



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312464**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 498/22, A 61 K 31/55

Patentstyret

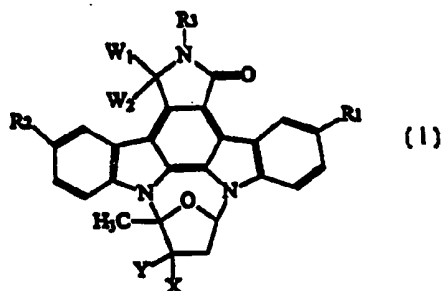
(21) Søknadsnr	19985622	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.06.02, PCT/US97/09448
(22) Inng. dag	1998.12.02	(85) Videreføringsdag	1998.12.02
(24) Løpedag	1997.06.02	(30) Prioritet	1996.06.03. US, 657366
(41) Alm. tilgj.	1999.02.02		
(45) Meddelt dato	2002.05.13		

(71) Patenthaver	Cephalon Inc, 145 Brandywine Parkway, West Chester, PA 19380-4245, US Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd, 1-6-1, Ohtemachi, Ohtemachi Building, Chiyoda-ku, Tokyo 100, JP
(72) Oppfinner	Robert L. Hudkins, Chester Springs, PA, US John P Mallamo, Glen Moore, PA, US Masami Hamano, Zama-shi, Kanagawa, JP Rieko Tanaka, Tokyo, JP Chikara Murakata, Sunto-gun, Shizuoka, JP
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Utvalgte derivater av K-252a og anvendelse derav**

(56) Anførte publikasjoner C.A. 111:77750, EP A 630898

(57) Sammendrag



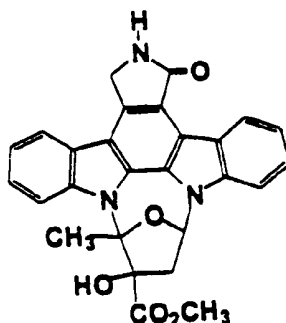
Beskrevet heri er utvalgte indolkarbazolderivater som er representert ved den generelle formel (I). Forbindelsene er anvendelige til å øke funksjonen og/eller overlevingen av en trofisk faktorresponsiv celle. De inhiberer interleukin-2-produksjon og har immunosuppressiv aktivitet.

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Denne oppfinnelse vedrører utvalgte ringsubstituerte derivater av K-252a og deres anvendelse til fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av neurologiske forstyrrelser.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

K-252a er en forbindelse som har et indolkarbazolskjelett representert ved følgende formel (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 41489/85 (US nr. 4555402)).



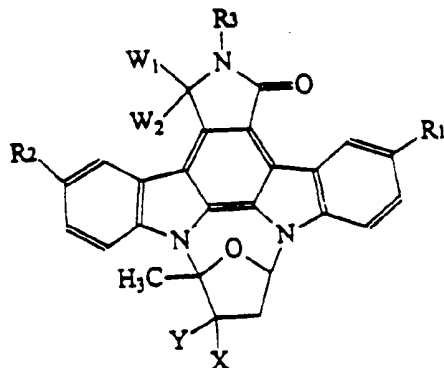
Det er rapportert at K-252a kraftig vil inhibere proteinkinase C (PKC) som spiller en sentral rolle ved regulering av celfunksjoner, og har forskjellige aktiviteter såsom den virkning å inhibere glatt muskelkontraksjon (Jpn. J. Pharmacol. 43 (suppl.): 284, 1987), den virkning å inhibere serotoninsekresjon (Biochem. Biophys. Res. Commun., 144: 35, 1987), den virkning å inhibere forlengelse av neurakson (J. Neuroscience, 8: 715, 1988), den virkning å inhibere histaminfrigiving (Allergy, 43: 100, 1988), den virkning å inhibere glatt muskel MLCK (I. Biol. Chem., 263: 6215, 1988), anti-inflammatorisk virkning (Acta Physiol. Hung., 80: 423, 1992), celleoverlevingsaktiviteten (J. Neuro-chemistry, 64: 1502, 1995), osv. Det er også beskrevet i Experimental Cell Research, 193: 175-182, 1991, at K-252a har den

aktivitet å inhibere IL-2-produksjon. Også den fullstendige syntese av K-252a er blitt oppnådd (J. Am. Chem. Soc., 117: 10413, 1995).

På den annen side, er det beskrevet at derivater av K-252a har PKC-inhibitorisk aktivitet, aktiviteten å inhibere histaminfrigiving (japansk publisert ikke
 5 gransket patentsøknad nr. 295588/88), antitumoraktivitet (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 168689/89 (US 4.877.776), WO 88/07045 (US 4.923.986)), osv., virkning å øke blodplatene (WO 94/06799 (EP 630898A)), vasodepressoraktivitet (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 120388/87),
 10 virkningen å akselerere kolinerge neuronfunksjoner (WO 94/02488 (US 5.461.146)), helbredende virkning på prostatakreft (WO 94/27982 (US 5.516.771)), osv.

SAMMENDRAG AV OPPFINNELSEN

Den foreliggende oppfinnelse vedrører utvalgte derivater av K-252a
 15 representert ved den generelle formel:



I

25 De enkelte forbindelser er beskrevet i detalj nedenfor. Foretrukne fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelser og fremgangsmåter for anvendelse av dem er også beskrevet.

DETALJERT BESKRIVELSE

I. Tegninger

Fig. 1 og 3 gjengir strukturen av de substituerte K-252a-derivater ifølge denne oppfinnelse.

Fig. 2 gjengir strukturen av K-252a.

Fig. 4 er en skjematisk tegning som viser syntesen av et ringsubstituert K-252a-derivat fra et ring-usubstituert utgangsmateriale.

Fig. 5 er en skjematisk tegning som viser syntesen av en forbindelse som inneholder minst én $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m\text{R}^{12}$ eller $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_t\text{R}^{18}$ -ringsubstituent.

Fig. 6 er en skjematisk tegning som viser syntese av en forbindelse som inneholder minst én $-\text{CH}\equiv\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^{13}$ eller $-\text{CH}\equiv\text{CH}(\text{CH}_2)_u\text{R}^{19}$ -ringsubstituent.

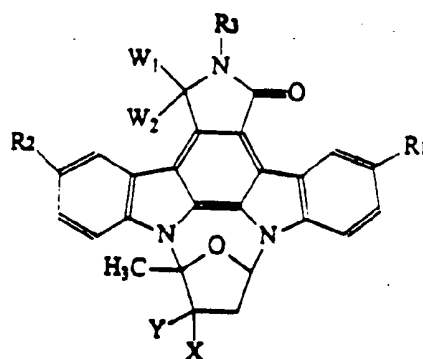
Fig. 7 er en skjematisk tegning som viser syntese av en forbindelse som inneholder minst én $-(\text{CH}_2)_k\text{R}^7$ eller $-(\text{CH}_2)_t\text{R}^{17}$ -ringsubstituent.

Fig. 8 er en skjematisk tegning som viser syntese av en forbindelse som inneholder en halogen eller nitro-ringsubstituent.

Fig. 9 gjengir strukturene av visse kjente K-252a-derivater som anvendes som utgangsmaterialer for fremstilling av forbindelser ifølge denne oppfinnelse.

II. Utvalgte ringsubstituerte K-252a-derivater

Beskrevet heri er de utvalgte ringsubstituerte derivater av K-252a som representeres ved følgende formel:



hvor

én av R^1 og R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

a) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_j\text{R}^4$, hvor j er 1 til 6, og R^4 er valgt fra gruppen bestående av:

- 1) et halogen;
- 2) $-\text{NR}^5\text{R}^6$, hvor R^5 og R^6 uavhengig er hydrogen, med OH substituert C_1 - C_6 -alkyl, usubstituert C_1 - C_6 -alkyl, med C_1 - C_6 -alkoksy substituert fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylaminokarbonyl, eller C_1 - C_6 -alkoksy-karbonyl; eller R^5 og R^6 sammen med et nitrogenatom danner en heterocyklisk

gruppe valgt blant morfolin, piperazin, tetrahydropyrrol eller eventuelt med C₁-C₆-alkyl substituert piperidin;

3) -SR²⁷, hvori R²⁷ er valgt fra gruppen bestående av:

i) med OH substituert C₁-C₆-alkyl;

ii) usubstituert C₁-C₆-alkyl;

iii) med OH substituert fenyl;

iv) med C₁-C₆-alkyl substituert tetrazolyl;

v) usubstituert pyridyl, pyrimidyl, benzotiazolyl eller benzimidazolyl;

vi) tiazolinyll;

vii) -(CH₂)_aCO₂R²⁸, hvori a er 1 eller 2, og R²⁸ er valgt fra gruppen bestående av: hydrogen og C₁-C₆-alkyl; og

5) OR²⁹ (hvori R²⁹ er usubstituert C₁-C₆-alkyl),

b) -CH(OH)(CH₂)_bR^{4A}, hvori b er 1 til 6 og R^{4A} er hydrogen eller den samme som R⁴;

c) -(CH₂)_kR⁷ hvori k er 2 til 6, og R⁷ er halogen, CO₂R⁸ (hvori R⁸ er C₁-C₆-alkyl, CONR⁵R⁶, fenyl, piperidinyll, morfolinyll, pyridyl, OR⁹ (hvori R⁹ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, formyl, pyridylkarbonyll), SR^{27B} (hvori R^{27B} er den samme som R²⁷), NR¹⁰R¹¹ (hvori R¹⁰ og R¹¹ er de samme som R⁵ og R⁶) eller N₃;

d) -CH=CH(CH₂)_mR¹² hvori m er 0 til 4, og R¹² er hydrogen, CO₂R^{8A} (hvori R^{8A} er den samme som R⁸), fenyl, pyridyl, OR^{9A} (hvori R^{9A} er den samme som R⁹),

e) -C≡C(CH₂)_nR¹³, hvori n er 0 til 4, og R¹³ er den samme som R¹²;

og den andre av R¹ eller R² er valgt fra gruppen bestående av

f) hydrogen, halogen, nitro, NR¹⁴R¹⁵ (hvori R¹⁴ eller R¹⁵ er hydrogen, og den andre er hydrogen, eller C₁-C₆-alkylaminokarbonyll),

g) -CH₂R³⁵, hvori R³⁵ er OR³⁶ (hvori R³⁶ er tri-C₁-C₆-alkylsilyll, hvori de tre C₁-C₆-alkylgrupper er de samme eller forskjellige, eller er de samme som R²⁹), eller SR³⁷ (hvori R³⁷ er den samme som R²⁷);

h) -CO(CH₂)_qR¹⁶, hvori q er 1 til 6, og R¹⁶ er den samme som R⁴;

i) -CH(OH)(CH₂)_eR³⁸, hvori e er 1 til 6, og R³⁸ er den samme som R^{4A};

j) -(CH₂)_rR¹⁷, hvori r er 2 til 6, og R¹⁷ er den samme som R⁷;

k) -CH=CH(CH₂)_tR¹⁸, hvori t er 0 til 4, og R¹⁸ er den samme som R¹²;

l) -C≡C(CH₂)_uR¹⁹, hvori u er 0 til 4, og R¹⁹ er den samme som R¹³;

R³ er hydrogen eller C₁-C₆-acyll;

X er C₁-C₆-alkoksykarbonyll;

Y er hydroksy eller C₁-C₆-acyloksy; og
W¹ og W² er hydrogen;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsene representert ved formel (I) blir i det følgende referert til som forbindelse (I), og det samme gjelder forbindelsene med andre formelnummer.

I definisjonene av gruppene i formel (I), kan C₁-C₆-alkyl være en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe såsom metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, isoamyl, neopentyl, 1-etyl-propyl og heksyl. C₁-C₆-alkylgruppen av C₁-C₆-alkoksy, C₁-C₆-alkoksykarbonyl, C₁-C₆-alkylaminokarbonyl og tri-C₁-C₆-alkylsilyl har samme betydning som C₁-C₆-alkyl definert ovenfor. C₁-C₆-acylgruppen i acyl og acyloksygruppene betyr en rett-kjedet eller forgrenet alkanoylgruppe med 1 til 6 karbonatomer, såsom formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, pivaloyl og heksanoyl, en arylkarbonylgruppe beskrevet nedenfor, eller en heteroarylkarbonylgruppe beskrevet nedenfor.

Halogen inkluderer fluor, klor, brom og jod.

Fortrinnsvis er én av R¹ og R² valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_kR⁷, -CH=CH(CH₂)_mR¹², -C≡C(CH₂)_nR¹³, -CO(CH₂)_jSR²⁷; og den andre av R¹ og R² er valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_rR¹⁷, -CH=CH(CH₂)_tR¹⁸, -C≡C(CH₂)_uR¹⁹, NR¹⁴R¹⁵, hydrogen, halogen, nitro, -CH₂O-(substituert eller usubstituert) C₁-C₆-alkyl, -CO(CH₂)_qSR²⁷, -CH₂R³⁵, hvori R³⁵ er OR³⁶, -CH₂OH og -CH₂SR³⁷ hvori R³⁷ er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkyl, pyridyl og benzimidazol;

a) én av R¹ og R² valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_kR⁷, -CH=CH(CH₂)_mR¹², -C≡C(CH₂)_nR¹³, -CO(CH₂)_jSR²⁷; og den andre av R¹ og R² er valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_rR¹⁷, -CH=CH(CH₂)_tR¹⁸, -C≡C(CH₂)_uR¹⁹, NR¹⁴R¹⁵, hydrogen, halogen, nitro, -CH₂O-(substituert lavere alkyl eller usubstituert C₁-C₆-alkyl), -CO(CH₂)_qSR²⁷, -CH₂R³⁵, hvori R³⁵ er OR³⁶, og -CH₂SR³⁷, hvori R³⁷ er valgt fra gruppen bestående av C₁-C₆-alkyl, pyridyl og benzimidazol;

b) k og r hver er 2, 3 eller 4;

c) j og q hver er 1 eller 2;

d) R⁷ og R¹⁷ er:

1) valgt uavhengig fra gruppen bestående av: fenyl, pyridyl, eller

(2) utvalgt parvis, fra gruppen bestående av:

- i) CO_2R^8 og CO_2R^{8A} , hvori R^8 og R^{8A} uavhengig er hydrogen, metyl eller etyl;
- (ii) OR^9 og OR^{9A} , hvori R^9 og R^{9A} uavhengig er hydrogen, metyl, etyl eller formyl;
- (iii) SR^{27B} , hvor R^{27B} er valgt fra gruppen bestående av usubstituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, 2-tiazolin og pyridyl; og
- (iv) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ og $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, hvor R^{10} , R^{11} , R^{14} og R^{15} uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, metyl, etyl, fenyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, karbamoyl og $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylaminokarbonyl;

e) R^{27} er valgt fra gruppen bestående av med OH substituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, usubstituert $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, med OH substituert fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, og tetrazol;

f) R^{36} er valgt fra gruppen bestående av metoksymetyl, etoksymetyl og metoksyetyl;

g) m, n, t og u hver er 0 eller 1; og

h) R^{12} , R^{13} , R^{18} og R^{19} uavhengig er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fenyl, pyridyl, CO_2R^8 , og OR^9 , hvori R^8 og R^9 , hver er hydrogen, metyl, etyl eller fenyl.

Fortrinnsvis er R^3 hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -acetyl, mest fortrinnsvis hydrogen. X er hydroksymetyl eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoksykarbonyl med metoksykarbonyl som spesielt foretrukket,

Y er hydroksy eller acetyloksy, mest foretrukket hydroksy, og.

W^1 og W^2 er hydrogen.

En ytterligere særlig foretrukket gruppe forbindelser er slike hvori én av R^1 og R^2 er valgt fra gruppen bestående av

metoksykarbonylvinyll, etoksykarbonylvinyll, styryll, 2-pyridylvinyll, 4-pyridylvinyll, 2-pyridyletyll, 4-pyridyletyll, fenyletyll, metoksypropynyll, hydroksypropynyll, $-\text{COCH}_2\text{SEt}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMeBn}$, $-\text{CH}=\text{CHEt}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SMe}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S-2-tiazolin}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$, $-\text{CH}=\text{CHEt}$, $-\text{CH}=\text{CH-2-imidazol}$, $(\text{CH}_2)_2\text{OC(=O)H}$, metoksymetoksymetyl, etoksymetoksymetyl, metoksyetoksymetyl og 2-hydroksyetyl;

og den andre av R^1 og R^2 er valgt fra gruppen bestående av

hydrogen, halogen, metoksykarbonylvinyll, etoksykarbonylvinyll, styryll, 2-pyridylvinyll, 4-pyridylvinyll, 2-pyridyletyll, 4-pyridyletyll, fenyletyll, nitro, amino, N-etylurea, metoksypropynyll, hydroksoypropynyll, -COCH₂SEt, -C≡CCH₂NMeBn, -CH=CHEt, -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S-2-tiazolin, -(CH₂)₃SMe, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂SEt, pyridyltiometyll, -CH₂S-2-benzimidazol, -CH=CHEt, -CH=CH-2-imidazol, -(CH₂)₂OC(=O)H, metoksymetoksymetyll, etoksymetoksymetyll, metoksyetoksymetyll og 2-hydroksoyetyll.

III. Anvendelser

De utvalgte ringsubstituerte K-252a-derivater har åpenbare viktige funksjonelle farmakologiske aktiviteter som finner anvendelse under flere forskjellige omstendigheter, innbefattet både forskning og det terapeutiske området. Generelt vil forbindelsenes aktiviteter ha positive effekter på funksjonen og/eller overlevingen av celler som gir respons på trofisk faktor.

Effekten på funksjonen og/eller overlevingen av trofisk faktorresponsive celler, f.eks. celler i en nerveforing, kan etableres ved anvendelse av hvilken som helst av følgende analyser: (1) dyrket ryggmargkolinacetyltransferase ("ChAT") analyse; eller (2) dyrket basal storhjerneneuron ("BFN") ChAT-aktivitetsanalyse.

Som anvendt heri, skal uttrykket "effekt" når det anvendes til å modifisere uttrykkene "funksjon" og "overleving" bety en positiv eller negativ endring eller forandring. En effekt som er positiv, kan refereres til heri som en "økning" eller "forbedring", og en effekt som er negativ, kan refereres til heri som "inhibering".

Som anvendt heri, skal betegnelsene "øke" eller "forbedre" når de anvendes til å modifisere betegnelsene "funksjon" eller "overleving", bety at tilstedeværelsen av et substituert K-252a-derivat har en positiv effekt på funksjonen og/eller overlevingen av en trofisk faktorresponsiv celle sammenlignet med en celle i fravær av derivatet. F.eks., og ikke som en begrensning, med hensyn til overlevingen av f.eks. et kolinerg neuron, ville derivatet sannsynliggjøre økning av overlevingen av en kolinerg neuronal populasjon med risiko for å dø (på grunn av f.eks. skade, en sykdomstilstand, en degenerativ tilstand eller naturlig progresjon) sammenlignet med en kolinerg neuronal populasjon ikke presentert med et slikt derivat, dersom den

behandlede populasjon har en forholdsvis lengere funksjonalitetsperiode enn den ikke-behandlede populasjon.

Som anvendt heri, skal "inhibere" og "inhibering" bety at en angitt respons av et betegnet materiale (f.eks. enzymatisk aktivitet) blir forholdsvis nedsatt i nærvær av et substituert K-252a-derivat.

Som anvendt heri, skal betegnelsen "neuron", "celle i nerveforing" og "nervecelle" inkludere, men ikke være begrenset til, en heterogen populasjon av nervetyper som har singulære eller multiple transmittere og/eller singulære eller multiple funksjoner; fortrinnsvis vil disse være kolinerge og sensoriske neuroner.

Som anvendt heri, skal uttrykket "kolinerg neuron" bety neuroner i det sentrale nervesystem (CNS) og perifere nervesystem (PNS) hvis neurotransmitter er acetylcholin; eksempler er basal storhjerne, striatale, og ryggmargneuroner. Som anvendt heri, skal uttrykket "sensorisk neuron" inkludere neuroner som gir respons på miljøutfordringer (f.eks. temperatur, bevegelse) fra f.eks. hud, muskler og ledd; et eksempel er et neuron fra det dorsale rotganglion.

En "trofisk faktorresponsiv celle" som definert heri, er en celle som inkluderer en reseptor som en trofisk faktor spesifikt kan binde seg til; eksempler inkluderer neuroner (f.eks. kolinerge og sensoriske neuroner) og ikke-neuronale celler (f.eks. monocytter og neoplastiske celler).

De beskrevne aromatiske ringsubstituerte K-252a-derivater kan anvendes til å forbedre funksjonen og/eller overlevingen av celler i nerveforingen. De kan også anvendes til å forbedre funksjonen og/eller overlevingen av celler i nerveforingen hos et pattedyr, f.eks. et menneske. I denne sammenheng, kan derivat-ene anvendes individuelt eller sammen med andre derivater, eller i kombinasjon med andre gunstige molekyler som også beviser evnen til å fremkalle funksjonen og/eller overlevingen av en angitt celle.

Mange forskjellige neurologiske forstyrrelser blir karakterisert ved nerve-celler som er døende, skadet, funksjonelt bragt i fare, som undergår aksonal degenerasjon, med risiko for å dø, osv. Disse forstyrrelser inkluderer, men er ikke begrenset til:

Alzheimer's sykdom; motorneuronforstyrrelser (f.eks. amyotrof lateral sklerose); Parkinson's; cerebrovaskulære forstyrrelser (f.eks. slag, ischemi); Huntington's; AIDS-demens; epilepsi; multippel sklerose; perifer neuropati (f.eks. de som påvirker DRG-neuroner ved kjemoterapiassosiert perifer neuropati) innbefattet diabetes

neuropati; forstyrrelser indusert av eksitatoriske aminosyrer; forstyrrelser i forbindelse med slagskader eller inntregningsskader i hjernen eller ryggmargen.

ChAT katalyserer syntesen av neurotransmitteren acetylcholin, og den blir betraktet som enzymatisk markør for et funksjonelt kolinergisk neuron. Et funksjonelt neuron er også i stand til å overleve. Neuronoverleving blir bestemt ved kvantifisering av det spesifikke opptak og den enzymatiske omdanning av et fargestoff (f.eks. kalsein AM) av levende neuroner.

På grunn av deres varierte anvendelighet, vil K-252a-derivatene beskrevet heri, finne anvendelse på flere forskjellige områder. Forbindelsene kan anvendes til utvikling av in vitro-modeller av neuronal celleoverleving, funksjon, identifikasjon, eller for screening av andre syntetiske forbindelser som har aktiviteter i likhet med den for K-252a-derivatene. Forbindelsene kan anvendes i et forskningsmiljø for å undersøke, definere og bestemme molekylmål som henger sammen med funksjonelle responser. F.eks. ved radiomerking av et K-252a-derivat assosiert med en spesifikk celfunksjon (f.eks. mitogehese), kan den mål-gruppe som derivatet binder seg til, bli identifisert, isolert og renset for karakterisering.

De farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene (I) inkluderer farma-søytisk akseptable syreaddisjonssalter, metallsalter, ammoniumsalter, organiske aminaddisjonssalter og aminosyreaddisjonssalter. Eksempler på syreaddisjonssalter er uorganiske syreaddisjonssalter såsom hydroklorid, sulfat og fosfat, og organiske syreaddisjonssalter såsom acetat, maleat, fumarat, tartrat, citrat og laktat; eksempler på metallsaltene er alkalimetallsalter såsom litiumsalt, natrium-salt og kaliumsalt, jordalkalimetallsalter såsom magnesiumsalt og kalsiumsalt, aluminiumsalt og sinksalt; eksempler på ammoniumsaltene er ammoniumsalt og tetrametylammoniumsalt; eksempler på de organiske aminaddisjonssalter er salter med morfolin og piperidin; og eksempler på aminosyreaddisjonssaltene er salter med glycin, fenylalanin, glutaminsyre og lysin.

Forbindelser som tilveiebringes heri kan formuleres til farmasøytiske blandinger ved sammenblanding med farmasøytisk akseptable ikke-toksiske eksipienter og bærere. Slike blandinger kan fremstilles for anvendelse til parenteral administrering, spesielt i form av flytende løsninger eller suspensjoner; eller oral administrering, spesielt i form av tabletter eller kapsler; eller intranasalt, spesielt i form av pulvere, nesedråper eller aerosoler; eller dermalt, via f.eks. transdermale plastere.

Blandingen kan beileilig administreres i enhetsdoseringsform og kan fremstilles ved hvilken som helst av fremgangsmåtene som er vel kjent i den farmasøytiske teknologi, f.eks. som beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Formuleringer for parenteral administrering kan inneholde som vanlige eksipienter, sterilt vann eller saltløsning, polyalkylen-glykoler såsom polyetylenglykol, oljer av vegetabilsk opprinnelse, hydrogenerte naftalener og lignende. Spesielt kan bioforlikelig, bionedbrytbar laktidpolymer, laktid/glykolid-kopolymer, eller polyoksyetylen-polyoksypropylen-kopolymerer være anvendelige eksipienter for å kontrollere frigivingen av de aktive forbindelser. Andre potensielt anvendelige parenterale avgivelsessystemer for disse aktive forbindelser, inkluderer etylenvinylacetat-kopolymerpartikler, osmotiske pumper, implanterbare infusjonssystemer og liposomer. Formuleringer for inhalasjonsadministrering inneholder som eksipienter f.eks. laktose, eller kan være vandige løsninger inneholdende f.eks. polyoksyetylen-9-lauryleter, glyko-kolat og deoksykolat, eller oljeløsninger for administrering i form av nesesdråper, eller som en gel som skal påføres intranasalt. Formuleringer for parenteral administrering kan også inkludere glykokolat for bukkal administrering, et salicylat for rektal administrering eller sitronsyre for vaginal administrering. Formuleringer for transdermale plastre, vil fortrinnsvis være lipofile emulsjoner.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan anvendes som det eneste aktive middel i en farmasøytisk blanding. Alternativt kan de anvendes i kombinasjon med andre aktive bestanddeler, f.eks. andre vekstfaktorer som letter neuronal overleving eller aksonal regenerering i sykdommer eller forstyrrelser.

