



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5191/89

(22) Indleveringsdag: 19 okt 1989

(41) Alm. tilgængelig: 21 apr 1990

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 11 dec 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 okt 1988 US 260434 26 maj 1989 US 357563

(51) Int.Cl.6

C 07 D 471/10
/(C 07 D 471/10,
C 07 D 201:00,
C 07 D 217:00)

(73) Patenthaver: *American Home Products Corporation; Five Giralda Farms; Madison; New Jersey 07940-0874, US

(72) Opfinder: Michael Sotirios *Malamas; US

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetroner eller farmaceutisk acceptable salte deraf, fremgangsmåde til fremstilling af en del af dem og farmaceutisk præparat omfattende dem

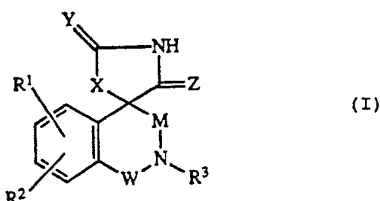
(56) Fremdragne publikationer

FR offentl.skr. nr. 2544317

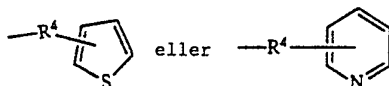
(57) Sammendrag:

5191-89

Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetroner med formel (I)



hvor R^1 og R^2 uafhængigt betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluor-methyl, alkylthio med 1-6 alkylcarbonatomer, dialkylamino med 1-6 alkylcarbonatomer, nitro, aryl eller arylalkyloxy med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, R^3 betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, aryl, arylalkyl eller halogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, acyl eller heterocyclalkyl med strukturformlen



fortsættes

hvor R^4 betyder alkylen med 1-3 carbonatomer, X betyder alkylen med 1-3 carbonatomer, oxygen, svovl eller nitrogen, Y og Z betyder oxygen eller svovl, M og W betyder carbonyl, thiocarbonyl, sulfonyl, sulfoxo eller alkylen med 1-2 carbonatomer, dog forudsat at M og W ikke begge betyder alkylen, når X betyder nitrogen, og de farmaceutiske acceptable salte deraf er terapeutisk aktive til forebyggelse eller lindring af neuropati, nephropati, retinopati eller cataracter hos et diabetisk pattedyr, herunder mennesker.

Den foreliggende opfindelse angår hitil ukendte spiro-
-isoquinolin-pyrrolidin-tetroner og farmaceutisk acceptable
salte deraf, en fremgangsmåde til fremstilling af en del af
dem og et farmaceutisk præparat omfattende dem. Forbindel-
5 serne har farmaceutiske egenskaber, som gør dem gavnlige
til hindring eller behandling af komplikationer, som er
forbundet med diabetes mellitus.

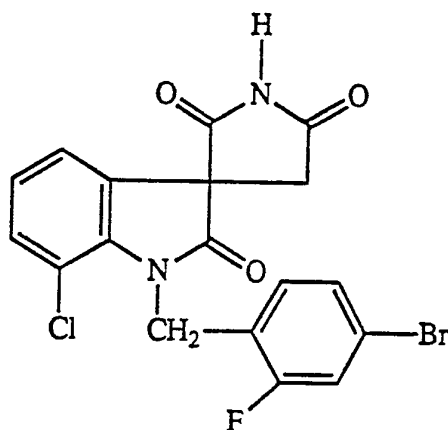
Anvendelsen af insulin og/eller orale, hypoglykæmiske
midler ved behandlingen af diabetes mellitus har forlænget
10 levetiden for mange af disse patienter. Deres anvendelse
har imidlertid ikke haft en påviselig virkning på udviklingen
af diabeteskomplikationer, såsom neuropati, nephropati,
retinopati, cataracter og vaskulær sygdom, som ledsager
den underliggende stofskifteforstyrrelse. Der er ringe tvivl
15 om, at kronisk hyperglykæmi spiller en hovedrolle ved disse
komplikationers opståen, og at fuldstændig normalisering
af blodglucose sandsynligvis ville hindre de fleste, om
ikke alle komplikationer. Imidlertid er der med de for øje-
blikket til rådighed værende terapier ikke blevet opnået
20 kronisk normalisering af blodglucose af en række grunde.
Udviklingen af diabeteskomplikationer er i den seneste tid
blevet knyttet til den forøgede akkumulering af vævssorbitol,
som er et resultat af kronisk hyperglykæmi. Terapeutisk
formindskelse af sorbitolakkumulering kunne potentielt
25 hindre udviklingen af diabeteskomplikationer.

Hos pattedyr, herunder mennesker, er det nøgleenzym,
som er involveret i omdannelsen af glucose til sorbitol
(f.eks. sorbitolvejen) aldosereduktase. J.H. Kinoshita et
al., Biochem. Biophys. Acta 158, 472 (1968), og deri citeret
30 litteratur, har vist, at dette enzym spiller en central
rolle i ætiologien af galactosemiske cataracter ved at bevir-
ke omdannelsen af galactose til dulcitol (galactitol), og
at et middel, som kan inhibere aldosereduktase, kan hindre
den skadelige akkumulering af dulcitol i linsen. Desuden er
35 en relation mellem forhøjede niveauer af glucose og en u-
ønskelig akkumulering af sorbitol blevet påvist i linsen,

perifere nerver og nyren hos diabetiske dyr, jf. A. Pirie og R. van Heyningen, *Exp. Eye Res.* **3**, 124 (1964); L.T. Chylakt og J.H. Kinoshita, *Invest. Ophthalm.* **8**, 401 (1969); og J.D. Ward og R.W.R. Baker, *Diabetol.*, **6**, 531 (1970).

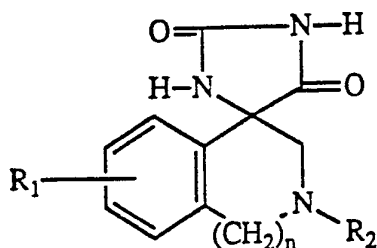
Den nærmest liggende, kendte teknik er EP offentliggørelsesskrift nr. 168.181-A og FR patentskrift nr. 2.544.317.

EP offentliggørelsesskrift nr. 168.181-A beskriver 1-(4-brom-2-fluorphenylmethyl-7-chlorospiro-(indol-3,3'-pyrrolidin)-2,2',5'-trion med formlen



som anvendelig som en aldosereduktaseinhibitor til behandling af komplikationer ved diabetes og galactosemi.

FR patentskrift nr. 2.544.317 beskriver forbindelser med formlen

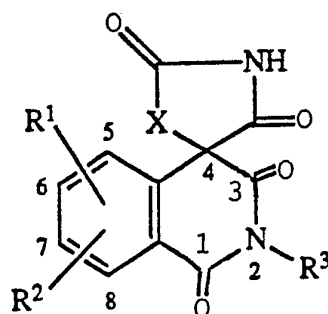


hvor R^1 betyder hydrogen, halogen, hydroxy eller methoxy, R^2 betyder hydrogen, lavere alkyl, phenyl-(lavere alkyl), alkanoyl eller p-toluensulfonyl, og n er 1 eller 2, som kan anvendes som aldosereduktaseinhibitorer.

Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel

(I)

5



(I)

- 10 hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl, alkylthio med 1-6 alkylcarbonatomer, dialkylamino med 1-6 alkylcarbonatomer, nitro, aryl eller arylalkyloxy med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, R^3
 15 betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller halogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, og X betyder alkylen med 1-3 carbonatomer, eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

Foretrukne grupper af forbindelser ifølge opfindelsen
 20 er angivet i krav 2, 3 og 4.

De mest foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er følgende:

- 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),-3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 25 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-5-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 30 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 35 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-8-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

- [6-brom-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 5 (R)-(+)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 (S)-(-)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 (R)-(+)-[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-
 10 [isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 (S)-(-)-[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 15 2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;
 6-chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 6-brom-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-
 20 1,2',3,5'(2H)-tetron;
 7-chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;
 2-ethyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;
 25 2-propyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;
 2-butyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;

og de farmaceutisk acceptable salte deraf.

- 30 Forbindelserne med formlen (I) har alle mindst ét asymmetrisk carbonatom, nemlig spirocarbonatomet i stilling 3' i pyrrolidinringen. Derfor eksisterer forbindelserne med formlen I i 2 eller flere, stereoisomere former og kan isoleres i disse. Opfindelsen omfatter forbindelserne med
 35 formel (I) i racemisk form eller i enhver optisk aktiv form.

Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne og deres

enantiomere er blevet fremstillet ved de nedenfor beskrevne metoder, jf. den følgende beskrivelse af en fremgangsmåde til fremstilling af en del af forbindelserne med formlen med (I).

5 Det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen til forebyggelse eller lindring af neuropati, nephropati, retinopati eller cataracter hos et diabetisk pattedyr er ejendommeligt ved, at det omfatter en effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1 og et farmaceutisk acceptabelt bærestof.

10 De i det foregående omtalte, fra FR patentskrift nr. 2.544.317 kendte forbindelser er signifikant forskellige fra forbindelserne (I).

For det første er X i forbindelserne (I) alkylen (1-3 C-atomer), medens der på det tilsvarende sted i de 15 kendte forbindelser findes grupperingen $\text{HN} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$.

På grund af forskellen i bindingsvinkler dannet med disse konfigurationer ville det på ingen måde have været nærliggende for en fagmand at antage, at forbindelser med en alkylengruppe (X) i stedet for en HN-gruppe ville have 20 biologisk aktivitet svarende til aktiviteten af de kendte forbindelser. For det andet findes der i forbindelserne ifølge opfindelsen CO (carbonyl) i de to stillinger, hvor der i det franske skrift findes alkylen (CH_2 og $(\text{CH}_2)_n$).

Eftersom fagmanden ved, at indføringen af mindst én 25 CO (carbonyl)-gruppe i stedet for alkylen signifikant vil påvirke basiciteten af det tilstødende N-ringatom, var det ikke åbenbart, at indføringen af to CO-grupper ikke ville medføre en væsentlig ændring af den biologiske aktivitet af de resulterende forbindelser og formindske eller ophæve den 30 aldosereduktase-inhiberende aktivitet, der angives for forbindelserne ifølge det franske skrift.

Forbindelserne med formlen (I) danner salte med egnede, terapeutisk acceptable, uorganiske og organiske baser. Disse afledte salte har samme aktivitet som deres stamfor- 35 bindelser og falder indenfor rammer af den foreliggende opfindelse. Forbindelserne med formel (I) omdannes i fortrin-

ligt udbytte til de tilsvarende, terapeutisk acceptable salte ved neutralisation med en hensigtsmæssig, uorganisk eller organisk base. Saltene indgives sædvanligvis på samme måde som stamforbindelserne. Egnede, uorganiske baser til
5 dannelsen af disse salte omfatter f.eks. hydroxiderne, carbonaterne eller bicarbonaterne af de terapeutisk acceptable alkalimetaller eller jordalkalimetaller, f.eks. natrium, kalium, magnesium og calcium. Egnede, organiske baser omfatter følgende aminer, benzylamin, lavere mono-, di- og tri-
10 alkylaminer, hvis alkylgrupper indeholder op til 3 carbonatomer, f.eks. methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, di- og triethylamin og methylethylamin, mono-, di- og trialkonalminer, hvis alkanolgrupper indeholder op til 3 carbonatomer, f.eks. mono-, di- og triethanolamin,
15 alkylendiaminer, som indeholder op til 6 carbonatomer, såsom hexamethylendiamin, cycliske, mættede og umættede baser indeholdende op til 6 carbonatomer, såsom pyrrolidin, piperidin, morpholin, piperazin og deres N-alkyl- og N-hydroxyalkylderivater, såsom N-methylmorpholin og N-(2-hydroxyethyl)-piperidin, samt pyridin. Desuden kan der nævnes de
20 tilsvarende kvaternære salte, såsom tetralkylsaltene (f.eks. tetramethyl), alkylalkanolsaltene (f.eks. methyltriethanol og trimethylmonoethanol) og de cycliske ammoniumsalte, f.eks. N-methylpyridinium-, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-morpholinium-,
25 N,N-dimethylmorpholinium-, N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-morpholinium- og N,N-dimethylpiperidiniumsalte, som er karakteriseret ved at have god vandopløselighed. I princippet kan der imidlertid anvendes alle de ammoniumsalte, som er physiologisk forenelige.

30 Omdannelserne til salte kan gennemføres ved en mangfoldighed af kendte metoder. Hvor der er tale om de uorganiske salte, foretrækkes det f.eks. at opløse forbindelsen med formel (I) i vand indeholdende mindst én ækvivalentmængde af et hydroxid, carbonat eller bicarbonat svarende til
35 det ønskede, uorganiske salt. Med fordel gennemføres omsætningen i et med vand blandbart, indifferent, organisk opløs-

ningsmiddel, f.eks. methanol, ethanol og dioxan, i nærværelse af vand. F.eks. giver en sådan anvendelse af natriumhydroxid, natriumcarbonat eller natriumbicarbonat en opløsning af natriumsaltet. Inddampning af opløsningen eller tilsætning
5 af et med vand blandbart opløsningsmiddel med en mere moderat polaritet, f.eks. en lavere alkanol, såsom butanol, eller en lavere alkanon, f.eks. ethylmethyleketon, giver det faste, uorganiske salt, hvis denne form ønskes.

Til fremstilling af et aminsalt opløses den sure forbindelse (I) i et egnet opløsningsmiddel med enten moderat eller lav polaritet, f.eks. ethanol, methanol, ethylacetat, diethylether eller benzen. Mindst én ækvivalentmængde af den amin, som svarer til den ønskede kation, sættes derefter til denne opløsning. Hvis det resulterende salt ikke udfæl-
15 des, kan det sædvanligvis fås i fast form ved tilsætning af et blandbart fortyndingsmiddel med lavere polaritet, f.eks. benzen eller petroleumsether, eller ved indampning. Hvis aminen er relativt flygtig, kan et eventuelt overskud let fjernes ved afdampning. Det foretrækkes at anvendes praktisk
20 taget ækvivalente mængder af de mindre flygtige aminer.

Salte, hvor kationen er kvaternært ammonium, fremstilles ved blanding af forbindelsen med formel (I) med en ækvivalent mængde af det tilsvarende, kvaternære ammoniumhydroxid i vandig opløsning efterfulgt af afdampning af vandet.

25 Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne ifølge opfindelsen kan indgives til pattedyr, f.eks. mennesker, kvæg eller kaniner, enten alene eller i doseringsformer, dvs. kapsler eller tabletter, kombineret med farmakologisk acceptable excipienter.

30 Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives oralt. Fremgangsmåden til indgivelse af de her omhandlede, aktive indgredienser skal imidlertid ikke betragtes som begrænset til en speciel indgivelsesmåde. F.eks. kan forbindelserne indgives topisk direkte til øjet i form af dråber af sterile,
35 pufrede, ophthalmiske opløsninger, fortrinsvis ved pH 7,2-7,6. De kan ligeledes indgives oralt i fast form indeholdende

sådanne excipienter som f.eks. stivelse, mælkesukker og visse typer af ler. De kan også indgives oralt i form af opløsninger, eller de kan injiceres parenteralt. Til parenteral indgivelse kan de anvendes i form af en steril opløsning, 5 fortrinsvis med pH 7,2-7,6, indeholdende en farmaceutisk acceptabel puffer.

Dosis af spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne vil variere med indgivelsesformen og den specielt valgte forbindelse. Endvidere vil den variere med det specielle værtsdyr, 10 som er under behandling. Almindeligvis indledes behandling med små doser, som er væsentligt mindre end den optimale dosis af forbindelsen. Derefter forøges dosis i små portioner, indtil der opnås effektivitet. Almindeligvis indgives forbindelserne ifølge opfindelsen mest ønskeligt ved et 15 koncentrationsniveau, som i almindelighed vil give effektive resultater uden at bevirke nogen skadelige bivirkningens. Til topisk indgivelse kan en 0,05-1,0%'s opløsning indgives dråbevist i øjet. Indgivelsesenheden varierer med den patient, som er under behandling, fra én dråbe hver anden eller 20 hver tredje dag til 1 gang dagligt. Til oral eller parenteral indgivelse varierer et foretrukket dosisniveau fra ca. 0,1 mg til 1,0 mg/kg legemsvægt pr. dag, selvom de ovenfor omtalte variationer vil forekomme. Et dosisniveau, som ligger i området fra ca. 0,1 mg til 1,0 mg pr. kg legemsvægt pr. 25 dag, er mest tilfredsstillende.

Enhedsdoseringsformer, f.eks. kapsler, tabletter og piller, kan indeholde fra ca. 5,0 mg til ca. 25,0 mg af de aktive ingredienser ifølge opfindelsen sammen med et farmaceutisk bærestof. Til oral indgivelse kan kapsler således 30 indeholde fra mellem ca. 5,0 mg til ca. 25,0 mg af de aktive ingredienser ifølge opfindelsen med eller uden et farmaceutisk fortyndingsmiddel. Tabletter, enten brusende eller ikke-brusende, kan indeholde mellem ca. 5,0 og 25,0 mg af de aktive ingredienser ifølge opfindelsen sammen med konventionelle, farmaceutiske bærerstoffer. Derfor kan tabletter, 35 som kan være overtrukket og enten brusende eller ikke-bru-

sende, fremstilles efter kendt teknik. Indifferente fortyndingsmidler eller bærerstoffer, f.eks. magnesiumcarbonat eller lactose, kan anvendes sammen med konventionelle sønderdelingsmidler, f.eks. magnesiumstearat.

5 Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne kan også anvendes i kombination med insulin eller orale, hypoglykæmiske midler til frembringelse af en gavnlig virkning ved behandlingen af diabetes mellitus. I dette tilfælde er kommercielt tilgængelige insulinpræparater eller andre hypoglykæmiske
10 midler, f.eks. acetohexamid, chlorpropamid, tolazamid, tolbutamid og phenformin, egnede. De her omhandlede forbindelser kan indgives i rækkefølge med eller samtidig med insulin eller det orale, hypoglykæmiske middel. Egnede indgivelsesmetoder, præparater og doser af insulinpræparatet eller det
15 orale, hypoglykæmiske middel er beskrevet i medicinske håndbøger, f.eks. Physicians' Desk Reference, 42 udg., Medical Economics Co., Oraldell, N.J. US, 1988.

Evnen til inhibering af aldosereduktase hos forbindelserne ifølge opfindelsen og udnyttelsen af forbindelserne
20 ved hindring, nedsættelse eller lindring af diabeteskomplikationer kan påvises ved forsøg ved anvendelse af galactosemiske rotter, se Dvornik et al., Science 182, 1146 (1973). Sådanne forsøg er vist ved eksempler i det følgende efter en angivelse af de følgende, almene kommentarer, som hører
25 til disse forsøg.

