (t, 1H); 6,76 (d, 1H); 6,51 (d, 1H); 6,20 (m, 1H); 4,63 (dd, 1H); 3,78 (m, 2H); 3,41 (dd, 1H); 3,18 (m, 1H); 2,35 (dd, 1H); 1,81 (t, 1H).

IR (nujol): 3363, 1688, 1630, 1586 cm⁻¹

EKSEMPEL 31

(±)-etyl 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat (31a)

5 (±)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinylden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat (31b)

Til en løsning av mellomprodukt 4 (2,2 g) i DMF (50 ml) ble Pd(PPh₃)₄ (244 mg) og TEA (1,2 ml) tilsatt og den resulterende løsning ble oppvarmet til 110°C i 2 timer. Rå løsning ble hellet i 200 ml etylacetat og vasket først med en mettet løsning av NH₄Cl (2 x 150 ml), deretter med vann og saltvann. Den organiske fasen
10 ble tørket og konsentrert, hvilket gir råproduktet. Rensning ved kolonnekromatografi (cykloheksan/diklormetan/etylacetat 50/40/10) R_f=0,41 ga tittelforbindelsen 31a (540 mg) som et gråhvitt, fast stoff.

sm.p.=150-153°C

15 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,80 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,20 (t, 3H)

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3385, 1728, 1680

og av tittelforbindelsen 31b (475 mg) R_f=0,29 som et gult, fast stoff.

sm.p.=152-156°C

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 7,72 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 0,93 (t, 3H)

EKSEMPEL 31a

25 (±)-etyl 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylat

Til en løsning av mellomprodukt 4a (0,1 g) i tørr DMF (5 ml) ble Pd(OAc)₂ (10 mg) og TEA (0,026 ml) tilsatt. Blandingen ble oppvarmet ved 110°C i 2 timer, deretter fortynnet med en mettet løsning av NH₄Cl og ekstrahert med etylacetat

(2x10 ml). Løsningsmidlet ble avdampet og rå rensset ved flash kromatografi (Cykloheksan/EA 8:2), hvilket gir tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff (40 mg).

EKSEMPEL 31b

5 (±)-etyl 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat

Til en løsning av mellomprodukt 4b (370 g) i toluen (5,2lit), ble trietylamin (248 ml), trifenilfosfin (7,4 g) og PdCl₂ (2,52 g) tilsatt. Den resulterende løsning ble oppvarmet til 100 °C og omrørt i 2 timer. Suspensjonen ble avkjølt til 20-25 °C og 10 toluen (2,6 ml) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble vasket med NH₄Cl 8% (3x5,2lit) og vann (5,2lit). Det organiske laget ble filtrert over et celite stykke og vasket med toluen (1lit); deretter ble det destillert under vakuum (T=50°C; P=60mbar) for å nå 6,3lit. Etter avkjøling til T=20-25°C, ble isooktan (5,2lit) dropped over 30 min. Fellingen ble omrørt i 2 timer 30min deretter ble den filtrert 15 og vasket med en blanding av toluen/isooktan 1/1 (1,85lit). Det gule faste stoffet ble tørket i vakuum ved T= 40°C i 18 timer for å oppnå tittelforbindelsen som et gult, fast stoff 210 g.

sm.p. 160-162°C

NMR (DMSO): 7,72 (m, 2H); 7,39 (m, 2H); 7,20 (d, 2H); 7,15 (m, 2H); 6,96 (dd, 20 1H); 6,74 (d, 1H); 6,57 (dd, 1H); 4,29 (dd, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,20 (m, 1H). 2,92 (m, 2H); 2,92 (m, 2H); 0,93 (t, 3H).

FARMASØYTISKE EKSEMPLER**A. Kapsler/Tabletter**

Aktiv bestanddel	20,0 mg
Stivelse 1500	2,5 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	200,0 mg
Croscarmellose-natrium	6,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg

5

Den aktive bestanddel blir blandet med andre tilsetningsmidler. Blandingen kan anvendes for å fylle gelatinkapsler eller sammenpresset for å danne tabletter ved anvendelse av passende stempler. Tablettene kan belegges ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og belegg.