Forbindelse (I) og farmasøytisk akseptable salter derav kan administreres oralt eller ikke-oralt, f.eks. som en salve eller en injeksjon. Konsentrasjonene av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse i en terapeutisk blanding, kan variere. Konsentrasjonen vil avhenge av faktorer såsom den totale dosering av medikamentet som skal administreres, de kjemiske egenskaper (f.eks. hydrofobisitet) av de anvendte forbindelser, administreringsveien, pasientens alder, legemsvekt og symptomer, osv. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse tilveie-bringes typisk i en vandig fysiologisk bufferløsning inneholdende ca. 0,1 til 10% w/v forbindelse for parenteral administrering. Typiske doseområder er fra ca. 1 µg/kg til ca. 1 g/kg legemsvekt pr. dag; et foretrukket doseområde er fra ca. 0,01 mg/kg til 100 mg/kg legemsvekt pr. dag, og fortrinnsvis ca. 0,1 til 20 mg/kg én til fire ganger om dagen.

En foretrukket dosering av medikament som skal administreres, vil trolig være avhengig av variabler såsom typen og graden av progresjon av sykdommen eller forstyrrelsen, den generelle helsetilstand for den spesielle pasient, den relative biologiske virkning av den utvalgte forbindelse, og formuleringen av
5 eksipientforbindelsen, og dens administreringsvei.

Forbindelse (I) og farmasøytisk akseptable salter derav, kan administreres som de er, eller i form av forskjellige farmasøytiske blandinger, ifølge den farmakologiske aktivitet og hensikten med administreringen. De farmasøytiske blandinger ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan fremstilles ved jevnt å blande sammen en
10 effektiv mengde av forbindelse (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som aktiv bestanddel, med en farmasøytisk akseptabel bærer. Bæreren kan ta et bredt område av former ifølge de blandingsformer som egner seg for administrering. Det er ønskelig at slike farmasøytiske blandinger blir fremstilt i enhetsdoseform egnet for oral eller ikke-oral administrering. Formene for ikke-oral administrering inkluderer
15 salver og injeksjoner.

Tabletter kan fremstilles ved anvendelse av eksipienter såsom laktose, glukose, sukrose, mannitol og metylcellulose, disintegreringsmidler såsom stivelse, natriumalginat, kalsiumkarboksymetylcellulose og krystallinsk cellulose, smøremidler såsom magnesiumstearat og talk, bindemidler såsom gelatin, poly-vinylalkohol,
20 polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylcellulose og metylcellulose, tensider såsom sukrosefetttsyreester og sorbitolfetttsyreester, og lignende på konvensjonell måte. Det blir foretrukket at hver tablett inneholder 15-300 mg av aktiv bestanddel.

Granuler kan fremstilles ved anvendelse av eksipienter såsom laktose og sukrose, disintegreringsmidler såsom stivelse, bindemidler såsom gelatin, og
25 lignende på konvensjonell måte. Pulvere kan fremstilles ved anvendelse av eksipienter såsom laktose og mannitol, og lignende på konvensjonell måte. Kapsler kan fremstilles ved anvendelse av gelatin, vann, sukrose, gummi-arabikum, sorbitol, glycerol, krystallinsk cellulose, magnesiumstearat, talk og lignende på konvensjonell måte. Det foretrekkes at hver kapsel inneholder 15-300 mg aktiv bestanddel.

30 Siruppreparater kan fremstilles ved anvendelse av sukkere, såsom sukrose, vann, etanol, og lignende på konvensjonell måte.

Salver kan fremstilles ved anvendelse av salvebaser såsom vaselin, flytende parafin, lanolin og makrogol, emulgeringsmidler såsom natriumlauryl-laktat,

benzalkoniumklorid, sorbitan mono-fettsyreester, natriumkarboksymetyl-cellulose og gummiarabikum, og lignende på konvensjonell måte.

Injiserbare preparater kan fremstilles ved anvendelse av løsningsmidler såsom vann, fysiologisk saltløsning, vegetabiliske oljer (f.eks. olivenolje og jord-nøttolje), etyloleat og propylenglykol, solubiliseringmidler såsom natriumbenzoat, natriumsalicylat og uretan, isotoniseringmidler såsom natriumklorid og glukose, konserveringsmidler såsom fenol, kresol, p-hydroksybenzosyreester og klor-butanol, antioksidanter såsom askorbinsyre og natriumpyrosulfitt, og lignende på konvensjonell måte.

IV. Generell beskrivelse av syntesemetodene

Fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelse (I) er beskrevet nedenfor.

Me, Et, Ph, Ac, Bn, Boc og t-Bu i strukturformlene og tabellene representerer henholdsvis metyl, etyl, feny, acetyl, benzyl, tert-butoksykarbonyl og tert-butyl.

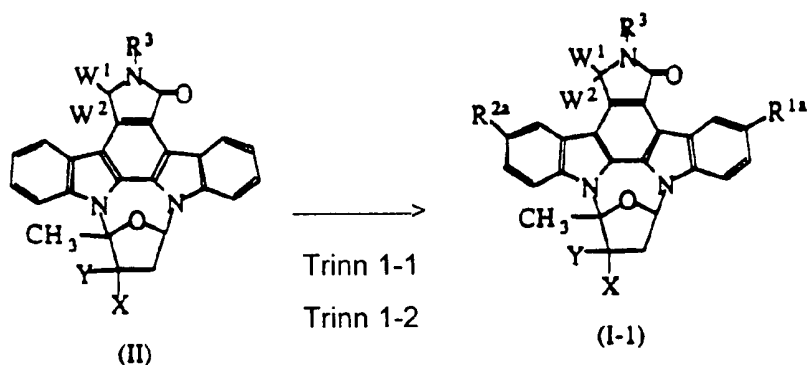
Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan vanligvis fremstilles fra optisk aktiv K-252a som utgangsförbindelse, men alle mulige stereoisomerer og deres blandinger er også innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse.

I fremgangsmåtene vist nedenfor, dersom de definerte grupper blir om-dannet under fremgangsmåtebetingelsene, eller ikke er egnet for å utføre fremgangsmåtene, kan de ønskede forbindelser fremstilles ved anvendelse av midler for innføring eller eliminering av beskyttelsesgrupper som vanligvis anvendes i organisk syntetisk kjemi. (Se f.eks. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons Inc. (1981)). Oksydasjon, reduksjon, addisjon, eliminering, kondensasjon eller hydrolyse, som konvensjonelt anvendes i organisk syntetisk kjemi, kan utføres og om nødvendig, kan rekkefølgen av reaksjonstrinnene for innføringen av substituenten og lignende varieres. Videre kan omdanningen av de funksjonelle grupper utføres mer enn én gang.

Fremgangsmåte 1

Forbindelse (I-1), dvs. forbindelse (I) hvori minst én av R^1 og R^2 er $-\text{CO}(\text{CH}_2)_j\text{R}^4$ (hvori j og R^4 har de samme betydninger som definert ovenfor), kan fremstilles etter følgende reaksjonstrinn:

Fig. 4



(I formlene skal R^3 , W^1 , W^2 , X og Y ha den samme betydning som definert ovenfor; og minst én av R^{1a} og R^{2a} er $-\text{CO}(\text{CH}_2)_j\text{R}^4$ (hvor j og R^4 har den samme betydning som definert ovenfor)).

Trinn 1-1:

Forbindelse (I-1a), dvs. forbindelse (I-1) hvori R^4 er halogen, kan fremstilles ved å utsette forbindelse (II) som er en kjent forbindelse beskrevet nedenfor, for Friedel-Crafts reaksjon med forbindelse (III) representert ved formelen (III):



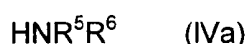
(hvor j har den samme betydning som definert ovenfor; R^{4a} er halogen som definert ovenfor; og Hal er klor eller brom) eller akryloylchlorid i et løsningsmiddel såsom metylenklorid og kloroform, i nærvær av en Lewis-syre såsom aluminium-klorid.

Forbindelse (III) og Lewis-syren anvendes i en mengde på henholdsvis 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (II). Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 80°C i 1 til 24 timer.

Utgangsforbindelsen (II) kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i japanske publiserte ikke-granskede patentsøknader nr. 295588/88, 295589/88 og 807045/88.

Trinn 1-2:

Forbindelse (I-1b), dvs. forbindelse (I-1) hvori R^4 er NR^5R^6 (hvor R^5 og R^6 har den samme betydning som definert ovenfor), N_3 , OR^{29} (hvor R^{29} har den samme betydning som definert ovenfor) eller SR^{27} (hvor R^{27} har den samme betydning som definert ovenfor) kan fremstilles ved å utsette forbindelse (I-1a) for reaksjon med et metallsalt av forbindelse (IVa) representert ved formel (IVa):



(hvor R^5 og R^6 har den samme betydning som definert ovenfor), natriumazid, forbindelse (IVb) representert ved formel (IVb):



(hvor R^{29} har den samme betydning som definert ovenfor), eller forbindelse (IVc) representert ved formel (IVc)



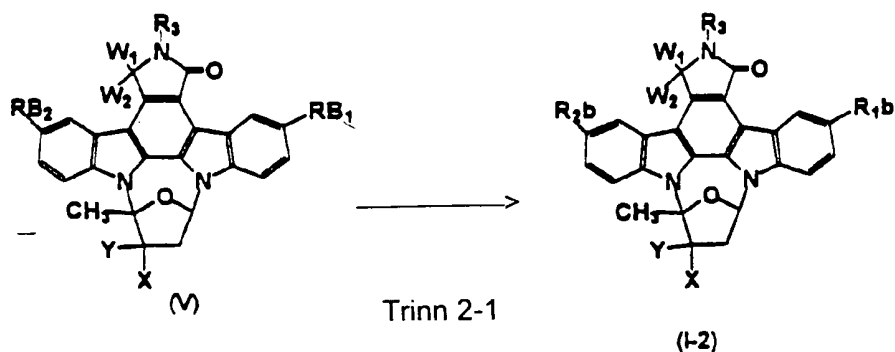
(hvor R^{27} har den samme betydning som definert ovenfor) i et løsningsmiddel såsom metylenklorid, kloroform, dimetylsulfoksyd eller N,N-dimetylformamid, eller reaksjon med forbindelse (IVa), (IVb) eller (IVc) i nærvær av en base såsom kaliumkarbonat og trietylamin.

Forbindelse (IVa), natriumazid, forbindelse (IVb), forbindelse (IVc) eller et metallsalt derav, blir anvendt i en mengde på 1 ekvivalent til overskuddsmengde basert på forbindelse (I-1a), fortrinnsvis 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (I-1a). En base anvendes i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter. Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 100°C i 1 til 24 timer.

Fremgangsmåte 2

Forbindelse (I-2), dvs. forbindelse (I) hvori minst én av R^1 og R^2 er $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert ovenfor) eller $CH=C(CO_2R^{33A})_2$ (hvor R^{33A} har den samme betydning som definert ovenfor) kan fremstilles etter følgende reaksjonstrinn:

Fig. 5



(I formelene skal R^3 , W^1 , W^2 , X og Y ha den samme betydning som definert ovenfor;

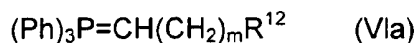
minst én av R^{B1} og R^{B2} er formyl, hydroksymetyl, halogen eller

$-C\equiv C(CH_2)_m R^{12}$ (hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert ovenfor); og

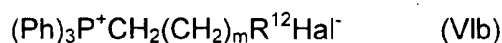
minst én av R^{1b} og R^{2b} er $-CH=CH(CH_2)_m R^{12}$ (hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert ovenfor) eller $-CH=C(CO_2 R^{33A})_2$ (hvor R^{33A} har den samme betydning som definert ovenfor)).

Trinn 2-1:

Forbindelse (I-2) kan fremstilles ved å utsette forbindelse (Va), hvor minst én av R^{B1} og R^{B2} er formyl, for reaksjon med forbindelse (VIa) representert ved formelen (VIa):



(hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert ovenfor; og Ph er fenyl) i et løsningsmiddel såsom metylenklorid og kloroform. Alternativt kan forbindelse (I-2) fremstilles ved å underkaste forbindelse (Va) en omsetning med forbindelse (VIb) representert ved formel (VIb):



(hvor m , R^{12} , Ph og Hal har den samme betydning som definert ovenfor) i et løsningsmiddel såsom metylenklorid og kloroform, i nærvær av en base såsom kaliumkarbonat og butyllitium. Når det anvendes en base som har dårlig løselighet i løsningsmiddelet, f.eks. kaliumkarbonat, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i nærvær av en faseoverføringskatalysator såsom 18-krone-6.

Forbindelse (VIa), forbindelse (VIb) og basen anvendes henholdsvis i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (Va), og faseoverføringskatalysatoren anvendes i en mengde på 0,01 til 1 ekvivalent basert på forbindelse (Va). Reaksjonen utføres vanligvis ved -10 til 100°C i 1 til 100 timer.

Forbindelse (Va) kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i japansk publisert patentsøknad nr. 295588/88.

Trinn 2-2:

Forbindelse (I-2) kan oppnås ved å utsette et fosfoniumsalt fremstilt fra forbindelse (Vb), hvor minst én av R^{B1} og R^{B2} er hydroksymetyl og trifenyfosinhydrobromid, for reaksjon med forbindelse (VIc) representert ved formel (VIc):



(hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert ovenfor) i et løsningsmiddel såsom metylenklorid, i nærvær av en base såsom kaliumkarbonat og butyllitium.

Forbindelse (Vb) kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i japansk publisert patentsøknad nr. 295588/88, WO94/02488, osv. Når det anvendes en base som har dårlig løselighet i løsningsmiddelet, f.eks. kaliumkarbonat, blir reaksjonen fortrinnsvis utført i nærvær av en faseoverføringskatalysator såsom 18-krone-6.

Hver av forbindelse (VIc) og basen blir anvendt i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på fosfoniumsaltet (VIb), og faseoverføringskatalysatoren anvendes i en mengde på 0,01 til 1 ekvivalent basert på fosfoniumsaltet (Vb).

Reaksjonen utføres vanligvis ved -10 til 100°C i 1 til 100 timer.

Trinn 2-3:

Forbindelse (I-2) kan fremstilles ved å utsette forbindelse (Vc) hvori minst én av R^{B1} og R^{B2} er halogen, for Heck-reaksjon med forbindelse (VId) representert ved formelen (VId):



(hvori m og R¹² har de samme betydninger som definert ovenfor) i et løsnings-middel såsom N,N-dimetylformamid, i nærvær av en palladiumforbindelse såsom palladium(II)acetat og bistrifenyfosfinpalladium(II)klorid, en fosforforbindelse såsom trifenyfosfin og tris(2-metylfenyl)fosfin og en base såsom trietylamin.

Basert på forbindelse (Vc), anvendes forbindelse (VId) i en mengde på 1 til 40 ekvivalenter, hver av palladiumforbindelsen og fosforforbindelsen blir anvendt i en mengde på 0,1 til 5 ekvivalenter basert på forbindelse (Vc), og basen anvendes i en mengde på 1 til 500 ekvivalenter. Når den anvendte palladium-forbindelse inneholder en fosforforbindelse som en ligand som i tilfellet av bis-(trifenyfosfin)palladium(II)klorid, vil det noen ganger være unødvendig å tilsette fosforforbindelsen. Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 100°C i 1 til 10 timer.

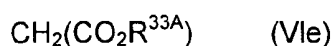
Trinn 2-4:

20 Forbindelse (I-2) kan oppnås ved å utsette forbindelse (I-3) syntetisert ifølge trinn 3 beskrevet nedenfor, for katalytisk reduksjon i et løsningsmiddel såsom N,N-dimetylformamid i en strøm av hydrogen i nærvær av en reduksjons-katalysator såsom palladium/karbon.

Reduksjonskatalysatoren anvendes i en mengde på 10 til 100% etter vekt basert på forbindelse (I-3). Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 100°C i 1 til 72 timer.

Trinn 2-5:

30 Forbindelse (I-2) kan oppnås ved å underkaste forbindelse (Va) en reaksjon med en forbindelse representert ved formel (Vle):



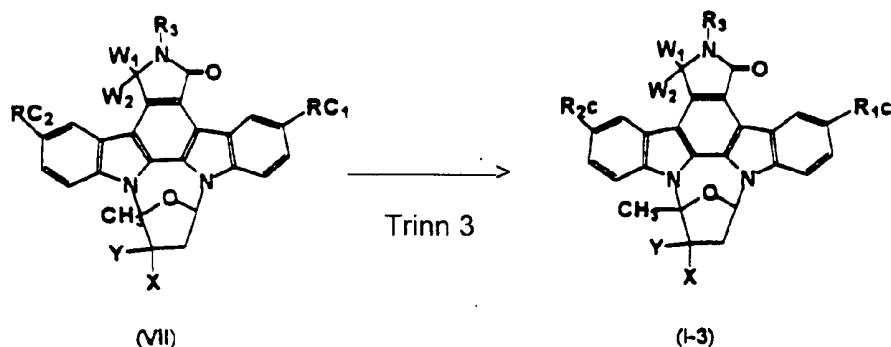
(hvor R^{3A} har den samme betydning som definert ovenfor) i et løsningsmiddel såsom kloroform og metylenklorid, i nærvær av en base såsom piperidin.

Forbindelse (VIe) anvendes i en mengde på 1 til 40 ekvivalenter basert på forbindelse (Va), og basen anvendes i en mengde på 0,1 ekvivalent basert på forbindelse (Va) til en mengde ekvivalent med løsningsmiddelet. Reaksjonen utføres vanligvis ved 20 til 100°C i 1 til 24 timer.

Fremgangsmåte 3

Forbindelse (I-3), dvs. forbindelse (I) hvori minst én av R^1 og R^2 er $-C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har de samme betydninger som definert ovenfor), kan fremstilles etter følgende reaksjonstrinn:

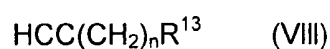
Fig. 6



(I formlene skal R^3 , W^1 , W^2 , X og Y ha de samme betydninger som definert ovenfor; minst én av R^{C1} og R^{C2} er jod; og minst én av R^{1c} og R^{2c} er $-C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har de samme betydninger som definert ovenfor)).

Trinn 3:

Forbindelse (I-3) kan fremstilles ved å utsette forbindelse (VII) for Sonogashira-reaksjonen med forbindelse (VIII) representert ved formelen (VIII):



(hvor n og R^{13} har de samme betydninger som definert ovenfor) i et løsningsmiddel såsom metylenklorid og kloroform, i nærvær av en kobberforbindelse såsom

kobber(I)jodid, en palladiumforbindelse såsom palladium(II)acetat og bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid, en fosforforbindelse såsom trifenylfosfin, og en base såsom dietylamin og trietylamin.

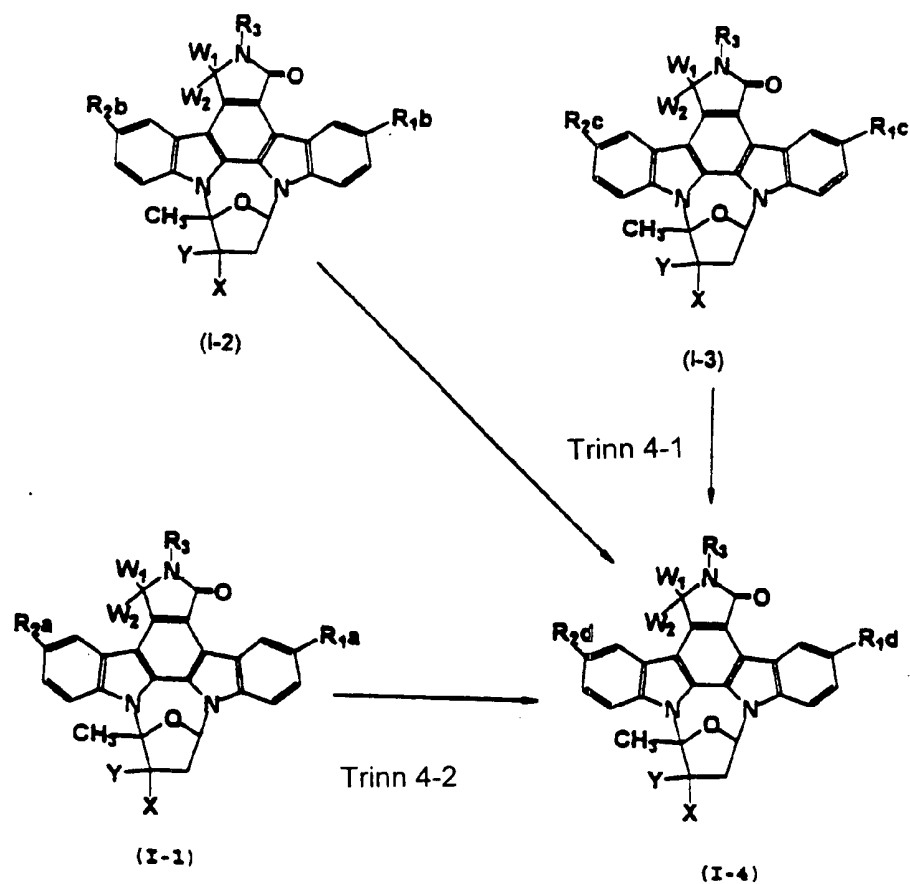
Forbindelse (VIII) anvendes i en mengde på 1 til 40 ekvivalenter basert på forbindelse (VII), henholdsvis koppperforbindelsen, palladiumforbindelsen og fosforforbindelsen anvendes i en mengde på 0,1 til 5 ekvivalenter, og basen anvendes i en mengde på 1 til 500 ekvivalenter. Når palladiumforbindelsen inneholder fosforforbindelsen som en ligand som i tilfellet av bis(trifenylfosfin)-palladium(II)klorid, er det ikke nødvendig å tilsette fosforforbindelsen. Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 100°C i 1 til 10 timer.

Forbindelse (VII) kan fremstilles ved å utsette forbindelse (II) for reaksjon med jod i et løsningsmiddel såsom metylenklorid/metanolblanding (4:1), i nærvær av en kvikksølvforbindelse såsom kvikksølv(II)nitrat og kvikksølv(II)klorid. Kvikksølvforbindelsen og jod anvendes henholdsvis i en mengde på 1 til 3 ekvivalenter basert på forbindelse (II). Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 50°C i 1 til 24 timer.

Fremgangsmåte 4

Forbindelse (I-4), dvs. forbindelse (I) hvori minst én av R^1 og R^2 er $-(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har de samme betydninger som definert ovenfor) eller $-CH_2CH(CO_2R^{33A})_2$ (hvor R^{33A} har den samme betydning som definert ovenfor), kan fremstilles etter følgende reaksjonstrinn:

Fig. 7



(I formlene skal R^{1b}, R^{2b}, R^{1c}, R^{2c}, R³, W¹, W², X og Y ha de samme betydninger som definert ovenfor; og minst én av R^{1d} og R^{2d} er -(CH₂)_kR⁷ (hvor k og R⁷ har de samme betydninger som definert ovenfor) eller -CH₂CH(CO₂R^{33A})₂ (hvor R^{33A} har den samme betydning som definert ovenfor)).

Trinn 4-1:

Forbindelse (I-4) kan oppnås ved å utsette forbindelse (I-2) eller forbindelse (I-3) for katalytisk reduksjon i et løsningsmiddel såsom N,N-dimetylformamid i en hydrogenstrøm i nærvær av en reduksjonskatalysator såsom 10% palladium/-karbon og platinaoksyd.

Reduksjonskatalysatoren anvendes i en mengde på 10 til 100% (vekt/vekt) basert på forbindelse (I-2) eller forbindelse (I-3). Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 - til 100°C i 1 til 72 timer.

Trinn 4-2:

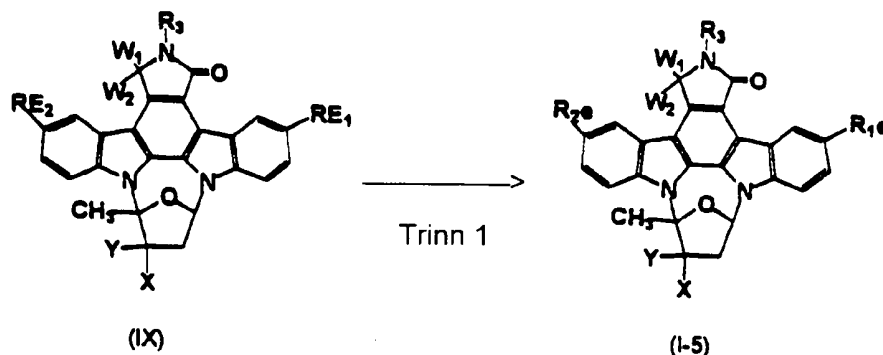
Forbindelse (I-4) kan oppnås ved å utsette forbindelse (I-1) for reaksjon med alkylsilan såsom etylsilan, i trifluoreddiksyre.

Trifluoreddiksyre anvendes i en mengde ekvivalent med et løsningsmiddel for forbindelse (I-1), og alkylsilan anvendes i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (I-1). Reaksjonen utføres vanligvis ved -10 til 20°C i 1 til 24 timer.

Fremgangsmåte 5

Forbindelse (I-5), dvs. forbindelse (I) hvori hver av R^1 og R^2 er halogen eller nitro, kan fremstilles ved å utsette forbindelse (IX) for reaksjonene i trinnene 1-4 i fremgangsmåtene 1-4 beskrevet ovenfor. Forbindelse (IX) kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene beskrevet i japanske publiserte patentsøknader nr. 120388/87 og 295588/88.