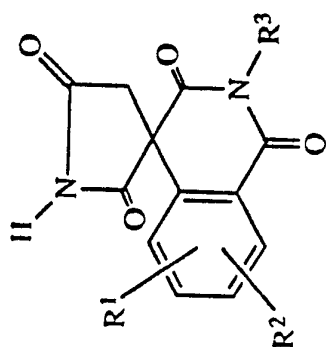
(a) Fire eller flere grupper på 6 hanrotter, 50-70 g, Sprague-Dawley-stammen, anvendes. Den første gruppe, kontrolgruppen, får tilført en blanding af laboratoriefoder (Rodent Laboratory Chow, Purina) og glucose i en koncentrati-
30 on på 20% (vægt/vægt). En ubehandlet, galactosemisk gruppe fodres med en tilsvarende diæt, hvori galactose anvendes i stedet for glucose. Den tredje gruppe fodres med en diæt, som er fremstillet ved blanding af en given mængde af forsøgsforbindelsen med den galactoseholdige diæt. Koncentrati-
35 onen af galactose i diæten hos behandlede grupper er den samme som for den ubehandlede, galactosemiske gruppe.

(b) Efter fire døgns forløb dræbes dyrene ved euthanisi. Både linsen og hoftenerven udtages, vejes og opbevares frosset til polyolbestemmelse.

(c) Polyolbestemmelsen gennemføres ved en modifikation af metoden ifølge M. Kraml og L. Cosyns, Clin. Biochem. 2, 373 (1969). Der foretages kun to mindre ændringer i reagenser: (a) skylleblandingen er en vandig 5%'s (vægt/vol) tri-fluoreddikesyreopløsning, og (b) stamopløsningen fremstilles ved opløsning af 25 mg dulcitol i 100 ml af en vandig tri-chloreddikesyreopløsning. (NB: For hvert forsøg trækkes den gennemsnitlige værdi, som er fundet i væv fra rotter fodret med glucosedietten, fra de individuelle værdier, som er fundet i det tilsvarende væv hos galactosefodrede rotter, til opnåelse af den akkumulerede mængde polyol). Virkningerne til inhibering af aldosereduktase hos forbindelserne med formel (I) er også blevet afprøvet ved anvendelse af en prøvemethode in vitro magen til den, som er beskrevet af S. Hayman og J.H. Kinoshita, J. Biol. Chem. 240, 877 (1965). I det foreliggende tilfælde er metoden ifølge Hayman og Kinoshita blevet modificeret ved, at slutchromatografitrinnet er blevet udeladt ved prepareringen af enzymet fra okselinse.

De efterfølgende resultater i tabelform viser, at spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne ifølge opfindelsen udviser den egenskab, at de er aktive både in vitro og in vivo og nedsætter akkumuleringen af dulcitol i linserne og hoftenerverne fra rotter fodret med galactose. Tallene under L og N repræsenterer den procentvise nedgang i dulcitolakkumulering i vævene fra henholdsvis linsen og hoftenerven for behandlede rotter sammenlignet med ubehandlede rotter.

Tabel I



% Nedsættelse af dulcitol-
akkumulering

% Inhibering
IN VITRO

IN VIVO

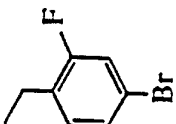
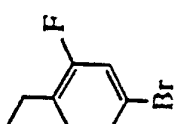
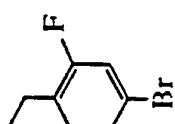
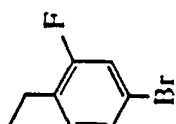
R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	-H		100	97	87	42	1,0 3,0 10,0 48,0	10,0 18,0 35,0 41,0	64,0 76,0 92,0 85,0
-H	-H		96	94	94	51	0,1 0,3 0,5 1,0	NS NS 12,0 16,0	26,0 60,0 82,0 95,0

% Nedsættelse af dulcitol-
akkumulering

IN VIVO

% Inhibering

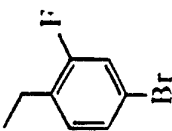
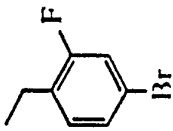
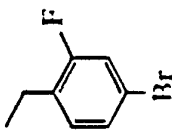
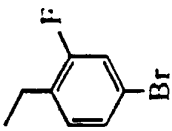
IN VITRO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
6-Cl	-H		97	92	55	8	0,6	9	29
-H	7-Cl		96	92	42	25	0,6	NS	63
5-F	-H		98	98	92	44	0,5 1,0	14,2 23,9	52,5 77,0
6-F	-H		97	96	86	38	0,3 0,5 0,5 0,9	NS NS NS NS	39,7 82,9 92,1 93,5

% Nedsættelse af dulcitol-
akkumulering

IN VIVO

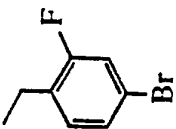
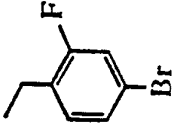
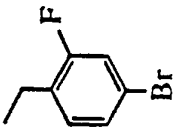
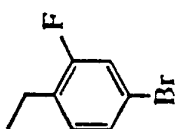
% Inhibering
IN VITRO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	7-F		95	93	92	42	0,5 1,0	NS NS	NS 50,2
-H	8-F		96	94	92	43	0,5 1,0	NS 16,3	50,6 57,6
-H	7-OCH ₃		97	96	90	72	25,7	45,3	88,1
6-Br	7-OCH ₃		98	97	88	70	0,5 26,4	NS 48,8	55,2 89,5

% Nedsættelse af dulcitol-
akkumulering

IN VIVO

% Inhibering
IN VITRO

	R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
(S)-(-)	-H	-H		87	51	—	—	0.5 4.8	NS NS	NS 83
(R)-(+)	-H	-H		96	93	91	87	0.5 5.1	NS NS	83 100
(S)-(-)	-H	-F		98	97	46	29	0.4 0.8	NS 21	40 70
(R)-(+)	-H	-F		99	95	93	93	0.4 0.8	31 26	100 100

% Inhibering
IN VITRO

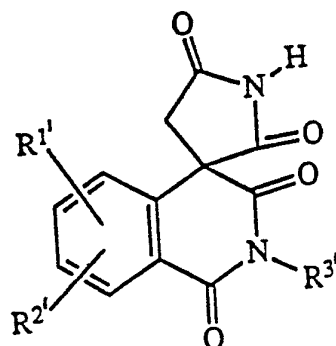
% Nedsættelse af dulcitol-
akkumulering
IN VIVO

R ¹	R ²	R ³	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	4x10 ⁻⁸ M	mg/kg	(%)L	(%)N
-H	-H	-CH ₃	95	91	63	38	1,0 3,0 10,0 43,0	15,0 43,0 62,0 86,0	37,0 66,0 79,0 89,0
6-Cl	-H	-CH ₃	93	94	73	43	1	33	75
6-Br	-H	-CH ₃	100	100	85	43	3	59	75
-H	7-Cl	-CH ₃	95	92	61	34	3	14	21
-H	-H	-CH ₂ CH ₃	96	76	27	17	11	NS	NS
-H	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	94	62	19	8	11	NS	NS
-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	99	86	17	19	10	NS	NS

NS = statistisk ikke-signifikant ændring.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelser med den almene formel (XI)

5



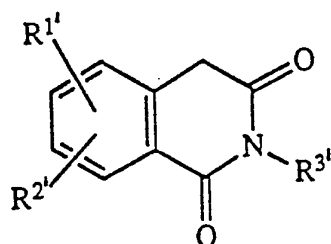
(XI)

10

hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ betyder hydrogen eller halogen, og $R^{3'}$ betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller dihalogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, er ejendommelig ved, at man

15 a) omsætter en forbindelse med formlen (VI)

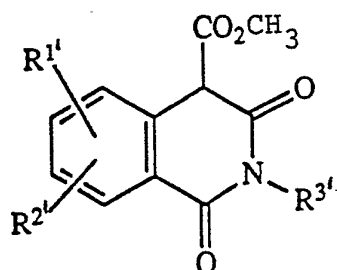
20



(VI)

hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning, med
25 en base i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter tilsætter et reaktivt carbomethoxyleringsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formlen (VII)

30

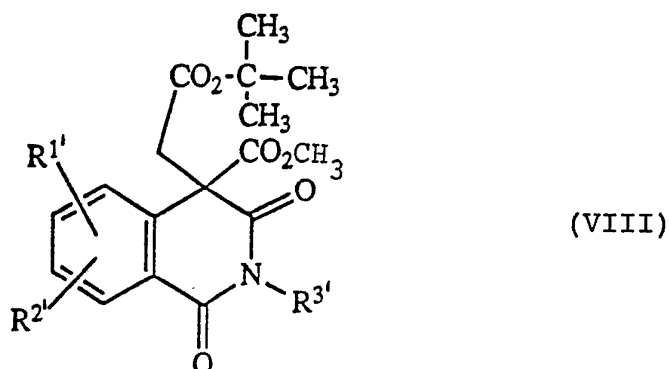


(VII)

hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning,
35 b) omsætter forbindelsen med formlen (VII) med en uorganisk base i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter

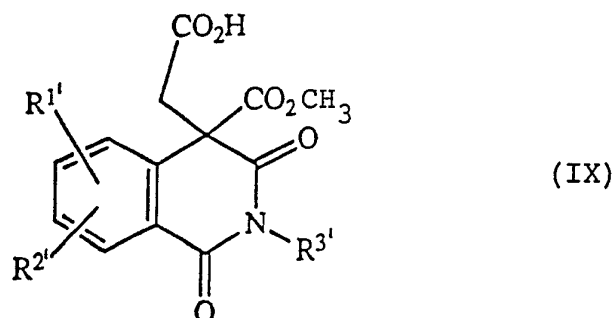
17

tilsætter tert.butylbromacetat til fremstilling af en forbindelse med formel (VIII)



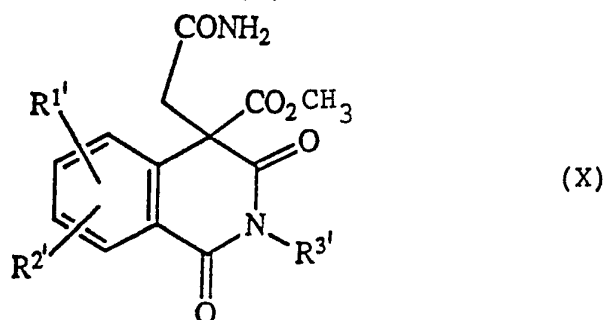
hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning,

c) hydrolyserer forbindelsen med formlen (VIII) med en organisk syre i et konventionelt opløsningsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formlen (IX)



hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning,

d) omsætter forbindelsen med formlen (IX) med et koblingsmiddel i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter tilsætter tetrahydrofuranammoniumopløsning til fremstilling af en forbindelse med formlen (X)

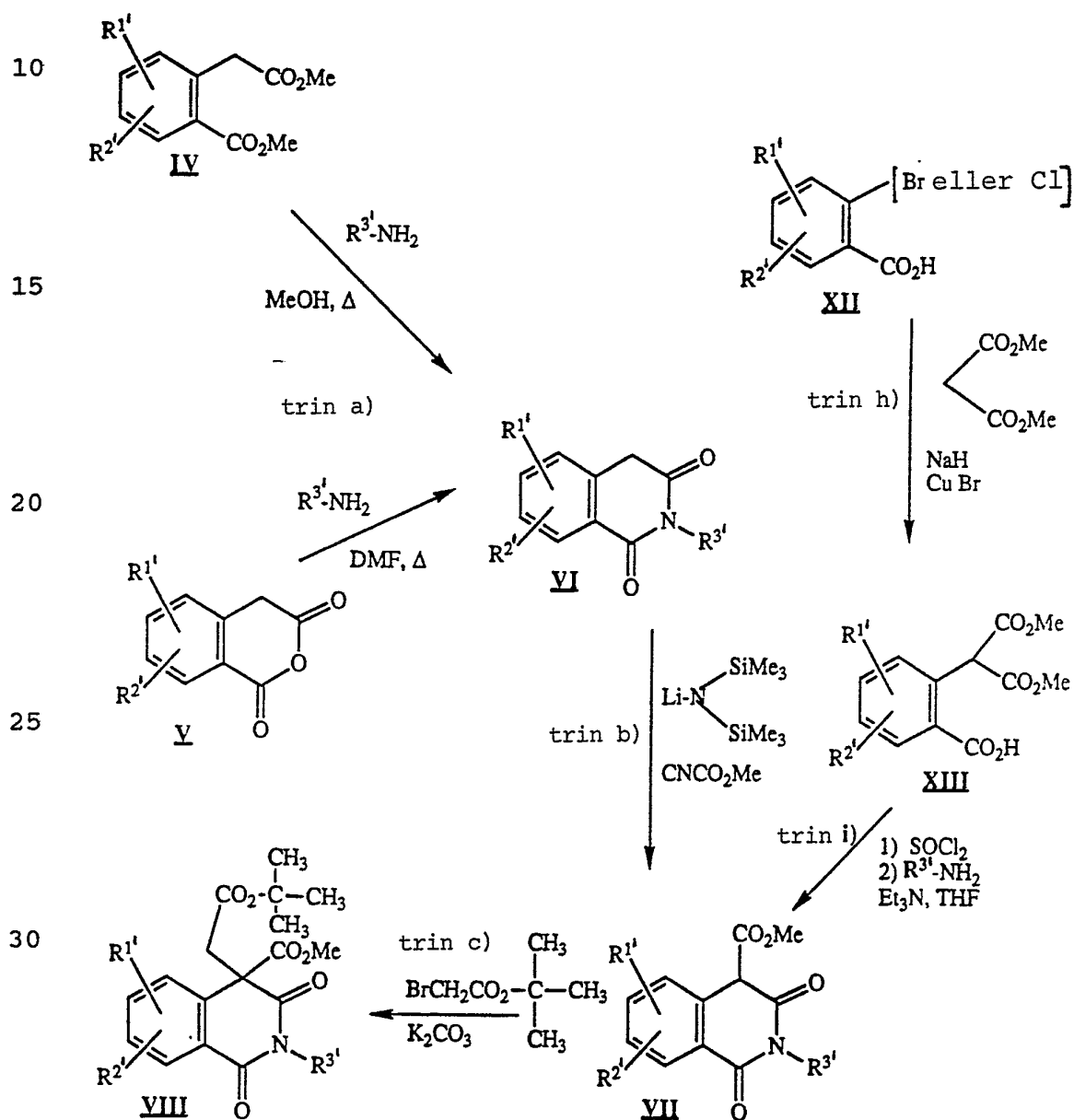


hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning, og

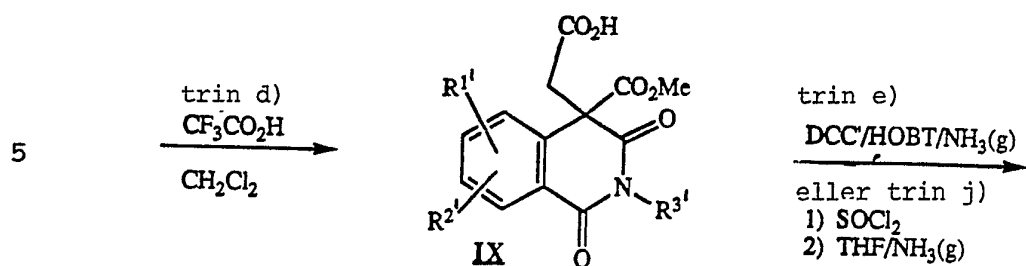
e) omsætter forbindelsen med formelen (X) med en base i et konventionelt opløsningsmiddel til fremstilling af forbindelsen med formelen (XI).

En udførelsesform for denne fremgangsmåde er angivet i krav 7.

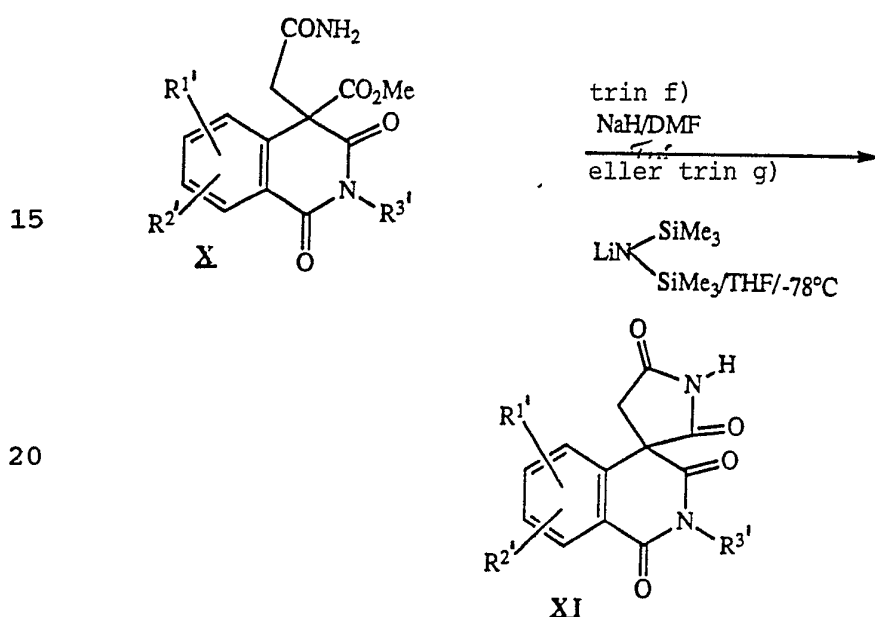
Fremgangsmåden illustreres i det nedenstående reaktionsskema, i hvilket Me betyder CH₃.



19



10



25

hvor R^1 og R^2 betyder hydrogen eller halogen, R^3 betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller dihalogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer. Fremgangsmåden til fremstilling af de forbindelser med formel (I), hvor R^1 og R^2 betyder chlor eller hydrogen, X betyder methylen, og R^3 betyder alkyl (methyl, ethyl, propyl, butyl) eller aralkyl (3,4-dichlorbenzyl eller 4-brom-2-fluorbenzyl), omfatter:

35 Trin a): Omsætning af enten homophthalsyredimethylester med formel (IV) eller homophthalsyreanhydrid med formel (V),

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, med en amin R^3-NH_2 , hvor R^3 har den ovenfor anførte betydning, til fremstilling af en homophthalimidet med formel (VI), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

- 5 Homophthalsyredimethylestere med formel (IV) og homophthalsyreanhydrider med formel (V), som er nødvendige for fremgangsmåden, er kommercielt tilgængelige forbindelser eller kan fremstilles ved kendte metoder.