10

B. Tabletter

Aktiv bestanddel	20,0 mg
Laktose	200,0 mg
Mikrokrystallinsk cellulose	70,0 mg
Povidon	25,0 mg
Croscarmellose natrium	6,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg

15

Den aktive bestanddel blir blandet med laktose, mikrokrystallinsk cellulose og del av croscarmellose natrium. Blandingen blir granulert med povidon etter dispergering i et egnet løsningsmiddel (dvs. vann). Granulene blir etter tørking og findeling blandet med gjenværende tilsetningsmidler. Blandingen kan

komprimeres ved anvendelse av passende stempel og tablettene belegges ved anvendelse av konvensjonelle teknikker og belegg.

C) Bolus

5	Aktiv bestanddel	0,1-32 mg/ml
	Natriumfosfat	1,0-50,0 mg/ml
	vann for injeksjon qs til	1 ml

Preparatet kan bli pakket i glassampuller eller medisinglass og sprøyter med gummi kork og plast/metall belegg (kun medisinglass).

D) Infusjon

	Aktiv bestanddel	0,01-3,2 mg/ml
	5% dekstrose injeksjon qs til	100 ml

15

Preparatet kan bli pakket i medisinglass eller plastpose.

Affiniteten til forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse for stryknin-innsensitiv glycinbindingssete ble bestemt ved anvendelse av prosedyre til Kishimoto T. *et al J.*

20

pki verdier oppnådd med representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er gitt i følgende tabell:

25

30

Eksempel nr.	⁶³ pki
1	8,1
14	7,9
15	7,73
16	7,8
17	8,7
18	7,78
19	8,9
21	7,1
22	7,9
24	7,8
25	7,15
30	7,7
29	8,7

- Evnen som forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse har til å hemme smerte i mus ble bedømt i formalintest som beskrevet av Dubuisson og Dennis (*Smerte*, 1977, 4:161-174). I denne testen ble 20 µl 1 % formalin injisert inn i plantar-
5 overflaten av venstre bak pote til mus. Tid, i sekunder, som dyrene slikket injisert pote i de første 5 minutter (tidlig fase) og deretter fra 20 til 60 minutter (sen fase) etter formalin ble anvendt som måling av intensiteten av smerten. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ble administrert oralt 1 time før formalin injeksjon.
- 10 Fra disse resultater er dosen nødvendig for å redusere slikkertiden med 50% uttrykt som mg/kg referert til som ED_{50s} verdi. Representative resultater oppnådd for forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse når gitt ved oral administrering er gitt i følgende tabell:

Eks. nr.	⁶⁴ ED ₅₀ (mg/kg po)
21	0,14
17	0,3
2	0,03

Ingen uønskede effekter er blitt observert når forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse blir administrert til mus ved farmakologiske aktive doser.

5

10

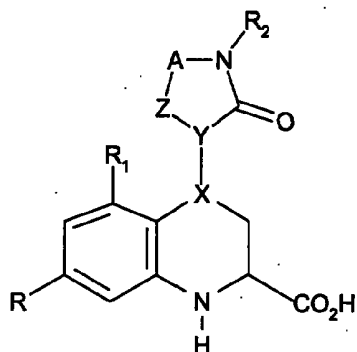
15

20

25

Patentkrav

1. Forbindelse, karakterisert ved at den har formel(I)



(I)

eller et salt eller en ikke toksisk metabolsk labil ester derav, hvor

Y representerer et karbonatom;

Z er gruppen CH som er bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding og

- 10 X er CH eller Z er metylen eller NR₁₁ og X er et karbonatom bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding;

A representerer en kjede valgt fra -CH₂-, -(CH₂)₂- eller C=O;

R representerer et halogenatom eller en C₁₋₄ alkylgruppe;

R₁ representerer et hydrogenatom, et halogenatom eller en C₁₋₄ alkylgruppe;

- 15 R₂ er en gruppe valgt fra fenyl (eventuelt substituert med acetylamino, metansulfonylamino) eller 3-pyridyl,

R₁₁ representerer hydrogen eller en C₁₋₄ alkylgruppe.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R er klor og R₁ er
20 hydrogen eller et kloratom.

3. Forbindelse ifølge kravene 1 eller 2, karakterisert ved at Z er CH som er bundet til gruppen Y via en dobbelt-binding, en metylen eller en NH gruppe.