Fig. 8



(I formlene skal R^3 , W^1 , W^2 , X og Y ha den samme betydning som definert ovenfor; hvilken som helst av R^{E1} og R^{E2} er halogen eller nitro, og den andre er hydrogen; og hvilken som helst av R^{1e} og R^{2e} er halogen, nitro eller amin, og den andre er -
 $CO(CH_2)_jR^4$ (hvor j og R^4 har den samme betydning som definert oven-for), -
 5 $(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har den samme betydning som definert ovenfor),
 $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert oven-for),
 $-CH=C(CO_2R^{33B})_2$ (hvor R^{33B} har den samme betydning som definert oven-for), eller.
 $C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har den samme betydning som definert ovenfor)).

10 **Fremgangsmåte 6**

Forbindelse (I-6), dvs. forbindelse (I) hvor hvilken som helst av R^1 og R^2 er $NR^{14}R^{15}$ (hvor R^{14} og R^{15} har den samme betydning som definert ovenfor), og den andre er $-CO(CH_2)_jR^4$ (hvor j og R^4 har den samme betydning som definert oven-for),
 $-(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har den samme betydning som definert ovenfor),
 15 $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har den samme betydning som definert oven-for),
 $-CH=C(CO_2R^{33A})_2$ (hvor R^{33A} har den samme betydning som definert oven-for), eller
 $C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har den samme betydning som definert ovenfor), kan fremstilles fra forbindelse (I-5) hvor hver av R^{1e} og R^{2e} er nitro ifølge fremgangsmåten beskrevet i japansk publisert patentsøknad nr. 295588/88.

20 **Fremgangsmåte 7**

Forbindelse (Ib), dvs. forbindelse (I) hvor R^3 er hydrogen, kan også fremstilles fra forbindelse (Ia), dvs. forbindelse (I) hvor R^3 er acyl som definert oven-for, ifølge fremgangsmåten beskrevet i japansk publisert ikke gransket patent-søknad nr.
 25 295588/88.

Fremgangsmåte 8

Forbindelse (I-7), dvs. forbindelse (I) hvor minst én av R^1 og R^2 er $-CH(OH)(CH_2)_bR^{4A}$ (hvor b og R^{4A} har den samme betydning som definert ovenfor)
 30 kan fremstilles ved reduksjon av en forbindelse som kan syntetiseres ifølge ovennevnte trinn 1-1 eller 1-2, f.eks. ved omsetning med et reduksjons-middel såsom natriumborhydrid, i et løsningsmiddel såsom metanol og metanol/-kloroform.

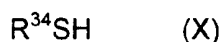
Reduksjonsmiddelet anvendes i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på råmaterialet. Reaksjonen utføres vanligvis ved -10 til 50°C i 0,5 til 24 timer.

Fremgangsmåte 9

- 5 Forbindelse (I-8), dvs. forbindelse (I) hvori hvilken som helst av R^1 og R^2 er formyl, og den andre er $-(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har samme betydning som definert ovenfor), $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har samme betydning som definert ovenfor) eller $C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har samme betydning som definert ovenfor), kan fremstilles ifølge fremgangsmåtene 2 til 4 etter formylering av K-252a-derivat (som kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet i referanseeksemplene) hvori hvilken som helst av R^1 og R^2 er hydrogen, og den andre er brom eller jod, eller både R^1 og R^2 er brom eller jod.

Fremgangsmåte 10

- 15 Forbindelse (I-9), dvs. forbindelse (I) hvori hvilken som helst av R^1 og R^2 er $-CH(SR^{34})_2$ (hvor R^{34} har samme betydning som definert ovenfor), og den andre er $-(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har samme betydning som definert ovenfor), $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har samme betydning som definert ovenfor) eller $C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har samme betydning som definert ovenfor), kan fremstilles ved å utsette forbindelse (I-8) for reaksjon med forbindelse (X) representert ved formel (X):



- 25 (hvor R^{34} har samme betydning som definert ovenfor) i nærvær av en syrekatalysator såsom $BF_3 \cdot OEt_2$.

Hver av forbindelse (X) og syrekatalysatoren blir anvendt i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (I-8). Reaksjonen utføres vanligvis ved 0 til 80°C i 1 til 24 timer.

30

Fremgangsmåte 11

Forbindelse (I-10), dvs. forbindelse (I) hvori hvilken som helst av R^1 og R^2 er $-CH_2R^{35A}$ (hvor R^{35A} har samme betydning som R^{35} unntatt tri-lavere-alkylsilyl-oksy),

og den andre er $-(CH_2)_kR^7$ (hvor k og R^7 har samme betydning som definert ovenfor), $-CH=CH(CH_2)_mR^{12}$ (hvor m og R^{12} har samme betydning som definert ovenfor) eller $C\equiv C(CH_2)_nR^{13}$ (hvor n og R^{13} har samme betydning som definert ovenfor), kan fremstilles ved reduksjon av forbindelse (I-9) med et reduksjons-middel
 5 såsom natriumborhydrid, under dannelse av en forbindelse hvor hver av R^1 og R^2 er $-CH_2OH$, og deretter omsetning med forbindelse (XI) representert ved formel (XI):



10 (hvor R^{27} har samme betydning som definert ovenfor) eller forbindelse (XII) representert ved formel (XII):



15 (hvor R^{29} har samme betydning som definert ovenfor) i nærvær av en syre-katalysator såsom kamfersulfonsyre.

Syrekatalysatoren anvendes i en mengde på 0,1 til 5 ekvivalenter basert på forbindelse (I-9), og forbindelse (XI) eller (XII) anvendes i en mengde på 1 til 20 ekvivalenter basert på forbindelse (I-9). Omsetningen utføres vanligvis ved 0 til 80°C
 20 i 1 til 100 timer.

Omdanning av de funksjonelle grupper i substituentene i R^1 og R^2 , kan utføres ifølge trinnene ovenfor eller ved kjente fremgangsmåter (se f.eks. R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (1989)).

F.eks. kan omdanning av de funksjonelle grupper utføres ved omsetning av
 25 forbindelse (I) inneholdende en utgående gruppe (f.eks. klor, brom, jod eller sulfonyloksy såsom metylsulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og p-toluen-sulfonyloksy) i R^1 eller R^2 med et nukleofilt reagens såsom amin, alkohol, tiol og azid, i nærvær av en base såsom kaliumkarbonat, under dannelse av ny forbindelse (I).

Når forbindelse (I) inneholder en azidgruppe i R^1 eller R^2 , kan de funksjonelle
 30 grupper alternativt omdannes til aminogrupper ved anvendelse av et reduksjonsmiddel såsom trifenyfosfin, eller aminogruppene kan omsettes med lavere alkylisocyanat eller di-lavere alkylkarbonat under dannelse av et urea-derivat eller karbamat.

De ønskede forbindelser i fremgangsmåtene beskrevet ovenfor, kan isoleres og renses ved hensiktsmessige kombinasjoner av rensemetoder som konvensjonelt anvendes i organisk syntetisk kjemi, f.eks. filtrering, ekstraksjon, vasking, tørking, konsentrering, krystallisering og forskjellige typer av kromato-grafi.

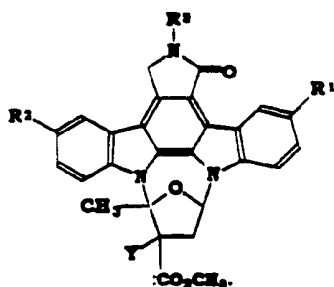
5 Mellomproduktene kan underkastes den påfølgende reaksjon uten rensing.

Det kan være stereoisomerer såsom geometriske isomerer og optiske isomerer for forbindelse (I), og den foreliggende oppfinnelse dekker alle mulige isomerer og deres blandinger i hvilke som helst forhold.

I det tilfellet hvor det ønskes et salt av forbindelse (I) og det blir fremstilt i form
10 av det ønskede salt, kan det bli underkastet rensing som sådant. I det tilfellet hvor forbindelse (I) blir fremstilt i fri tilstand og dens salt er ønsket, blir forbindelse (I) løst eller slemmet opp i et egnet løsningsmiddel, etterfulgt av til-setning av en syre for å danne et salt. Forbindelse (I) og farmasøytisk akseptable salter derav, kan være i form av addukter med vann eller forskjellige løsnings-midler, som også er innenfor
15 rammen av den foreliggende oppfinnelse.

Eksempler på forbindelse (I) er vist i tabell 1 og mellomproduktene er vist i tabell 2.

Tabell 1(1)



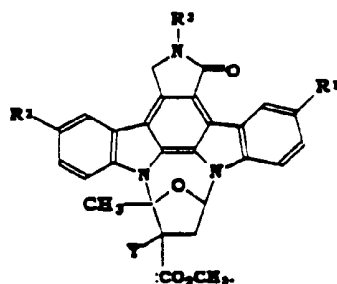
Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
1	CH=CHCO ₂ Me	CH=CHCO ₂ Me	H	OH
2	CH=CHCO ₂ Et	H	H	OH
3	CH=CHCO ₂ Et	CH=CHCO ₂ Et	H	OH
4	CH=CHCO ₂ Me	H	H	OH
5	CH=CH-C ₆ H ₅	H	H	OH
6	CH=CH-C ₆ H ₅	CH=CH-C ₆ H ₅	H	OH
7	CH=CH-2-Pyr	H	H	OH
8	CH=CH-2-Pyr	CH=CH-2-Pyr	H	OH
9	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	H	OH
10	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	OH
11	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	H	OH

Tabell 1(2)

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
5	12	H	CH=CHCO ₂ Et	H	OH
	13	H	CH=CH-2-Pyr	H	OH
	14	H	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	H	OH
	15	NO ₂	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc
	16	NO ₂	CH=CH-2-Pyr	H	OH
	17	NH ₂	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	Ac	OAc
	18	NH ₂	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	H	OH
10	19	NHCONHEt	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	H	OH

Pyr = Pyridyl

15 Tabell 1(3)



20

25

30

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
	20	C≡CCH ₂ NMe ₂	C≡CCH ₂ NMe ₂	H	OH
	21	C≡CCH ₂ OMe	J	H	OH
	22	C≡CCH ₂ OMe	C≡CCH ₂ OMe	H	OH
	23	C≡CCH ₂ OH	C≡CCH ₂ OH	H	OH
	24	COCH ₂ Cl	COCH ₂ Cl	Ac	OAc
	25	COCH ₂ -1-Pip	COCH ₂ -1-Pip	H	OH
	26	COCH ₂ CH ₂ Cl	H	Ac	OAc
	27	COCH ₂ CH ₂ Cl	COCH ₂ CH ₂ Cl	Ac	OAc
	28	COCH ₂ CH ₂ -1-Pip	H	H	OH
	29	COCH ₂ CH ₂ -1-Pip	COCH ₂ CH ₂ -1-Pip	H	OH
	30	COCH ₂ CH ₂ -1-Morph	COCH ₂ CH ₂ -1-Morph	H	OH
	31	COCH ₂ -1-Morph	COCH ₂ -1-Morph	H	OH
	32	COCH ₂ NMe ₂	COCH ₂ NMe ₂	H	OH

Pip = Piperidin

Morph = morfolin

Tabell 1(4)

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
5	33a	COCH ₂ Cl	H	Ac	OAc
	33b	H	COCH ₂ Cl	Ac	OAc
	34	COCH ₂ NMe ₂	H	H	OH
	35	COCH ₂ -1-THP	H	H	OH
	36a	COCH ₂ -1-Morph	H	Ac	OAc
	36b	H	COCH ₂ -1-Morph	Ac	OAc
	37a	COCH ₂ -1-Morph	H	H	OH
10	37b	H	COCH ₂ -1-Morph	H	OH
	38	COCH ₂ -1-THP	COCH ₂ -1-THP	H	OH
	39	COCH ₂ -1-Pipz(4-Me)	COCH ₂ -1-Pipz(4-Me)	Ac	OAc
	40	COCH ₂ -1-Pipz(4-Me)	COCH ₂ -1-Pipz(4-Me)	H	OH
	41	H	COCH ₂ SEt	H	OH
	42a	COCH ₂ S-4-Pyr	H	H	OH
	42b	H	COCH ₂ S-4-Pyr	H	OH
15	43	COCH ₂ SMe	COCH ₂ SMe	H	OH
	44	COCH ₂ SEt	COCH ₂ SEt	H	OH
	45	COCH ₂ SCH ₂ Et	COCH ₂ SCH ₂ Et	H	OH
	46	COCH ₂ S(CH ₂) ₂ OH	COCH ₂ S(CH ₂) ₂ OH	H	OH
	47	COCH ₂ S-4-Pyr	COCH ₂ S-4-Pyr	H	OH
	48	COCH ₂ S-2-Pyr	COCH ₂ S-2-Pyr	H	OH
20	49	COCH ₂ S-2-Pyrm	COCH ₂ S-2-Pyrm	H	OH
	50	COCH ₂ S-C ₆ H ₄ (4-OH)	COCH ₂ S-C ₆ H ₄ (4-OH)	H	OH

THP = Tetrahydropyrrol

25 Pipz = Piperazin

Pyrm = Pyrimidin

Tabell 1(5)

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
5	51	COCH ₂ S-2-Thiazl	COCH ₂ S-2-Thiazl	H	OH
	52	COCH ₂ S-5-Tet(1-Me)	COCH ₂ S-5-Tet(1-Me)	H	OH
	53	CO(CH ₂) ₂ SMe	CO(CH ₂) ₂ SMe	H	OH
	54	CO(CH ₂) ₂ OMe	CO(CH ₂) ₂ OMe	H	OH
	55	Br	CO(CH ₂) ₃ H	H	OH
	56	CO(CH ₂) ₄ H	CO(CH ₂) ₄ H	Ac	OAc
	57	COCH ₂ Br	COCH ₂ Br	Ac	OAc
10	58	CH(OH)Me	H	Ac	OAc
	59	CH(OH)(CH ₂) ₂ Cl	CH(OH)(CH ₂) ₂ Cl	H	OH
	60	CH(OH)CH ₂ -1-Pipz(4-Me)	CH(OH)CH ₂ -1-Pipz(4-Me)	H	OH
	61	C≡CCH ₂ NMe ₂	H	H	OH
	62	Br	C≡CCH ₂ NMeBn	H	OH
15	63	CH=CHCH ₂ NMe ₂	CH=CHCH ₂ NMe ₂	Ac	OAc
	64	CH=CHCH ₂ NMe ₂	CH=CHCH ₂ NMe ₂	H	OH
	65	CH=CHEt	H	Ac	OAc
	66	CH=CHEt	H	H	OH
	67	CH=CHEt	J	Ac	OAc
	68	CH=CHEt	CH=CHEt	H	OH
	69	(CH ₂) ₂ Cl	(CH ₂) ₂ Cl	H	OH
20	70a	(CH ₂) ₂ I	(CH ₂) ₂ I	H	OH
	70b	(CH ₂) ₂ OCOH	(CH ₂) ₂ OCOH	H	OH

25 Thiazl = Tiazolin

Tet = Tetrazol

Tabell 1(6)

Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
70c	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	H	OH
71	(CH ₂) ₂ OCO-4-Pyr	(CH ₂) ₂ OCO-4-Pyr	H	OH
72a	CH ₂ CO ₂ Me	H	H	OH
72b	CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	H	OH
73a	(CH ₂) ₃ I	(CH ₂) ₃ I	H	OH
73b	(CH ₂) ₃ OCOH	(CH ₂) ₃ OCOH	H	OH
73c	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	H	OH
74	(CH ₂) ₃ OMe	(CH ₂) ₃ OMe	H	OH
75	(CH ₂) ₇ -1-Pip	(CH ₂) ₇ -1-Pip	H	OH
76	(CH ₂) ₇ -1-Morph	(CH ₂) ₇ -1-Morph	H	OH
77	(CH ₂) ₃ NEt ₂	(CH ₂) ₃ NEt ₂	H	OH
78	(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ OH	H	OH
79	(CH ₂) ₂ NHMe	(CH ₂) ₂ NHMe	H	OH
80	(CH ₂) ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₄ (4-MeO) MeO)	(CH ₂) ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₄ (4-MeO)	H	OH
81	(CH ₂) ₂ N ₃	(CH ₂) ₂ N ₃	H	OH
82	(CH ₂) ₇ -1-Pip	(CH ₂) ₇ -1-Pip	H	OH
83	(CH ₂) ₇ -1-Morph	(CH ₂) ₇ -1-Morph	H	OH
84	(CH ₂) ₃ NEt ₂	(CH ₂) ₃ NEt ₂	H	OH
85	(CH ₂) ₃ NHCONHEt	(CH ₂) ₃ NHCONHEt	H	OH
86	(CH ₂) ₃ NHCO ₂ <i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ NHCO ₂ <i>t</i> -Bu	H	OH
87	(CH ₂) ₂ SMe	(CH ₂) ₂ SMe	H	OH
88	(CH ₂) ₂ SEt	(CH ₂) ₂ SEt	H	OH
89	(CH ₂) ₂ SCH ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ SCH ₂ CO ₂ Me	H	OH

Tabell 1(7)

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
5	90	(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	H	OH
	91	(CH ₂) ₂ S-C ₆ H ₄ (4-OH)	(CH ₂) ₂ S-C ₆ H ₄ (4-OH)	H	OH
	92	(CH ₂) ₂ S-2-Thiazl	(CH ₂) ₂ S-2-Thiazl	H	OH
	93	(CH ₂) ₂ S-4-Pyr	(CH ₂) ₂ S-4-Pyr	H	OH
10	94	(CH ₂) ₂ S-2-Pyr	(CH ₂) ₂ S-2-Pyr	H	OH
	95	(CH ₂) ₃ SMe	(CH ₂) ₃ SMe	H	OH
	96	(CH ₂) ₃ S-2-	(CH ₂) ₃ S-2-	H	OH
		(Benz)Thiazole	(Benz)Thiazole		
	97	CH=CH-2-Pyr	CHO	Ac	OAc
	98	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OH	Ac	OAc
	99	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OH	H	OH
15	100	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OSiMe ₂ ^t -Bu	Ac	OAc
	101	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OSiMe ₂ ^t -Bu	H	OH
	102	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OMe	H	OH
	103	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ OEt	H	OH
	104	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	OH
	105	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ SEt	H	OH
	106	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ S(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	OH
20	107	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ S-2-(Benz)imid	H	OH
	108	CH=CH-2-Pyr	CH ₂ S-2-Pyr	H	OH
	109	CH=CH-2-Pyr	CH(SEt) ₂	Ac	OAc
	110	CH=CH-2-Pyr	CH(SEt) ₂	H	OH
	111	CHO	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc
25	112	CH ₂ OH	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc

Imid = Imidazol

30 (Benz)Thiazol = Benzotiazol

Tabell 1(8)

Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
113	CH ₂ OH	CH=CH-2-Pyr	H	OH
114	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc
115	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	CH=CH-2-Pyr	H	OH
116	CH ₂ OMe	CH=CH-2-Pyr	H	OH
117	CH ₂ OEt	CH=CH-2-Pyr	H	OH
118	CH ₂ SEt	CH=CH-2-Pyr	H	OH
119	CH ₂ S-2-Pyr	CH=CH-2-Pyr	H	OH
120	CH ₂ S-2-(Benz)imid	CH=CH-2-Pyr	H	OH
121	CH=CH-2-Pyr	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc
122	CH=CH-2-Pyr	CH=CH-2-Pyr	H	OH
123	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	Ac	OAc
124	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	H	OH
125a	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OMe	Ac	OAc
125b	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OMe	H	OAc
126	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OMe	H	OH
127a	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OEt	H	OH
127b	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ OH	H	OH
128	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ S-2-Pyr	Ac	OAc
129	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	CH ₂ S-2-Pyr	H	OH
130	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	Ac	OAc
131	CH ₂ OSiMe ₂ t-Bu	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	H	OH
132	CH ₂ OMe	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	H	OH
133	CH ₂ OEt	(CH ₂) ₂ -2-Pyr	H	OH

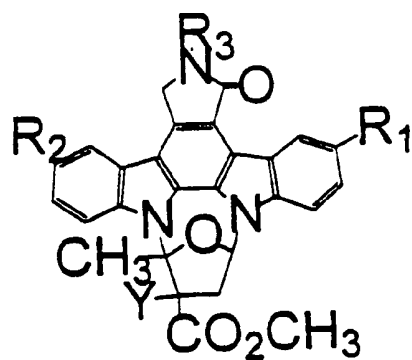
(Benz)imid = Benzimidazol

Tabell 1(9)

	Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
5	134	CH ₂ SEt	(CH ₂) ₇ -2-Pyr	H	OH
	135	CH ₂ S(CH ₂) ₂ NMe ₂	(CH ₂) ₇ -2-Pyr	H	OH
	136	CH ₂ S-2-Pyr	(CH ₂) ₇ -2-Pyr	Ac	OAc
	137	CH ₂ S-2-Pyr	(CH ₂) ₇ -2-Pyr	H	OH
	*138	C≡CCH ₂ OMe	C≡CCH ₂ OMe	H	OH
	139	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	H	OH
10	140	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	OH
	141	Br	CH=CH-2-Pyr	Ac	OAc
	142	Br	CH=CH-2-Pyr	H	OH
	143	Br	CH ₂ CH ₂ -2-Pyr	H	OH
	144	CH=CH-4-Pyr	CH=CH-4-Pyr	Ac	OAc
	145	CH=CH-4-Pyr	CH=CH-4-Pyr	H	OH
	146	CH ₂ CH ₂ -4-Pyr	CH ₂ CH ₂ -4-Pyr	H	OH
15	147	CH=CH-2-Imid	H	Ac	OAc
	148	CH=CH-2-Imid	H	H	OH
	149	CH ₂ CH ₂ -2-Imid	H	H	OH
	150	CH=C(CO ₂ Me) ₂	CH=C(CO ₂ Me) ₂	Ac	OAc
	151	CH ₂ CH(CO ₂ Me) ₂	CH ₂ CH(CO ₂ Me) ₂	Ac	OAc
	152	CH ₂ CH(CO ₂ Me) ₂	CH ₂ CH(CO ₂ Me) ₂	H	OH
	153	n-C ₆ H ₅	(CH ₂) ₇ -2-Pyr	H	OH
20	154	CH ₂ OCH ₂ OMe	H	H	OH
	155	CH ₂ OCH ₂ OMe	CH ₂ OCH ₂ OMe	H	OH
	156	CH ₂ OCH ₂ OEI	CH ₂ OCH ₂ OEI	H	OH
	157	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	CH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	H	OH

* CO₂CH₃-gruppen er erstattet med CH₂OH

Tabell 2



Forbindelse	R ₁	R ₂	R ₃	□Y
A	Br	H	Ac	OAc
B	Br	CHO	Ac	OAc
C	H	CHO	Ac	OAc
D	NO ₂	H	Ac	OAc
E	NO ₂	CHO	Ac	OAc
F	J	J	Ac	OAc
G	J	J	H	OH
H	J	H	Ac	OAc
I	Br	J	Ac	OAc
J	CHO	J	Ac	OAc
K	CH ₂ OH	J	Ac	OAc

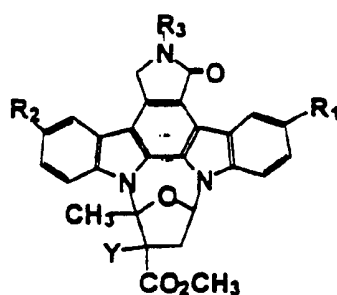
EKSEMPLER

Bestemte utførelser av denne oppfinnelse er illustrert i de følgende eksempler og referanseeksemlene.

Forbindelsene a-e og g som er kjente forbindelser anvendt som utgangsforbindelser, er beskrevet i japansk publisert patentsøknad nr. 295588/88.

Forbindelsene f og h er beskrevet i WO94/02488. Strukturene er vist nedenfor i fig. 9.

Fig. 9



Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
a	CHO	CHO	Ac	OAc
b	CHO	H	Ac	OAc
c	H	H	Ac	OAc
d	Ac	H	Ac	OAc
e	CH ₂ OH	H	Ac	OAc
f	CH ₂ OH	CH ₂ OH	Ac	OAc
g	Ac	Ac	Ac	OAc
h	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H	OH

Eksempel 1 Syntese av forbindelse 1**Trinn A:**

Til en løsning av 50,0 mg (0,0824 mmol) av forbindelse a (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) i 5 ml kloroform sattes 198 mg (0,592 mmol) av metyl(trifenylfosforanyliden)acetat, etterfulgt av omrøring under tilbakesløp i 4 timer. Etter avkjøling ble løsningsmiddelet fordampet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloro-form:metanol = 98:2) under dannelse av diacetyliert forbindelse 1.

FAB-MS (m/z): 720 (M+1)⁺

Trinn B:

Til en løsning av 71,0 mg av diacetyliert forbindelse I i en blanding av 4 ml av 1,2-diklormetan og 1 ml metanol, ble tilsatt 18 ml (0,09 mmol) av 5,1 N natrium-metoksyd/metanollosning, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann etterfulgt av ekstraksjon med tetrahydrofuran. Det organiske sjikt ble vasket med et mett vandig losning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble residuet krystallisert fra kloroform-metanol under dannelse av 16,3 mg (utbytte fra forbindelse a: 31%) av forbindelse 1.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,04 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,12 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, J = 7,5, 14,1 Hz), 3,77 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 4,9, 7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,88-8,00 (m, 4H), 8,40 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,79 (s, 1H), 9,48 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 636 (M+1)⁺

Eksempel 2 Syntese av forbindelse 2

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn A, ble gjentatt ved anvendelse av 55,7 mg (0,0962 mmol) av forbindelse B (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) og 92,1 mg (0,264 mmol) av etyl(trifenylfosforanyliden)acetat under dannelse av diacetyliert forbindelse 2.