- Homophthalsyredimethylesterforbindelsen (IV) kan
10 omsættes med en mættet, methanolisk ammoniumopløsning i en trykbeholder og ved en temperatur i området 60-80°C. Homophthalsyreanhydridforbindelsen (V) kan omsættes med en amin ved en høj temperatur på 160-180°C i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen,
15 såsom N,N-dimethylformamid. Omsætning af en flygtig amin med homophthalsyreanhydridforbindelsen (V) kan imidlertid fremkaldes ved omsætning af en mættet tetrahydrofuranopløsning af den hensigtsmæssige amin med homophthalsyreanhydrid ved stuetemperatur og efterfølgende fjernelse af de flygtige
20 opløsningsmiddel og tilførsel af N,N-dimethylformamid som opløsningsmidlet.

Yderligere omsætning ved høj temperatur (160-180°C) er nødvendig til fremstilling af forbindelsen med formel (VI).

- 25 Trin b): Forbindelsen med formel (VI), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en base, f.eks. lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, hvorefter et reaktivt carboxymetyleringsmiddel, såsom methylcyanoformiat, tilsættes
30 til fremstilling af forbindelsen med formel (VII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

- Trin c): Forbindelsen med formel (VII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en uorganisk
35 base, såsom kaliumcarbonat, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks.

N,N-dimethylformamid, hvorefter tilsætning af tert-butylbromacetat giver forbindelsen med formel (VIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin d): Forbindelsen med formel (VIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, hydrolyseres med en organisk syre, såsom trifluoreddikesyre, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. methylenchlorid, til fremstilling af forbindelsen med formel (IX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin e): Forbindelsen med formel (IX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med et koblingsmiddel, såsom 1-(2-dimethylaminopropyl)-2-ethylcarbodiimid-DCC'/1-hydroxybenzotriazol (HOBT), i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. N,N-dimethylformamid, hvorefter tilsætning af tetrahydrofuranammoniumopløsning giver forbindelsen med formel (X), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin f): Forbindelsen med formel (X), hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og R^3 betyder hensigtsmæssigt substitueret aralkyl som ovenfor defineret, omsættes med en fase, såsom natriumhydrid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. N,N-dimethylformamid, til fremstilling af forbindelsen med formel (XI), hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og R^3 betyder hensigtsmæssigt substitueret alkyl som ovenfor defineret.

Når R^3 er alkyl som ovenfor defineret, giver processen i trin f) meget lave udbytter.

Trin g): Forbindelsen med formel (X), hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og R^3 betyder alkyl som ovenfor defineret, omsættes med en base, f.eks. lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, ved lav temperatur (-78°C) til fremstilling af forbindelsen med formel (XI), hvor R^1 og R^2 har den ovenfor

anførte betydning, og R^3 har betyder alkyl som ovenfor defineret.

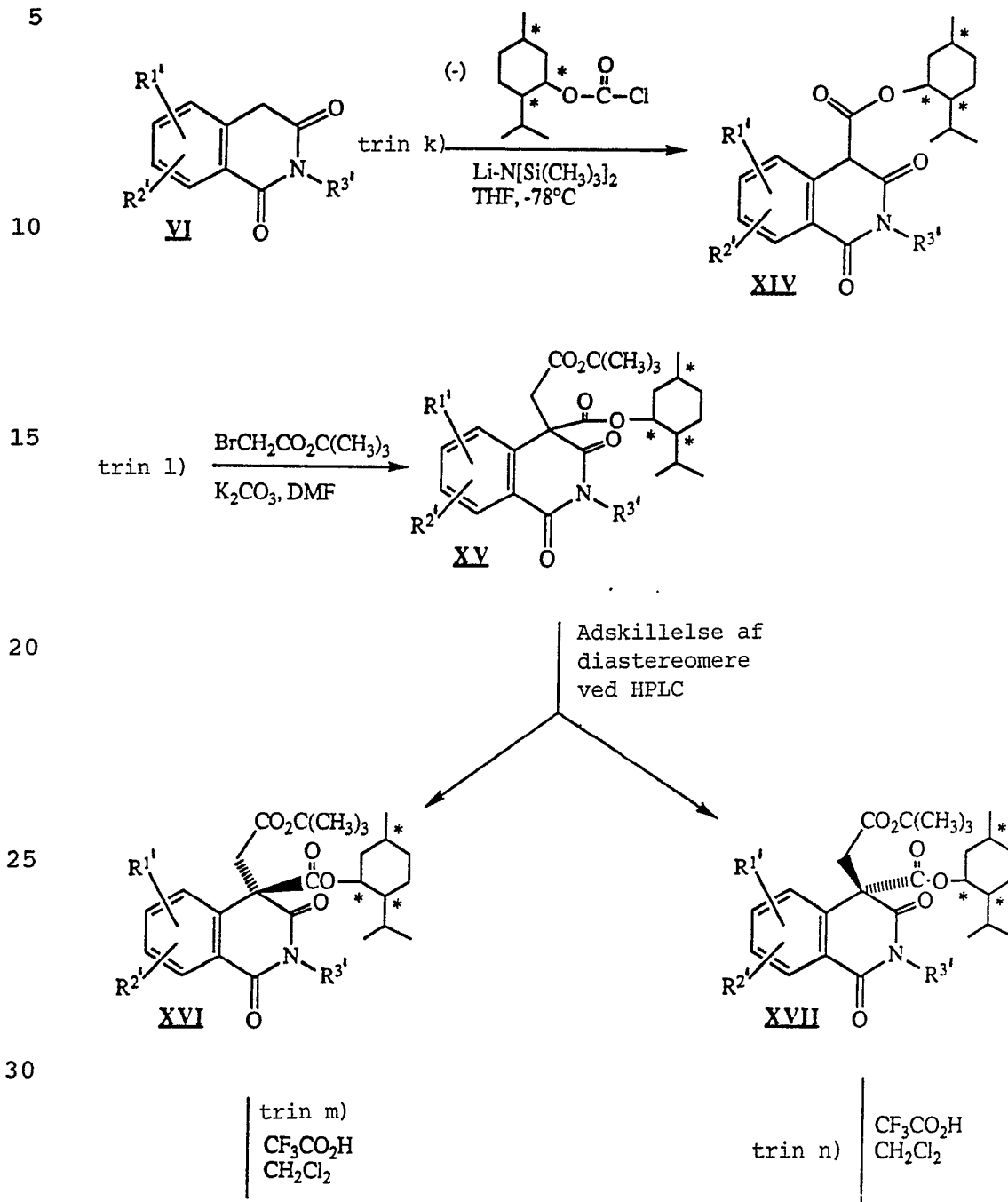
Trin h): Omsætning af enten 2-brombenzoesyre eller 2-chlorbenzoesyre med formel (XII), hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, med dimethylmalonat og NaH i nærværelse af en katalytisk mængde CuBr giver propandisyredimethylesteren med formel (XIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

De 2-brombenzoesyre eller 2-chlorbenzoesyre med formel (XII), som er nødvendige til fremgangsmåden, er kommercielt tilgængelige forbindelser eller kan fremstilles ved kendte metoder.

Trin i): Propandisyremethylesteren med formel (XIII) kan omsættes med thionylchlorid under tilbagesvalingsbetingelser til fremstilling af det tilsvarende syrechlorid, som ved behandling med en amin R^3-NH_2 i nærværelse af triethylamin i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, kan give forbindelsen med formel (VII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin j): Forbindelsen med formel (IX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, kan omsættes med thionylchlorid under tilbagesvalingsbetingelser til fremstilling af det tilsvarende syrechlorid, som ved behandling med en mættet tetrahydrofuranammoniumopløsning kan give forbindelsen med formel (X), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Enantiomere af spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetronerne ifølge opfindelsen fremstilles ved nedenstående reaktions-skema.



0

5

10

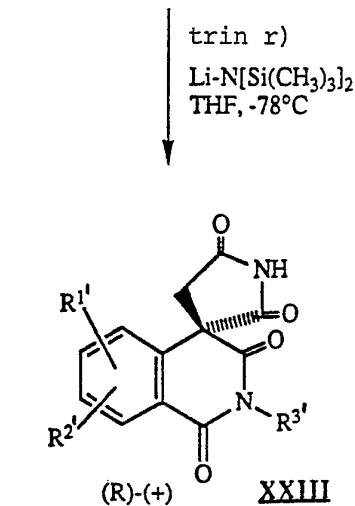
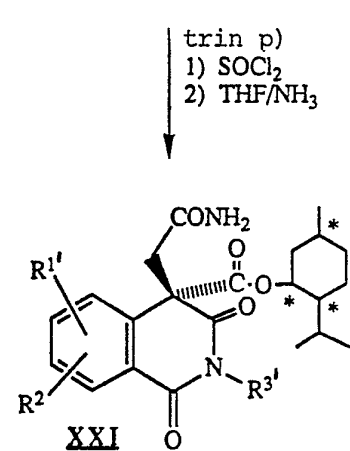
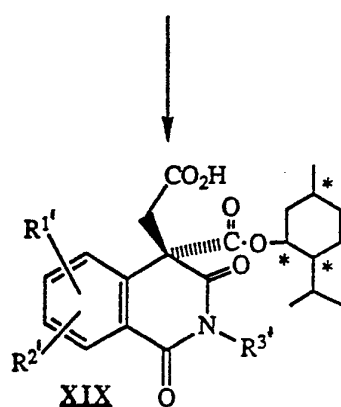
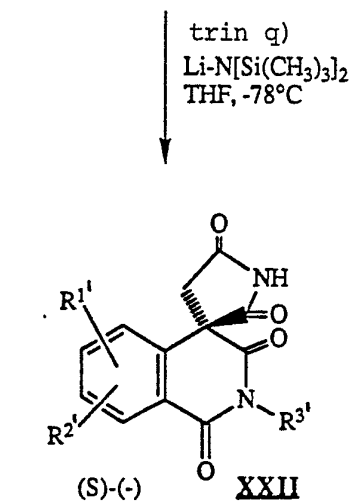
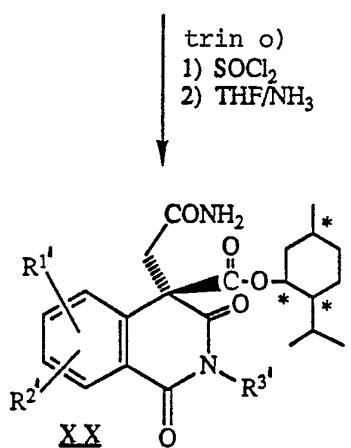
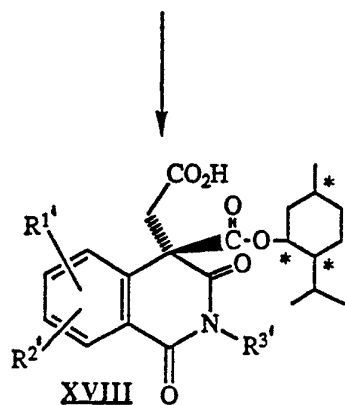
15

20

25

30

35



hvor R^1 og R^2 betyder hydrogen eller halogen, og R^3 betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller dihalogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer. Fremgangsmåden til fremstilling af de
5 forbindelser med formel (I), hvor R^1 og R^2 betyder chlor eller hydrogen, X betyder methylen, R^3 betyder alkyl (methyl, ethyl, propyl, butyl) eller aralkyl (3,4-dichlorbenzyl eller 4-brom-2-fluorbenzyl), omfatter:

Trin k): Forbindelsen med formel (VI), hvor R^1 , R^2 og R^3
10 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en base, f.eks. lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, hvorefter tilsætning af (-)-menthylchlorformiat giver forbindelsen med formel (XIV),
15 hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin l): Forbindelsen med formel (XIV), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en uorganisk base, såsom kaliumcarbonat, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks.
20 N,N-dimethylformamid, hvorefter tilsætning af tert-butylbromacetat giver forbindelsen med formel (XV), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning. Forbindelsen med formel (XV), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor betydning, repræsenterer en blanding af to diastereomere, som kan adskilles
25 ved HPLC til fremstilling af en diastereomer med formel (XVI) og en diastereomer med formel (XVII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin m): Forbindelsen med formel (XVI), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, hydrolyseres med en organisk syre, såsom trifluoreddikesyre, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. methylenchlorid, til fremstilling af forbindelsen med formel (XVIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

35 Trin n): Forbindelsen med formel (XVII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, hydrolyseres med en orga-

nisk syre, såsom trifluoreddikesyre, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. methylenchlorid, til fremstilling af forbindelsen med formel (XIX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin o): Forbindelsen med formel (XVIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med thionylchlorid til fremstilling af det tilsvarende syrechlorid, hvorefter tilsætningen til en tetrahydrofuranammoniumopløsning giver forbindelsen med formel (XX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin p): Forbindelsen med formel (XIX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med thionylchlorid til fremstilling af det tilsvarende syrechlorid, hvorefter tilsætningen til en tetrahydrofuranammoniumopløsning giver forbindelsen med formel (XXI), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin q): Forbindelsen med formel (XX), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en base, f.eks. lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, ved lav temperatur (-78°C) til fremstilling af forbindelsen med formel (XXII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Trin r): Forbindelsen med formel (XXI), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning, omsættes med en base, f.eks. lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har uheldig indflydelse på omsætningen, f.eks. tetrahydrofuran, ved lav temperatur (-78°C) til fremstilling af forbindelsen med formel (XXIII), hvor R^1 , R^2 og R^3 har den ovenfor anførte betydning.

Den absolutte konfiguration af forbindelsen af formel (XXII), hvor R^1 og R^2 betyder hydrogen, og R^3 betyder (4-brom-2-fluorphenyl)-methyl er blevet bestemt ved røntgenstråleanalyse af en enkeltkrystal. Det er blevet fastslået, at forbindelsen med formel (XXII) har den absolutte (S)-konfigu-

ration.

De efterfølgende eksempler illustrerer opfindelsen yderligere.

Eksempel 1

5 2-[(3,4-Dichlorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron.

Trin a) Fremstilling af 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,3-(2H,4H)-isoquinolindion.

Til en blanding af 20,0 g (123,45 mmol) homophthalsyreanhydrid i 300 ml DMF sættes 25,0 g (142,04 mmol) 3,4-dichlorbenzylamin, og blandingen omrøres ved 180°C i 5 timer. Efter afkøling til stuetemperatur hældes blandingen i H₂O, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet omkrystalliseres fra ethylacetat/diethylether/hexan (ved 0°C)

15 til opnåelse af 25,21 g (57,5%) af et brunligt faststof, smp. 129-130°C.

NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,22 (s, 2H, -CH₂CO-), 5,0 (s, 2H, -NCH₂-), 7,3 (dd, J=8,49 Hz, 1,98 Hz, 1H, Ar-H), 7,4 (d, J=8,54 Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (t, J=7,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,54

20 (d, J=8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (d, J=1,78 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (dt, J=8,37 Hz, 0,97 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (d, J=7,83 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1650(s), 1330(s), 970(m), 740(m).

MS (m/e): 319(M⁺), 256(M⁺-Cl, CO), 118(M⁺-CONH, -CH₂C₆H₃Cl₂).

25 Analyse:

Beregnet: C, 60,02%; H, 3,46%; N, 4,37%.

Fundet: C, 59,81%; H, 3,60%; N, 4,36%.

De efterfølgende forbindelser er opnået på praktisk taget samme måde som i eksempel 1, trin a).

30 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 4,24 (s, 2H, -CH₂CON-), 5,04 (s, 2H, -NCH₂-), 7,23 (t, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (d, J=7,65 Hz, 1H, Ar-H), 7,4-7,56 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (t, J=7,6 Hz, Ar-H), 8,06 (d, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H).

35 IR (KBr, cm⁻¹): 1675(s), 1350(m), 975(m).

MS (m/e): 347(M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 55,19%; H, 3,18%; N, 4,02%.

Fundet: C, 54,83%; H, 3,14%; N, 4,07%.

Smp. 128-129°C.

5 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,23 (s, 2H, -CH₂CON-), 5,0 (s, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 7,19 (t, J=8,20 Hz, 1H, Ar-H), 7,29 (dd, J=8,32 Hz, 1,71 Hz, 1H, Ar-H), 7,5-7,56 (m, 3H, Ar-H), 8,01 (d, J=8,31 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400(m), 1710(m), 1660(s), 1480(m), 740(m).MS (m/e): 381 (M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 50,23%; H, 2,63%; N, 3,66%.

15 Fundet: C, 50,11%; H, 2,60%; N, 3,63%.

Smp. 157-159°C.

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,21 (s, 2H, -CH₂CON-), 5,01 (s, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 7,2 (t, J=8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,29 (dd, J=8,35 Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, J=8,27 Hz, 1H, Ar-H), 7,51 (dd, J=9,9 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, J=8,3 Hz, 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,97 (d, J=2,3 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3420(m), 1715(s), 1680(s), 1645(s), 1480(m).25 MS (m/e): 381(M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 50,23%; H, 2,63%; N, 3,66%.

Fundet: C, 50,11%; H, 2,58%; N, 3,62%.

Smp. 152-154°C.

30 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,3(2H,3H)-isoquinolindion

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,24 (s, 2H, ArCH₂CO-), 5,01 (s, 2H, -NCH₂-), 7,19 (t, J=8,24 Hz, 1H, Ar-H), 7,3-7,35 (m, 3H, Ar-H), 7,51 (dd, J=9,87 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 8,09 (dd, J=8,4 Hz, 5,94 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1660(s), 1340(s), 760(m).

MS (m/e): 365(M⁺), 337(M⁺-CO).

Analyse:

Beregnet: C, 52,48%; H, 2,75%; N, 3,83%.

Fundet: C, 52,55%; H, 2,91%; N, 3,73%.

5 Smp. 146-147°C.

Trin b). Fremstilling af [(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

Til en kold (-78°C) opløsning af 11,2 g (35,0 mmol) 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,3(2H,4H)-isoquinolindion i
 10 100 ml vandfrit THF sættes 42,0 ml (42 mmol, 1,0 M i THF) lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid dråbevist i løbet af 10 minutter. Efter omrøring i 3 timer tilsættes 3,3 ml (42,0 mmol) methylcyanoformiat, og reaktionsblandingen får lov at varme op til stuetemperatur. I løbet af denne periode antager
 15 blandingen en mørk farve. Den omrøres i yderligere 30 minutter og kvæles med H₂O. Den mørke opløsning hældes i H₂O, syrnes med 2N HCl, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet omkrystalleres fra ethylacetat/hexan (ved -20°C) til opnåelse af 7,5 g (56,6%) af et gult fast-
 20 stof, smp. 164-166°C.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [3,67 (s), 3,99 (s), tautomere, 3H, -CO₂CH₃], [5,07 (q), J=15,4 Hz, 5,28 (s), tautomere, 2H, -NCH₂-], [7,27-8,43 (m), tautomere, 7H, Ar-H].