- 25 4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at R₂ representerer fenyl.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, karakterisert ved at A er en kjede valgt fra $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ og Z er gruppen CH som er bundet til gruppen Y via en dobbeltbinding, eller en metylen-gruppe, eller A er $\text{C}=\text{O}$ og Z er en NH gruppe, R er klor, R_1 er klor eller hydrogen.
6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er (\pm) 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinyliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre, fysiologisk akseptable salter eller ikke toksisk metabolsk labile ester deriv.
7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er natrium (\pm) 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinyliden) 1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.
8. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er $(-)$ natrium 7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-pyrrolidinyliden) 1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.
9. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er (\pm) 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin karboksylsyre, fysiologisk akseptable salter eller ikke toksisk metabolsk labile ester deriv.
10. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er natrium (\pm) 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.
11. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er $(-)$ Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.
12. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er $(+)$ Natrium 7-klor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat.

13. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er valgt fra:

(±)-7-klor-4-(1-(3-pyridin)- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylsyre,

5 (±)-7-klor-4-(1-fenyl Δ^3 -5,6-dihydro-pyridin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylsyre,

(±)-5,7-diklor-4-(1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylsyre,

10 (+/-)-7-klor-4-(1-(4-acetylamino)-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylsyre,

(+/-)-7-klor-4-(1-(4-metansulfonylamino)-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3yl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-2-karboksylsyre,

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-fenyl-3-piperidinylden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-karboksylsyre,

15 (±)-7-klor-4-(2,5-diokso-1-fenyl-imidazolidin-4-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre,

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-(pyridin-3yl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylat,

20 (±)-7-klor-4-(2-okso-1-(4-acetylamino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre,

(±)-7-klor-4-(2-okso-1-((4-metansulfonyl amino)fenyl-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolinkarboksylsyre,

5,7-diklor-4-(2-okso-1-(fenyl)-pyrrolidin-3-yliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolin-karboksylsyre,

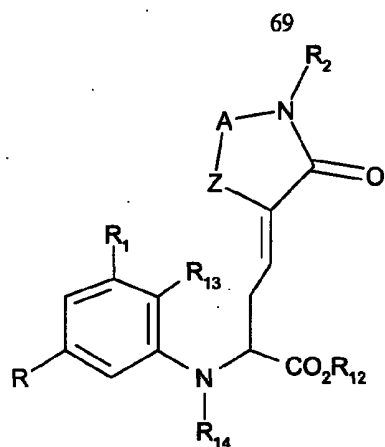
25 5,7-diklor-4-(2-okso-1-fenyl- Δ^3 -pyrrolin-2-on-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-kinolin-2-karboksylsyre;

og fysiologisk akseptable salter (f.eks. natriumsalter), ikke-toksisk metabolsk labile estere eller enantiomerer derav.

30 14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13,

karakterisert ved at den er for anvendelse i terapi.

15. Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, for fremstilling av et terapeutisk middel for behandling eller profylakse av neurotoksiske skader, neurodegenerative sykdommer, medikamentavhengighet, abstinenssymptomer fra nikotin, depresjon, angst, migrene, smerte eller irriterende blæreforstyrrelser.
16. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 15, for fremstilling av et terapeutisk middel for behandling eller profylakse av medikamentavhengighet.
17. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 15 eller 16, for fremstilling av et terapeutisk middel for behandling eller profylakse av abstinenssymptomer fra nikotin.
18. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, i blanding med én eller flere fysiologisk akseptable bærere eller tilsetningsmidler.
19. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13, karakterisert ved at den omfatter cyclisering av en forbindelse med formel (II) hvor R, R₁, R₂, A, X, Y, Z har betydningene definert i krav 1 og R₁₂ er en karboksylsyre beskyttelsesgruppe, R₁₃ representerer et brom eller jodatom, R₁₄ representerer hydrogen eller en nitrogenbeskyttelsesgruppe,



fulgt hvor nødvendig eller ønsket av én eller flere av de følgende trinn:

- (I) fjerning av en beskyttelsesgruppe,
- 5 (ii) isolering av forbindelsen som et salt derav;
- (iii) omdannelse av en forbindelse med formel (I) eller et salt derav til en metabolsk labil ester derav,
- (iv) separering av en forbindelse med formel (I) eller et derivat derav til enantiomerene derav.