FAB-MS (m/z): 650 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 2 under dannelse av 27,5 mg (utbytte fra forbindelse b: 51%) av forbindelse 2.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,05 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,1$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,00 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 5,06 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 6,36 (s, 1H), 6,56 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,36-8,08 (m, 6H), 8,69 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

FAB-MS (m/z): 565 (M) $^+$, 566 ($M+1$) $^+$

Eksempel 3 Syntese av forbindelse 3

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn A, ble gjentatt ved anvendelse av 50,0 mg (0,0824 mmol) av forbindelse a og 225 mg (0,645 mmol) av etyl(trifenylfosforanyliden)acetat under dannelse av diacetyliert forbindelse 3.

FAB-MS (m/z): 747 (M) $^+$, 748 ($M+1$) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 3, under dannelse av 29,7 mg (utbytte fra forbindelse a: 54%) av forbindelse 3.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,31 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz), 2,04 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,2$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,2$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,10 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,58 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,88-8,00 (m, 4H), 8,40 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,78 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

FAB-MS (m/z): 644 ($M+1$) $^+$

Eksempel 4 Syntese av forbindelse 4

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn A, ble gjentatt ved anvendelse av 50,0 mg (0,0824 mmol) av forbindelse b og 104 mg (0,311 mmol) av metyl(trifenylfosforanyliden)acetat under dannelse av diacetyliert forbindelse 4.

FAB-MS (m/z): 636 ($M+1$) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 4, under dannelse av 14,6 mg (utbytte fra forbindelse b: 31%) av forbindelse 4.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,05 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,2$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,2$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,00 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,06 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 6,36 (s, 1H), 6,59 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 7,19 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 7,36-8,08 (m, 6H), 8,70 (s, 1H), 9,47 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).
FAB-MS (m/z): 552 ($M+1$)⁺

10 **Eksempel 5** **Syntese av forbindelse 5**

Til en løsning av 215 mg (0,553 mmol) av benzyltrifenylfosfoniumklorid i 2 ml diklormetan, ble tilsatt 165 mg (1,19 mmol) av kaliumkarbonat og 12 mg (0,045 mmol) av 18-krone-6, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 minutter. Etter tilsetning av en løsning av 80,0 mg (0,138 mmol) av forbindelse b i 8 ml diklor-metan, ble blandingen omrørt over natten ved romtemperatur. Uløselige materialer i reaksjonsblandingen ble frafiltrert, og løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloro-form) og deretter ved preparativ TLC (kloroform:metanol = 99:1) til å gi 80,0 mg (89%) av diacetyliert forbindelse 5.

20 FAB-MS (m/z): 564 ($M+1$)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 80,0 mg (0,123 mmol) av diacetyliert forbindelse 5, til å gi 26,1 mg (37%) av forbindelse 5 ($E/Z = 3/7$).

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,00, 2,57 (m, 1H), 2,13 (s, 2,1H), 2,14 (s, 0,9H), 3,37 (dd, 0,7H, $J = 7,5, 14,2$ Hz), 3,40 (dd, 0,3H, $J = 7,6, 13,7$ Hz), 3,90 s, 2,1H), 3,92 (s, 0,9H), 4,93-5,60 (m, 2H), 6,33 (s, 0,7H), 6,34 (s, 0,3H), 6,621 (d, 0,7H, $J = 12,4$ Hz), 6,849 (d, 0,7H, $J = 12,4$ Hz), 7,072 (dd, 0,7H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 7,132-8,064 (m, 11,9H), 8,58 (d, 0,7H), 8,63 (s, 0,3H), 9,15 (m, 0,7H), 9,38 (d, 0,3H, $J = 1,7$ Hz).

30 FAB-MS (m/z): 570 ($M+1$)⁺

Eksempel 6 **Syntese av forbindelse 6**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 250 mg (0,643 mmol) av benzyltrifenylfosfoniumklorid og 50,0 mg (0,0824 mmol) av forbindelse a, under dannelse av 63,5 mg av diacetylt forbindelse 6.

FAB-MS (m/z): 765 (M+1)⁺

5

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 63,5 mg (0,0841 mmol) av diacetylt forbindelse 6, under dannelse av 49,9 mg (utbytte fra forbindelse a: 90%) av forbindelse 6 (R¹, R²:cis, trans/R¹, R²:cis, cis/R¹, R²:trans, cis/R¹, R²:trans, trans = 2:1:1:1).

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,99-2,08 (m, 1H), 2,10- 2,12, 2,15, 2,17 (4xs, 3H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,89, 3,92, 3,92, 3,93 (4xs, 3H), 4,50-5,03 (m, 2H), 6,35, 6,36, 6,40, 6,41 4xs, 1H), 6,61-8,23 (m, 20H), 8,59, 8,57, 8,67, 8,72 (m, 1H), 9,13, 9,17, 9,36, 9,40 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 672 (M+1)⁺

15

Eksempel 7 Syntese av forbindelse 7

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 61,8 mg (0,142 mmol) av 2-pyridinmetyl-trifenylfosfoniumbromid og 26,5 mg (0,0458 mmol) av forbindelse b, under dannelse av 47,3 mg av diacetylt forbindelse 7.

20 FAB-MS (m/z): 655 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 47,3 mg av diacetylt forbindelse 7, til å gi 13,3 mg (utbytte fra forbindelse b: 51%) av forbindelse 7.

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,05 (dd, 1H, J = 5,0, 14,1 Hz), 2,16 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, J = 7,3, 14,1 Hz), 3,94 (s, 3H), 5,00 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 5,06 (d, 1H, J = 18,0 Hz), 6,35 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 5,0, 7,3 Hz), 7,23-7,97 (m, 8H), 7,30 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 8,59 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,46 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

30 FAB-MS (m/z): 571 (M+1)⁺

Eksempel 8 Syntese av forbindelse 8

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 244 mg (0,561 mmol) av 2-pyridinmetyl-trifenylfosfoniumbromid og 50,0 mg (0,0824 mmol) av forbindelse a, til å gi 75,3 mg av diacetyleret forbindelse 8.

FAB-MS (m/z): 757 (M)⁺

5

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 75,3 mg av diacetyleret forbindelse 8, under dannelse av 22,6 mg (utbytte fra forbindelse a: 41%) av forbindelse 8.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,06 (dd, 1H, J = 5,0, 14,4 Hz), 2,18 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H, J = 7,6, 14,4 Hz), 3,95 (s, 3H), 5,08-5,17 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H, J = 5,0, 7,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 7,22-9,46 (m, 17H).

FAB-MS (m/z): 674 (M+1)⁺

Eksempel 9 **Syntese av forbindelse 9**

15 Til en løsning av 36,9 mg (0,0550 mmol) av forbindelse 6 i 4 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 25 mg av 10% Pd/C, etterfulgt av omrøring ved 60°C i 2 timer i hydrogenatmosfære. Etter at uløselige materialer i reaksjonsblandingen var frafiltrert, ble løsningsmiddelet fordampet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform) til å gi 31,1 mg (84%) av forbindelse 9.

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,98 (dd, 1H, J = 5,1, 14,1 Hz), 2,12 (s, 3H), 2,99-3,14 (m, 8H), 3,36 (dd, 1H, J = 7,5, 14,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,92 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 4,97 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 6,28 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, J = 5,1, 7,5 Hz), 7,17-7,38 (m, 12H), 7,78-7,84 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 9,09 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 676 (M+1)⁺

25

Eksempel 10 **Syntese av forbindelse 10**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 43,6 mg (0,0766 mmol) av forbindelse 5, til å gi 24,2 mg (55%) av forbindelse 10.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,00 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,15 (s, 3H), 2,99-3,11 (m, 4H), 3,37 (dd, 1H, J = 7,3, 14,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,97 (d, 1H, J = 17,9 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 17,9 Hz), 6,32 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,17-8,06 (m, 11H), 8,58 (s, 1H), 9,11 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 572 (M+1)⁺

Eksempel 11 Syntese av forbindelse 11

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 15,0 mg (0,0233 mmol) av forbindelse 8, under dannelse av 9,8 mg (65%) av

forbindelse 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,19 (s, 3H), 2,42 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,4$ Hz), 3,21-3,29 (m, 8H), 3,31 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4$ Hz), 4,08 (s, 3H), 4,19 (br, 1H), 4,83 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 4,88 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz), 5,98 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,5$ Hz), 7,11-7,33 (m, 7H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,58-8,61 (m, 2H), 9,08 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 678 ($M+1$)⁺

Eksempel 12 Syntese av forbindelse 12

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn A, ble gjentatt ved anvendelse av 25,0 mg (0,0432 mmol) av forbindelse C oppnådd i referanse-eksempel 3, og 52,0 mg (0,156 mmol) av etyl(trifenylfosforanyliden)acetat under dannelse av 17,2 mg (63%) av diacetyliert forbindelse 12.

FAB-MS (m/z): 650 ($M+1$)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 12 under dannelse av 8,1 mg (54%) av forbindelse 12.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,31 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,00 (dd, 1H, $J = 4,9$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,1$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,23 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 5,08 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,76 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,93 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,28-7,96 (m, 4H), 8,39 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,23 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz).

FAB-MS (m/z): 566 ($M+1$)⁺

Eksempel 13 Syntese av forbindelse 13

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 118 mg (0,855 mmol) av 2-pyridinmetyl-trifenylfosfoniumbromid og 39,6 mg (0,0684 mmol) av forbindelse C fremstilt i referanseeksempel 3, under dannelse av diacetyliert forbindelse 13.

FAB-MS (m/z): 655 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 13, til å gi 30,0 mg (utbytte fra forbindelse C:

5 77%) av forbindelse 13 (E/Z = 8/2).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,02 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,13 (s, 0,6H), 2,17 (s, 2,4H), 3,41 (dd, 1H, J = 7,3, 14,1 Hz), 3,92 (s, 0,6H), 3,94 (s, 2,4H), 5,03 (d, 0,8H, J = 18,8 Hz), 5,13 (d, 0,8H, J = 18,8 Hz), 6,35 (s, 0,2H), 6,39 (s, 0,8H), 6,69 (d, 0,2H, J = 12,9 Hz), 6,98 (d, 0,2H, J = 12,9 Hz), 7,15 (dd, 1H, J = 4, 7,3 Hz), 7,24-7,97 (m, 8H), 7,42
10 (d, 0,8H, J = 16,0 Hz), 7,96 (d, 0,8H, J = 16,0 Hz), 8,23 (s, 0,2H), 8,30 (s, 0,8H), 8,60 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,18 (d, 0,2H, J = 7,8 Hz), 9,23 (d, 0,8H, J = 7,8 Hz).

FAB-MS (m/z): 571 (M+1)⁺

Eksempel 14 Syntese av forbindelse 14

15 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 19,9 mg (0,0349 mmol) av forbindelse 13, under dannelse av 16,4 mg (82%) av forbindelse 14.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,99 (dd, 1H, J = 4,9, 14,2 Hz), 2,13 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 4H), 3,38 (dd, 1H, J = 7,4, 14,2 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,30 (d, 1H, J = 17,4 Hz), 4,98 (d, 1H, J
20 = 17,4 Hz), 6,29 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 4,9, 7,4 Hz), 7,21-7,89 (m, 9H), 8,55 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz).

FAB-MS (m/z): 573 (M+1)⁺

Eksempel 15 Syntese av forbindelse 15

25 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 144 mg (0,331 mmol) av 2-pyridinmetyl-trifenylfosfoniumbromid og forbindelse E fremstilt i referanseeksempel 5, under dannelse av 36,3 mg (utbytte fra forbindelse D: 62%) av forbindelse 15 (E/Z = 9/1).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,81 (s, 0,3H), 1,84 (s, 2,7H), 2,25 (dd, 1H, J = 5,2, 14,7 Hz), 2,29 (s, 0,3H), 2,33 (s, 2,7H), 2,65 (s, 2,7H), 2,68 (s, 0,3H), 4,01 (s, 0,3H), 4,04 (s,
30 2,7H), 4,07 (dd, 1H, J = 7,6, 14,7 Hz), 5,08 (m, 0,2H), 5,34 (m, 1,8H), 6,81 (d, 0,1H, J = 12,6 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 5,2, 7,6 Hz), 7,19 (m, 1H), 7,32 (d, 0,9H, J = 16,1 Hz),

7,87 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 9,93 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 700 ($M+1$)⁺

5 **Eksempel 16** **Syntese av forbindelse 16**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 33,1 mg (0,0474 mmol) av forbindelse 15, under dannelse av 24,5 mg (84%) av forbindelse 16 ($E/Z = 9/1$).

FAB-MS (m/z): 616 ($M+1$)⁺

- 10 ¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2,13 (dd, 1H, $J = 5,0, 14,3$ Hz), 2,18 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,3$ Hz), 3,93 (s, 0,3H), 3,95 (s, 2,7H), 5,13 (d, 0,9H, $J = 18,1$ Hz), 5,18 (d, 0,9H, $J = 18,1$ Hz), 6,45 (s, 0,1H), 6,49 (s, 0,9H), 6,71 (d, 0,1H, $J = 12,6$ Hz), 6,99 (d, 0,1H, $J = 12,6$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,5$ Hz), 7,24-8,60 (m, 9H), 7,43 (d, 0,9H, $J = 16,0$ Hz), 7,96 (d, 0,9H, $J = 16,0$ Hz), 8,74 (s, 0,1H), 8,88 (s, 0,9H), 10,14 (d, 0,1H, $J = 2,4$ Hz), 10,17 (d, 0,9H, $J = 2,4$ Hz).
- 15

Eksempel 17 Syntese av forbindelse 17

Forbindelse 15 (133 mg, 0,190 mmol) ble underkastet katalytisk reduksjon på samme måte som i eksempel 19, under dannelse av 93,2 mg (73%) av forbindelse 17.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,68 (s, 3H), 2,09 (dd, 1H, J = 4,9, 14,6 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H, J = 7,4, 14,6 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,97 (br, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 4,2, 7,4 Hz), 6,90-7,87 (m, 8H), 8,32 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,55 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 672 (M+1)⁺

Eksempel 18 Syntese av forbindelse 18

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 23,6 mg (0,0352 mmol) av forbindelse 17, under dannelse av 16,3 mg (79%) av forbindelse 18.

FAB-MS (m/z): 588 (M+1)⁺

Eksempel 19 Syntese av forbindelse 19

Til en løsning av 66,2 mg (0,0987 mmol) av forbindelse 17 i 4 ml kloroform, ble tilsatt 0,02 ml trietylamin og 0,1 ml etylisocyanat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Etter tilsetning av vann, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med kloroform. Det organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagelkolonne-kromatografi (kloroform:metanol = 99:1 - 98:2) under dannelse av 68,7 mg (94%) av diacetyliert forbindelse 19.

FAB-MS (m/z): 743 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 25,5 mg (0,0344 mmol) av diacetyliert forbindelse 19, under dannelse av 17,7mg (78%) av forbindelse 19.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,08 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,94 (dd, 1H, J = 4,6, 14,1 Hz), 2,11 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 4H), 3,34 (dd, 1H, J = 7,2, 14,1 Hz), 3,90 (s, 3H), 4,90 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 6,00 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 6,26 (s, 1H), 7,03 (dd,

^1H , $J = 4,6, 7,2 \text{ Hz}$), 7,22-7,86 (m, 8H), 8,43 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,84 (d, 1H, $J = 2,2 \text{ Hz}$).

FAB-MS (m/z): 659 ($M+1$)⁺

5 **Eksempel 20 Syntese av forbindelse 20**

Til en løsning av 40 mg (0,05 mmol) av forbindelse F fremstilt i referanse-
eksempel 6, i 3 ml av en diklormetan/dietylaminblanding (2:1), ble tilsatt 26 mg (0,025-
mmol) av palladium(II)acetat, 13 mg (0,05 mmol) av trifenyfosfin og 9,5 mg (0,05
mmol) av koppar(I)jodid i en argonstrøm, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i
10 minutter. Etter tilsetning av 0,16 ml (1,5 mmol) av N,N-dimetyl-propargylamin, ble
blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Løsningsmiddelet ble fordampet
under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagel-kolonnekromatografi
(kloroform:metanol = 96:4) til å gi 15,1 mg (42%) av diacetyleret forbindelse 20.
FAB-MS (m/z): 714 ($M+1$)⁺

15

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved
anvendelse av 6,5 mg (0,0091 mmol) av diacetyleret forbindelse 20, under dannelse
av 2,0 mg (35%) av forbindelse 20.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 2,14 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,48 (s, 6H), 3,05 (dd, 1H, $J = 4,5,$
20 14,4 Hz), 3,55 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,62 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4 \text{ Hz}$), 4,08 (s, 3H), 4,54
(d, 1H, $J = 16,9 \text{ Hz}$), 4,70 (d, 1H, $J = 16,9 \text{ Hz}$), 5,33 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H, $J = 4,5, 7,5$
Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,5 \text{ Hz}$), 7,34 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,5 \text{ Hz}$), 7,61 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,5$
Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,8 \text{ Hz}$), 7,96 (d, 1H, $J = 0,97 \text{ Hz}$), 8,85 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 630 ($M+1$)⁺

25

Eksempel 21 Syntese av forbindelse 21 og forbindelse 22

En blanding av 2,2 mg (0,01 mmol) av palladium(II)acetat, 5,0 mg (0,02 mmol)
av trifenyfosfin og 1 ml diklormetan ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter i
argonstrøm. Til blandingen ble tilsatt en løsning av 72 mg (0,1 mmol) av forbindelse
30 G fremstilt i referanseeksempel 7, og 3,8 mg (0,02 mmol) av koppar(I)jodid i 3 ml av
en diklormetan/dietylaminblanding (2:1), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i
10 minutter. Etter tilsetning av 0,056 ml (1 mmol) av 1-metoksy-2-propyn, ble
blandingen omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet
under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi

(kloroform) under dannelse av 23,0 mg (38%) av forbindelse 21 og 2,6 mg (4,3%) av forbindelse 22.

Forbindelse 21:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H, $J = 4,5, 14,7$ Hz), 3,57 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H, $J = 7,7, 14,7$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 4,53 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,58 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 5,11 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,5, 7,7$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,5$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,83 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

FAB-MS (m/z): 703 ($M+1$)⁺

Forbindelse 22:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,7$ Hz), 3,54 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,60 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,7$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,53 ((d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 4,70 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 5,19 (br, 1H), 5,32 (br, 1H), 6,78 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,6$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,85 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 603 ($M+1$)⁺

Eksempel 22 Syntese av forbindelse 23

Til en løsning av 40 mg (0,05 mmol) av forbindelse F fremstilt i referanse-eksempel 6, i 3 ml av en diklormetan/dietylaminblanding (2:1), ble tilsatt 126 mg (0,18 mmol) av bis(trifenylfosfin)palladium(II)klorid og 42 mg (0,22 mmol) av kopper(I)jodid i argonstrøm, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 minutter.

Etter tilsetning av 0,16 ml (1,5 mmol) av propargylalkohol, ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom celitt, og løsningsmiddelet fordampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 96:4) under dannelse av 456,0 mg (23%) av diacetyliert forbindelse 23.

FAB-MS (m/z): 659 ($M+1$)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 30,0 mg diacetyliert forbindelse 23, til å gi 8,0mg (33%) av forbindelse 23.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1,90 (s, 1H), 1,93 (s, 1H), 2,14 (dd, 1H, $J = 5,0, 14,2$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,2$ Hz), 4,01 (s, 3H), 4,78 (m, 4H), 4,98 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,03 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,5$ Hz), 7,35 (dt, 1H, $J = 0,7, 7,8$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 1,1, 8,6$ Hz), 9,26 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 576 ($M+1$)⁺

Eksempel 23 Syntese av forbindelse 24

Kloracetylchlorid (0,95 ml, 10 mmol) ble tilsatt til 5 ml av en suspensjon av 1,06 g (8 mmol) av aluminiumklorid i diklormetan, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Til blandingen ble tilsatt dråpevis 10 ml av en løsning av 500 mg (1 mmol) av forbindelse c (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) i diklormetan, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble det resulterende pulver blandet med 1 N salt-syre. Blanding ble omrørt i 1 time og deretter filtrert. Filtratet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform) under dannelsen av 270 mg (38%) av forbindelse 24.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,82 (s, 3H), 2,20 (dd, 1H, $J = 5,4, 14,5$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,5$ Hz), 4,87 (dd, 1H, $J = 14,1, 15,6$ Hz), 5,03 (d, 1H, $J = 14,1, 15,6$ Hz), 5,45 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,27 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,63 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 9,87 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 704 ($M+1$)⁺

Eksempel 24 Syntese av forbindelse 25

Til 1,5 ml av en løsning av 36 mg (0,05 mmol) av forbindelse 24 i kloroform, ble tilsatt 0,025 ml (0,25 mmol) av piperidin, og blandingen ble oppvarmet med tilbaketløp i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelsen av diacetyliert forbindelse 25.

FAB-MS (m/z): 802 ($M+1$)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyleret forbindelse 25, under dannelse av 16 mg (42%) av forbindelse 25.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (m, 4H), 1,56 (m, 8H), 2,07 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,2$ Hz), 2,18 (s, 3H), 2,56 (m, 8H), 3,45 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,2$ Hz), 3,86 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 5,12 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,5$ Hz), 8,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,1$ Hz), 8,16 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,1$ Hz), 8,78 (br, 1H), 8,84 (br, 1H), 9,99 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).
- 10 FAB-MS (m/z): 718 ($M+1$)⁺

Eksempel 25 Syntese av forbindelse 26 og forbindelse 27

- Den samme fremgangsmåte som i eksempel 23 ble gjentatt ved anvendelse av 55 mg (0,1 mmol) av forbindelse c (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) og 3-klorpropionylklorid, under dannelse av 4 mg (6%) av forbindelse 26 og 26 mg (36%) av forbindelse 27.
- 15

Forbindelse 26:

FAB-MS (m/z): 642 ($M+1$)⁺

- 20 Forbindelse 27:

FAB-MS (m/z): 732 ($M+1$)⁺

Eksempel 26 Syntese av forbindelse 28

Til 1,5 ml av en løsning av 200 mg (0,25 mmol) av forbindelse 26 i kloroform, ble tilsatt 0,025 ml (0,25 mmol) av piperidin, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og
5 residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelse av diacetyliert forbindelse 28.

FAB-MS (m/z): 689 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved
10 anvendelse av diacetyliert forbindelse 28, under dannelse av 17 mg (11%) av forbindelse 28.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,48 (br, 2H), 1,65 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,47 (br, 4H), 2,60 (br, 1H), 3,00 (br, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 8,1, 15,4 Hz), 4,07 (s, 3H), 4,15 (d, 1H, J = 15,4 Hz), 4,40 (d, 1H, J = 15,8 Hz), 5,73 (br, 2H), 6,71 (dd, J = 4,6, 7,3 Hz), 7,02
15 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,30 (dd, 1H, J = 5,2, 8,1 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 5,2, 8,2 Hz), 7,56 (br, 1H), 7,63 (br, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,84 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 605 (M+1)⁺

Eksempel 27 Syntese av forbindelse 29

20 Til 1,5 ml av en løsning av 60 mg (0,03 mmol) av forbindelse 27 i kloroform, ble tilsatt 0,025 ml (0,25 mmol) av piperidin, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelse av diacetyliert forbindelse 29.

25 FAB-MS (m/z): 830 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 29, under dannelse av 5,1 mg (8,3%) av forbindelse 29.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,06 (dd, 4H, J = 4,4, 13,9 Hz), 2,17 (s, 3H), 2,49 (br, 12H), 3,29 (br, 4H), 3,44 (dd, 1H, J = 7,3, 13,9 Hz), 3,93 (s, 3H), 5,13 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 5,80 (d, 1H, J = 18,4 Hz), 6,48 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 5,4, 6,3 Hz), 8,00-8,16 (m, 4H), 8,62 (br, 1H), 8,77 (br, 1H), 9,96 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 746 (M+1)⁺

Eksempel 28 Syntese av forbindelse 30

Til 1,5 ml av en løsning av 40 mg (0,05 mmol) av forbindelse 27 i kloroform, ble tilsatt 0,02 ml (0,23 mmol) av morfolin, og blandingen ble oppvarmet med til-
5 bakeløp i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) til å gi diacetyliert forbindelse 30.

FAB-MS (m/z): 834 (M+1)⁺

10 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 30, til å gi 35,5 mg (31%) av forbindelse 30.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07 (dd, 1H, J = 5,0, 14,7 Hz), 2,16 (s, 3H), 2,45 (m, 8H),
2,77 (br, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,44 (dd, 1H, J = 7,5, 14,7 Hz), 3,59 (m, 8H), 3,93 (s,
3H), 5,16 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 5,0, 7,5 Hz), 8,02 (dd, 1H, J = 2,2,
15 5,5 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 1,7, 5,8 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 1,7, 5,8 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,76 (br, 1H), 9,96 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

FAB-MS (m/z): 750 (M+1)⁺

Eksempel 29 Syntese av forbindelse 31

20 Til 3 ml av en løsning av 100 mg (0,14 mmol) av forbindelse 24 i kloroform, ble tilsatt 1 ml morfolin, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 15:1) under dannelse av diacetyliert forbindelse 31.

25 FAB-MS (m/z): 806 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 31, til å gi 27 mg (26%) av forbindelse 31.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,06 (dd, 1H, J = 5,0, 14,1 Hz), 2,62 (m, 8H), 3,45 (dd, 1H, J
30 = 7,3, 14,1 Hz), 3,63 (m, 8H), 3,91 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 5,13 (d, 2H, J = 7,3 Hz),
6,49 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 5,0, 7,3 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,7, 9,0 Hz), 8,15 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 8,62 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,77 (s, 1H),
8,78 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 10,01 (dd, 1H, J = 0,49, 1,2 Hz).