IR (KBr, cm⁻¹): 1680(s), 1610(s), 1490(s), 1355(s), 1015(s),
 25 790(m).

MS (m/e): 377(M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 57,16%; H, 3,46%; N, 3,70%.

Fundet: C, 57,03%; H, 3,39%; N, 3,68%.

30 De efterfølgende forbindelser fås på praktisk taget samme måde som i eksempel 1, trin b).

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [3,67 (s), 3,99 (s), tautomere, -
 35 CO₂Me, 3H], [5,06 (q), J=15,4 Hz, 5,29 (s), tautomere, NCH₂, 2H], 7,07-8,44 (m, tautomere, Ar-H, 7H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1675 (s), 1610 (s), 1490(s), 1350(m), 875(m).

MS (m/e): 405(M^+), 187[$\text{M}^+-(4\text{-brom-2-fluorphenyl})\text{-methyl}$].

Analyse:

Beregnet: C, 53,22%; H, 3,23%; N, 3,45%.

5 Fundet: C, 53,06%; H, 3,11%; N, 3,34%.

Smp. 149-150°C.

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

10 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3,66 (s), 3,98 (s), 3H, tautomere, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], [5,06 (q), 5,28 (s), 2H, tautomere, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$], 7,1-8,4 (6H, tautomere, Ar-H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 1670(s), 1600(s), 1480(s), 790(m).

MS (m/e): 439(M^+).

Analyse:

15 Beregnet: C, 49,06%; H, 2,74%; N, 3,18%.

Fundet: C, 48,96%; H, 2,80%; N, 3,18%.

Smp. 162-162°C.

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

20 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ [3,68 (s), 3,98 (s), tautomere, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], [5,0 (q), 5,26 (s), tautomere, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{-BrF}$], 7,0-8,4 (m, tautomere, 6H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430(m), 1670(s), 1600(s), 1480(m), 785(m).

MS (m/e): 439(M^+).

25 Analyse:

Beregnet: C, 49,06%; H, 2,74%; N, 3,18%.

Fundet: C, 49,07%; H, 2,79%; N, 3,08%.

Smp. 181-182°C.

30 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolin-carboxylsyremethylester.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ [3,23 (s), 3,44 (s), tautomere, 3H, $-\text{NCH}_3$], [3,71 (s), 4,03 (s), tautomere, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$], 7,3-8,4 (tautomere, Ar-H, 3H).

35 IR (KBr, cm^{-1}): 3440(m), 1680(s), 1600(s), 1440(m), 1320(s), 790(m).

MS (m/e): 267(M^+), 235(M^+-OMe).

Analyse:

Beregnet: C, 53,85%; H, 3,77%; N, 5,23%.

Fundet: C, 53,66%; H, 3,63%; N, 5,14%.

Smp. 166-167°C.

5 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolin-carboxylsyremethylester.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ [3,22 (s), 3,45 (s), tautomere, 3H, N-CH₃], [3,7 (s), 4,02 (s), tautomere, 3H, -CO₂CH₃], 7,5-8,4 (tautomere, Ar-H, 3H).

10 IR (KBr, cm⁻¹): 3440(m), 1770(s), 1600(s), 1330(s), 830(s), 795(m).

MS (m/e): 267(M⁺), 235(M⁺-OMe-H).

Analyse: Beregnet for

C₁₂H₁₀ClNO₄x1/3 H₂O: C, 52,65%; H, 3,90%; N, 5,12%.

15 Fundet: C, 52,64%; H, 3,68%; N, 5,18%.

Smp. 158-159°C.

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ [3,24 (s), 3,46 (s), tautomere, 3H -NCH₃], [3,7 (s), 4,03 (s), tautomere, 3H, -CO₂CH₃], 7,4-8,45 (tautomere, 4H, Ar-H).

20 IR (KBr, cm⁻¹): 3400 (brm), 1670(s), 1600(s), 1420(m), 780(m).

MS (m/e): 233(M⁺), 118(M⁺-CO₂Me, -CONCH₃).

25 Analyse:

Beregnet: C, 61,80%; H, 4,75%; N, 6,01%.

Fundet: C, 61,62%; H, 4,89%; N, 5,92%.

Smp. 130-131°C.

Trin c). Fremstilling af 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-
30 1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester

Til en suspension af 6,3 g (16,6 mmol) [(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester og 3,45 g (24,99 mmol) K₂CO₃ i 100
35 ml DMF sættes 4,03 ml (24,99 mmol) tert-butylbromacetat. Efter omrøring ved 70°C i 1 time hældes blandingen ud i

H₂O, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet renses ved lynchromatografi (hexan/ethylacetat 4:1) til opnåelse af 5,9 g (71,9%) af en gullig olie.

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,02 (s, 9H, CO₂-tert-butyl),
 5 3,56 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,62 (q, J=17,2 Hz, 2H, -CH₂CO₂-tert-butyl), 5,14 (s, 2H, -NCH₂-), 7,32 (dd, J=8,42 Hz, 2,04 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, J=2,03 Hz, 1H, Ar-H), 7,59-7,62 (m, 3H, Ar-H), 7,78 (dt, J=7,64 Hz, 1,39 Hz, 1H, Ar-H), 8,19 (dd, J=8,51 Hz, 1,66 Hz, 1H, Ar-H).
 10 IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1750(s), 1720(s), 1675(s), 1355(m), 1140(s), 740(m).
 MS (m/e): 491(M⁺), 304(M⁺-CONH, -CH₂C₆H₃Cl₂).

De efterfølgende forbindelser fås på praktisk taget samme måde som i eksempel 1, trin c).

- 15 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylester.

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,04 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 3,53 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,60 [dd, J=17,7 Hz, 2H, -CH₂CO₂C(CH₃)₃],
 20 5,14 (s, 2H, NCH₂-), 7,17 (t, J=8,25 Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, J=8,36 Hz, 1,75 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (m, 3H, Ar-H), 7,77 (dt, J=7,2 Hz, 1,27 Hz, 1H, Ar-H), 8,19 (dd, J=8,25 Hz, 1,54 Hz, 1H, Ar-H).
 IR (CHCl₃, cm⁻¹): 1720(s), 1675(s), 1360(s), 765(m).
 25 MS (m/e): 520(M+H)⁺, 464[M⁺-C(CH₃)₃].

1,2,3,4-Tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

- NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,01 (s, 9H, -CO₂-tert-butyl),
 3,31 (s, 3H, N-CH₃), 3,58 (m, 5H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂-tert-butyl),
 30 7,61 (m, 2H), 7,74 (dt, J=7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (dd, J=8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H).
 IR (KBr, cm⁻¹): 3420(m), 1750(s), 1730(s), 1670(s), 1465(m), 740(m).
 MS (m/e): 347 (M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 62,24%; H, 6,09%; N, 4,03%.

Fundet: C, 62,20%; H, 6,08%; N, 4,02%.

Smp. 89-90°C.

5 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,06 (s, 9H, -CO₂-tert-butyl), 3,3 (s, 3H, -NCH₃), 3,6 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,67 (q, J=17,5 Hz, 2H, -CH₂CO₂-tert-butyl), 7,68 (dd, J=9,0 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,77 (d, J=2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,21 (d, J=8,2 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440(m), 1740(s), 1720(s), 1680(s), 1360(s), 1060(s), 770(m).

MS (m/e): 381(M⁺).

15 Analyse:

Beregnet: C, 56,82%; H, 5,28%; N, 3,67%.

Fundet: C, 57,00%; H, 5,41%; N, 3,66%.

Smp. 135-136°C.

20 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,06 (s, 9H, CO₂-tert-butyl), 3,31 (s, 3H, -NCH₃), 3,59 (s, 5H, -CO₂CH₃, -CH₂CO₂-tert-butyl), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,84 (d, J=8,2 Hz, 2,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (d, J=2,2 Hz, 1H, Ar-H).

25 IR (KBr, cm⁻¹): 3440(m), 1760(s), 1740(m), 1725(m), 1680(s), 1440(m), 770(m).

MS (m/e): 381(M⁺), 308(M⁺-O-tert-butyl).

Analyse:

Beregnet: C, 56,62%; H, 5,28%; N, 3,67%.

30 Fundet: C, 56,44%; H, 5,23%; N, 3,72%.

Smp. 103-104°C.

2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikeester-1,1-dimethylethylester.

35 NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 1,04 (s, 9H, CO₂-tert-butyl), 1,14 (t, J=7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,58 (s, 2H, -CH₂CO-), 4,0 (q, J=7,0 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 7,59-7,61 (m, 2H, Ar-H),

7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (d, $J=7,9$ Hz, 1H, Ar-H).
 IR (KBr, cm^{-1}): 1730(s), 1670(s), 1465(m), 1160(s), 710(m).
 MS (m/e): 361(M^+), 305 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$), 288($\text{M}^+-\text{O}-\text{tert-butyl}$),
 246($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CO}_2-\text{tert-butyl}$).

5 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 1,05 [s, 9H, $-\text{CO}(\text{CH}_3)_3$], 3,28 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,59 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,58 (d, $J=17,03$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 3,67 (d, $J=17,03$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 7,81 (dd,
 10 $J=8,4$ Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,88 (d, $J=1,81$ Hz, 1H, Ar-H), 8,08 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1740(s), 1710(s), 1670(s), 755(m).

MS (m/e): 425(M^+), 370($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7$), 352($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$).

Analyse:

15 Beregnet: C, 50,72%; H, 4,73%; N, 3,29%.

Fundet: C, 50,47%; H, 4,68%; N, 3,12%.

Smp. 152-153°C.

Trin d). Fremstilling af 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolined-
 20 dikesyre.

En blanding af 5,8 g (11,78 mmol) 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester, 50 ml CH_2Cl_2 og 10 ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ omrøres ved stuetemperatur i 10
 25 timer. De flygtige forbindelser fjernes i vakuum, og remanensen omkrystalliseres fra acetone/ether/hexan (ved -20°C) til opnåelse af 4,0 g (89,5%) af et hvidt faststof, smp. 153-154°C.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,56 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,65 (q, $J=17,7$
 30 Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,12 (q, $J=15,4$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,27 (dd, $J=8,35$ Hz, 1,97 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (d, $J=1,92$ Hz, 1H, Ar-H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,76 (dt, $J=7,35$ Hz, 0,87 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (dd, $J=7,82$ Hz, 1,16 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3430(m), 3500-2500(br), 1755(s), 1710(s),
 35 1670(s), 1350(m), 1230(s), 745(m).

MS (m/e): 435(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 55,07%; H, 3,47%; N, 3,21%.

Fundet: C, 55,15%; H, 3,84%; N, 2,94%.

De efterfølgende forbindelser er fremstillet på praktisk taget samme måde som i eksempel 1, trin d).

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,54 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,64 (q, $J=17,67$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,12 (q, $J=15,34$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,14 (t, $J=8,22$ Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar-H), 7,5-7,6 (m, 3H, Ar-H), 7,76 (d, 7,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (d, $J=7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 12,35 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3280(m), 3500-2500(br), 1750(s), 1720(s), 1675(s), 1350(s), 875(m).

MS (m/e): 463(M^+), 445(M^+-H ,-OH).

Analyse: Beregnet for

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrFNO}_6 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 51,28%; H, 3,30%; N, 2,99%.

Fundet: C, 51,26%; H, 3,48%; N, 2,95%.

Smp. 139-140°C.

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,67 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,71 (q, $J=17,5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,14 (q, $J=17,2$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$), 7,15 (t, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, $J=8,2$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,55 (dd, $J=9,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (dd, $J=8,8$ Hz, 2,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, Ar-H), 12,8 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).
IR (KBr, cm^{-1}): 3500-2500(brs), 1730(s), 1710(s), 1665(s), 1420(m), 750(m).

30 Analyse:

Beregnet: C, 48,17%; H, 2,83%; N, 2,81%.

Fundet: C, 47,96%; H, 2,85%; N, 2,85%.

Smp. 86-88°C.

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,58 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3,68 (d,

J=17,5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,85 (d, J=17,5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,15 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,15 (t, J=8,3 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,35 (d, J=8,3 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,55 (d, J=9,6 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,68 (d, J=8,2 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,85 (s, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,2 (d, J=8,1 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

Ms (m/e): 497(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 48,17%; H, 2,83%; N, 2,81%.

Fundet: C, 47,85%; H, 2,85%; N, 2,86%.

10 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,56 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$), 3,6 (d, J=17,9 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,8 (d, J=17,9 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,1 (dd, J=15,5 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,12 (t, J=8,23 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,31 (dd, J=8,28 Hz, 1,68 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,45 (dt, J=8,56 Hz, 2,5 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,54 (dd, J=9,77 Hz, 1,89 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,64 (dd, J=9,61 Hz, 2,46 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,23 (dd, J=8,79 Hz, 5,81 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,67 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\underline{\text{H}}$).
IR (KBr, cm^{-1}): 3400-2700(br), 1745(s), 1710(s), 1670(s), 770(m).

MS (m/e): 481(M^+), 405($\text{M}^+-\text{CO}_2-\text{CH}_3\text{OH}$).

Analyse:

Beregnet: C, 49,81%; H, 2,93%; N, 2,90%.

Fundet: C, 49,94%; H, 3,03%; N, 2,84%.

25 Smp. 132-133,5°C.

1,2,3,4-Tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,28 (s, 3H, N- $\underline{\text{CH}}_3$), 3,57 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{CH}}_3$), 3,61 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 7,54 (m, 2H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,75 (dt, J=8,2 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,18 (d, J=7,8 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,3 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\underline{\text{H}}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 3500-2500(brs), 1755(s), 1730(s), 1710(s), 1660(s), 1455(m), 745(m).

MS (m/e): 291(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 57,73%; H, 4,50%; N, 4,81%.

Fundet: C, 57,55%; H, 4,68%; N, 4,75%.

Smp. 188-189°C.

5 7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,29 (s, 3H, -NCH₃), 3,59 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,63 (s, 2H, -CH₂CO₂H), 7,68 (d, J=9,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,81 (dd, J=8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,12 (d, J=1,8

10 Hz, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3430(m), 3500-2500(brm), 1755(s), 1720(s), 1675(s), 1440(m), 1240(s), 770(m).

MS (m/e): 325(M⁺).

Analyse:

15 Beregnet: C, 51,63%; H, 3,71%; N, 4,30%.

Fundet: C, 51,41%; H, 3,66%; N, 4,26%.

Smp. 162-162°C.

6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

20 NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,27 (s, 3H, -NCH₃), 3,59 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,64 (q, J=17,5 Hz, 2H, -CH₂CO₂H), 7,65 (dd, J=8,6 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (d, J=8,0 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440(m), 3500-2500(brm), 1750(s), 1710(s), 1675(s), 1430(m), 1240(s), 770(m).

25 MS (m/e): 325(M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 51,63%; H, 3,71%; N, 4,30%.

Fundet: C, 51,73%; H, 3,70%; N, 4,28%.

30 Smp. 195-196°C.

2-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J=7,04 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,55 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,94 (q, J=7,0 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 7,54-7,58 (m, 2H, Ar-H), 7,72 (dt, J=7,6 Hz, 1,48 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, J=7,91 Hz, 1,14 Hz, 1H, Ar-H), 12,6 (brs,

35

1H, -CO₂H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450(m), 3500-2500(brm), 1750(s), 1710(s), 1665(s), 1640(s), 1465(m), 745(m).

MS (m/e): 305(M⁺), 246(M⁺-CO₂Me).

5 Analyse:

Beregnet: C, 59,01%; H, 4,95%; N, 4,59%.

Fundet: C, 58,87%; H, 5,05%; N, 4,60%.

Smp. 145-146°C.

2-Propyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

10

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 0,87 (t, J=7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₂-CH₃), 1,54-1,62 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 3,56 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,62 (s, 2H, -CH₂CO₂H), 3,91 (t, J=7,0 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 7,5-7,62 (m, 2H, Ar-H), 7,81 (t, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (d, J=7,65 Hz, 1H, Ar-H).

15

IR (KBr, cm⁻¹): 3500-2500(brs), 1750(s), 1710(s), 1665(s), 1430(m), 750(m).

MS (m/e): 319(M⁺), 260(M⁺-CH₂CO₂H).

Analyse:

20 Beregnet: C, 60,18%; H, 5,37%; N, 4,39%.

Fundet: C, 59,96%; H, 5,28%; N, 4,34%.

Smp. 119-120°C.

2-Butyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

25 NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 0,89 (t, J=7,6 Hz, 3H, -NCH₂CH₂-CH₂CH₃), 1,21-1,38 (m, 2H, -N₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1,4-1,6 (m, 1H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3,56 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,62 (s, 2H, -CH₂CO₂H), 3,94 (t, J=7,0 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 7,61 (m, 2H, Ar-H), 7,74 (dt, J=8,0 Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,18 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H).

30

IR(KBr, cm⁻¹): 3500-2500(brs), 1750(s), 1710(s), 1640(s), 1420(m), 745(m).

MS(m/e): 333(M⁺), 274(M⁺-CH₂CO₂H).

Analyse:

35 Beregnet: C, 61,25%; H, 5,75%; N, 4,20%.

Fundet: C, 61,09%; H, 5,67%; N, 4,23%.

Smp. 133-134°C.

6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre.

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,26 (s, 3H, N-CH₃), 3,53 (d, J=17,2 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 3,58 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,74 (d, J=17,2 Hz, 1H, -CH₂CO₂H), 7,77 dd, J=8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (d, J=2,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,0 (d, J=8,2 Hz, 1H, Ar-H), 12,64 (s, 1H, -CO₂H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450-2600(br), 1735(s), 1700(s), 1660(s).

10 MS (m/e): 369(M⁺), 324(M⁺-CO₂H).

Analyse:

Beregnet: C, 45,43%; H, 3,27%; N, 3,78%.

Fundet: C, 45,04%; H, 3,16%; N, 3,62%.

Smp. 194-195°C.