FAB-MS (m/z): 722 (M+1)⁺

Eksempel 30 Syntese av forbindelse 32

Til 3 ml av en løsning av 110 mg (0,16 mmol) av forbindelse 24 i N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 54 ml av en 50% vandig løsning av dimetylamin, og blandingen ble oppvarmet med tilbakeløp i 3 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet renses ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelse av 13,7 mg (14%) av forbindelse 32.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,06 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,36 (s, 6H), 3,40 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,1$ Hz), 3,87 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,13 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 8,01 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 1,7, 5,6$ Hz), 8,16 (dd, 1H, $J = 1,7, 5,4$ Hz), 8,69 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,76 (br, 1H), 9,97 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/z): 638 ($M+1$) $^+$

Eksempel 31 Syntese av forbindelsene 33a og 33b

Til en suspensjon av 1,06 g (8,0 mmol) av aluminiumklorid i 10 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,48 ml (5,0 mmol) av kloracetylklorid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Til blandingen ble gradvis tilsatt en løsning av 551 mg (1,0 mmol) av forbindelse c i 10 ml metylenklorid, etterfulgt av omrøring i 2,5 timer.

Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble det resulterende pulver blandet med 1 N saltsyre.

Blandingens ble omrørt i 1 time, og deretter ble uløselige materialer fjernet ved filtrering. Filtratet ble renses ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform) under dannelse av 110 mg (17%) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b.

Forbindelse 33a:

FAB-MS (m/z): 628, 630 ($M+1$) $^+$

Forbindelse 33b:

FAB-MS (m/z): 628, 630 ($M+1$) $^+$

Eksempel 32 Syntese av forbindelse 34

Til en løsning av 64 mg (0,1 mmol) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b i 1,5 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 30 mg (0,2 mmol) av natriumjodid og 1 ml av en 50% vandig løsning av dimetylamin, etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 2 timer. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og
5 residuet ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 9:1) under dannelse av 3,2 g (5,8%) av forbindelse 34.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73 (br, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,44 (s, 6H), 2,85 (dd, 1H, $J = 4,9$, 13,7 Hz), 3,61 (dd, 1H, $J = 7,8$, 13,7 Hz), 3,70 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,50 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,70 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 5,70 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,9$, 7,3 Hz), 7,29
10 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 9,36 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 553 ($M+1$)⁺

Eksempel 33 Syntese av forbindelse 35

15 Til en løsning av 63 mg (0,1 mmol) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b i 2 ml N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 90 mg (0,6 mmol) av natriumjodid, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet behandlet på samme måte som i eksempel 1, trinn B, under dannelse av 6,8 mg (12%) av forbindelse 35.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,00-2,40 (m, 7H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,40 (br, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (br, 2H), 5,02 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 5,07 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 6,42 (s, 1H), 6,90 (br, 1H), 7,38 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 7,5$, 8,5 Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 1,7$, 8,7 Hz), 8,69 (s, 1H), 9,95 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz).

25 FAB-MS (m/z): 579 ($M+1$)⁺

Eksempel 34 Syntese av forbindelsene 36a og 36b

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 28 ble gjentatt ved anvendelse av 40 mg (0,064 mmol) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b, under dannelse
30 av 17 mg (40%) av forbindelse 36a og 10 mg (23%) av forbindelse 36b.

Forbindelse 36a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H, $J = 5,1$, 10,2 Hz), 2,29 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,07 (br, 4H), 3,93 (br, 4H), 4,00 (dd, 1H, $J = 7,5$, 10,1 Hz), 4,07 (s, 3H), 4,35

(br, 2H), 5,38 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 6,90 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,5$ Hz), 7,46 (td, 1H, $J = 0,5, 7,5$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,57 (td, 1H, $J = 1,1, 7,5$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,07 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 8,22 (dd, 1H, $J = 1,6, 7,5$ Hz), 9,94 (br, 1H).

5 FAB-MS (m/z): 679 ($M+1$)⁺

Forbindelse 36b:

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,80 (s, 3H), 2,15 (dd, 1H, $J = 5,1, 12,2$ Hz), 2,29 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,94 (br, 4H), 3,92 (t, 4H, $J = 4,5$ Hz), 4,09 (dd, 1H, $J = 7,2, 12,2$ Hz), 4,02 (s, 10 3H), 4,35 (br, 2H), 5,38 (br, 2H), 7,03 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,2$ Hz), 7,38 (br, 1H), 7,56 (br, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 1,7, 8,9$ Hz), 8,78 (br, 1H), 9,21 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 679 ($M+1$)⁺

15 **Eksempel 35** **Syntese av forbindelse 37a**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 17 mg (0,025 mmol) av forbindelse 36a, under dannelse av 3,2 mg (22%) av forbindelse 37a.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H, $J = 4,5, 14,7$ Hz), 2,72 (br, 4H), 20 3,43 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,7$ Hz), 3,82 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 4,01 (br, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,86 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 4,95 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 5,96 (br, 1H), 6,91 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,4$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,91 (br, 1H).

25 FAB-MS (m/z): 595 ($M+1$)⁺

Eksempel 36 **Syntese av forbindelse 37b**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 10 mg (0,015 mmol) av forbindelse 36b, under dannelse av 1,0 mg 30 (11%) av forbindelse 37b.

¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2,23 (s, 3H), 2,42 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,5$ Hz), 2,64 (br, 4H), 3,35 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,5$ Hz), 3,80 (t, 4H, $J = 4,6$ Hz), 3,85 (d, 2H, $J = 5,3$ Hz), 4,12 (s, 3H), 4,29 (br, 1H), 4,80 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,90 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 6,21 (br,

1H), 6,93 (dd, 1H, J = 4,9, 7,4 Hz), 7,30 (br, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,83 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,55 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 9,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H). FAB-MS (m/z): 595 (M+1)⁺

5 **Eksempel 37** **Syntese av forbindelse 38**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 33 ble gjentatt ved anvendelse av 162 mg (0,23 mmol) av forbindelse 24, under dannelse av 32 mg (46%) av forbindelse 38.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,92 (s, 3H), 2,30 (m, 9H), 2,65 (m, 8H), 3,45 (dd, 1H, J = 7,1, 14,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,13 (m, 4H), 5,12 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 8,02 (d, 2H), J = 8,8 Hz), 8,29 (m, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,76 (br, 1H), 9,97 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 689 (M+1)⁺

15 **Eksempel 38** **Syntese av forbindelse 39**

Til en løsning av 211 mg (0,30 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 300 mg (3,0 mmol) av N-metylpiperazin og 90 mg (0,6 mmol) av natriumjodid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved
20 silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 9:1) under dannelse av 190 mg (76%) av forbindelse 39.

FAB-MS (m/z): 832 (M+1)⁺

Eksempel 39 **Syntese av forbindelse 40**

25 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 17 mg (0,02 mmol) av forbindelse 39, under dannelse av 5,1 mg (34%) av forbindelse 40.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,06 (dd, J = 4,6, 14,4 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,30 (br, 6H), 2,50 (br, 8H), 2,67 (br, 8H), 3,45 (dd, 1H, J = 7,1, 14,4 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,98 (br, 4H),
30 5,13 (br, 2H), 6,49 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 4,6, 7,1 Hz), 8,02 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,7, 6,8 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 1,7, 6,8 Hz), 8,78 (br, 2H), 9,99 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 748 (M+1)⁺

Eksempel 40 Syntese av forbindelse 41

Til en løsning av 50 mg (0,078 mmol) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b i 2 ml metylenklorid, ble tilsatt 66 mg (0,78 mmol) av natriumetantioiat, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natrium-sulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99,8:0,2) under dannelse av 17,0 mg (33%) av diacetyliert forbindelse 41.

10 FAB-MS (m/z): 654 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 17 mg (0,026 mmol) av diacetyliert forbindelse 41, under dannelse av 5,3 mg (35%) av forbindelse 41.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 2,00 (dd, 1H, J = 4,7, 13,9 Hz), 2,33 (s, 3H), 2,59 (q, 2H, J = 7,3 Hz), 3,42 (dd, 1H, J = 7,3, 13,9 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,19 (d, 2H, J = 3,4 Hz), 5,10 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 6,44 (br, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 8,31 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,51 (dt, 1H, J = 1,4, 8,3 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 8,02 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,11 (dd, 1H, J = 1,9, 9,0 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,72 (br, 20 1H), 9,23 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

FAB-MS (m/z): 570 (M+1)⁺

Eksempel 41 Syntese av forbindelse 42a og 42b

Til en løsning av 100 mg (0,16 mmol) av en blanding av forbindelsene 33a og 33b i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 100 mg (0,9 mmol) av 4-merkaptopyridin og 22 mg (0,16 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99,8:0,2) under dannelse av 70 mg (63%) av en blanding av diacetylierte forbindelser 42a og 42 b.

30 FAB-MS (m/z): 703 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 70 mg (0,10 mmol) av blandingen av diacetylerede forbindelser, til å gi 3,3 mg (5,3%) av forbindelse 42a og 5,2 mg (8,4%) av forbindelse 42b.

Forbindelse 42a:

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,09 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,9$ Hz), 3,94 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 5,05 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 6,39 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,39 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,071 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,074 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,40 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 8,71 (s, 1H), 9,98 (d, 1 H, $J = 1,0$ Hz).

10 FAB-MS (m/z): 619 ($M+1$)⁺

Forbindelse 42b:

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,24 (s, 3H), 2,39 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,4$ Hz), 3,36 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 4,12 (s, 3H), 4,46 (d, 2H, $J = 3,4$ Hz), 4,83 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,93 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 6,15 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,11-7,29 (br, 5H), 7,22-7,58 (br, 2H), 7,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,48 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,51 (s, 1H), 9,22 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz).

20 FAB-MS (m/z): 619 ($M+1$)⁺

Eksempel 42 Syntese av forbindelse 43

Til en løsning av 211 mg (0,30 mmol) av forbindelse 24 i 4 ml kloroform:-metanol (3:1), ble tilsatt 56 mg (0,80 mmol) av natriummetantolat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, under dannelse av 125 mg (57%) av diacetyleret forbindelse 43.

25 FAB-MS (m/z): 728 ($M+1$)⁺

30

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 125 mg (0,017 mmol) av diacetyleret forbindelse 43, under dannelse av 48 mg (44%) av forbindelse 43.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,07 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,45 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,94 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,17 (d, 2H, $J = 2,9$ Hz), 5,1 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz), 6,50 (br, 1H), 7,26 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,78 (br, 1H), 9,93 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

FAB-MS (m/z): 644 ($M+1$)⁺

Eksempel 43 Syntese av forbindelse 44

Til en løsning av 50 mg (0,07 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml metylenklorid, ble tilsatt 59 mg (0,7 mmol) av natriumetantolat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99,8:0,2), under dannelse av 19,7 mg (36%) av diacetyliert forbindelse 44.

FAB-MS (m/z): 756 ($M+1$)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 19 mg (0,025 mmol) av diacetyliert forbindelse 44, under dannelse av 12,5 mg (67%) av forbindelse 44.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,22 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 1,23 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,08 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,18 (s, 3H), 2,60 (br, 4H), 3,45 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,9$ Hz), 3,94 (s, 3H), 4,07 (br, 2H), 4,19 (d, 2H, $J = 4,2$ Hz), 5,14 (br, 2H), 6,49 (br, 1H), 7,26 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,04 (dd, 1H, $J = 8,8, \text{ Hz}$), 8,13 (dd, 1H, $J = 1,7, 9,0$ Hz), 8,16 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,79 (br, 1H), 9,94 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz).

FAB-MS (m/z): 672 ($M+1$)⁺

Eksempel 44 Syntese av forbindelse 45

Til en løsning av 100 mg (0,16 mmol) av forbindelse 24 i 3,5 ml av N,N-dimetylformamid:metanol (6:1), ble tilsatt 0,038 ml (0,32 mmol) av propantiol og 44 mg (0,32 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet

under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonne-kromatografi
(kloroform:metanol = 95:5), under dannelselse av 32 mg (23%) av forbindelse 45.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,59 (qt, 2H,
 $J = 7,2, 7,3$ Hz), 1,60 (tq, 2H, $J = 7,3, 7,2$ Hz), 2,07 (dd, 1H, $J = 5,0, 13,1$ Hz), 2,18
5 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,58 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,45 (dd, 1H, $J = 7,6, 13,1$
Hz), 3,94 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,15 (d, 2H, $J = 5,1$ Hz), 5,14 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,50
(br, 1H), 7,26 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,3$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 8,7$ -
Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,9$ Hz), 8,16 (dd, $J = 1,7, 8,7$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz),
8,80 (br, 1H), 9,93 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

10 FAB-MS (m/z): 700 ($M+1$)⁺

Eksempel 45 Syntese av forbindelse 46

Til en løsning av 70 mg (0,10 mmol) av forbindelse 24 i 3,5 ml av N,N-dimetylformamid:metanol (6:1), ble tilsatt 23 mg (0,30 mmol) av 2-hydroksyetan-tiol og 50 mg (0,36 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved rom-temperatur for 1 dag. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk til å gi 40 mg (51%) av diacetylt forbindelse 46.

FAB-MS (m/z): 784 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 40 mg (0,051 mmol) av diacetylt forbindelse 46, under dannelse av 20 mg (56%) av forbindelse 46.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07 (dd, 1H, J = 5,1, 14,3 Hz), 2,18 (s, 3H), 2,67 (br, 4H), 3,45 (dd, 1H, J = 7,6, 14,3 Hz), 3,59 (br, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,22 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,82 (br, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H, 5,1, 7,6 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,7, 9,0 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 1,7, 8,7 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,81 (s, 1H), 9,93 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 700 (M+1)⁺

Eksempel 46 Syntese av forbindelse 47

Til en løsning av 100 mg (0,16 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 100 mg (0,9 mmol) av 4-merkaptopyridin og 44 mg (0,32 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer.

Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99,8:0,2), under dannelse av 67 mg (63%) av diacetylt forbindelse 47.

FAB-MS (m/z): 854 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 67 mg (0,10 mmol) av diacetyleret forbindelse 47, under dannelse av 45 mg (58%) av forbindelse 47.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,08 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,3$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,3$ Hz), 3,95 (s, 3H), 4,97 (s, 2H), 5,12 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 5,18 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,5$ Hz), 7,37 (br, 4H), 8,07 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,19 (dd, 1H, $J = 1,7, 9,0$ Hz), 8,29 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,7$ Hz), 8,21-8,57 (br, 4H), 8,76 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,86 (s, 1H), 9,99 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz).

FAB-MS (m/z): 770 ($M+1$) $^+$

Eksempel 47 Syntese av forbindelse 48

Til en løsning av 160 mg (0,26 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 290 mg (2,6 mmol) av 2-merkaptopyridin og 83 mg (0,6 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer.

Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99,8:0,2), under dannelse av 123 mg (55%) av diacetyleret

forbindelse 48.

FAB-MS (m/z): 854 ($M+1$) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 20 mg (0,023 mmol) av diacetyleret forbindelse 48, under dannelse av 10 mg (53%) av forbindelse 48.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,09 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,2$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,2$ Hz), 3,95 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 5,02 (d, 2H, $J = 3,4$ Hz), 5,10 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 6,52 (s, 1H), 7,01-7,27 (br, 5H), 7,41 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (dt, 2H, $J = 1,1, 8,0$ Hz), 8,06 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,37 (ddd, 2H, $J = 0,8, 4,1, 8,0$ Hz), 8,72 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 10,02 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 770 ($M+1$) $^+$

Eksempel 48 Syntese av forbindelse 49

Til en løsning av 140 mg (0,10 mmol) av forbindelse 24 i 3 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 70 mg (0,60 mmol) av 2-merkaptopyridin og 50 mg (0,36 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 95:5) under dannelse av 17 mg (16%) av diacetyliert forbindelse 49 og 15 mg (18%) av monoacetyliert forbindelse 49.

Diacetyliert forbindelse: FAB-MS (m/z): 856 (M+1)⁺
Monoacetyliert forbindelse: FAB-MS (m/z): 814 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 17 mg (0,020 mmol) av diacetyliert forbindelse 49, under dannelse av 8,7 mg (56%) av forbindelse 49.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,09 (dd, 1H, J = 4,9, 14,0 Hz), 2,19 (s, 3H), 3,30 (br, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,515 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 6,52 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 3H), 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,19 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 8,23 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 8,59 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 8,61 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 8,74 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,80 (br, 1H), 10,0 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 772 (M+1)⁺

Eksempel 49 Syntese av forbindelse 50

Til en løsning av 105 mg (0,15 mmol) av forbindelse 24 i 1,8 ml av N,N-dimetylformamid:metanol (5:1), ble tilsatt 38 mg (0,30 mmol) av 4-hydroksymerkaptobenzen og 50 mg (0,36 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 9:1), under dannelse av 76 mg (63%) av forbindelse 50.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,08 (s, 3H), 2,09 (dd, 1H, J = 2,7, 7,6 Hz), 3,45 (dd, 1H, J = 7,6, 14,2 Hz), 3,94 (s, 3H), 4,44 (br, 2H), 4,56 (d, 2H, J = 5,1 Hz), 5,11 (d, 2H, J = 4,4

Hz), 6,50 (s, 1H), 6,73 (td, 4H, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,27 (m, 3H), 8,02 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 8,04 (d, 1H, J = 1,7, 8,9 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 1,7, 8,9 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 1,9, 8,9 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,77 (s, 1H), 9,58 (s, 2H), 9,92 (d, 1H, J = 1,4 Hz).
FAB-MS (m/z): 800 (M+1)⁺

5

Eksempel 50 Syntese av forbindelse 51

Til en løsning av 70 mg (0,10 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 25 mg (0,21 mmol) av 2-merkaptotiazolin og 28 mg (0,20 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Til
10 blandingen ble tilsatt en løsning av natriummetoksyd i metanol, etterfulgt av omrøring i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mett vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsnings-middelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagel-kolonnekromatografi
15 (kloroform:metanol = 9:1), under dannelse av 30 mg (38%) av forbindelse 51.
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,07 (s, 3H), 3,48 (br, 5H), 3,95 (s, 3H), 4,11 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 4,96 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,16 (d, 2H, J = 2,7 Hz), 6,51 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H, J = 4,9, 7,2 Hz), 8,06 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 8,13 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 8,17 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 8,68 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,82 (s, 1H), 9,96 (d,
20 1H, J = 1,7 Hz).
FAB-MS (m/z): 786 (M+1)⁺

Eksempel 51 Syntese av forbindelse 52

Til en løsning av 160 mg (0,26 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 290 mg (2,6 mmol) av 5-merkpto-1-metyltetrazol og 83
25 mg (0,6 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, og bunnfallet ble fjernet ved filtrering. Filtratet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:-metanol = 9:1), under dannelse av 50 mg (23%) av diacetyliert forbindelse 52.
30 FAB-MS (m/z): 864 (M+1)⁺

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 50 mg (0,058 mmol) av diacetyliert forbindelse 52, under dannelse av 20 mg (44%) av forbindelse 52.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,10 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,2$ Hz), 2,19 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,2$ Hz), 3,95 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 5,20 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,5$ Hz), 8,08 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,21 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,72 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,98 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 780 ($M+1$)⁺

Eksempel 52 Syntese av forbindelse 53

Til en løsning av 211 mg (0,30 mmol) av forbindelse 27 i 5 ml av kloroform:metanol (1:1), ble tilsatt 56 mg (0,80 mmol) av natriummetantioalat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat.

Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, under dannelse av 52 mg

(26%) av forbindelse 53.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,07 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,16 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,1$ Hz), 2,88 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 2,89 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,44 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,94 (s, 3H), 5,16 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz), 6,49 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 8,04 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,12 (dd, 1H, $J = 1,7, 9,0$ Hz), 8,14 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 8,77 (br, 1H), 9,96 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

FAB-MS (m/z): 672 ($M+1$)⁺

Eksempel 53 Syntese av forbindelse 54

Til en løsning av 110 mg (0,2 mmol) av forbindelse c i 5 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,16 ml (2 mmol) av akryloylklorid, etterfulgt av omrøring ved rom-temperatur i 5 minutter. Til blandingen ble gradvis tilsatt 0,40 g (3 mmol) av aluminiumklorid, etterfulgt av omrøring i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natrium-sulfat.

Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk under dannelse av diacetyliert forbindelse 54. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av den diacetylierte forbindelse 54, under dannelse av 32 mg (25%) av forbindelse 54.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,07 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,17 (s, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,37 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,45 (br, 1H), 3,46 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,80 (dt, 4H, $J = 1,2, 6,2$ Hz), 3,94 (s, 3H), 5,16 (d, 2H, $J = 3,9$ Hz), 6,49 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,2$ Hz), 8,03 (dd, 2H, $J = 1,9, 9,0$ Hz), 8,11 (dd, 1H, $J = 1,5, 9,0$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 1,5, 9,0$ Hz), 8,62 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 8,77 (br, 1H), 9,96 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz).

FAB-MS (m/z): 640 ($M+1$)⁺

Eksempel 54 Syntese av forbindelse 55

Til en løsning av 126 mg (0,2 mmol) av forbindelse A i 5 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,21 ml (2,0 mmol) av n-butyrylklorid, etterfulgt av omrøring ved rom-temperatur i 5 minutter. Til blandingen ble gradvis tilsatt 0,40 g (3 mmol) av aluminiumklorid, etterfulgt av omrøring i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natrium-sulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, under dannelse av diacetyliert forbindelse 55. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av den diacetylierte forbindelse til å gi 21 mg (25%) av forbindelse 55.

FAB-MS (m/z): 616, 618 ($M+1$)⁺

Eksempel 55 Syntese av forbindelse 56

Til en løsning av 82 mg (0,15 mmol) av forbindelse c i 2 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,18 ml (1,5 mmol) av valeroylklorid, etterfulgt av omrøring ved rom-temperatur

i 5 minutter. Til blandingen ble gradvis tilsatt 0,27 g (2,0 mmol) av aluminiumklorid, etterfulgt av omrøring i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natrium-sulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99:1), under dannelse av 59 mg (45%) av forbindelse 56.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,01 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 1,51 (br, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,82 (br, 4H), 2,17 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,7$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,15 (br, 4H), 4,02 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,7$ Hz), 4,03 (s, 3H), 5,38 (d, 2H, $J = 2,32$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,4$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,18 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,7$ Hz), 8,19 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,8$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 9,82 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

FAB-MS (m/z): 720 ($M+1$)⁺

Eksempel 56 Syntese av forbindelse 57

Til en løsning av 127 mg (0,2 mmol) av forbindelse g i 3,0 ml kloroform, ble tilsatt 48 mg (0,1 mmol) av tetrabutylammoniumbromid og 1 ml metanol, etterfulgt av oppvarming med tilbakeløp i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99:1), under dannelse av 21 mg (13%) av forbindelse 57.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,82 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,5$ Hz), 2,33 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,5$ Hz), 4,62 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 4,76 (d, 2H, $J = 1,0$ Hz), 5,41 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,23 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,25 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 8,64 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 9,88 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz).

FAB-MS (m/z): 794, 796, 798 ($M+1$)⁺

Eksempel 57 Syntese av forbindelse 58

Til en løsning av 105 mg (0,18 mmol) av forbindelse d i 3 ml av metanol:-kloroform (1:1), ble tilsatt 6,8 mg (0,18 mmol) av natriumborhydrid, etterfulgt av

omrøring under isavkjøling i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensed ved
5 silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99:1), under dannelse av 85 mg (81%) av forbindelse 58.

FAB-MS (m/z): 596 (M+1)⁺

Eksempel 58 Syntese av forbindelse 59

10 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av produktet oppnådd ved å gjenta den samme fremgangsmåte som i eksempel 57 ved anvendelse av 73 mg (0,1 mmol) av forbindelse 27, under dannelse av 37 mg (65%) av forbindelse 59.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,98 (br, 1H), 2,10 (br, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,22 (br, 2H), 3,37
15 (dd, 1H, J = 7,3, 13,9 Hz), 3,65 (br, 2H), 3,80 (br, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,85 (br, 2H), 5,10 (br, 2H), 5,43 (br, 1H), 5,48 (br, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, J = 6,8, 7,3 Hz), 7,48 (br, 2H), 7,85 (br, 2H), 7,96 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz), 7,97 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,16 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz), 9,19 (d, 0,5H, J = 1,5 Hz).

FAB-MS (m/z): 652 (M+1)⁺

20

Eksempel 59 Syntese av forbindelse 60

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 57 ble gjentatt ved anvendelse av 100 mg (0,12 mmol) av forbindelse 40, under dannelse av 47 mg (51%) av forbindelse 60.