15 Trin e). Fremstilling af 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

Til en opløsning af 3,6 g (8,26 mmol) 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(methoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre i 50 ml DMF sættes 2,06 g (10,74 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid og 1,67 g (12,38 mmol) 1-hydroxybenzotriazolhydrat, og blandingen omrøres i 2 timer. En frisk fremstillet tetrahydrofuranammoniumopløsning tilsættes dråbevist under 25 kontinuert overvågning af reaktionen ved hjælp af tyndtlagschromatografi (TLC). Efter at reaktionen er afsluttet, hældes blandingen i H₂O, syrnes med 2N HCl, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet omkrystalliseres fra ether/hexan (ved 0°C) til opnåelse af 3,4 g (94,7%) af et 30 hvidt faststof, smp. 193-194°C.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,55 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,56 (q, J=16,54 Hz, 2H, -CH₂CONH₂), 5,1 (q, J=15,37 Hz, 2H, -NCH₂-), 6,87 (s, 1H, -CONH₂), 7,33 (dd, J=8,37 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, J=7,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, -CONH₂), 35 7,57-7,60 (m, 3H, Ar-H), 7,77 (dt, J=7,65 Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (dd, J=7,6 Hz, 1,74 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450(s), 3340(m), 1750(s), 1720(s), 1670(s), 1360(s), 740(m).

MS (m/e): 435(M+H)⁺, 377(M⁺-CH₂CONH₂).

Analyse:

5 Beregnet: C, 55,19%; H, 2,71%; N, 6,44%.

Fundet: C, 55,17%; H, 3,69%; N, 6,62%.

De efterfølgende forbindelser fås på praktisk samme måde som i eksempel 1, trin e).

10 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,53 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,51 (q, J=16,6 Hz, 2H, -CH₂CONH₂), 5,1 (q, J=15,4 Hz, 2H, -NCH₂-), 6,88 (s, 1H, -CONH₂), 7,23 (t, J=8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (dd, J=8,3 Hz, 1,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, J=7,98 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (s, 1H, -CONH₂), 7,54-7,60 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, J=7,76 Hz, 1,39 Hz, 1H, Ar-H), 8,1 (dd, J=7,87 Hz, 1,22 Hz, 1H, Ar-H).

15 IR (KBr, cm^{-1}): 3450(s), 1730(s), 1720(s), 1670(s), 1350(s), 20 875(m).

MS (m/e): 463(M+H)⁺, 446(M⁺-OH)

Analyse:

Beregnet: C, 52,08%; H, 3,06%; N, 6,07%.

Fundet: C, 51,91%; H, 3,36%; N, 6,09%.

25 Smp. 180-181°C.

4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,56 (s, 5H, -CO₂CH₃, CH₂CONH₂), 30 5,12 (q, J=17,2 Hz, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 6,95 (s, 1H, -CONH₂), 7,2-7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,5-7,6 (m, 2H, Ar-H), 7,84 (dd, J=8,6 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 8,1 (d, J=2,2 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450(m), 3370(m), 1755(m), 1720(m), 1675(s), 1430(m), 765(m).

35 MS(m/e): 497(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 48,27%; H, 3,04%; N, 5,63%.

Fundet: C, 48,27%; H, 3,12%; N, 5,46%.

Smp. 94-96°C.

5 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,62 (m, 5H, -CO₂CH₃, -CH₂CONH₂), 5,11 (q, J=17,6 Hz, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 6,95 (brs, 1H, -CONH₂), 7,20-7,35 (m, 2H, Ar-H), 7,5-7,7 (m, 4H, Ar-H, -CONH₂), 8,12 (d, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H).

IR(KBr, cm⁻¹): 3450(m), 1725(m), 1675(s), 1490(m).MS (m/e): 497(M+H)⁺.

Analyse:

15 Beregnet: C, 48,26%; H, 3,04%; N, 5,63%.

Fundet: C, 48,53%; H, 3,22%; N, 5,53%.

4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

20 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,49 (d, J=16,65 Hz, 1H, -CH₂-CONH₂), 3,56 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,59 (d, J=16,65 Hz, 1H, -CH₂CONH₂), 5,08 (dd, J=15,48 Hz, 2H, -NCH₂-), 6,94 (s, 1H, -CONH₂), 7,21 (t, J=8,22 Hz, 1H, Ar-H), 7,30 (dd, J=8,27 Hz, 1,64 Hz, 1H, Ar-H), 7,38-7,46 (m, 2H, Ar-H), 7,51 (s, 1H, -CONH₂), 7,54 (dd, J=9,81 Hz, 1,83 Hz, 1H, Ar-H), 8,20 (dd, J=8,74 Hz, 5,84 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440(s), 3350(s), 1740(s), 1710(s), 1670(s), 1660(s), 765(m).MS (m/e): 480(M⁺), 463(M⁺-NH₃).

30 Analyse:

Beregnet: C, 49,91%; H, 3,14%; N, 5,82%.

Fundet: C, 49,56%; H, 3,09%; N, 5,73%.

Smp. 203-204,5°C.

35 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylesterNMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,27 (s, 3H, -NCH₃), 3,49 (s, 2H,

$-\underline{\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}}$, 3,56 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3}$), 6,78 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,4-7,6 (m, 3H, Ar- $\underline{\text{H}}$, $-\text{CONH}_2$), 7,69 (dt, $J=7,6$ Hz, 2 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 3320(m), 1760(s), 1660(s), 1420(m),

5 755(m).

MS(m/e): 290(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 57,93%; H, 4,86%; N, 9,65%.

Fundet: C, 57,73%; H, 4,95%; N, 9,56%.

10 Smp. 230-231°C.

4-(2-Amino-2-oxoethyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

NMR(DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,27 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,48 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CONH}_2}$), 3,58 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3}$), 6,85 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$),

15 7,45 (d, $J=8,6$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,49 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,80 (dd, $J=8,2$ Hz, 2,2 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,08 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 1760(s), 1715(m), 1665(s), 1440(m), 770(m).

20 MS (m/e): 324(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 51,78%; H, 4,03%; N, 8,63%.

Fundet: C, 51,82%; H, 3,98%; N, 8,54%.

Smp. 215-216°C.

25 4-(2-Amino-2-oxoethyl-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 3,26 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$), 3,51 (q, $J=17,5$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CONH}_2}$), 3,59 (s, 3H, $-\text{CO}_2\underline{\text{CH}_3}$), 6,85 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,5 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,53 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,62 (dd, $J=8,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3420(s), 1760(s), 1710(m), 1660(s), 1235(m), 770(m).

MS (m/e): 324(M^+).

Analyse:

Beregnet: C, 51,78%; H, 4,03%; N, 8,63%.

Fundet: C, 51,67%; H, 3,95%; N, 8,42%.

Smp. 221-222°C.

5 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-ethyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J=6,94 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,46 (q, J=16,57 Hz, 2H, -CH₂CONH₂), 3,54 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,94 (q, J=6,73 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 6,76 (brs, 1H, -CONH₂), 10 7,38 (d, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (brs, 1H, -CONH₂), 7,63 (t, J=7,56 Hz, 1H, Ar-H), 7,7 (dt, J=7,86 Hz, 1,28 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (d, J=7,82 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450(s), 1750(s), 1710(s), 1680(s), 1650(s), 1420(m), 780(m).

15 MS (m/e): 304(M⁺), 246(M⁺-CH₂CONH₂), 245(M⁺-CO₂CH₃).

Analyse:

Beregnet: C, 59,21%; H, 5,30%; N, 9,21%.

Fundet: C, 59,17%; H, 5,46%; N, 9,23%.

Smp. 190-191°C.

20 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-propyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 0,87 (t, J=7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₂-CH₃), 1,51-1,62 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 3,49 (s, 2H, -CH₂CONH₂), 3,55 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3,89 (t, J=7,0 Hz, 2H, -NCH₂-CH₂CH₃), 6,78 (s, 1H, -CONH₂), 7,43 (d, J=7,2 Hz, 1H, Ar-H), 25 7,46 (s, 1H, -CONH₂), 7,58 (dd, J=7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,7 (dt, J=7,6 Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J=8,2 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H),

IR (KBr, cm⁻¹): 3420(s), 3200(s), 1765(s), 1710(s), 1670(s), 30 1430(m), 750(m).

MS (m/e): 318(M⁺), 260(M⁺-CH₂CONH₂), 259(M⁺-CO₂CH₃).

Analyse:

Beregnet: C, 60,37%; H, 5,70%; N, 8,80%.

Fundet: C, 60,24%; H, 5,60%; N, 8,72%.

35 Smp. 181-182°C.

4-(2-Amino-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-butyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,89 (t, $J=7,6$ Hz, 3H, $-NCH_2CH_2-CH_2CH_3$), 1,2-1,4 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1,4-1,62 (m, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 3,49 (s, 2H, $-CH_2CONH_2$), 3,55 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 3,92 (t, $J=7,6$ Hz, 2H, $-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 6,79 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,43 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (s, 1H, $-CONH_2$), 7,58 (dt, $J=7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, $J=8,0$ Hz, 1,0 Hz, 1H, Ar-H).

10 IR (KBr, cm^{-1}): 3400(s), 3200(s), 1750(s), 1710(s), 1660(s), 1410(m), 750(m).

MS (m/e): 332(M^+), 274($M^+-CH_2CONH_2$), 273($M^+-CO_2CH_3$).

Analyse:

Beregnet: C, 61,44%; H, 6,07%; N, 8,43%.

15 Fundet: C, 61,23%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Smp. 142-143°C.

4-(2-Amino-2-oxoethyl-6-brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,24 (s, 3H, N- CH_3), 3,44 (dd, $J=6,54$ Hz, 2H, $-CH_2CONH_2$), 3,58 (s, 3H, $-CO_2CH_3$), 6,84 (s, 1H, $-CONH-$), 7,48 (s, 1H, $-CONH-$), 7,64 (d, $J=1,76$ Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (dd, $J=8,4$ Hz, 1,83 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (d, $J=8,42$ Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(s), 1740(s), 1715(s), 1665(s).

25 Analyse:

Beregnet: C, 45,54%; H, 3,55%; N, 7,59%.

Fundet: C, 45,26%; H, 3,34%; N, 7,46%.

Smp. 212-213°C.

Trin f). Fremstilling af 2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron.

30 Til en opløsning af 2,5 g (5,75 mmol) 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(3,4-dichlorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester i 20 ml DMF sættes 172,4 mg (5,75 mmol) NaH (80%'s dispersion i olie) portionsvis i løbet af 10 minutter. Efter omrøring i 30 minutter hældes blandingen i H_2O , syrnes med 2N HCl, ekstra-

heres med ethylacetat og tørres over MgSO_4 . Råproduktet renses ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H_3PO_4 i methanol) til opnåelse af 1,82 g (78,8%) af et hvidt faststof, smp. 118-120°C.

- 5 NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,5 (q, $J=18,34$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CONH-}$), 5,06 (q, $J=15,26$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,27 (dd, $J=8,33$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,52 (d, $J=1,93$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,57 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,61 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,68 (d, $J=7,72$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,79 (dt, $J=7,76$ Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,17
10 (dd, $J=7,8$ Hz, 0,9 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,02 (s, 1H, $-\text{CONHCO-}$).
IR (KBr, cm^{-1}): 3250(s), 1730(s), 1670(s), 1340(s), 970(m), 760(m).

MS (m/e): 403($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Analyse: Beregnet for

- 15 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4 \times 1/3 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,74%; H, 3,09%; N, 6,84%.
Fundet: C, 55,94%; H, 3,04%; N, 6,61%.

De efterfølgende forbindelser fås på praktisk taget samme måde som i eksempel 1, trin f).

- 20 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),-3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

- NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,47 (q, $J=18,24$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CONH-}$), 5,06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,14 (t, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,33 (dd, $J=8,28$ Hz, 1,71 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,55 (dd, $J=9,9$ Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,62 (t, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,68
25 (d, $J=7,78$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,78 (dt, $J=8,85$ Hz, 1,12 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,15 (dd, $J=7,86$ Hz, 1,3 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,01 (s, 1H, $-\text{CONHCO-}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450(m), 3250(m), 1730(s), 1680(s), 1490(m), 1345(m), 1180(m), 875(m).

- 30 MS (m/e): 430(M^+), 387(M^+-COHN), 200($\text{M}^+-\text{CONH}, -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{BrF}$).

Analyse:

Beregnet: C, 52,92%; H, 2,80%; N, 6,50%.

Fundet: C, 52,61%; H, 2,70%; N, 6,46%.

Smp. 112-114°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor]-spiro-[isoquino-
lin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,41 (q, J=18,29 Hz, 2H, -CH₂-CONH-), 5,05 (s, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 7,15 (t, J=8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J=8,3 Hz, 1,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (dd, J=9,78 Hz, 1,94 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,85 (dd, J=8,55 Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar-H), 8,11 (d, J=2,3 Hz, 1H, Ar-H), 12,04 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450(m), 3620(s), 1720(s), 1670(s), 1430(m), 775(m).

MS (m/e): 465(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 49,01%; H, 2,38%; N, 6,02%.

Fundet: C, 48,88%; H, 2,37%; N, 5,92%.

Smp. 187-188°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor]-spiro-[isoquino-
lin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,46 (q, J=18,3 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂C₆H₃BrF), 7,14 (t, J=8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,57 (dd, J=8,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (dd, J=8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,98 (s, 1H, Ar-H), 8,18 (d, J=8,4 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3310(s), 1745(s), 1715(m), 1675(s), 1430(m), 780(m).

MS (m/e): 465(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 49,01%; H, 2,38%; N, 6,02%.

Fundet: C, 48,93%; H, 2,37%; N, 5,97%.

Smp. 196-197°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-5-fluor]-spiro-[isoquino-
lin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,20 (dd, J=18,56 Hz, 1,97 Hz, 1H, -CH₂CONH-), 3,33 (dd, J=18,56 Hz, 2,74 Hz, 1H, -CH₂CONH-), 5,05 (dd, J=15,3 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,16 (t, J=8,27 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, J=8,32 Hz, 1,72 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J=9,85 Hz, 1,88 Hz, 1H, Ar-H), 7,67-7,75 (m, 2H,

Ar-H), 8,03 (m, 1H, Ar-H), 12,2 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm^{-1}): 3325(s), 1730(s), 1700(s), 1670(s), 760(m).

MS (m/e): 448(M^+).

Analyse:

5 Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

Fundet: C, 50,61%; H, 2,46%; N, 6,28%.

Smp. 202,5-203,5°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

10 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,44 (s, 2H, - $\text{CH}_2\text{CONH-}$), 5,05 (s, 2H, - NCH_2-), 7,14 (t, $J=8,42$ Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, $J=7,58$ Hz, 1,26 Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (dt, $J=8,64$ Hz, 2,1 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, 9,89 Hz, 1,89 Hz, 1H, Ar-H), 7,75 (dd, 9,69 Hz, 2,32 Hz, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, $J=8,84$ Hz, 5,89 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400(m), 3260(s), 1735(s), 1680(s).

MS (m/e): 448(M^+), 405(M^+-CONH).

Analyse:

Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

20 Fundet: C, 50,73%; H, 2,52%; N, 6,16%.

Smp. 231-232°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

25 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,42 (dd, $J=18,3$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{CONH-}$), 5,06 (s, 2H, NCH_2-), 7,15 (t, $J=8,21$ Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, $J=8,21$ Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, $J=9,9$ Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,67 (dt, $J=8,42$ Hz, 2,74 Hz, 1H, Ar-H), 7,81 (dd, $J=8,64$ Hz, 4,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,89 (dd, $J=8,84$ Hz, 2,73 Hz, 1H, Ar-H), 12,01 (s, 1H, -CONHCO-).

30 IR (KBr, cm^{-1}): 3400(m), 3270(s), 1725(s), 1680(s).

MS (m/e): 449($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analyse:

Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

Fundet: C, 50,52%; H, 2,53%; N, 6,06%.

35 Smp. 189-190°C.

[2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-8-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,5 (dd, J=18,32 Hz, 2H, -CH₂-CONH-), 5,03 (dd, J=15,34 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,17 (t, J=8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J=8,21 Hz, 1,47 Hz, 1H, Ar-H), 7,43 (d, J=8,42 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (d, J=8,42 Hz, 1H, Ar-H), 7,52-7,56 (m, 2H, Ar-H), 7,79 (m, 1H, Ar-H), 12,04 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3460(m), 3380(s), 1740(s), 1690(s).

10 MS (m/e): 449(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

Fundet: C, 50,44%; H, 2,81%; N, 5,87%.

15 [2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,31 (dd, J=18,43 Hz, 2H, -CH₂-CONH-), 3,85 (s, 3H, -OCH₃), 5,06 (s, 2H, -NCH₂-), 7,13 (t, J=8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,31-7,36 (m, 2H, Ar-H), 7,52 (dd, J=9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,6-7,61 (m, 2H, Ar-H), 11,95 (s, 1H, -CONHCO-).

20 IR (KBr, cm⁻¹): 3250(s), 1735(s), 1680(s).

MS(m/e): 461(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 52,08%; H, 3,06%; N, 6,07%.

25 Fundet: C, 51,91%; H, 3,23%; N, 5,86%.

Smp. 160-161°C.

[6-Brom-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,38 (dd, J=18,11 Hz, 2H, -CH₂-CONH-), 3,96 (s, 3H, -OCH₃), 5,05 (s, 2H, -NCH₂-), 7,12 (t, J=8,24 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J=8,08 Hz, 1,65 Hz, 1H, Ar-H), 7,52 (dd, J=9,8 Hz, 1,95 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 8,09 (s, 1H, Ar-H), 11,93 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400(m), 3360(s), 1730(s), 1680(s).

35 MS (m/e): 538(M+H)⁺, 495(M⁺+H-CONH), 467(M⁺+H-CONHCO).

Analyse:

Beregnet: C, 44,56%; H, 2,24%; N, 5,20%.

Fundet: C, 44,26%; H, 2,82%; N, 4,97%.

Smp. 134-136°C.

5 2-Methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,24 (s, 3H, -N-CH₃), 3,43 (q, J=18,38 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,74 (dt, J=7,64 Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J=7,72 Hz, 0,94 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (2, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3340(s), 1720(s), 1660(s), 1310(s), 765(m).

MS (m/e): 258(M⁺).

Analyse:

Beregnet: C, 60,47%; H, 3,90%; N, 10,85%.

15 Fundet: C, 60,27%; H, 4,03%; N, 10,82%.

Smp. 224-225°C.

2-Ethyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,09 (t, J=7,0 Hz, 3H, -NCH₂CH₃), 3,45 (q, J=18,35 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 4,9 (q, J=6,9 Hz, 2H, -NCH₂CH₃), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, J=7,45 Hz, 1,46 Hz, 1H, Ar-H), 8,16 (dd, J=7,88 Hz, 1,19 Hz, 1H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO-).

25 IR (KBr, cm⁻¹): 3300(s), 1730(s), 1710(s), 1670(s), 1465(m), 760(m).

MS (m/e): 273(M+H)⁺.

Analyse:

Beregnet: C, 61,76%; H, 4,44%; N, 10,29%.

Fundet: C, 61,45%; H, 4,44%; N, 10,22%.