25 FAB-MS (m/z): 640 (M+1)⁺

Eksempel 60 Syntese av forbindelse 61

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 20 ble gjentatt ved anvendelse av 68 mg (0,10 mmol) av forbindelse H, under dannelse av 8,7 mg (16%) av forbindelse 61.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,18 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 2,83 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,52 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,56 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,71 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,80 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,90 (br, 1H), 5,46 (br, 1H), 6,80 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,41 (br, 2H), 7,53 (dt, 1H, $J = 1,1, 7,1$ Hz), 7,93 (br, 2H), 9,06 (s, 1H).
- 10 FAB-MS (m/z): 549 ($M+1$) $^+$

Eksempel 61 Syntese av forbindelse 62

I en 30 ml to-halset kolbe ble plassert 12,6 mg (0,018 mmol) av bistrifenylfosfinpalladium(II)klorid og 4,2 mg (0,022 mmol) av CuJ, og atmosfæren ble erstattet med argon. Til blandingen ble tilsatt en løsning av 40 mg (0,059 mmol) av forbindelse I i 3 ml av metylenklorid:dietylamin (2:1), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 minutter. Til blandingen ble tilsatt 0,16 ml (1,5 mmol) av N-metyl-N-propargylbenzylamin, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Etter at uløselige materialer var fjernet ved filtrering, ble filtratet inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (metanol:kloroform =1:25), under dannelse av 12,3 mg (Z-form, 30%) av forbindelse 62.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,02 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,7$ Hz), 2,14 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,28 (d, 2H, $J = 9,5$ Hz), 3,40 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,7$ Hz), 3,57 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,05 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz), 5,10 (d, 1H, $J = 18,2$ Hz), 6,42 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,29 (br, 1H), 7,37 (br, 4H), 7,58 (d, 1H, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 7,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,74 (s, 1H), 9,40 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz).
- 25 FAB-MS (m/z): 704, 706 ($M+1$) $^+$

Eksempel 62 Syntese av forbindelse 63

Til en løsning av 71,4 mg (0,1 mmol) av diacetyliert forbindelse 20 i 3 ml metanol, ble tilsatt 25 mg av 10% Pd/C, etterfulgt av tilbakeløp i hydrogen-atmosfære i 1 time. Uløselige materialer ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet under

reduisert trykk. Residuet ble renset ved silikagelkolonne-kromatografi (kloroform) under dannelse av 23,0 mg (Z-form, 33%) av forbindelse 63.
FAB-MS (m/z): 718 (M+1)⁺

5 **Eksempel 63 Syntese av forbindelse 64**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 23 mg (0,033 mmol) av forbindelse 63, under dannelse av 8,7 mg (41%) av forbindelse 64.

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 2,11 (dd, 1H, J = 5,0, 14,1 Hz), 2,21 (s, 3H), 2,34 (s, 6H), 2,44 (s, 6H), 3,43 (dd, 1H, J = 7,7, 14,4 Hz), 3,55 (dd, 2H, J = 1,5, 6,5 Hz), 3,67 (dd, 2H, J = 1,5, 6,5 Hz), 4,02 (s, 3H), 5,03 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 5,74 (dt, 1H, J = 6,5, 11,7 Hz), 5,80 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 7,05 (dd, 1H, J = 5,0, 7,7 Hz), 7,20-7,58 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 9,16 (s, 1H).
15 FAB-MS (m/z): 634 (M+1)⁺

Eksempel 64 Syntese av forbindelse 65

Til en løsning av 1,16 g (0,64 mmol) av forbindelse e i 100 ml acetonitril, ble tilsatt 823 mg (2,4 mmol) av trifenyfosfinhydrobrimid, etterfulgt av omrøring ved 80°C.
20 i 1 time. Til blandingen ble tilsatt etylacetat, og det utfelte fosfonium-salt ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk, under dannelse av 1,22 g (67%) av rått fosfoniumsalt. Til en løsning av 91 mg (0,1 mmol) av fosfoniumsaltet i 3 ml metylenklorid, ble tilsatt 16,5 mg (1,3 mmol) av kalium-karbonat og 3,0 mg (0,011 mmol) av 18-krone-6, etterfulgt av omrøring ved rom-temperatur i 30 minutter.
25 Til blandingen ble tilsatt 2,3 ml (5,0 mmol) av propion-aldehyd, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 4 dager. Reaksjons-blanding ble deretter helt over i mettet vandig løsning av ammoniumklorid, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsnings-middelet var fordampet under redusert trykk, ble
30 residuet renset ved silikagel-kolonnekromatografi (kloroform:metanol = 200:1), under dannelse av 22,6 mg (E/Z = 1/1, 37%) av forbindelse 65.
FAB-MS (m/s): 606 (M+1)⁺

Eksempel 65 Syntese av forbindelse 66

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 22,6 mg (0,037 mmol) av forbindelse 65, under dannelse av 13,1 mg (E/Z = 1/1, 68%) av forbindelse 66.

FAB-MS (m/s): 522 (M+1)⁺

5

Eksempel 66 Syntese av forbindelse 67

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 64 ble gjentatt ved anvendelse av 450 mg (0,64 mmol) av forbindelse K, under dannelse av 367 mg (E/Z = 1/1, 78%) av forbindelse 67.

10 FAB-MS (m/s): 732 (M+1)⁺

Eksempel 67 Syntese av forbindelse 68

Til en løsning av 120 mg (0,02 mmol) av forbindelse f i 100 ml acetonitril, ble tilsatt 823 mg (2,4 mmol) av trifenyfosfinhydrobrimid, etterfulgt av omrøring ved 80°C i 1 time. Til blandingen ble deretter tilsatt etylacetat, og det utfelte fosfoniumsalt ble oppsamlet ved filtrering og tørket under redusert trykk, til å gi rått fosfoniumsalt. Til en løsning av fosfoniumsaltet i 3 ml metylenklorid, ble tilsatt 26 mg (0,2 mmol) av kalium-t-butoksyd og 6,0 mg (0,022 mmol) av 18-krone-6, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 minutter. Til denne blanding ble tilsatt 0,12 ml (0,25 mmol) av propionaldehyd, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 4 dager. Reaksjonsblandingen ble helt over i mettet vandig løsning av ammoniumklorid, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk til å gi diacetyleret forbindelse 68. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av den diacetylerete forbindelse, til å gi 17,0 mg (blanding E og Z, 13%) av forbindelse 68.

20 FAB-MS (m/s): 576 (M+1)⁺

25

Eksempel 68 Syntese av forbindelse 69

30 Til en løsning av 211 mg (0,3 mmol) av forbindelse 24 i 2 ml trifluoreddik-syre, ble tilsatt 0,19 ml (1,5 mmol) av trietylsilan, etterfulgt av omrøring under isavkjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt over i iskaldt vann, og de resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og vasket med heksan. Produktet ble deretter rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform) under dannelse av 150 mg (73%)

av diacetyliert forbindelse 69. Den samme fremgangs-måte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 68 mg (0,1 mmol) av diacetyliert forbindelse 69, under dannelse av 48 mg (81%) av forbindelse 69.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,98 (dd, 1H, $J = 3,8, 5,5$ Hz), 2,13 (s, 3H), 3,24 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,93 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,97 (t, 2H, 7,5 Hz), 5,01 (br, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H, $J = 3,8, 7,2$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,86 (d, 1H, 8,3 Hz), 7,97 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,63 (br, 1H), 9,08 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 592, 594, 596 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 69 Syntese av forbindelsene 70a, 70b og 70c

Til en løsning av 679 mg (1,2 mmol) av forbindelse 69 i 10 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 380 mg (23 mmol) av kaliumjodid, etterfulgt av omrøring ved 90°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og deretter tørket over natriumsulfat. Etter inndamping under redusert trykk, ble residuet renset ved silikagelkolonne-kromatografi (kloroform) under dannelse av 300 mg (67%) av forbindelse 70a, 89 mg (15%) av forbindelse 70b, og 42 mg (5%) av forbindelse 70c.

Forbindelse 70a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,20 (s, 3H), 2,47 (dd, 1H, $J = 4,8, 8,3$ Hz), 3,40 (br, 9H), 4,10 (s, 3H), 4,26 (br, 1H), 4,86 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 4,93 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 5,91 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,5$ Hz), 7,28 (br, 2H), 7,37 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,72 (br, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,97 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 776 ($\text{M}+1$) $^+$

Forbindelse 70b:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,20 (s, 3H), 2,43 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,3$ Hz), 3,17 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,21 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,32 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,3$ Hz), 4,00 (s, 3H), 4,23 (br, 1H), 4,50 (br, 4H), 4,84 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,93 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 6,00 (br, 1H), 6,87 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,4$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,34 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,4$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,08 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 9,04 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 612 (M+1)⁺

Forbindelse 70c:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,95 (dd, 1H, J = 4,8, 14,0 Hz), 2,13 (s, 3H), 2,92 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 3,34 (dd, 1H, J = 7,4, 14,0 Hz), 3,70 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,67 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 6,28 (br, 1H), 7,08 (dd, 1H, J = 4,8, 7,4 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 1,7, 8,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, J = 1,7, 8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,59 (s, 1H), 9,03 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 556 (M+1)⁺

Eksempel 70 Syntese av forbindelse 71

Til en løsning av 55 mg (0,1 mmol) av forbindelse 70c i 5 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,5 ml trietylamin og 71 mg (0,4 mmol) av isonikotionylkloridhydroklorid, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i isavkjølt 1 N saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensed ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 20:1), under dannelse av 32 mg (42%) av forbindelse 71.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,97 (dd, 1H, J = 4,9, 13,9 Hz), 2,12 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,91 (s, 3H), 4,58 (dt, 2H, J = 2,2, 6,7 Hz), 4,65 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 4,97 (br, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 4,9, 7,1 Hz), 7,45 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,85 (br, 5H), 8,66 (s, 1H), 8,77 (d, 4H, J = 6,1 Hz), 8,81 (d, 4H, J = 6,1 Hz), 9,01 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

FAB-MS (m/s): 766 (M+1)⁺

Eksempel 71 Syntese av forbindelsene 72a og 72b

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 23 ble gjentatt ved anvendelse av 110 mg (0,2 mmol) av forbindelse c og 0,32 ml (2,0 mmol) av metyl-oksalylklorid, under dannelse av et produkt. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvendelse av det oppnådde produkt, til å gi 12,2 mg (11%) av forbindelse 72a og 37,2 mg (31%) av forbindelse 72b.

Forbindelse 72a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,16 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,4$ Hz), 3,43 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,4$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,64 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 4,75 (d, 1H, $J = 16,3$ Hz), 4,85 (br, 1H), 5,54 (br, 1H), 6,80 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,39 (dt, 1H, $J = 0,8, 7,3$ Hz), 7,50 (s, 2H), 7,88 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,82 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 540 ($\text{M}+1$)⁺

Forbindelse 72b:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (dd, 1H, $J = 4,7, 14,0$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,84 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,00 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 6,33 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H, $J = 4,7, 7,1$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,95 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 8,62 (br, 1H), 9,08 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 612 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 72 Syntese av forbindelsene 73a, 73b og 73c

Den samme fremgangsmåte som i eksemplene 68 og 69 ble gjentatt ved anvendelse av 141 mg (0,2 mmol) av forbindelse 27, under dannelse av 56 mg (67%) av forbindelse 73a, 3,0 mg (2,4%) av forbindelse 73b og 27 mg (23%) av forbindelse 73c.

Forbindelse 73a:

FAB-MS (m/s): 804 ($\text{M}+1$)⁺

Forbindelse 73b:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,10-2,18 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,3$ Hz), 2,92 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,94 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,3$ Hz), 4,24 (s, 3H), 4,26 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,28 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 5,02 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,09 (br, 1H), 6,88 (dd, 1H, $J = 2,7, 4,7$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz), 8,12 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 9,14 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 640 ($\text{M}+1$)⁺

Forbindelse 73c:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,85 (s, 4H), 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,17 (s, 3H), 2,81 (dt, 4H, $J = 10,0, 16,0$ Hz), 3,33 (dd, 1H, $J = 7,1, 14,1$ Hz), 3,50 (t, 4H, $J = 6,4$ Hz), 3,92 (s, 3H), 4,49 (br, 2H), 4,99 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 6,27 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,32 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 9,03 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 584 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 73 Syntese av forbindelse 74

Til en løsning av 31 mg (0,05 mmol) av forbindelse 22 i 3 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 15 mg av 10% Pd/C, etterfulgt av omrøring i hydrogenatmosfære ved 60°C i 5 timer. Etter at uløselige materialer var fjernet ved filtrering, ble filtratet inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform) under dannelse av 12 mg (20%) av forbindelse 74.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,05 (br, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,44 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,88 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,92 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,32 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,4$ Hz), 3,47 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,48 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,78 (s, 6H), 4,00 (s, 3H), 4,12 (br, 1H), 4,85 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,92 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,93 (br, 1H); 6,85 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 7,30 (br, 2H), 7,34 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,70 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 8,98 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/s): 612 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 74 Syntese av forbindelse 75

Til en løsning av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 70a i 3 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 0,5 ml piperidin, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mett vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1), under dannelse av 10 mg (15%) av forbindelse 75.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,55 (br, 10H), 2,19 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,6$ Hz), 2,53 (br, 8H), 2,66 (br, 2H), 2,74 (br, 2H), 3,02 (br, 2H), 3,26 (dd, 1H, $J = 6,8, 7,5$ Hz),

4,09 (s, 3H), 4,93 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,09 (br, 1H), 6,86 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz),
7,35 (br, 3H), 7,71 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 9,08 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 690 (M+1)⁺

5 **Eksempel 75 Syntese av forbindelse 76**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvend-else
av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 70a og 0,5 ml morfolin, under dannelse av 24
mg (59%) av forbindelse 76.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,20 (s, 3H), 2,29 (dd, 1H, J = 4,9, 14,4 Hz), 2,69 (br, 8H), 2,71
(br, 4H), 3,01 (br, 4H), 3,26 (dd, 1H, J = 7,4, 14,4 Hz), 3,78 (br, 8H), 3,89 (br, 1H),
4,09 (s, 3H), 4,98 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 6,11 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, J = 4,9, 7,4 Hz),
7,34 (br, 2H), 7,70 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,71 d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1,2
Hz), 9,12 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 694 (M+1)⁺

Eksempel 76 Syntese av forbindelse 77

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvendelse av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 70a og 0,5 ml dietylamin, under dannelse av 7,3 mg (18%) av forbindelse 77.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,12 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz), 1,14 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz), 2,19 (s, 3H), 2,37 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,68 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz), 2,72 (q, 4H, $J = 7,2$ Hz), 2,83 (br, 4H), 2,95 (br, 4H), 3,29 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,4$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,88 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,96 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 6,05 (br, 1H), 6,86 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 7,29 (br, 2H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 9,03 (s, 1H).
- 10 FAB-MS (m/s): 666 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 77 Syntese av forbindelse 78

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvendelse av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 70a og 1 ml av N-metyletanolamin, under dannelse av 8,3 mg (21%) av forbindelse 78.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (br, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 2,66 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 3,01 (br, 4H), 3,26 (br, 5H), 3,59 (t, 2H, $J = 5,1, 14,4$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 5,1, 14,4$ Hz), 4,08 (s, 3H), 4,89 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,98 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 6,19 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (br, 1H), 7,72 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 9,09 (s, 1H).
- 20 FAB-MS (m/s): 670 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 78 Syntese av forbindelse 79

25 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvendelse av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 70a og 0,5 ml av en 1,0 N løsning av metylamin i etanol, under dannelse av 12 mg (34%) av forbindelse 79.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,15 (s, 3H), 2,23 (br, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,94 (br, 2H), 3,00 (br, 6H), 3,25 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 4,08 (s, 3H), 4,88 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,95 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 6,21 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,1$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 9,08 (s, 1H).
- FAB-MS (m/s): 582 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 79 Syntese av forbindelse 80

Til en løsning av 78 mg (0,1 mmol) av forbindelse 70a i 3 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,78 ml (6,0 mmol) av p-metoksybenzylamin, etterfulgt av tilbaketrekning for 1 dag.

- 5 Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1), under dannelse av 47 mg (59%) av forbindelse 80.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,16 (s, 3H), 2,33 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 3,02 (br, 8H), 3,25 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,764 (s, 3H), 3,769 (s, 3H), 3,773 (s, 4H), 4,08 (s, 3H), 4,79 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 4,87 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 6,10 (br, 1H), 6,63-7,03 (br, 5H), 7,10-7,34 (br, 7H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 9,05 (s, 1H).
- FAB-MS (m/z): 794 ($M+1$)⁺

15

Eksempel 80 Syntese av forbindelse 81

Til en løsning av 20 mg (0,026 mmol) av forbindelse 70a i 3 ml dimetylsulfoksyd, ble tilsatt 9,8 mg (0,15 mmol) av natriumazid, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og bunnfallet ble fjernet ved filtrering. Etter at filtratet var inndampet under redusert trykk, ble residuet renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 20:1) under dannelse av 14 mg (89%) av forbindelse 81.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,13 (s, 3H), 3,05 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,09 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,36 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,9$ Hz), 3,66 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,69 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,92 (s, 3H), 5,00 (br, 2H), 6,30 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,95 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,62 (br, 1H), 9,09 (dd, 1H, $J = 1,5$ Hz).
- 25 FAB-MS (m/z): 606 ($M+1$)⁺

30

Eksempel 81 Syntese av forbindelse 82

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvendelse av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 73a og 2,0 ml piperidin, under dannelse av 16 mg (36%) av forbindelse 82.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,43 (br, 4H), 1,60 (br, 12H), 1,90 (br, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,31 (dd, 1H, J = 4,9, 14,4 Hz), 2,38-2,50 (br, 8H), 3,27 (dd, 1H, J = 7,3, 14,4 Hz), 4,09 (s, 3H), 4,97 (d, 2H, J = 6,4 Hz), 6,07 (br, 1H), 6,86 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,30 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,700 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,703 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 9,07 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 718 (M+1)⁺

Eksempel 82 Syntese av forbindelse 83

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvend-else av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 73a og 0,3 ml morfolin, under dannelse av 11 mg (26%) av forbindelse 83.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,81 (br, 4H), 1,97 (dd, 1H, J = 4,6, 14,9 Hz), 2,19 (br, 12H), 2,21 (s, 3H), 2,83 (br, 4H), 3,59 (br, 9H), 3,92 (s, 3H), 4,98 (d, 2H, J = 4,6 Hz), 6,28 (br, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 4,6, 7,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,57 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 1,0 Hz).

FAB-MS (m/s): 722 (M+1)⁺

Eksempel 83 Syntese av forbindelse 84

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 74 ble gjentatt ved anvend-else av 50 mg (0,06 mmol) av forbindelse 73a og 0,5 ml dietylamin, under dannelse av 7,9 mg (19%) av forbindelse 84.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,97 (t, 6H, J = 7,1 Hz), 0,98 (t, 6H, J = 7,1 Hz), 1,81 (br, 12H), 1,97 (dd, 1H, J = 4,9, 14,5 Hz), 2,12 (s, 3H), 2,28 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,30 (t, 2H, J = 8,8 Hz), 2,41-2,49 (br, 4H), 3,30 (br, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,99 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 6,28 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,56 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

FAB-MS (m/s): 694 (M+1)⁺

Eksempel 84 Syntese av forbindelse 85

Trinn A

Til en løsning av 1,0 g (1,25 mmol) av forbindelse 73a i 10 ml dimetyl-sulfoksyd, ble tilsatt 488 mg (7,5 mmol) av natriumazid, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen, og bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering. Til en løsning av 310 mg (ca. 0,43 mmol) av det fremstilte produkt i 5,0 ml av kloroform:metanol (9:1), ble tilsatt 2,6 g (10 mmol) av trifenyfosfin, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk til å gi 497 mg (kvantitativt) av en diaminoforbindelse.

Trinn B

Til en løsning av 58 mg (0,1 mmol) av diaminoforbindelsen i 2,0 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,075 ml (0,5 mmol) av etylisocyanat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelse av 2,0 mg (2,7%) av forbindelse 85.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0,99 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,78 (br, 4H), 1,97 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,1$ Hz), 2,12 (s, 3H), 2,76 (br, 4H), 3,10 (br, 8H), 3,37 (br, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,00 (br, 2H), 5,74 (br, 2H), 5,86 (br, 2H), 6,28 (br, 1H), 7,07 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,3$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,58 (s, 1H), 9,03 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz).

FAB-MS (m/s): 724 ($M+1$) $^+$

Eksempel 85 Syntese av forbindelse 86

Til en løsning av 58 mg (0,1 mmol) av diaminoforbindelsen fremstilt i eksempel 84, trinn A, i 2,0 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,5 ml pyridin og 91 mg (0,5 mmol) av di- t -butyldikarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur over natten. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble

residuet renset ved silikagelkolonnekromato-grafi (kloroform:metanol = 10:1) under dannelse av 8,0 mg (10%) av forbindelse 86.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45 (s, 18H), 1,92 (br, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,40 (dd, 1H, $J = 4,6$, 14,4 Hz), 2,80 (br, 4H), 3,23 (br, 4H), 3,31 (dd, 1H, $J = 7,3$, 14,4 Hz), 4,09 (s, 3H),
5 4,67 (br, 2H), 4,79 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,89 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 5,98 (br, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,6$, 7,3 Hz), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,65 (br, 1H), 7,73 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,95 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 782 ($M+1$)⁺

10 **Eksempel 86** **Syntese av forbindelse 87**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvend-else av 45 mg (0,070 mmol) av forbindelse 43, under dannelse av 20 mg (46%) av forbindelse 87.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9$, 13,8 Hz), 2,14 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,79-
15 2,89 (br, 4H), 2,97-3,09 (br, 4H), 3,35 (dd, 1H, $J = 7,3$, 13,8 Hz), 3,92 (s, 3H), 5,00 (br, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, $J = 4,9$, 7,3 Hz), 7,36 (dd, 1H, $J = 1,7$, 8,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, $J = 1,7$, 8,5 Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,90 (d, 1H, 1,5 Hz), 8,59 (br, 1H), 9,05 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 616 ($M+1$)⁺

20

Eksempel 87 **Syntese av forbindelse 88**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvend-else av 886 mg (1,3 mmol) av forbindelse 44, til å gi 710 mg (85%) av forbindelse 88.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,18 (s, 3H),
25 2,60-2,68 (m, 5H), 2,86 (br, 2H), br, 2H), 3,06 (br, 2H), 3,12 (br, 2H), 3,37 (dd, 1H, $J = 7,3$, 14,1 Hz), 4,09 (s, 3H), 4,75 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 4,83 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 5,73 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J = 4,9$, 7,3 Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 1,7$, 8,3 Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 1,7$, 8,5 Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,85 (br, 1H).

30 FAB-MS (m/s): 644 ($M+1$)⁺

Eksempel 88 **Syntese av forbindelse 89**

Til en løsning av 77 mg (0,1 mmol) av forbindelse 70a i 2 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 0,025 ml (0,24 mmol) av metyl-2-merkptoacetat og 138 mg (1,0 mmol) av kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med

5 kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromato-grafi (kloroform:metanol = 20:1) under dannelse av 37 mg (51%) av forbindelse 89.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,96 (dd, 1H, J = 5,3, 14,0 Hz), 2,13 (s, 3H), 3,00 (br, 8H), 3,30 (br, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,01 (br, 2H), 6,31 (br, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 5,3, 7,7 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 1,6, 8,7 Hz), 7,37 (dd, 1H, J = 1,6, 8,7 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,89 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 732 (M+1)⁺

Eksempel 89 Syntese av forbindelse 90

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 88 ble gjentatt ved anvend-else av 77 mg (0,1 mmol) av forbindelse 70a og 0,027 ml (0,24 mmol) av etyl-3-merkaptopropionat, under dannelse av 43 mg (55%) av forbindelse 90.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,23 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 2,18 (br, 3H), 2,59-3,62 (br, 5H), 2,83-2,89 (m, 6H), 2,96 (br, 2H), 3,02-3,07 (br, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H, J = 7,6, 14,4 Hz), 4,08 (s, 3H), 4,15 (m, 4H), 4,73 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 4,75 (br, 1H), 4,83 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 5,76 (br, 1H), 6,83 (dt, 1H, J = 4,9, 7,6 Hz), 7,23 (dd, 1H, J = 8,7 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,83 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 788 (M+1)⁺

Eksempel 90 Syntese av forbindelse 91

30 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvend-else av 65 mg (0,081 mmol) av forbindelse 50, under dannelse av 42 mg (67%) av forbindelse 91.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,97 (dd, 1H, J = 4,7, 7,9 Hz), 2,08 (s, 3H), 3,00-3,05 (br, 4H), 3,15-3,21 (br, 4H), 3,39 (br, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,00 (br, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,79 (dt,

4H, $J = 2,2, 8,8$ Hz), 7,32 (br, 10H), 7,79 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,86 (s, 1H), 9,04 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 9,54 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 772 (M+1)⁺

5 **Eksempel 91 Syntese av forbindelse 92**

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvend-else av 38 mg (0,05 mmol) av forbindelse 51, til å gi 22 mg (56%) av forbindelse 92.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,8$ Hz), 2,06 (s, 8H), 2,13 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 4H), 3,36 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,8$ Hz), 3,92 (s, 3H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,97 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 5,01 (br, 2H), 6,30 (br, 1H), 7,10 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,63 (br, 1H), 9,08 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 756 (M+1)⁺

15

Eksempel 92 Syntese av forbindelse 93

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 46 ble gjentatt ved anvend-else av 31 mg (0,05 mmol) av forbindelse 69, under dannelse av 10 mg (26%) av forbindelse 93.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,28 (s, 3H), 2,30 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,2$ Hz), 3,17-3,21 (br, 2H), 3,33 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,42-3,46 (m, 3H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,63 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,99 (br, 1H), 6,27 (br, 1H), 6,88 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,0$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,31 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,3$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,68 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,21 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 8,34 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 9,19 (s, 1H).