30 Smp. 183-185°C.

2-Propyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3',5'-(2H)-tetron

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3H, -NCH₂CH₂-CH₃), 1,51-1,61 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 3,35 (q, J=18,3 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,85 (t, J=7,2 Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₃), 7,58-7,65 (m, 2H, Ar-H), 7,73 (dt, J=7,64 Hz, 0,97 Hz, 1H, Ar-

H), 8,16 (d, $J=7,84$ Hz, 1H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO).
 IR (KBr, cm^{-1}): 3320(s), 1730(s), 1710(s), 1460(m), 755(m).
 MS (m/e): 287($\text{M}+\text{H}$)⁺, 257($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 243($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Analyse:

5 Beregnet: C, 62,63%; H, 4,93%; N, 9,78%.

Fundet: C, 62,79%; H, 5,06%; N, 9,77%.

Smp. 190-192°C.

2-Butyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron

10 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,87 (t, $J=7,27$ Hz, 3H, -NCH₂CH₂-CH₂CH₃), 1,21-1,31 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,42-1,52 (m, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 3,44 (q, $J=18,26$ Hz, 2H, -CH₂CONH-), 3,87 (t, $J=7,3$ Hz, 2H, -NCH₂CH₂CH₂CH₃), 7,58-7,64 (m, 2H, Ar-H), 7,75 (dt, $J=7,86$ Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, $J=7,82$ Hz, 1,27 Hz, 1H, Ar-H), 11,97 (s, 1H, -CONHCO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3250(s), 1730(s), 1670(s), 1465(m), 760(m).

MS (m/e): 301($\text{M}+\text{H}$)⁺, 271($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 257($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Analyse:

Beregnet: C, 63,99%; H, 5,37%; N, 9,33%.

20 Fundet: C, 63,87%; H, 5,31%; N, 9,25%.

Smp. 143-144°C.

Eksempel 2

2-Methyl-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

Vandfri monomethylamin ledes gennem et opløsning af
 25 10,0 g (61,73 mmol) homophthalsyre i 200 ml vandfrit THF i 10 minutter. Den dannede suspension omrøres i 1 time, og de flygtige forbindelser fjernes i vakuum. Remanensen optages i 200 ml DMF, og suspensionen omrøres ved 180°C i 10 timer. Efter afkøling hældes den brunlige opløsning i H₂O, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet omkry-

30 stalliseres fra acetone/ether/hexan (ved 0°C) til opnåelse af 7,9 g (73,1%) af et gult faststof, smp. 120-121°C.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,18 (s, 3H, -NCH₃), 4,12 (s, 2H, -CH₃CONCH₃), 7,36 (d, $J=7,67$ Hz, 1H, Ar-H), 7,47 (t, $J=7,37$ Hz, 1H, Ar-H), 7,64 (t, $J=7,45$ Hz, 1H, Ar-H), 8,02 (d, $J=7,87$ Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 1720(s), 1665(s), 1460(m), 735(m).

MS (m/e): 175(M^+), 118($\text{M}^+ - \text{CONCH}_3$).

Analyse:

Beregnet: C, 68,56%; H, 5,18%; N, 8,00%.

5 Fundet: C, 68,57%; H, 5,40%; N, 8,01%.

Nedenstående forbindelse fås på praktisk taget samme måde som i eksempel 2.

2-Methyl-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

NMR (DMSO-d_6 , 200 MHz): δ 1,1 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$),
 10 3,89 (q, $J=6,8$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$), 4,11 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}$),
 7,34-7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,63 (dt, $J=7,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,05 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3420(m), 1710(s), 1650(s), 1450(s), 740(m).

MS (m/e): 189(M^+), 174($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 146($\text{M}^+ - \text{CH}_3, -\text{CO}$), 118($\text{M}^+ -$
 15 $\text{CONCH}_2\text{CH}_3$), 90($\text{M}^+ - \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CO}$).

Analyse:

Beregnet: C, 69,83%; H, 5,86%; N, 7,40%.

Fundet: C, 69,64%; H, 5,73%; N, 7,36%.

Smp. 103-104°C.

20 Eksempel 3

2-Methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron

Til en kold (-78°C) opløsning af 2,5 g (8,62 mmol) 4-(2-amino-2-oxoethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester i 80 ml vandfrit THF sættes
 25 17,24 ml (17,24 mmol, 1,0M i THF) lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid i løbet af 10 minutter. Efter omrøring ved -78°C i 10 timer hældes blandingen i H_2O , syrnes med 2N HCl, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO_4 . Råproduktet
 30 renses ved lynchromatografi (hexan/ethylacetat 1/1) til opnåelse af 1,25 g (56,8%) af et hvidt faststof, smp. 224-225°C.

NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 3,23 (s, 3H, $-\text{N-CH}_3$), 3,43 (q, $J=18,3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CONHCO-}$), 7,60-7,62 (m, 2H, Ar-H), 7,74
 35 (dt, $J=7,6$ Hz, 1,22 Hz, 1H, Ar-H), 8,14 (dd, $J=7,72$ Hz, 0,95 Hz, 1H, Ar-H), 12,0 (s, 1H, $-\text{CONHCO-}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3340(s), 1725(s), 1660(s), 1310(s), 765(m).

MS (m/e): 259(M+H)⁺.

Analyse: Beregnet for

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4 \times 1/4 \text{ H}_2\text{O}$: C, 59,42%; H, 3,91%; N, 10,66%.

5 Fundet: C, 59,44%; H, 3,97%; N, 10,54%.

De efterfølgende forbindelser fås på praktisk taget samme måde som i eksempel 3.

7-Chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

10 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,23 (s, 3H, -NCH₃), 3,4 (q, J=18,26 Hz, 2H, -CH₂CONH-), 7,7 (d, J=8,45 Hz, 1H, Ar-H), 7,82 (dd, J=8,51 Hz, 2,38 Hz, 1H, Ar-H), 8,09 (d, J=2,31 Hz, 1H, Ar-H), 12,02 (brs, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm^{-1}): 3440(m), 1720(s), 1660(s), 1310(m), 1180(m),
15 690(m).

MS (m/e): 293(M+H)⁺.

Analyse: Beregnet for

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{ClO}_4 \times 1/3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 52,56%; H, 3,13%; N, 9,38%.

Fundet: C, 52,72%; H, 3,14%; N, 9,33%.

20 Smp. 234-236°C.

6-Chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,22 (s, 3H, -NCH₃), 3,38 (s, 2H, CH₂CONH-), 7,66 (dd, J=8,55 Hz, 2,02 Hz, 1H, Ar-H), 7,92
25 (d, J=1,97 Hz, 1H, Ar-H), 8,13 (d, J=8,52 Hz, 1H, Ar-H), 11,99 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm^{-1}): 3350(m), 1750(s), 1730(m), 1660(s), 1310(s), 690(m).

MS (m/e): 293(M+H)⁺.

30 Analyse:

Beregnet: C, 53,35%; H, 3,10%; N, 9,57%.

Fundet: C, 53,43%; H, 3,09%; N, 9,38%.

Smp. 213-214°C.

6-Brom-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

35 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,22 (s, 3H, -NCH₃), 3,37 (s, 2H,

-CH₂CONH-), 7,80 (dd, J=8,42 Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar-H), 8,05 (m, 2H, Ar-H), 11,98 (s, 1H, -CONHCO-).

IR (KBr, cm⁻¹): 3260 (s), 1720 (s), 1660 (s).

MS (m/e): 337(M+H)⁺.

5 **Analyse:**

Beregnet: C, 46,31%; H, 2,69%; N, 8,31%.

Fundet: C, 46,04%; H, 2,66%; N, 8,01%.

Smp. 245-247°C.

Eksempel 4

10 6-Chlor-2-methyl-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

I en trykbeholder af glas fyldes 20,0 g (82,47 mmol) 5-chlor-2-(methoxycarbonyl)-benzeneddikesyremethylester og 150 ml methanol. Vandfri monomethylamin ledes igennem blandingen i 30 minutter. Beholderen anbringes i et oliebad og opvarmes til 75°C i 24 timer. Efter afkøling til stuetemperatur hældes blandingen i H₂O, syrnes med 2N HCl, ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Råproduktet renses ved lynchromatografi (hexan/ethylacetat 2/1) til opnåelse af 11,1 g (64,2%) af et gult faststof, smp. 167-180°C.

20 NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,18 (s, 3H, -NCH₃), 4,12 (s, 2H, -CH₂CO-), 7,52 (m, 2H, Ar-H), 8,04 (d, J=8,8 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3440(m), 1665(s), 1300(s), 770(m).

MS (m/e): 209(M⁺), 152(M⁺-CONCH₃), 124[M⁺-CON(CH₃)CO-].

Analyse:

25 Beregnet: C, 57,30%; H, 3,85%; N, 6,68%.

Fundet: C, 57,10%; H, 3,79%; N, 6,69%.

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 4.

7-Chlor-2-methyl-1,3(2H,4H)-isoquinolindion

30 NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ 3,19 (s, 3H, -NCH₃), 4,11 (s, 2H, -CH₂CO-), 7,41 (d, J=8,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,73 (dd, J=8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,96 (d, J=1,8 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3420(m), 1710(m), 1635(s), 1295(m), 770(m).

MS(m/e): 209(M⁺), 152(M⁺-CONCH₃), 124[M⁺-CON(CH₃)CO-].

Analyse:

Beregnet: C, 57,30%; H, 3,85%; N, 6,68%.

Fundet: C, 57,34%; H, 3,84%; N, 6,60%.

Smp. 158-160°C.

5 Eksempel 5(2-Carboxyphenyl)-propandisyredimethylester

Til en hurtigt omrørt, kold (0°C) suspension af 30,0 g (149,32 mmol) 2-brombenzoesyre, 2,14 g (14,93 mmol) cupro-bromid og 300 ml dimethylmalonat sættes 10,75 g (358,37 mmol) NaH (80% i mineralolie) i løbet af 30 minutter, medens en strøm af tørt N₂ ledes hen over blandingen. Efter at tilsætningen af NaH er afsluttet, omrøres blandingen i 10 minutter ved stuetemperatur og 30 minutter ved 70°C (temperatur af det udvendige oliebad). På dette punkt er suspensionen blevet til en fast masse, som opløses i 1000 ml H₂O. Det vandige lag ekstraheres med 3 x 500 ml diethylether og syrnes med 2 N HCl. Blandingens ekstraheres med ethylacetat og tørres over MgSO₄. Inddampning giver et hvidligt faststof, som omkrystalliseres fra diethylether/hexan (-20°C) til opnåelse af 34,2 g af et hvidt faststof.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,67 [s, 6H, -CH(CO₂CH₃)₂], 5,72 [s, 1H, -CH(CO₂CH₃)₂], 7,3 (d, J=7,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,45 (dt, J=7,66 Hz, 1,12 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dt, J=7,66 Hz, 1,45 Hz, 1H, Ar-H), 7,94 (dd, J=7,8 Hz, 1,33 Hz, 1H, Ar-H), 13,2 (s, 1H, -CO₂H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3300-2700(br), 1750(s), 1730(s), 1680(s), 1430(m), 730(m).

MS (m/e): 252(M⁺), 220(M⁺-CH₃OH), 188(M⁺-2xCH₃OH).

Analyse:

30 Beregnet: C, 57,14%; H, 4,80%.

Fundet: C, 57,05%; H, 4,78%.

Smp. 119-120°C.

De efterfølgende forbindelser fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 5.

35 (2-Carboxy-6-fluorphenyl)-propandisyredimethylester

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,68 [s, 6H, (-CO₂Me)₂], 5,79 (s,

1H, Ar-CH-), 7,12 (dd, J=10,06 Hz, 2,61 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dt, J=8,48 Hz, 2,64 Hz, 1H, Ar-H), 8,03 (dd, 8,77 Hz, 6,17 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400-2700(br), 1730(s), 1680(s), 750(m).

5 MS (m/e): 270(M⁺), 238(M⁺-CH₃OH), 210(M⁺-CH₃OH,-CO), 151(M⁺-CH₃OH-CO-CO₂CH₃).

Smp. 121,5-123,0°C.

(2-Carboxy-6-methoxyphenyl)-propandisyrediethylester

10 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1,16 [t, J=7,02 Hz, 6H, (-CO₂CH₂-CH₃)₂], 3,79 (s, 3H, -OCH₃), 4,13 [q, J=7,02 Hz, 4H, (-CO₂-CH₂CH₃)₂], 5,56 (s, 1H, ArCH-), 7,16 (dd, J=8,63 Hz, 2,81 Hz, 1H, Ar-H), 7,22 (d, J=8,62 Hz, 1H, Ar-H), 7,42 (d, J=2,79 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3450-2550(br), 1750(s), 1730(s).

15 MS (m/e): 310(M⁺), 264(M⁺-EtOH), 218(M⁺-2EtOH).

Analyse:

Beregnet: C, 58,06%; H, 5,85%.

Fundet: C, 57,88%; H, 5,67%.

Smp. 94,5-96,0°C.

20 (2-Carboxy-6-bromophenyl)-propandisyredimethylester

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,68 [s, 6H, -(CO₂CH₃)₂], 5,74 (s, 1H, ArCH-), 7,5 (d, J=2,02 Hz, 1H, Ar-H), 7,70 (dd, J=8,4 Hz, 1,98 Hz, 1H, Ar-H), 7,87 (d, J=8,41 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400-2300(br), 1745(s), 1720(s), 1695(s).

25 MS (m/e): 330(M⁺), 298(M⁺-CH₃OH).

Analyse:

Beregnet: C, 43,53%; H, 3,35%.

Fundet: C, 43,56%; H, 3,23%.

Smp. 127-128°C.

30 Eksempel 6

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremethylester

En blanding af 5,0 g (19,84 mmol) (2-carboxyphenyl)-propandisyredimethylester og 20 g SOCl₂ tilbagesvales i 1,5 timer. De flygtige forbindelser fjernes i vakuum, og syrechloridet opløses i 20 ml THF. I en anden kolbe fyldes 4,67

- g (22,91 mmol) 4-brom-2-fluorbenzylamin, 15,96 ml (114,55 mmol) triethylamin og 150 ml THF. Indeholdet i den første kolbe sættes til den anden kolbe, og blandingen omrøres i 30 minutter. Den dannede suspension hældes i 1000 ml H₂O, omrøres i 10 minutter og syrnes med 2N HCl. Blandingen ekstraheres med ethylacetat, og det organiske lag tørres over MgSO₄. Inddampning giver et gulligt faststof, som omkrystalliseres fra acetone/ether/hexan (ved -20°C) til opnåelse af 6,91 g af et hvidt faststof, smp. 149-150°C.
- 10 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz). δ [3,67, 3,99 (s, 3H, -CO₂CH₃, tautomere)], [5,06 (q, J=15,4 Hz), 5,29 (s), 2H, N-CH₂-, tautomere], 5,03 (s, 1H, -CHCO₂CH₃, tautomere), 7,07-8,44 (m, 7H, Ar-H, tautomere).
- IR (KBr, cm⁻¹): 1675(s), 1610(s), 1490(s), 795(m).
- 15 MS(m/e): 405(M⁺), 373(M⁺-MeOH).
- Analyse:
- Beregnet: C, 53,22%; H, 3,23%; N, 3,45%.
- Fundet: C, 52,91%; H, 3,20%; N, 3,27%.
- Smp. 149-150°C.
- 20 Nedenstående forbindelser fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 6.
- 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyremethylester
- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,98 (s, 3H, -CO₂CH₃), 5,27 (s, 25 2H, -NCH₂-), 7,08 (t, J=7,95 Hz, 1H, Ar-H), 7,2 (m, 1H, Ar-H), 7,34 (m, 2H, Ar-H, -OH), 7,54 (m, 1H, Ar-H), 8,1-8,26 (m, 2H, Ar-H).
- IR (KBr, cm⁻¹): 1680(s), 1660(s), 1610(s), 785(m).
- MS (m/e): 423(M⁺), 391(M⁺-CH₃OH).
- 30 Analyse:
- Beregnet: C, 50,97%; H, 2,85%; N, 3,30%.
- Fundet: C, 50,86%; H, 2,86%; N, 3,33%.
- Smp. 157-158°C.
- 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyreethylester
- 35 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [1,07(t), 1,04(t), 3H, -CO₂CH₂CH₃,

tautomere], [3,82(s), 3,83(s), 3H, -OCH₃, tautomere], [4,1 (q), 4,46 (q), 2H, -CO₂CH₂CH₃, tautomere], [5,05 (dd), 5,3 (s), tautomere, -NCH₂-], [5,25(s), 8,2(brs), 1H, Ar-CH-, ArCH=C-OH], [7,1(t), 7,2(t), tautomere, 1H, Ar-H], 7,35-
 5 7,4(m, 3H, Ar-H), [7,58(d), tautomere, 1H, Ar-H], [7,56(d), 8,41 (d), tautomere, 1H, Ar-H].

IR (KBr, cm⁻¹): 3450(s), 1680(s), 1620(s), 1610(s).

MS (m/e): 449(M⁺), 403(M⁺-EtOH).

Smp. 139-140°C.

10 6-Brom-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-1,3-dioxo-4-isoquinolin-carboxylsyremethylester.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ [3,2(s), 3,42 (s), 3H, tautomere, N-CH₃], [3,7(s), 4,01(s), 3H, tautomere, -CO₂CH₃], [5,33(s), 1H, tantomere, Ar-CH-], [7,5 (dd), 7,8 (dd), tautomere, 1H,
 15 Ar-H], [8,0 (d), 8,08 (d), tautomere, 1H, Ar-H], [8,51 (d), 7,63(d), tautomere, 1H, Ar-H].

IR (KBr, cm⁻¹): 1665(s), 1590(s), 780(m).

MS (m/e): 311(M⁺).

Analyse:

20 Beregnet: C, 46,18%; H, 3,23%; N, 4,49%.

Fundet: C, 45,83%; H, 2,77%; N, 4,38%.

Smp. 190-191°C.

Eksempel 7

(R)-(+)-2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-
 25 4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

(S)-(-)-2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-
 4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

Trin k). Fremstilling af 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-
 1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyremen-
 30 thylester

Til en kold (-78°C) opløsning af 9,0 g (25,86 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,3(2H,3H)-isoquinolindion i 120 ml vandfrit THF sættes 56,91 ml (56,91 mmol, 1,0 M opløsning i THF) lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid dråbevis
 35 i løbet af 10 minutter. Efter omrøring i 3 timer tilsættes 8,48 ml (38,79 mmol) (-)-menthylchlorformiat, og reaktionen

for lov at varme op til stuetemperatur. I løbet af denne periode får blandingen en mørk farve. Den omrøres i yderligere 30 minutter og kvæles med H_2O . Den mørke opløsning hældes i H_2O , syrnes med 2M HCl og ekstraheres med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over $MgSO_4$. Inddampning og rensning ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H_3PO_4 i methanol) giver 10,2 g af en klar olie.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,3-1,9 (m, 18H, menthyl), 4,3-4,6 (m, 1H, $-CO_2CH-$), 5,0-5,35 (m, 3H, $-NCH_2-$, $ArCHCO_2-$), 7,1-7,8 (m, 6H, $Ar-H$), 8,2-8,5 (m, 1H, $Ar-H$).
 IR (cm^{-1}): 1780(s), 1740(s), 1690(s), 835(m).
 MS (m/e): 529(M^+), 391(M^+ -menthyl).

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin k).

15 2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyrementhylester

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,3-2,2 (m, 18H, menthyl), 4,4-4,7 (m, 1H, $-CO_2CH-$), 5,0-5,4 (m, 2H, $-NCH_2-$), 7,1-7,6 (m, 4H, $Ar-H$), 8,1-8,3 (m, 2H, $Ar-H$).
 20 IR (KBr, cm^{-1}): 3440(m), 1690(s), 1620(s).
 MS (m/e): 547(M^+), 409(M^+ -menthyl).

Trin l). Fremstilling af 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

25 Til en blanding af 7,62 g (14,37 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyrementhylester, 3,96 g (28,74 mmol) K_2CO_3 i 100 ml DMF sættes 4,64 ml (28,74 mmol) tert-butylbromacetat. Blandingen omrøres ved 85°C i 2 timer, hældes ud i 1000 ml
 30 H_2O og ekstraheres med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over $MgSO_4$. Inddampning og rensning ved lynchromatografi (hexan/ethylacetat 4/1) giver 6,9 g af en klar olie (diastereomer blanding). De to diastereomere adskilles ved præparativ HPLC på prep. Pac. siliciumoxidkolonnerne (μ
 35 poraSi/125 Å, 15-20 μm siliciumoxid) ved eluering med hexan/ CH_2Cl_2 til opnåelse af den mindre polære A-diastereomere

som 2,4 g hvidt faststof og den mere polære diastereomer B som 2,2 g klar olie. Diastereomer renheden bestemmes ved analytisk HPLC på Dynamax siliciumoxid 25 cm x 4,1 mm og viser sig at være over 99% for begge diastereomere.

5 Spektroskopiske data: Mindre polære A-diastereomer.

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,42 (m, 1H, menthyl), 0,56 (d, J=7,4 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,64 (d, J=7,4 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,72 (d, J=6,2 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,92-0,97 (m, 2H, menthyl), 1,05 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1,22-1,39 (m, 3H, menthyl), 2,5-2,6 (m, 2H, menthyl), 3,55 (dd, J=17,02 Hz, 2H, -CH₂CO₂-), 4,46 (m, 1H, -OCH-), 5,10 (dd, J=15,02 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,2 (t, J=8,16 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J=8,44 Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J=9,7 Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,6-7,77 (m, 2H, Ar-H), 7,79 dt, J=7,67 Hz, 1,35 Hz, 1H, Ar-H), 8,2 (dd, J=7,77 Hz, 15 1,0 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 1715(s), 1670(s), 735(m).

MS (m/e): 644(M+H)⁺, 587[M+H-C(CH₃)₃]⁺.

Smp. 50-51°C.

Spektroskopidata: Mere polære B-diastereomer.

20 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,1 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,15 (m, 1H, menthyl), 0,42 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,58-0,61 (m, 1H, menthyl), 0,64-0,9 (m, 3H, menthyl), 0,78 (d, J=6,2 Hz, 3H, -CHCH₃), 1,04 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1,2-1,38 (m, 1H, menthyl), 1,4 (m, 1H, menthyl), 1,43-1,47 (m, 2H, menthyl), 3,54 (dd, J=17,0 Hz, 2H, -CH₂CO₂-), 4,24 (m, 1H, -OCH-), 4,96 (d, J=14,56 Hz, 1H, -NCH-), 5,32 (d, J=14,56 Hz, 1H, -NCH-), 7,29 (t, J=7,96 Hz, 1H, Ar-H), 7,35 (dd, J=8,31 Hz, 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,53-7,55 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (dt, J=8,29 Hz, 0,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,76 (dt, J=7,65 Hz, 1,4 25 Hz, 1H, Ar-H), 8,22 (dd, J=7,85 Hz, 1,2 Hz, 1H, Ar-H).

IR (CHCl₃, cm^{-1}): 1715(s), 1670(s).

MS (m/e). 643(M⁺), [M⁺+H-C(CH₃)₃], 449[M⁺+H-C(CH₃)₃-menthyl].

De efterfølgende forbindelser er fremstillet på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin 1).

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxy-carbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester.

Mindre polære diastereomer: A-diastereomer.

- 5 NMR (MDSO-d₆, 400 MHz): δ 0,54 (d, J=6,86 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,55 (m, 1H, menthyl), 0,65 (d, J=6,97 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,74 (d, J=6,38 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,8-0,96 (m, 3H, menthyl), 1,09 [s, 9H, -C(CH₃)₃], 1,23-1,4 (m, 3H, menthyl), 1,5 (m, 2H, menthyl), 3,5 (d, J=17,4 Hz, 1H, -CH₂CO₂-), 3,73 (d, 10 J=17,4 Hz, 1H, -CH₂CO₂-), 4,46 (dt, J=10,7 Hz, 4,23 Hz, 1H, -OCH-), 5,1 (dd, J=15,0 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,2 (t, J=8,15 Hz, 1H, Ar-H), 7,33 (dd, J=8,3 Hz, 1,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,48 (dt, J=8,52 Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J=9,75 Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (dd, J=9,58 Hz, 2,46 Hz, 1H, Ar-H), 8,27 (dd, J=8,81 Hz, 5,8 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1750(s), 1730(s), 1680(s), 1620(s).

MS (m/e): 662 (M+H)⁺, 606[M+H-C(CH₃)₃], 468([M+H-C(CH₃)₃-menthyl], 424[M+H-C(CH₃)₃-menthyl-CO₂].

Analyse:

- 20 Beregnet: C, 59,82%; H, 5,78%; N, 2,11%.

Fundet: C, 60,19%; H, 5,72%; N, 2,13%.

Smp. 54-55°C.

Mere polære diastereomer: B-diastereomer.

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,15 (m, 1H, menthyl), 1,73 (d, 25 J=6,87 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,45 (d, J=6,92 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,6-0,75 (m, 2H, menthyl), 0,77 (d, J=6,55 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,8-0,95 (m, 2H), 1,09 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1,2-1,35 (m, 1H), 1,4-1,56 (m, 3H, Ar-H), 3,5 (d, J=17,36 Hz, 1H, -CH₂CO₂-), 3,7 (d, J=17,36 Hz, 1H, -CH₂CO₂-), 4,27 (dt, J=10,54 Hz, 30 6,61 Hz, 1H, -OCH-), 5,0 (d, J=14,67 Hz, 1H, -NCH₂-), 5,3 (d, J=14,67 Hz, 1H, -NCH₂-), 7,28 (t, J=8,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,36 (dd, J=8,34 Hz, 1,75 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (dt, J=8,5 Hz, 2,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J=9,61 Hz, 1,85 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dd, J=9,57 Hz, 2,38 Hz, 1H, Ar-H), 8,3 (dd, 35 J=8,83 Hz, 5,8 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 1745(s), 1725(s), 1680(s), 1610(s).

MS (m/e): 662(M+H)⁺, 606[M+H-C(CH₃)₃], 468[M+H-C(CH₃)₃-menthyl], 424[M+H-C(CH₃)₃-menthyl-CO₂].

Analyse:

Beregnet: C, 59,82%; H, 5,78%; N, 2,11%.

5 Fundet: C, 59,91%; H, 5,55%; N, 2,20%.

Smp. 49-50°C.

Trin m). Fremstilling af 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxy-carbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre (A-diastereomer).

10 En blanding af 7,0 g (10,87 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxy-carbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester (mindre polær, A-diastereomer), 60 ml CH₂Cl₂ og 15 ml CF₃CO₂H omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. De flygtige forbindelser fjernes i vakuum, og remanensen renses ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H₃PO₄ i methanol) til opnåelse af 6,0 g hvidt faststof.

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,5 (q, J=7,4 Hz, 1H, -CHCH₃), 0,58 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,66 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,71 (d, J=7,4 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,82-1,05 (m, 3H, menthyl), 1,2-1,56 (m, 5H, menthyl), 3,6 (dd, J=17,65 Hz, 2H, -CH₂CO₂H), 4,46 (dt, J=10,67 Hz, 3,9 Hz, 1H, -OCH-), 5,1 (dd, J=15,2 Hz, 2H, -NCH₂-), 7,17 (t, J=8,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,3 (dd, J=8,28 Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J=9,8 Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (m, 2H, Ar-H), 7,77 (dt, J=7,64 Hz, 1,4 Hz, 1H, Ar-H), 8,17 (dd, J=8,16 Hz, 1,5 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm⁻¹): 3350-2700(br), 1745(s), 1720(s), 1675(s), 745(m).

30 MS (m/e): 587(M⁺), 449(M⁺-menthyl).

Analyse:

Beregnet: C, 59,19%; H, 5,31%; N, 2,38%.

Fundet: C, 59,30%; H, 4,99%; N, 2,28%.

Smp. 79-80°C.

35 Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin m).

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre (A-diastereomer).

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,51 (m, 1H, menthyl), 5,5 (d, J=6,92 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,68 (d, J=6,96 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,69 (m, 1H, methyl), 0,74 (d, J=6,46 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,8-1,0 (m, 2H, menthyl), 1,25-1,4 (m, 3H, menthyl), 1,5 (m, 2H, menthyl), 3,55 (d, J=17,9 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,77 (d, J=17,9 Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,46 (dt, J=10,81 Hz, 4,51 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,07 (dd, J=15,2 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,15 (t, J=8,24 Hz, 1H, Ar-H), 7,31 (dd, J=8,35 Hz, 1,82 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (dt, J=8,49 Hz, 2,49 Hz, 1H, Ar-H), 7,54 (dd, J=9,77 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (dd, J=9,65 Hz, 2,45 Hz, 1H, Ar-H), 8,25 (dd, J=8,8 Hz, 5,87 Hz, 1H, Ar-H), 12,75 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$),

IR (KBr, cm^{-1}). 3450-2700(br), 1745(s), 1720(s), 1680(s), 1610(s).

MS (m/e): 606(M+H)⁺, 468(M+H-menthyl).

Analyse:

20 Beregnet: C, 57,43%; H, 4,99%; N, 2,31%.

Fundet: C, 57,40%; H, 4,76%; N, 2,35%.

Smp. 84-85°C.

Trin n). Fremstilling af 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre (B-diastereomer).

En blanding af 6,8 g (10,56 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre-1,1-dimethylethylester (mere polær, B-diastereomer), 80 ml CH_2Cl_2 og 20 ml $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ omrøres ved stuetemperatur i 5 timer. De flygtige forbindelser fjernes i vakuum, og remanensen renses ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H_3PO_4 i methanol) til opnåelse af 5,81 g hvidt faststof.

35 NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,16 (d, J=6,6 Hz, 3H, CHCH_3), 0,22 (q, J=7,2 Hz, 1H, $-\text{CHCH}_3$), 0,42 (d, J=6,6 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,6 (m, 1H, menthyl), 0,8 (d, J=7,2 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$),

0,7-0,95 (m, 4H, menthyl), 1,25 (m, 1H, menthyl), 1,42 (m, 1H, Ar-H), 1,45-1,48 (m, 2H, menthyl), 3,6 (dd, J=17,75 Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,25 (dt, J=10,7 Hz, 3,2 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,0 (dd, J=14,7 Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,27 (t, J=8,05 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, J=8,28 Hz, 1,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,53-7,61 (m, 3H, Ar-H), 7,74 (dt, J=7,65 Hz, 1,3 Hz, 1H, Ar-H), 8,2 (dd, J=7,86 Hz, 1,16 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}). 3350-2700(br), 1745(s), 1720(s), 1675(s), 745(m).

10 MS (m/e): 588(M+H)⁺, 450(M+H-menthyl).

Analyse:

Beregnet: C, 59,19%; H, 5,31%; N, 2,38%.

Fundet: C, 59,40%; H, 5,08%; N, 2,22%.

Smp. 132-133°C.

15 Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin n).

2-[(4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoguinolineddikesyre (B-diastereomer).

20 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,19 (d, J=6,89 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,23 (m, 1H, menthyl), 0,45 (d, J=6,92 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,6 (m, 1H, menthyl), 0,72 (m, 1H, menthyl), 0,77 (d, J=6,52 Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,8-0,9 (m, 2H, menthyl), 1,3 (m, 1H, menthyl), 1,42 (m, 1H, menthyl), 1,5-1,54 (m, 2H, menthyl), 3,52 (d, J=17,92 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3,75 (d, J=17,92 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4,28 (dt, J=10,6 Hz, 4,24 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 4,93 (d, J=14,75 Hz, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 5,29 (d, J=14,75 Hz, 1H, $-\text{NCH}_2-$), 7,25 (t, J=8,09 Hz, 1H, Ar-H), 7,34 (dd, 8,27 Hz, 1,74 Hz, 1H, Ar-H), 7,46 (dt, J=8,57 Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J=9,62 Hz, 1,84 Hz, 1H, Ar-H), 7,58 (dd, J=9,6 Hz, 2,42 Hz, 1H, Ar-H), 8,26 (dd, J=8,85 Hz, 5,87 Hz, 1H, Ar-H), 12,75 (brs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450-2700(br), 1750(s), 1725(s), 1680(s), 1615(s).

35 MS (m/e): 606(M+H)⁺, 468(M+H-menthyl), 424(M+H-menthyl-CO₂).

Analyse:

Beregnet: C, 57,43%; H, 4,99%; N, 2,31%.

Fundet: C, 57,09%; H, 4,72%; N, 2,34%.

Smp. 79-80°C.

- 5 Trin o). Fremstilling af 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyrementhylester (A-diastereomer).

En blanding af 5,5 g (9,35 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre (A-diastereomer) og 30 ml SOCl₂ tilbagesvales i 2 timer. De flygtige forbindelser fjernes i vakuum, og syrechloridet opløses i 20 ml THF. I en anden kolbe fyldes 100 ml af en frisk fremstillet, mættet NH₃/THF-opløsning, og indholdet i den første kolbe tilsættes
15 langsomt. Efter tilsætningen omrøres blandingen i 15 minutter, hældes i 500 ml H₂O, syres med 2N HCl og ekstraheres med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over MgSO₄. Inddampning og rensning ved lynchromatografi (hexan/ethylacetat 1/1) giver 4,86 g af et hvidt faststof.

20 NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0,44 (q, J=7,4 Hz, 1H, -CHCH₃), 0,57 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,64 (d, J=6,6 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,71 (d, J=7,4 Hz, 3H, -CHCH₃), 0,84-1,04 (m, 3H, menthyl), 1,2-1,4 (m, 2H, menthyl), 1,42-1,58 (m, 3H, menthyl), 3,47 (dd, J=16,57 Hz, 2H, -CH₂CONH₂), 4,46 (dt, J=10,7
25 Hz, 3,9 Hz, 1H, -OCH-), 5,05 (dd, J=15,4 Hz, 2H, -NCH₂-), 6,87 (s, 1H, -CONH-), 7,27 (m, 2H, Ar-H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,55 (m, 3H, Ar-H, -CONH-), 7,76 (dt, J=7,6 Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H), 8,13 (dd, J=7,85 Hz, 1,1 Hz, 1H, Ar-H).

30 IR (KBr, cm⁻¹): 3450(s), 3320(s), 1730(s), 1715(s), 1670(s), 745(m).

MS (m/e): 587(M+H)⁺, 449(M+H-menthyl).

Analyse:

Beregnet: C, 59,29%; H, 5,49%; N, 4,77%.

35 Fundet: C, 59,29%; H, 5,40%; N, 4,74%.

Smp. 94-95°C.

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin o).

4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyre-

5 menthylester (A-diastereomer)

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,48 (m, 1H, menthyl), 0,55 (d, $J=6,89$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,68 (d, $J=6,99$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,7 (m, 1H, menthyl), 0,74 (d, $J=6,44$ Hz, 3H, $-\text{CHCH}_3$), 0,84-1,0 (m, 2H, menthyl), 1,25-1,4 (m, 3H, menthyl), 1,45-1,49
10 (m, 2H, menthyl), 3,45 (d, $J=16,6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 3,57 (d, $J=16,6$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 4,47 (dt, $J=10,71$ Hz, 4,2 Hz, 1H, $-\text{OCH}-$), 5,1 (dd, $J=15,35$ Hz, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 6,93 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,22-7,3 (m, 2H, Ar-H), 7,35 (dd, $J=9,48$ Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (dt, $J=8,55$ Hz, 2,49 Hz, 1H, Ar-H),
15 7,51 (s, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 7,53 (dd, $J=9,66$ Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 8,21 (dd, $J=8,79$ Hz, 5,85 Hz, 1H, Ar-H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3450(s), 3380(s), 1750(s), 1675(s), 1610(s).

MS(m/e): 605(M+H)⁺, 467(M+H-menthyl), 423(M+H-menthyl-CO₂).

Analyse:

20 Beregnet: C, 57,53%; H, 5,16%; N, 4,63%.

Fundet: C, 57,52%; H, 4,99%; N, 4,58%.

Smp. 93-94°C.

Trin p). Fremstilling af 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoqui-
25 nolincarboxylsyrementhylester (B-diastereomer).

En blanding af 5,5 g (9,35 mmol) 2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-4-(menthoxycarbonyl)-1,3-dioxo-4-isoquinolineddikesyre (B-diastereomer) og 30 ml SOCl₂ tilbagesvales i 2 timer. De flygtige forbindelser
30 fjernes i vakuum, og syrechloridet opløses i 20 ml THF. I en anden kolbe fyldes 100 ml af en frisk fremstillet, mættet NH₃/THF-opløsning, og indholdet i den første kolbe tilsættes langsomt. Efter tilsætningen omrøres blandingen i 15 minutter, hældes i 500 ml H₂O, syres med 2N HCl og ekstraheres
35 med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over MgSO₄. Inddampning og rensning ved lynchromatografi (hexan/ethylace-

tat 1/1) giver 4,75 g af et hvidt faststof.