25 FAB-MS (m/s): 742 (M+1)⁺

Eksempel 93 Syntese av forbindelse 94

30 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 47 ble gjentatt ved anvend-else av 77 mg (0,1 mmol) av forbindelse 70a, under dannelse av 21 mg (28%) av forbindelse 94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,16 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H, $J = 4,7, 14,4$ Hz), 3,14 (br, 2H), 3,27 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,4$ Hz), 3,50 (br, 2H), 3,63 (t, 2H, $J = 7,2$

Hz), 4,03 (s, 3H), 4,69 (br, 1H), 5,08 (br, 1H), 5,45 (br, 3H), 6,79 (dd, 1H, J = 4,7, 7,4 Hz), 6,99 (br, 2H), 7,25 (br, 4H), 7,40 (dd, 1H, J = 1,7, 8,5 Hz), 7,48 (br, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,52 (br, 2H), 8,78 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 742 (M+1)⁺

5

Eksempel 94 Syntese av forbindelse 95

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 68 ble gjentatt ved anvend-else .
av 60 mg (0,089 mmol) av forbindelse 53, under dannelse av 20 mg (35%)av
forbindelse 95.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,95 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,55 (t,
4H, J = 7,6 Hz), 2,86 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,88 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 3,34 (dd, 1H, J =
7,3, 14,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,99 (d, 2H, J = 4,9 Hz), 6,28 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, J =
4,9, 7,3 Hz), 7,32 (dd, 1H, J = 2,7, 8,5 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 1,7, 8,5 Hz), 7,79 (d,
1H, J = 8,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,57 (br, 1H), 9,04
15 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 644 (M+1)⁺

Eksempel 95 Syntese av forbindelse 96

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 88 ble gjentatt ved anvend-else av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 73a og 34 mg (0,20 mmol) av 2-mercaptobenzotiazol, under dannelse av 35 mg (40%) av forbindelse 96.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,0$ Hz), 2,12 (s, 3H), 2,18-2,22 (m, 4H), 2,96-3,00 (m, 4H), 3,33 (br, 3H), 3,44 (t, 2H, $J = 2,8$ Hz), 3,91 (s, 3H), 4,97 (br, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,26-7,52 (m, 6H), 7,80-8,00 (m, 7H), 8,56 (br, 1H), 9,07 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 882 ($M+1$)⁺

10

Eksempel 96 Syntese av forbindelse 97

Til en løsning av 335 mg (1,5 mmol) av palladium(II)acetat i 5 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 1,82 mg (6,0 mmol) av bis(o-tolyl)fösfen, etterfulgt av omröring i argonström ved romtemperatur i 30 minutter. Til blandingen ble tilsatt en
15 løsning av 3,29 g (5,0 mmol) av forbindelse B i 30 ml av N,N-dimetylformamid, 0,60 ml (80 mmol) av trietylamin og 0,28 ml (2,1 mmol) av 2-vinylpyridin, etterfulgt av omröring ved 60°C i 3 timer. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:-metanol = 50:1) under dannelse av 2,24 g (66%) av forbindelse 97.

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1,79 (s, 3H), 2,13 (dd, 1H, $J = 5,1, 15,4$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H, $J = 7,3, 15,4$ Hz), 4,02 (s, 3H), 5,35 (br, 2H), 6,98 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,8, 7,8$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 8,01 (br, 2H), 8,08 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,8$ Hz), 8,46 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,63 (ddd, 1H, $J = 0,7, 1,7, 4,9$ Hz), 9,29 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 10,20 (s, 1H).

25 FAB-MS (m/s): 683 ($M+1$)⁺

Eksempel 97 Syntese av forbindelse 98

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 57 ble gjentatt ved anvend-else av 1,0 g (1,4 mmol) av forbindelse 97, under dannelse av 870 mg (87%) av
30 forbindelse 98.

FAB-MS (m/s): 685 ($M+1$)⁺

Eksempel 98 Syntese av forbindelse 99

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 174 mg (0,25 mmol) av forbindelse 98, under dannelse av 150 mg (98%) av forbindelse 99.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,04 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H, $J = 7,3, 13,9$ Hz), 4,72 (s, 2H), 5,02 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 6,34 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,1$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,85-7,89 (m, 6H), 8,61 (dd, 1H, $J = 1,0, 3,9$ Hz), 9,46 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz),

FAB-MS (m/s): 685 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 99 Syntese av forbindelse 100

Til en løsning av 100 mg (0,15 mmol) av forbindelse 98 i 5 ml metylen-klorid, ble tilsatt 54 mg (0,36 mmol) av t-butyldimetylsilylchlorid, 75 mg (0,75 mmol) av imidazol og 0,5 ml trietylamin, etterfulgt av omrøring i 1 time. Reaksjons-blandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet gnidd ut med heksan, under dannelse av 110 mg (92%) av forbindelse 100.

FAB-MS (m/z): 799 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 100 Syntese av forbindelse 101

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 40 mg (0,25 mmol) av forbindelse 100, under dannelse av 27 mg (68%) av forbindelse 101.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,21 (s, 6H), 1,03 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,84 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,50 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4$ Hz), 4,03 (s, 3H), 4,46 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,63 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,94 (s, 2H), 2,52 (br, 1H), 6,73 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 7,14 (br, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,5$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,5$ Hz), 7,66 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,5$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,95 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 715 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 101 Syntese av forbindelse 102

Til en løsning av 90 mg (0,15 mmol) av forbindelse 99 i 3,0 ml av kloroform:metanol (5:1), ble tilsatt 104 mg (0,45 mmol) av kamfersulfonsyre, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur for 1 dag. Reaksjonsblandingen ble helt over i en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 20:1), under dannelsen av 64 mg (52%) av forbindelse 102.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,04 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,15 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,41 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,1$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 5,01 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz), 5,06 (d, 1H, $J = 17,2$ Hz), 6,38 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,24 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,7$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,79 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,7$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,99 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 8,69 (s, 1H), 9,45 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz).

FAB-MS (m/s): 615 ($M+1$)⁺

Eksempel 102 Syntese av forbindelse 103

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 101 ble gjentatt ved anvendelse av en løsning av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 99 i 3,0 ml metylenklorid:etanol (2:1) og 255 mg (1,1 mmol) av kafersulfonsyre, under dannelsen av 23 mg (41%) av forbindelse 103.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,18 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,5$ Hz), 3,44 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,5$ Hz), 3,66 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz), 4,08 (s, 3H), 4,67 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 4,71 (s, 2H), 4,82 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 5,77 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 7,14 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,68 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,83 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 8,63 (dd, 1H, $J = 0,7, 3,9$ Hz), 9,21 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/s): 629 ($M+1$)⁺

Eksempel 103 Syntese av forbindelse 104

Til en løsning av 137 mg (0,20 mmol) av forbindelse 98 i 3,0 ml metylen-klorid, ble tilsatt 0,13 ml (2,0 mmol) av N,N-dimetyletanolamin og 510 mg (2,2 mmol) av kamfersulfonsyre, etterfulgt av tilbakeløp for 1 dag. Reaksjonen ble helt over i en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk under dannelse av diacetyliert forbindelse 104. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av den oppnådde diacetylierte forbindelse, under dannelse av 21 mg (16%) av forbindelse 104.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,03 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,2$ Hz), 2,15 (s, 3H), 2,21 (m, 8H), 3,42 (m, 1H), 3,60 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 3,93 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,99 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 5,05 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 6,37 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,24 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,7$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,67-7,97 (m, 5H), 8,00 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,45 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).
FAB-MS (m/s): 672 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 104 Syntese av forbindelse 105

Til en løsning av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 99 i 2 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,042 ml (0,3 mmol) av trifluoreddiksyreanhydrid, etterfulgt av omrøring i 20 minutter. Til blandingen ble tilsatt 0,022 ml (0,3 mmol) etantol, etterfulgt av omrøring over natten. Reaksjonsblanding ble helt over i en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 20:1), under dannelse av 26 mg (25%) av forbindelse 105.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,18 (s, 3H), 2,56 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,68 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,46 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,85 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,65 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,69 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 5,75 (s, 2H), 6,81 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,18 (m, 1H), 7,19 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,46 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (dt, 1H, $J = 1,5, 7,6$ Hz), 7,79 (br, 3H), 8,62 (dd, 1H, $J = 0,4, 3,7$ Hz), 9,13 (s, 1H).
FAB-MS (m/s): 645 ($\text{M}+1$) $^+$

Eksempel 105 Syntese av forbindelse 106

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 103 ble gjentatt ved anvend-else av en løsning av 137 mg (0,20 mmol) av forbindelse 98 i 3,0 ml metylen-klorid, 113 mg (0,8 mmol) av N,N-dimetyletantiohydroklorid og 510 mg (2,2 mmol) av kamfersulfonsyre, under dannelse av 6,1 mg (4,3%) av forbindelse 106.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,03 (dd, 1H, J = 4,9, 14,2 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,52 (br, 4H), 3,40 (br, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,99 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 6,37 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, J = 4,9, 7,4 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 15,9 Hz) 7,47 (dd, 1H, J = 1,7, 8,9 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,79 (dd, 1H, J = 1,8, 8,9 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 1,7, 8,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,95 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,97 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,58 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,45 (d, 1H, J = 1,5 Hz).

FAB-MS (m/s): 688 (M+1)⁺

Eksempel 106 Syntese av forbindelse 107

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 103 ble gjentatt ved anvend-else av en løsning av 137 mg (0,20 mmol) av forbindelse 98 i 3,0 ml metylen-klorid, 111 mg (1,0 mmol) av 2-merkaptopyridin og 510 mg (2,2 mmol) av kamfer-sulfonsyre, under dannelse av 33 mg (24%) av forbindelse 107.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,00 (dd, 1H, J = 4,9, 14,5 Hz), 2,13 (s, 3H), 3,40 (br, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,95 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 4,99 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 6,32 (s, 1H), 7,16 (dd, 2H, J = 4,9, 7,6 Hz), 7,24 (br, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,54 (dd, 1H, J = 1,7, 8,7 Hz), 7,60 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,79 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,88 (br, 3H), 7,94 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,53 (br, 1H), 8,58 (br, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,44 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

FAB-MS (m/s): 694 (M+1)⁺

Eksempel 107 Syntese av forbindelse 108

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 103 ble gjentatt ved anvend-else av en løsning av 68 mg (0,10 mmol) av forbindelse 98 i 3,0 ml metylenklorid, 150 mg (1,0 mmol) av 2-merkaptobenzimidazol og 510 mg (2,2 mmol) av kamfer-sulfonsyre, under dannelse av 22 mg (30%) av forbindelse 108.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,99 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,12 (s, 3H), 3,38 (dd, 1H, J = 4,9, 6,9 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,79 (d, 2H, J = 3,4 Hz), 4,84 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,93 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 6,30 (s, 1H), 7,18 (br, 5H), 7,24 (d, 1H, J = 15,9 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 15,9 Hz), 7,38 (dd, J = 1,9, 7,6 Hz), 7,60 (br, 2H), 7,79 (dt, 1H, J = 1,9, 7,6 Hz), 7,87 (br, 2H), 7,94 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 9,21 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 733 (M+1)⁺

Ekempel 108 Syntese av forbindelse 109

Til en suspensjon av 68 mg (0,10 mmol) av forbindelse 97 i 3,0 ml metylenklorid, ble tilsatt 0,016 ml (0,22 mmol) av etantiol og 0,018 ml (0,15 mmol) av bortrifluorideterat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over i en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsnings-middelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensed ved silikagel-kolonnekromatografi (kloroform:metanol = 20:1), under dannelse av 21 mg (27%) av forbindelse 109.

FAB-MS (m/s): 789 (M+1)⁺

Eksempel 109 Syntese av forbindelse 110

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 21 mg (0,25 mmol) av forbindelse 109, under dannelse av 15 mg (88%) av forbindelse 110.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,22 (dt, 6H, J = 2,5, 7,3 Hz), 2,03 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,15 (s, 3H), 2,58 (br, 4H), 3,41 (dd, 1H, J = 7,3, 14,1 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,98 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 5,04 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 5,43 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,25 (br, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 7,61 (br, 2H), 7,80 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 16,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,09 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 8,59 (dd, 1H, J = 0,8, 3,2 Hz), 8,71 (s, 1H), 9,45 (d, 1H, J = 0,6 Hz).

FAB-MS (m/s): 705 (M+1)⁺

Eksempel 110 Syntese av forbindelse 111

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 96 ble gjentatt ved anvendelse av 1,5 g (2,1 mmol) av forbindelse J, til å gi 893 mg (62%) av forbindelse 111.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,81 (s, 3H), 2,16 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,6$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,6$ Hz), 4,03 (s, 3H), 5,31 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,18 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,6$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,85 (d, 1H), 7,93 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,8$ Hz), 8,09 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 8,66 (dd, 1H, $J = 1,0, 4,6$ Hz), 9,57 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 10,16 (s, 1H).

10 FAB-MS (m/z): 683 ($M+1$)⁺

Eksempel 111 Syntese av forbindelse 112

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 57 ble gjentatt ved anvendelse av 750 mg (1,1 mmol) av forbindelse 111, under dannelse av 620 mg (82%) av forbindelse 112.

15 FAB-MS (m/z): 685 ($M+1$)⁺

Eksempel 112 Syntese av forbindelse 113

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 620 mg (0,91 mmol) av forbindelse 112, under dannelse av 450 mg (83%) av forbindelse 113.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,99 (dd, 1H, $J = 5,0, 13,7$ Hz), 2,16 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,09 (d, 2H, $J = 3,5$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,3$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,6$ Hz), 7,41 (d, 1H, 16,1 Hz), 7,48 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,7$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,80 (dt, 1H, $J = 1,6, 7,6$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J = 1,2, 8,7$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 8,29
10 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,69 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 601 ($M+1$)⁺

Eksempel 113 Syntese av forbindelse 114

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 99 ble gjentatt ved anvendelse
15 av 82 mg (0,12 mmol) av forbindelse 112, til å gi 110 mg (72%) av forbindelse 114.

FAB-MS (m/z): 798 ($M+1$)⁺

Eksempel 114 Syntese av forbindelse 115

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved
20 anvendelse av 30 mg (0,038 mmol) av forbindelse 114, under dannelse av 12 mg (44%) av forbindelse 115.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,13 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,73 (dd, 1H, $J = 4,6, 14,4$ Hz), 3,48 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,45 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,68 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,74 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz), 4,80 (d, 1H, $J = 12,2$ Hz), 5,69 (br, 1H), 6,81 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,3$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,19 (ddd, 1H, $J = 0,7, 4,9, 7,3$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,5$ Hz), 7,62 (br, 2H), 7,71 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,80 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,75 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 715 ($M+1$)⁺

30

Eksempel 115 Syntese av forbindelse 116

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 113, under dannelse av 37 mg (40%) av forbindelse 116.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,20 (s, 3H), 2,65 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,33 (s, 3H), 3,49 (dd, 1H, $J = 7,4, 15,0$ Hz), 4,08 (s, 3H), 4,32-4,66 (m, 4H), 5,86 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,3$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,4$ Hz), 7,36 (br, 2H), 7,39 (dd, 1H, $J = 0,5, 8,8$ Hz), 7,60 (br, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,57 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,72 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 615 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 116 Syntese av forbindelse 117

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 102 ble gjentatt ved anvendelse av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 113, under dannelse av 32 mg (51%) av forbindelse 117.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,21 (s, 3H), 2,63 (dd, 1H, $J = 4,6, 14,4$ Hz), 3,34 (dd, 1H, $J = 7,4, 14,4$ Hz), 3,55 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,10 (s, 3H), 4,50 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,57 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,58 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 4,77 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 5,81 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,5$ Hz), 7,15 (br, 2H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,6$ Hz), 7,64 (br, 3H), 7,74 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,87 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 8,86 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 629 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 117 Syntese av forbindelse 118

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 104 ble gjentatt ved anvendelse av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 113, under dannelse av 30 mg (46%) av forbindelse 118.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,22 (s, 3H), 2,45 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,62 (dd, 1H, $J = 4,6, 14,5$ Hz), 3,50 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,5$ Hz), 3,71 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 3,77 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 4,10 (s, 3H), 4,46 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,71 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 5,80 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,3$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J = 16,7$ Hz), 7,12 (ddd, 1H, $J = 0,7, 5,2, 7,6$ Hz), 7,37 (br, 2H), 7,43 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,6$ Hz), 7,62 (br, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,59 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 8,75 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 645 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 118 Syntese av forbindelse 119

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 106 ble gjentatt ved anvend-else av 60 mg (0,10 mmol) av forbindelse 113, under dannelse av 28 mg (40%) av forbindelse 119.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,16 (s, 3H), 3,32 (br, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,12 (br, 2H), 7,26 (br, 1H), 7,34 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,6$ Hz), 7,65 (br, 2H), 7,81 (br, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 8,29 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 8,70 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

FAB-MS (m/s): 694 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 119 Syntese av forbindelse 120

Til en løsning av 90 mg (0,15 mmol) av forbindelse 113 i 3,0 ml metylen-klorid, ble tilsatt 225 mg (1,0 mmol) av 2-merkaptobenzimidazol og 695 mg (3,0 mmol) av kamfersulfonsyre, etterfulgt av tilbaketilbake i 1 dag. Reaksjonsblandingen ble helt over i en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol (9:1). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, under dannelse av 26 mg (24%) av forbindelse 120.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2,00 (dd, 1H, $J = 4,9, 13,9$ Hz), 2,16 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,13 (br, 5H), 7,26 (dd, 1H, $J = 5,4, 6,9$ Hz), 7,41 (d, 1H, 16,1 Hz), 7,59 (br, 3H), 7,84 (br, 3H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,95 (d, 1H, $J = 16,1$ Hz), 8,29 (s, 1H), 8,59 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 8,71 (s, 1H), 9,30 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 12,6 (br, 1H).

FAB-MS (m/s): 733 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 120 Syntese av forbindelse 121

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 96 ble gjentatt ved anvend-else av 146 mg (0,20 mmol) av forbindelse 67, til å gi 57 mg (blanding av E og Z, 40%) av forbindelse 121.

FAB-MS (m/s): 709 ($\text{M}+1$)⁺

Eksempel 121 Syntese av forbindelse 122

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 57 mg (0,080 mmol) av forbindelse 121, under dannelse av 32 mg (64%) av forbindelse 122.

FAB-MS (m/s): 625 (M+1)⁺

5

Eksempel 122 Syntese av forbindelse 123

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 62 ble gjentatt ved anvendelse av 68 mg (0,1 mmol) av forbindelse 100, under dannelse av 34 mg (50%) av forbindelse 123.

10 FAB-MS (m/z): 802 (M+1)⁺

Eksempel 123 Syntese av forbindelse 124

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 40 mg (0,050 mmol) av forbindelse 123, under dannelse av 11 mg (31%) av forbindelse 124.

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,19 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,51 (dd, 1H, J = 4,9, 14,4 Hz), 3,23 (br, 4H), 3,34 (dd, 1H, J = 7,3, 14,4 Hz), 4,08 (s, 3H), 4,38 (br, 1H), 4,80 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,88 (d, 1H, J = 16,4 Hz), 4,96 (s, 2H), 5,89 (br, 1H), 6,83 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,11 (ddd, 1H, J = 1,0, 4,9, 7,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,28 (br, 2H), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7, 8,8 Hz), 7,56 (dt, 1H, J = 2,0, 7,6 Hz), 7,80 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 1,0 Hz), 8,58 (ddd, 1H, J = 0,73, 1,7, 3,9 Hz), 9,02 (s, 1H).

20

FAB-MS (m/z): 716 (M+1)⁺

Eksempel 124 Syntese av forbindelsene 125a og 125b

Til en løsning av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 123 i 6 ml av kloroform:-metanol (5:1), ble tilsatt 104 mg (0,45 mmol) av kamfersulfonsyre, etterfulgt av omrøring ved 40°C i 1 dag. Reaksjonsblandingen ble helt over i en mettet vandig
5 løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:-metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol =
10 20:1), under dannelse av 12 mg (17%) av forbindelse 125a og 38 mg (58%) av forbindelse 125b.

Forbindelse 125a:

FAB-MS (m/s): 701 (M+1)⁺

Forbindelse 125b:

15 FAB-MS (m/z): 659 (M+1)⁺

Eksempel 125 Syntese av forbindelse 126

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 38 mg (0,057 mmol) av forbindelse 125b, under dannelse av 21 mg
20 (60%) av forbindelse 126.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,14 (s, 3H), 2,49 (dd, 1H, J = 4,9, 14,4 Hz), 3,19 (br, 4H), 3,34 (dd, 1H, J = 7,3, 14,4 Hz), 3,50 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,64 (d, 1H, J = 16,7 Hz), 4,65 (s, 2H), 4,75 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 6,04 (br, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 4,6, 7,3 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 4,6, 7,3 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,22 (dd, 1H, J = 1,7, 8,5 Hz), 7,28
25 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,5, 8,8 Hz), 7,56 (dt, 1H, J = 1,7, 7,6 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,57 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,93 (d, 1H, J = 1,0 Hz).

FAB-MS (m/z): 617 (M+1)⁺

Eksempel 126 Syntese av forbindelsene 127a og 127b

30 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 102 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 123, under dannelse av diacetylerede forbindelser 127a og 127b. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetylerede forbindelser 127a og 127b, under dannelse av 14,6 mg (23%) av forbindelse 127a og 11,0 mg (18%) av forbindelse 127b.

Forbindelse 127a:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 2,12 (s, 3H), 2,58 (dd, 1H, $J = 4,8, 14,4$ Hz), 3,17 (br, 4H), 3,37 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,65 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,05 (s, 3H), 4,58 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,67 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,69 (s, 2H), 5,95 (s, 1H),
5 6,80 (dd, 1H, $J = 4,8, 7,3$ Hz), 7,11 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,6$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,17 (dd, 1H, $J = 1,8, 8,6$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,5$ Hz), 7,56 (dt, 1H, $J = 1,8, 7,6$ Hz), 7,78 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,57 (br, 1H), 8,83 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 631 ($M+1$)⁺

10

Forbindelse 127b:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,98 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 2,14 (s, 3H), 3,29 (br, 4H), 3,36 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 3,92 (s, 3H), 4,71 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 4,98 (d, 2H, $J = 4,9$ Hz), 5,21 (t, 1H, $J = 5,7$ Hz), 6,30 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,21 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,3$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,6$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 1,4, 8,6$ Hz), 7,69 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,88 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (s, 1H), 8,53 (ddd, 1H, $J = 0,7, 1,7, 4,5$ Hz), 8,59 (s, 1H),
15 9,10 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz).

FAB-MS (m/z): 603 ($M+1$)⁺

20

Eksempel 127 Syntese av forbindelse 128

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 106 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 123, under dannelse av 42 mg (54%) av forbindelse 128.

25 FAB-MS (m/z): 780 ($M+1$)⁺

Eksempel 128 Syntese av forbindelse 129

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 42 mg (0,057 mmol) av forbindelse 128, under dannelse av 13 mg (33%) av forbindelse 129.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,14 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,18 (br, 4H), 3,39 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,4$ Hz), 4,06 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,63 (d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 4,70 (d, 1H, $J = 13,4$ Hz), 5,71 (br, 1H), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,6$ Hz), 7,02 (ddd, 1H, $J = 1,1, 1,2, 7,3$ Hz), 7,12 (ddd, 1H, $J = 1,2, 4,9, 7,6$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,22 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,55 (br, 4H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz),
10 8,52 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,7, 4,9$ Hz), 8,59 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,9, 4,9$ Hz), 8,78 (s, 1H).
FAB-MS (m/z): 679 ($M+1$)⁺

Eksempel 129 Syntese av forbindelse 130

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 62 ble gjentatt ved anvendelse
15 av 600 mg (0,057 mmol) av forbindelse 114, under dannelse av 423 mg (71%) av forbindelse 130.
FAB-MS (m/z): 801 ($M+1$)⁺

Eksempel 130 Syntese av forbindelse 131

20 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 30 mg (0,037 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av 9,0 mg (34%) av forbindelse 131.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,17 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,70 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,3$ Hz), 3,26-3,36 (m, 4H), 3,39 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,3$ Hz), 4,08 (s, 3H),
25 4,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,73 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,92 (s, 2H), 5,70 (br, 1H), 5,70 (br, 1H), 6,79 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,16 (ddd, 1H, $J = 1,2, 4,9, 7,1$ Hz), 7,20 (dt, 1H, $J = 1,0, 7,6$ Hz), 7,28 (br, 2H), 7,41 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,5$ Hz), 7,62 (dt, 1H, $J = 1,9, 7,6$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,60 (ddd, 1H, $J = 1,0, 2,0, 4,8$ Hz), 8,90 (s, 1H).
30 FAB-MS (m/z): 717 ($M+1$)⁺

Eksempel 131 Syntese av forbindelse 132

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 101 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av diacetyliert forbindelse

132. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 132, under dannelse av 36,5 mg (59%) av forbindelse 132.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,12 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,28-3,45 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 4,06 (s, 3H), 4,43-4,59 (m, 4H), 5,70 (br, 1H), 5,75 (br, 1H), 6,73 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,2, 4,9, 7,3$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,21 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,5$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 7,61 (dt, 1H, $J = 1,7, 7,6$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 8,56 (ddd, 1H, $J = 1,0, 1,7, 4,9$ Hz), 8,72 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz).

FAB-MS (m/z): 617 ($M+1$)⁺

Eksempel 132 Syntese av forbindelse 133

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 102 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av diacetyliert forbindelse

133. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 133, under dannelse av 4,9 mg (7,8%) av forbindelse 133.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,13 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,6$ Hz), 3,48 (br, 4H), 3,71 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,07 (s, 3H), 4,55-5,13 (m, 4H), 5,71 (br, 1H), 5,75 (br, 1H), 6,76 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,15 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,3$ Hz), 7,22 (br, 3H), 7,36 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J = 1,7, 7,8$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J = 0,8$ Hz), 7,80 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,57 (ddd, 1H, $J = 0,9, 1,9, 4,9$ Hz), 8,83 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 631 ($M+1$)⁺

Eksempel 133 Syntese av forbindelse 134

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 104 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av diacetyliert forbindelse

134. Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av diacetyliert forbindelse 134, under dannelse av 16 mg (23%) av forbindelse 134.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 2,14 (s, 3H), 2,54 (q, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,78 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,18-3,34 (m, 4H), 3,52 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz),

3,88 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,53 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 4,63 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 5,68 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,15 (ddd, 1H, J = 1,0, 4,8, 7,9 Hz), 7,22 (br, 3H), 7,36 (dd, 1H, J = 1,7, 8,5 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 8,58 (ddd, 1H, J = 0,9, 1,7, 4,9 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 1,2 Hz).