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 0,14 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 0,25 (m, 1H, menthyl), 0,4 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 0,6 (m, 3H, menthyl), 0,77 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 1,3-1,6 (m, 5H, menthyl), 3,49 (dd, $J=16,6$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$), 4,3 (dt, $J=10,6$ Hz, 3,8 Hz, 1H, $-\underline{\text{OCH}}-$), 4,9 (d, $J=14,6$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}-$), 5,26 (d, $J=14,6$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}-$), 6,85 (s, 1H, $-\text{CONH}$), 7,31 (m, 2H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,4 (d, $J=7,4$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,5-7,6 (m, 3H, Ar- $\underline{\text{H}}$, $-\text{CONH}-$), 7,7 (dt, $J=7,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,14 (dd, $J=7,4$ Hz, 1,6 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3460(s), 3315(s), 1735(s), 1715(s), 1675(s), 745(s).

MS (m/e): 587(M+H) $^+$, 449(M+H-menthyl).

Analyse:

15 Beregnet: C, 59,29%; H, 5,49%; N, 4,77%.

Fundet: C, 59,40%; H, 5,39%; N, 4,76%.

Smp. 151-152°C.

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin p).

20 4-(2-Amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoguinolincarboxylsyre-menthylester (B-diastereomer)

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0,19 (d, $J=6,89$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 0,21 (m, 1H, menthyl), 0,45 (d, $J=6,95$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 0,6 (m, 1H, menthyl), 0,7 (m, 1H, menthyl), 0,78 (d, $J=6,52$ Hz, 3H, $-\underline{\text{CHCH}}_3$), 0,8-0,9 (m, 2H, menthyl), 1,3 (m, 1H, menthyl), 1,43 (m, 1H, menthyl), 1,5-1,57 (m, 2H, menthyl), 3,43 (d, $J=16,67$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CONH}_2$), 3,55 (d, $J=16,67$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$), 4,3 (dt, $J=10,49$ Hz, 6,42 Hz, 1H, $-\underline{\text{OCH}}-$), 4,9 (d, $J=14,78$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}_2-$), 5,3 (d, $J=14,78$ Hz, 1H, $-\underline{\text{NCH}}_2-$), 6,09 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,26-7,34 (m, 3H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,43 (dt, $J=8,57$ Hz, 2,43 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,50 (s, 1H, $-\text{CONH}_2$), 7,53 (dd, $J=9,6$ Hz, 1,73 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,24 (dd, $J=8,81$ Hz, 5,9 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$).

35 IR (KBr, cm^{-1}): 3485(s), 3360(s), 1740(s), 1730(s), 1685(s), 1675(s), 1615(s).

MS (m/e): 605(M+H)⁺, 467(M+H-menthyl), 423(M+H-menthyl-CO₂).

Analyse:

Beregnet: C, 57,53%; H, 5,16%; N, 4,63%.

Fundet: C, 57,62%; H, 4,89%; N, 4,58%.

5 Smp. 111-112°C.

Trin q). Fremstilling af (S)-(-)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron.

Til en kold (-78°C) opløsning af 3,5 g (5,96 mmol)
 10 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyrementhylester (A-diastereomer) i 80 ml vandfrit THF sættes 5,96 ml (5,96 mmol, 1,0 M i THF) lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid dråbevist i løbet af 5 minutter. Efter omrøring ved
 15 -78°C i 20 minutter kvæles reaktionen med 2 N HCl, og blandingen hældes ud i H₂O og ekstraheres med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over MgSO₄. Inddampning og rensning ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H₃PO₄ i methanol) giver et hvidt faststof, som omkrystalliseres en
 20 gang fra ethylether (ved -20°C) til opnåelse af 1,1 g af et krystallinsk, hvidt faststof. Enantiomerrenheden bestemmes ved analytisk HPLC ("Chiralcel OB") og viser sig at være over 99% (99,6% ee).

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3,4 (dd, J=18,35 Hz, 2H, -CH₂-
 25 CONH-), 5,06 (s, 2H, -NCH₂-), 7,14 (t, J=8,21 Hz, 1H, Ar-H), 7,32 (dd, J=8,34 Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar-H), 7,53 (dd, J=9,83 Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar-H), 7,6 (dt, J=7,85 Hz, 1,03 Hz, 1H, Ar-H), 7,68 (d, J=7,76 Hz, 1H, Ar-H), 7,77 (dt, J=7,53 Hz, 1,34 Hz, 1H, Ar-H), 8,15 (dd, J=7,88 Hz, 1,25 Hz, 1H, Ar-H),
 30 12,01 (s, 1H, -CONHCO-).

IR(KBr, cm⁻¹): 3340(s), 1735(s), 1710(s), 1675(s), 1490(m), 1340(s), 810(m), 755(m).

MS (m/e): 430(M⁺), 387(M⁺-CONH).

Analyse:

35 Beregnet: C, 52,92%; H, 2,80%; N, 6,50%.

Fundet: C, 53,01%; H, 2,75%; N, 6,45%.

$[\alpha]_D^{25} = -63,3^\circ$ ($c=1,02$, ethylacetat).

Smp. 175-176°C.

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin q).

5 (S)-(-)-[2-[4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,43 (s, 2H, $-\underline{CH}_2CONH-$), 5,05 (s, 2H, $-\underline{NCH}_2-$), 7,13 (t, $J=8,26$ Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 7,33 (dd, $J=8,3$ Hz, 1,81 Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 7,47 (dt, $J=8,57$ Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 7,53 (dd, $J=9,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 7,75 (dd, $J=9,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 8,22 (dd, $J=8,81$ Hz, 5,83 Hz, 1H, Ar- $\underline{H}$), 12,0 (s, 1H, $-\underline{CONHCO}-$).

IR (KBr, cm^{-1}): 3325(s), 1740(s), 1715(s), 1675(s), 1335(s), 710(m).

15 MS (m/e): 449(M+H) $^+$.

Analyse:

Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

Fundet: C, 51,00%; H, 2,64%; N, 6,11%.

$[\alpha]_D^{25} = -41,9^\circ$ ($c=1,0$, ethylacetat).

20 Smp. 247-248°C.

Trin r). Fremstilling af (R)-(+)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron.

Til en kold (-78°C) opløsning af 3,0 g (5,11 mmol)
 25 4-(2-amino-2-oxoethyl)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-dioxo-4-isoquinolincarboxylsyrementhylester (B-diastereomer) i 60 ml vandfrit THF sættes 5,11 ml (5,11 mmol, 1,0 M i THF) lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid dråbevist i løbet af 5 minutter. Efter omrøring ved
 30 -78°C i 20 minutter kvæles reaktionen med 2 N HCl, og blandingen hældes ud i H₂O og ekstraheres med ethylacetat. De organiske ekstrakter tørres over MgSO₄. Inddampning og rensning ved lynchromatografi på syrevasket silicagel (5% H₃PO₄, i methanol) giver et hvidt faststof, som omkrystalliseres en
 35 gang fra ethylether (ved -20°C) til opnåelse af 1,2 g af et krystallinsk, hvidt faststof. Enantiomerrenheden bestemmes

ved analytisk HPLC ("Chiralcel OB") og viser sig at være over 99% (99,2% ee).

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,4 (dd, $J=18,35$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CONH}-$), 5,06 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,14 (t, $J=8,21$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,32 (dd, $J=8,34$ Hz, 1,67 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,5 (dd, $J=9,83$ Hz, 1,87 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,6 (dt, $J=7,85$ Hz, 1,03 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,68 (d, $J=7,76$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,77 (dt, $J=7,53$ Hz, 1,34 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,15 (dd, $J=7,88$ Hz, 1,25 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,01 (s, 1H, $-\text{CONHCO}-$).

10 IR (KBr, cm^{-1}): 3340(s), 1735(s), 1710(s), 1675(s), 1490(m), 1340(s), 810(m), 755(m).

MS (m/e): 430(M^+), 387(M^+-CONH).

Analyse:

Beregnet: C, 52,92%; H, 2,80%; N, 6,50%.

15 Fundet: C, 52,75%; H, 2,54%; N, 6,26%.

$[\alpha]_D^{25} = -62,3^\circ$ (c=0,8, ethylacetat).

Smp. 175-176°C.

Nedenstående forbindelse fremstilles på praktisk taget samme måde som i eksempel 7, trin r).

20 (R)-(+)-[2-[4-Brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron

NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3,43 (s, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}\text{CONH}-$), 5,05 (s, 2H, $-\text{NCH}_2-$), 7,13 (t, $J=8,26$ Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,33 (dd, $J=8,3$ Hz, 1,81 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,47 (dt, $J=8,57$ Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,53 (dd, $J=9,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 7,75 (dd, $J=9,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 8,22 (dd, $J=8,81$ Hz, 5,83 Hz, 1H, Ar- $\underline{\text{H}}$), 12,0 (s, 1H, $-\text{CONHCO}-$).

25 IR (KBr, cm^{-1}): 3325(s), 1740(s), 1715(s), 1675(s), 1335(s), 710(m).

30 MS (m/e): 449($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Analyse:

Beregnet: C, 50,80%; H, 2,47%; N, 6,24%.

Fundet: C, 51,06%; H, 2,64%; N, 6,12%.

$[\alpha]_D^{25} = -40,4^\circ$ (c=1,01, ethylacetat).

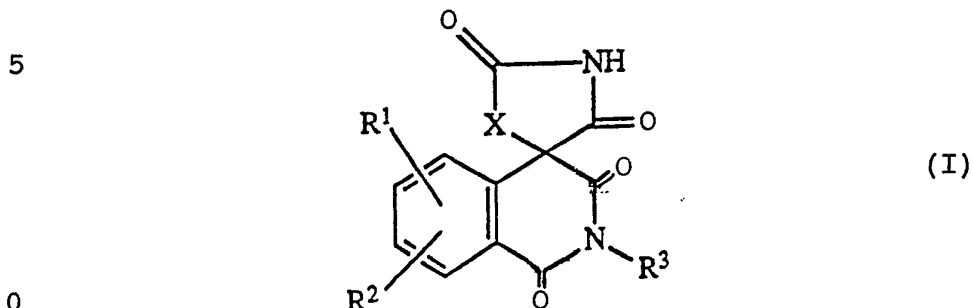
35 Smp. 247-248°C.

Eksempel 8

Krystaller af (-)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron fås fra ethylether. Data måles ved stuetemperatur på et
5 Nicolet R3m-diffraktometer ved anvendelse af en krystal med dimensionerne 0,35x0,42x0,50 mm og Cuka-stråling ($\lambda=1,54178\text{\AA}$). En n-raffinering gennemføres til bestemmelse af den absolutte konfiguration. Værdien for n-raffineret til
10 er den korekte, absolutte stereokemi [D.Rogers, Acta. Cryst. A37, 734 (1981)].

P A T E N T K R A V

1. Spiro-isoquinolin-pyrrolidin-tetroner, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (I)



hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl, alkylthio med 1-6 alkylcarbonatomer, dialkylamino med 1-6 alkylcarbonatomer, nitro, aryl eller arylalkyloxy med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, R^3 betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller halogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, og X betyder alkylene med 1-3 carbonatomer, eller er farmaceutisk acceptable salte deraf.

20 2. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl eller alkylthio med 1-6 alkylcarbonatomer, og R^3 betyder hydrogen eller alkyl med 1-6 carbonatomer.

3. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, alkyl med 1-6 carbonatomer, halogen, alkoxy med 1-6 carbonatomer, trifluormethyl eller alkylthio med 1-6 alkylcarbonatomer, og R^3 betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller dihalogensubstitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer.

4. Forbindelser ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 og R^2 betyder hydrogen eller halogen, og R^3 betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, benzyl eller dihalogensubstitueret benzyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at den er

2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),-3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

5 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-chlor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-chlor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

10 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-5-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

15 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-8-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

[6-brom-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

20 [2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-7-methoxy]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

(R)-(+)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

(S)-(-)-2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

25 (R)-(+)-[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

(S)-(-)-[2-[(4-brom-2-fluorphenyl)-methyl]-6-fluor]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

30 2-[(3,4-dichlorophenyl)-methyl]-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;

6-chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

35 6-brom-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

7-chlor-2-methyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron;

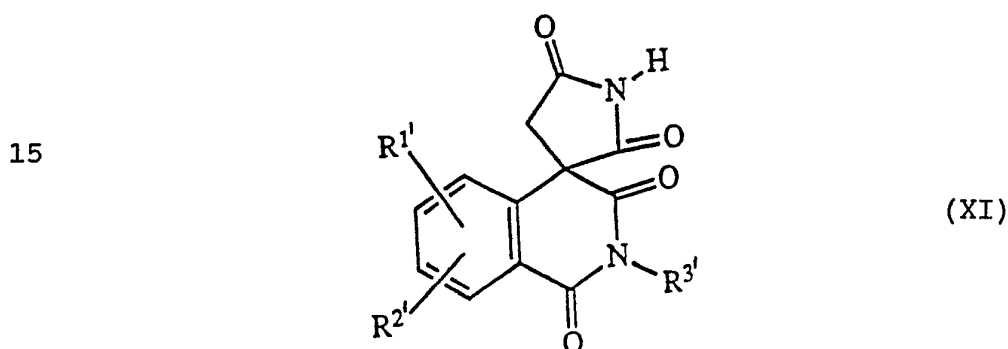
2-ethyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;

5 2-propyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;

2-butyl-spiro-[isoquinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'-(2H)-tetron;

og de farmaceutisk acceptable salte deraf.

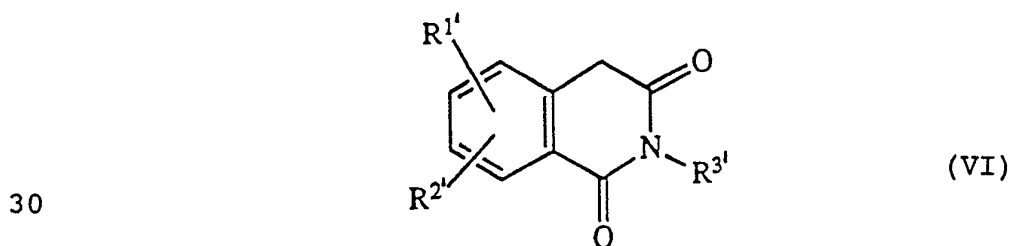
10 6. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel (XI)



20 hvor R^{1'} og R^{2'} betyder hydrogen eller halogen, og R^{3'} betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, arylalkyl eller dihalogen-substitueret arylalkyl med 6-10 arylcarbonatomer og 1-6 alkylcarbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at man

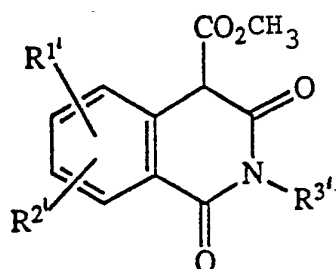
a) omsætter en forbindelse med formlen (VI)

25



hvor R^{1'}, R^{2'} og R^{3'} har den ovenfor anførte betydning, med en base i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter
35 tilsætter et reaktivt carbomethoxyleringsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formlen (VII)

74



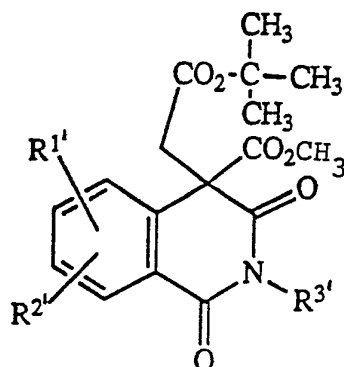
(VII)

5

hvor R^{1'}, R^{2'} og R^{3'} har den ovenfor anførte betydning,

b) omsætter forbindelsen med formelen (VII) med en uorganisk base i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter tilsætter tert.butylbromacetat til fremstilling af en forbindelse med formel (VIII)

15

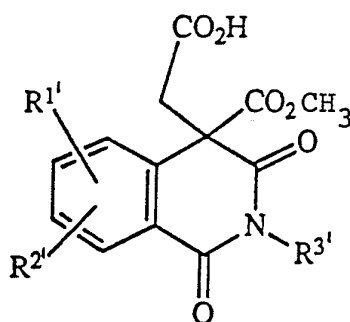


(VIII)

20 hvor R^{1'}, R^{2'} og R^{3'} har den ovenfor anførte betydning,

c) hydrolyserer forbindelsen med formelen (VIII) med en organisk syre i et konventionelt opløsningsmiddel til fremstilling af en forbindelse med formelen (IX)

25



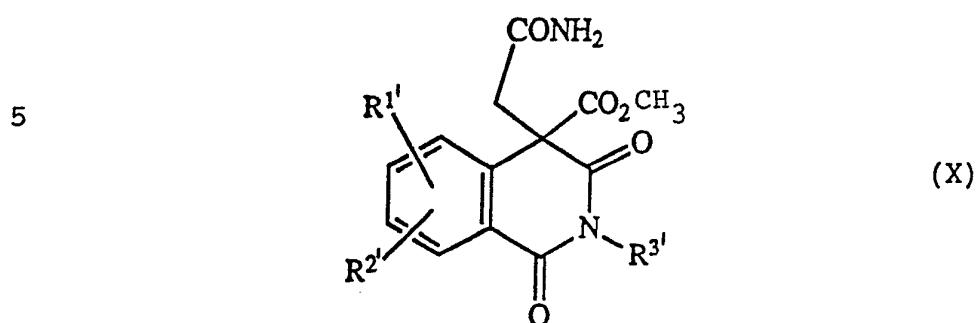
(IX)

30

hvor R^{1'}, R^{2'} og R^{3'} har den ovenfor anførte betydning,

d) omsætter forbindelsen med formelen (IX) med et koblingsmiddel i et konventionelt opløsningsmiddel og derefter tilsætter tetrahydrofuranammoniumopløsning til fremstilling

af en forbindelse med formlen (X)



10

hvor $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ har den ovenfor anførte betydning, og
e) omsætter forbindelsen med formlen (X) med en base i
et konventionelt opløsningsmiddel til fremstilling af for-
bindelsen med formlen (XI).

15

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af
forbindelser med formlen (XI), hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har den i krav
6 angivne betydning, og $R^{3'}$ betyder alkyl med 1-6 carbonatom-
er, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen
(X), hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har den ovenfor anførte betydning, og
20 $R^{3'}$ betyder alkyl som ovenfor defineret, omsættes med en
base, såsom lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid, i et konven-
tionelt opløsningsmiddel til fremstilling af forbindelsen
med formlen (XI), hvor $R^{1'}$ og $R^{2'}$ har den ovenfor anførte
betydning, og R^3 betyder alkyl som ovenfor defineret.

25

8. Farmaceutisk præparat til forebyggelse eller lin-
dring af neuropati, nephropati, retinopati eller catarac-
ter hos et diabetisk pattedyr, k e n d e t e g n e t ved,
at det omfatter en effektiv mængde af en forbindelse ifølge
krav 1 og et farmaceutisk acceptabelt bærestof.

30

35