5 FAB-MS (m/z): 674 (M+1)⁺

Eksempel 134 Syntese av forbindelse 135

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 105 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,10 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av 16 mg (23%) av

10 forbindelse 135.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,99 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,12 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 2,50 (br, 4H), 3,20 (br, 4H), 3,34 (dd, 1H, J = 7,1, 14,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,91 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 4,98 (d, 1H, J = 17,5 Hz), 6,29 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H, J = 4,9, 7,1 Hz), 7,23 (ddd, 1H, J = 0,7, 4,9, 7,5 Hz), 7,33 (br, 2H), 7,44 (dd, 1H, J = 1,5, 8,4 Hz),
15 7,71 (dt, 1H, J = 1,9, 7,6 Hz), 7,82-7,85 (m, 2H), 8,55 (ddd, 1H, J = 0,7, 1,0, 4,9 Hz), 8,60 (s, 1H), 9,13 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 690 (M+1)⁺

Eksempel 135 Syntese av forbindelse 136

20 Den samme fremgangsmåte som i eksempel 106 ble gjentatt ved anvendelse av 80 mg (0,1 mmol) av forbindelse 130, under dannelse av 45 mg (58%) av forbindelse 136.

FAB-MS (m/z): 780 (M+1)⁺

Eksempel 136 Syntese av forbindelse 137

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 45 mg (0,058 mmol) av forbindelse 136, under dannelse av 24 mg (59%) av forbindelse 137.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,14 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,22-3,34 (m, 4H), 3,51 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,4$ Hz), 4,04 (s, 3H), 4,55-4,68 (m, 4H), 5,59 (br, 1H), 6,77 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,6$ Hz), 7,01 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,9, 7,6$ Hz), 7,16 (ddd, 1H, $J = 1,0, 2,4, 7,6$ Hz), 7,23 (br, 4H), 7,34 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz), 7,50 (ddd, 1H, $J = 1,9, 7,6, 7,9$ Hz), 7,62 (dt, 1H, $J = 1,8, 7,6$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,53 (ddd, 1H, $J = 0,7, 1,7, 4,7$ Hz), 8,59 (ddd, 1H, $J = 0,7, 1,7, 4,9$ Hz), 8,93 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 696 ($M+1$)⁺

Eksempel 137 Syntese av forbindelse 138

15 Til en løsning av 290 mg (0,40 mmol) av forbindelse G i 3 ml av metanol:- metylenklorid (1:1), ble tilsatt 4,5 mg (0,12 mmol) av natriumborhydrid, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over i iskaldt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform:metanol. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at
20 løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform), under dannelse av 120 mg (75%) av en hydroksymetylforbindelse.

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 21 ble gjentatt ved anvendelse av 210 mg (0,29 mmol) av den oppnådde hydroksymetylforbindelse, under dannelse
25 av 60 mg (39%) av forbindelse 138.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,95 (br, 2H), 2,15 (s, 3H), 3,20 (br, 2H), 3,80 (br, 3H), 4,39 (s, 4H), 5,05 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,15 (t, 1H, $J = 6,03$ Hz), 5,46 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,6$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,8$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 8,70 (br, 1H), 9,33 (d, 1H, $J = 1,5$
30 Hz).

FAB-MS (m/s): 576 ($M+1$)⁺

Eksempel 138 Syntese av forbindelse 139

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 48,2 mg (0,0630 mmol) av forbindelse 1, under dannelsen av 29,0 mg (60%) av forbindelse 139.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,96 (dd, 1H, J = 4,9, 13,9 Hz), 2,12 (s, 3H), 2,70-2,79 (m, 4H), 3,04-3,10 (m, 4H), 3,35 (dd, 1H, J = 7,3, 13,9 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,96 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 6,28 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,80 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,88 (m, 1H), 8,60 (br, 1H), 9,04 (m, 1H).

FAB-MS (m/z): 640 (M+1)⁺

Eksempel 139 Syntese av forbindelse 140

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ble gjentatt ved anvendelse av 41,8 mg (0,0962 mmol) av forbindelse 3, under dannelsen av 27,0 mg (64%) av forbindelse 140.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,19 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,20 (t, 3H, J = 7,1 Hz), 1,96 (dd, 1H, J = 4,9, 13,9 Hz), 2,12 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 4H), 3,03-3,09 (m, 4H), 3,35 (dd, 1H, J = 7,2, 13,9 Hz), 3,91 (s, 3H), 4,08 (q, 2H, J = 7,1 Hz), 4,09 (q, 2H, J = 1 Hz), 4,96 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 5,01 (d, 1H, J = 17,7 Hz), 6,28 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, J = 4,9, 7,2 Hz), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,79 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,60 (br, 1H), 9,04 (d, 1H, J = 1,0 Hz).

FAB-MS (m/z): 668 (M+1)⁺

Eksempel 140 Syntese av forbindelse 141

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse av 3 mg (0,536 mmol) av 2-pyridylmetyltrifenylfosfoniumbromid og 82,8 mg (0,126 mmol) av forbindelse B, under dannelsen av 62,0 mg (E:Z = 9:1, 67%) av forbindelse 141.

FAB-MS (m/z): 733 (M+1)⁺, 735 (M+1)⁺

Eksempel 141 Syntese av forbindelse 142

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 62,0 mg (0,0846 mmol) av forbindelse 141, under dannelse av 36,6 mg (E:Z = 9:1, 67%) av forbindelse 142.

5 FAB-MS (m/z): 649 (M+1)⁺, 651 (M+1)⁺

Eksempel 142 Syntese av forbindelse 143

Til en løsning av 28,1 mg (0,0433 mmol) av forbindelse 142 i 0,5 ml av N,N-dimetylformamid, ble tilsatt 2,6 mg platinaoksyd, etterfulgt av omrøring i hydrogenatmosfære ved romtemperatur i 2 dager. Uløselige materialer i reaksjonsblandingen ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Resiudet ble renset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:-metanol = 95:5), under dannelse av 10,6 mg (38%) av forbindelse 143.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,00 (dd, 1H, J = 4,9 Hz), 2,12 (s, 3H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,38 (dd, 1H, J = 7,3, 14,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 4,94 (d, 1H, J = 18,2 Hz), 5,00 (d, 1H, J = 18,2 Hz), 6,31 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 4,9, 7,3 Hz), 7,23 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,39 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,55 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,38 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

FAB-MS (m/z): 651 (M+1)⁺, 653 (M+1)⁺

20

Eksempel 143 Syntese av forbindelse 144

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 5 ble gjentatt ved anvendelse ved 547 mg (18,2 mmol) av 4-pyridylmetyltrifenylfosfoniumklorid og 104 mg (0,171 mmol) av forbindelse a, under dannelse av 42,2 mg (33%) av forbindelse 144.

25 FAB-MS (m/z): 758 (M+1)⁺

Eksempel 144 Syntese av forbindelse 145

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 40,0 mg (0,0528 mmol) av forbindelse 144, under dannelse av 16,1 mg (45%) av forbindelse 145.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,06 (dd, 1H, J = 5,0, 14,3 Hz), 2,17 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H, J = 7,5, 14,2 Hz), 3,95 (s, 3H), 5,09 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,14 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 6,44 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H, J = 5,0, 7,5 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,36 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,62-7,65 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 16,3 Hz), 7,85 (m,

^1H), 7,91 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 8,31 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 8,54-8,58 (m, 4H), 8,77 (s, 1H), 9,45 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz).

FAB-MS (m/z): 674 ($M+1$)⁺

5 **Eksempel 145 Syntese av forbindelse 146**

Det ble gjentatt den samme fremgangsmåte som i i eksempel 9 ved anvendelse av 21,3 mg (0,0316 mmol) av forbindelse 145, under dannelse av 6,7 mg (31%) av forbindelse 146.

10 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1,97 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,1$ Hz), 2,12 (s, 3H), 3,02-3,16 (m, 8H), 3,35 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,1$ Hz), 3,91 (s, 3H), 4,93 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 4,97 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 6,30 (s, 1H), 7,08 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,3$ Hz), 7,33-7,38 (m, 6H), 7,79-7,84 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 8,45-7,48 (m, 4H), 8,61 (m, 1H), 9,08 (m, 1H).
FAB-MS (m/z): 678 ($M+1$)⁺

15 **Eksempel 146 Syntese av forbindelse 147**

Til en metylenklorid (1 ml) løsning av 70,0 mg (0,0824 mmol) av det grove fosfoniums salt, som ble fremstilt ved å gjenta den samme fremgangsmåte som i eksempel 64 ved anvendelse av 51,3 mg (0,0883 mmol) av forbindelse e og 44,1 mg (0,128 mmol) av trifenylfosfinhydrobromid, ble tilsatt 11,6 mg (0,0839 mmol) av kaliumkarbonat og 0,9 mg (0,0034 mmol) av 18-krone-6, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 minutter. Til denne blanding ble tilsatt 10,2 mg (0,106 mmol) av 2-imidazolkarboksaldehyd, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 4 dager. Etter at uløselige materialer i reaksjonsblandingen var fjernet ved filtrering, ble filtratet inndampet under redusert trykk. Residuet ble renset ved
25 silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 95:5), under dannelse av 34,2 mg (69%) av forbindelse 147.
FAB-MS (m/z): 644 ($M+1$)⁺

Eksempel 147 Syntese av forbindelse 148

Det ble gjentatt den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ved anvendelse av 34,2 mg (0,0532 mmol) av forbindelse 147, under dannelse av 22,3 mg (E:Z = 1:3, 75%) av forbindelse 148.

5 FAB-MS (m/z): 560 (M+1)⁺

Eksempel 148 Syntese av forbindelse 149

Det ble gjentatt den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ved anvendelse av 10,1 mg (0,0181 mmol) av forbindelse 148, under dannelse av 6,9 mg (69%) av forbindelse 149.

10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,99 (dd, 1H, J = 4,9, 14,1 Hz), 2,15 (s, 3H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H, J = 7,4, 14,1 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,98 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 5,03 (d, 1H, J = 17,2 Hz), 6,33 (s, 1H), 7,02 (br, 2H), 7,10 (dd, 1H, J = 4,9, 7,4 Hz), 7,32 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,05

15 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,09 (d, 1H, J = 1,0 Hz).

FAB-MS (m/z): 562 (M+1)⁺

Eksempel 149 Syntese av forbindelse 150

Til en løsning av 75,4 mg (0,124 mmol) av forbindelse a i 3 ml kloroform, ble tilsatt 0,15 ml (1,31 mmol) av dimetylmalonat og 0,015 ml piperidin, etterfulgt av omrøring under tilbakeløp i 12 timer. Etter avkjøling, ble reaksjonsblandingen helt over i 4 N saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Det organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Etter at løsningsmiddelet var fordampet under redusert trykk, ble residuet rensed ved utgnidning med metanol, under dannelse av 88,9 mg (86%) av forbindelse 150.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,80 (s, 3H), 2,14 (dd, 1H, J = 5,1, 14,6 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H, J = 7,5, 14,6 Hz), 4,01 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H, J = 5,1, 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 30 1H, J = 1,7 Hz), 9,37 (d, 1H, J = 1,7 Hz).

FAB-MS (m/z): 836 (M+1)⁺

Eksempel 150 Syntese av forbindelse 151

Det ble gjentatt den samme fremgangsmåte som i eksempel 9 ved anvendelse av 81,7 mg (0,0978 mmol) av forbindelse 150, under dannelse av 65,9 mg (80%) av forbindelse 151.

FAB-MS (m/z): 840 (M+1)⁺

5

Eksempel 151 Syntese av forbindelse 152

Til en blandet løsning av 56,5 mg (0,0673 mmol) av forbindelse 151 i metylenklorid (3 ml):metanol (0,6 ml), ble tilsatt 32,8 mg kaliumkarbonat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble helt over i vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Det organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsnings-middelet ble fordampet under redusert trykk, under dannelse av 33,4 mg (66%) av forbindelse 152.

10

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,14 (s, 3H), 2,80 (dd, 1H, J = 4,8, 14,4 Hz), 3,37 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H, J = 6,8, 14,2 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,67 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 4,73 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 5,11 (br, 1H), 5,42 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H, J = 4,8, 7,6 Hz), 7,14 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,69 (m, 1H).

20

FAB-MS (m/z): 756 (M+1)⁺

Eksempel 152 Syntese av forbindelse 153

Til en løsning av 10 mg (0,016 mmol) av forbindelse 122 i 3 ml metanol, ble tilsatt 10 mg av 10% Pd/C, etterfulgt av tilbakesløp i hydrogenatmosfære for 1 dag. Uløselige materialer ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble inndampet under redusert trykk. Residuet ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform), under dannelse av 2,7 mg (27%) av forbindelse 153.

25

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,35 (dd, 1H, J = 4,7, 14,5 Hz), 2,83 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 3,23-3,31 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 4,88 (d, 2H, J = 1,7 Hz), 5,98 (br, 1H), 6,84 (dd, 1H, J = 4,7, 7,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 7,26-7,36 (m, 4H), 7,60 (ddd, 1H, J = 2,0, 5,9, 7,7 Hz), 7,68-7,73 (m, 3H), 8,61 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 9,04 (br s, 1H).

FAB-MS (m/z): 629 (M+1)⁺

Eksempel 153 Syntese av forbindelse 154

Til en løsning av 67,9 mg (0,117 mmol) av forbindelse e i 3 ml diklormetan, ble tilsatt 0,02 ml (0,26 mmol) av klormetylmetyleter og 0,02 ml (0,12 mmol) av N,N-diisopropyletylamin, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Etter tilsetning av 1 N vandig løsning av natriumhydroksyd, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med kloroform. Det organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet ble gnidd ut med metanol under dannelse av 53,8 mg (74%) av diacetyliert forbindelse 154.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80 (s, 3H), 2,16 (dd, 1H, $J = 5,0, 14,6$ Hz), 2,28 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,6$ Hz), 4,01 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 5,41 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,46 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,5$ Hz), 7,44 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,09 (m, 1H), 9,23 (m, 1H).
- 15 FAB-MS (m/z): 625 (M) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 51,2 mg (0,0819 mmol) av diacetyliert forbindelse 154, under dannelse av 39,2 mg (88%) av forbindelse 154.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,18 (s, 3H), 2,74 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,46 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4$ Hz), 3,51 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,75 (s, 2H), 4,78 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 4,80 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,39 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,93 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).
- 25 FAB-MS (m/z): 541 (M) $^+$

Eksempel 154 Syntese av forbindelse 155

Fremgangsmåten som i eksempel 153 ble gjentatt ved anvendelse av 49,1 mg (0,0804 mmol) av forbindelse f, under dannelse av 24,8 mg (44%) av diacetyliert forbindelse 155.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,81 (s, 3H), 2,17 (dd, 1H, $J = 5,0, 14,4$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4$ Hz), 4,01 (s, 3H), 4,80 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,86 (s, 3H), 5,43 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,48 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,5$ Hz), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 9,23 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).
- 10 FAB-MS (m/z): 699 (M) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 24,8 mg (0,0355 mmol) av diacetyliert forbindelse 155, under dannelse av 19,9 mg (71%) av forbindelse 155.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,20 (s, 3H), 2,45 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,34 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,4$ Hz), 3,49 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,18 (s, 1H), 4,80 (s, 6H), 4,82 (s, 2H), 4,89 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 4,96 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 5,87 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,5$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,82 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 9,16 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).
- 20 FAB-MS (m/z): 615 (M) $^+$

Eksempel 155 Syntese av forbindelse 156

Fremgangsmåten som i eksempel 153 ble gjentatt ved anvendelse av 46,0 mg (0,0753 mmol) av forbindelse f, under dannelse av 0,02 ml (0,22 mmol) av

- 25 klormetyletyleter, under dannelse av 50,9 mg (94%) av diacetyliert forbindelse 156.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,81 (s, 3H), 2,17 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,4$ Hz), 2,26 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,74 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,75 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,98 (dd, 1H, $J = 7,3, 14,4$ Hz), 4,01 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,88 (s, 3H), 5,42 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,3$ Hz), 7,54 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,90 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 8,05 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz), 9,23 (m, 1H).
- 30 FAB-MS (m/z): 727 (M) $^+$

Den samme fremgangsmåte som i eksempel 1, trinn B, ble gjentatt ved anvendelse av 50,9 mg (0,0700 mmol) av diacetyleret forbindelse 156, under dannelse av 23,1 mg (51%) av forbindelse 156.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz), 2,20 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H, $J = 4,9, 14,4$ Hz), 3,32 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,4$ Hz), 3,73 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,73 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,08 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,81 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,85 (s, 4H), 4,91 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 4,98 (d, 1H, $J = 16,8$ Hz), 5,91 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H, $J = 4,9, 7,6$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,49 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 9,18 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 643 (M) $^+$

Eksempel 156 Syntese av forbindelse 157

Til en løsning av 45,0 mg (0,0854 mmol) av forbindelse h i 2 ml diklor-metan, ble tilsatt 0,1 ml (1,3 mmol) av 2-metoksyetanol og 36,2 mg (0,156 mmol) av ($\pm$) 10-kamfersulfonsyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Etter tilsetning av en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, ble reaksjonsblandingen ekstrahert med kloroform. Det organiske sjikt ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over natriumsulfat.

Løsningsmiddelet ble fordampet under redusert trykk, og residuet renses ved

preparativ TLC (kloroform:metanol = 95:5), under dannelse av 19,9 mg (36%) av forbindelse 157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,19 (s, 3H), 2,42 (dd, 1H, $J = 4,6, 14,3$ Hz), 3,32 (dd, 1H, $J = 7,2, 14,3$ Hz), 3,41 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,60-3,64 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 4,17 (br, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,89 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,97 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 5,95 (br, 1H), 6,87 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,2$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,47 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,91 (s, 1H), 9,10 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 643 (M) $^+$

Referanseeksempel 1 Syntese av forbindelse A

Til en løsning av 5,00 g (9,07 mmol) av forbindelse c (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) i 100 ml av en 10% metanol:kloroform-blanding, ble tilsatt 1,62 g (9,10 mmol) av N-bromsuksinimid under isavkjøling, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 8,5 timer. De utfelte krystaller ble fraskilt ved filtrering og tørket, under dannelse av 3,59 g (63%) av forbindelse A.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,82 (s, 3H), 2,18 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,5$ Hz), 2,30 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,5$ Hz), 4,03 (s, 3H), 5,40 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 5,44 (d, 1H, $J = 17,5$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J = 5,1, 7,5$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,7$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,10 (m, 1H), 9,39 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 630 (M) $^+$, 632 ($M+2$) $^+$

Referanseeksempel 2 Syntese av forbindelse B

En løsning av 501 mg (0,794 mmol) av forbindelse A og 111 mg (0,792 mmol) av heksametylentetramin i 5 ml trifluoreddiksyre, ble omrørt under tilbake-løp i 4 timer, etterfulgt av tilsetning av vann. Resulterende uløselige materialer ble oppsamlet ved filtrering, rensed ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:-metanol = 99:1) og deretter ved metanolutgnidning, under dannelse av 296 mg (57%) av forbindelse B.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,32 (dd, 1H, $J = 5,0, 14,8$ Hz), 2,68 (s, 3H), 3,90 (dd, 1H, $J = 7,5, 14,8$ Hz), 3,96 (s, 3H), 5,44 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 5,49 (d, 1H, $J = 17,7$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J = 5,0, 7,5$ Hz), 7,69 (m, 1H), 8,05 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (m, 1H), 8,21 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 8,67 (m, 1H), 9,24 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 10,24 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 658 (M) $^+$, 660 ($M+2$) $^+$

Referanseeksempel 3 Syntese av forbindelse C

Forbindelse B (237 mg, 0,360 mmol), 64,2 mg (0,0556 mmol) av tetrakis-(trifenylfosfin)palladium og 44,6 mg (0,454 mmol) av kaliumacetat ble løst i 2 ml av N,N-dimetylformamid, og løsningen ble omrørt ved 100°C i 2 timer. Til denne reaksjonsblanding ble tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet rensed ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:-metanol = 99:1), under dannelse av 71,2 mg (34%) av forbindelse C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,79 (s, 3H), 2,15 (dd, 1H, $J = 5,1, 14,7$ Hz), 2,25 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H, $J = 7,7, 14,7$ Hz), 4,02 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,02 (dd, 1H, $J =$

5,1, 7,7 Hz), 7,34 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 8,01 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,08 (m, 1H), 9,43 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 9,16 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 10,19 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 580 (M+1)⁺

5 **Referanseeksempel 4 Syntese av forbindelse D**

Til en løsning av 1,02 g av forbindelse c (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) i 50 ml av 1,2-dikloretan, ble dråpevis tilsatt 0,17 ml av rykende salpetersyre, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 10 minutter. En mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat ble tilsatt til reaksjonsblandingen, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natriumklorid og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Etter fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet rensset ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform:metanol = 99:1), under dannelse av 537 mg (49%) av forbindelse D.

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,82 (s, 3H), 2,26 (dd, 1H, J = 5,4, 14,6 Hz), 2,31 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H, J = 7,5, 14,6 Hz), 5,38 (s, 2H), 6,99 (dd, 1H, J = 5,4, 7,5 Hz), 7,48-7,59 (m, 3H), 7,96-8,08 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 10,02 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 597 (M+1)⁺

20 **Referanseeksempel 5 Syntese av forbindelse E**

En løsning av 50,0 mg (0,0839 mmol) av forbindelse D og 175 mg (1,25 mmol) av heksametylentetramin i 1 ml trifluoreddiksyre, ble omrørt under tilbake-løp i 2 timer. Etter tilsetning av vann, ble reaksjonsblandingen nøytralisert med en mettet vandig løsning av natriumhydrogenkarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig løsning av natrium-klorid og tørket over vannfritt natriumsulfat. Fordampning av løsningsmiddelet under redusert trykk, ga forbindelse E.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,83 (s, 3H), 2,29 (dd, 1H, J = 5,3, 14,7 Hz), 2,34 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,12 (dd, 1H, J = 7,5, 14,7 Hz), 5,34 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 5,40 (d, 1H, J = 17,6 Hz), 7,02 (dd, 1H, J = 5,3, 7,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 8,07 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 8,15 (m, 12H), 8,37 (m, 1H), 8,50 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,90 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 10,24 (s, 1H).

FAB-MS (m/z): 625 (M+1)⁺

Referanseeksempel 6 Syntese av forbindelse F

Metanol (3 ml) ble tilsatt til 1,4 g (60-65%, ca. 2,6 mmol) av kvikksølv(II)-nitratmonohydrat, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 5 minutter. Til blandingen ble suksessivt tilsatt en løsning av 551 mg (1,0 mmol) av forbindelse c
5 (japansk publisert ikke gransket patentsøknad nr. 295588/88) i 12 ml kloroform og 660 mg (2,6 mmol) av jod, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble helt over i 150 ml (1 N) av en vandig
løsning av natriumtiosulfat, etterfulgt av ekstraksjon med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter fordampning av
10 løsningsmiddelet under redusert trykk, ble residuet rensed ved silikagelkolonnekromatografi (kloroform), under dannelse av 750 mg (93%) av forbindelse F.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,14 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H, $J = 4,6, 14,5$ Hz), 3,72 (dd, 1H, $J = 4,6, 7,6$ Hz), 4,09 (s, 3H), 4,31 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 4,59 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 5,39
15 (br, 1H), 5,54 (br, 1H), 6,78 (dd, 1H, $J = 6,0, 7,6$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,5$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J = 1,7, 8,7$ Hz), 8,16 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,83 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz).

FAB-MS (m/z): 804 ($M+1$) $^+$

Referanseeksempel 7 Syntese av forbindelse G

Den samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 6 ble gjentatt ved anvendelse av 23,4 mg (0,05 mmol) av K-252a, under dannelse av 11 mg (86%) av forbindelse G.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,80 (s, 3H), 2,11 (dd, 1H, $J = 7,3, 16,2$ Hz), 2,24 (s, 3H), 2,79
25 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H, $J = 7,3, 9,3$ Hz), 4,00 (s, 3H), 5,32 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, $J = 2,7, 7,6$ Hz), 7,27 (m, 1H), 7,68 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,78 (m, 2H), 8,32 (br, 1H), 9,52 (br, 1H).

FAB-MS (m/z): 720 ($M+1$) $^+$

Eksempel 157 Ryggmarg-ChAT-aktivitetsanalyse

Effekten av utvalgte ringsubstituerte K-252a-derivater på ChAT-aktiviteten ble bestemt i adskilte ryggmargkulturer fremstilt fra rottefostere, ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i U.S. patent 5.461.146, spaltene 26 og 27, eksemplene 6 og 7. ChAT er det enzym som katalyserer syntesen av neuro-transmitteren

acetylkolin, og den er en spesifikk biokjemisk markør for kolinerge neuroner. I ryggmargen vil den store majoritet av kolinerge neuroner være motor-neuroner. Bestemmelse av dette enzym kan således anvendes som en indikasjon på effektene av en faktor, eller faktorer, på overlevingen av kolinerge neuroner og/eller regulering av dette enzym.

Forbindelsene ble testet ved 30 nM og 30 nM, og disse data er sammen-fattet i tabell 3. Forbindelser som øket ChAT-aktiviteten med minst 120% av kontrollaktiviteten, blir betraktet som aktive.

Tabell 3: Ryggmarg-ChAT-aktivitet

Forbindelse #	ChAT-aktivitet maksimum virkning % av kontroll (kons)
1	153 (30nM)
2	149 (300nM)
3	134 (300nM)
4	183 (300nM)
5	242 (300nM)
6	149 (2000nM)
7	186 (300nM)
8	150 (300nM)
9	<120
10	164 (300nM)
11	236 (300nM)
12	269 (300nM)
13	271 (30nM)
14	282 (300nM)
16	159 (300nM)
18	270 (300nM)
19	228 (300nM)
20	157 (300nM)
21	249 (30nM)
22	258 (100nM)
23	233 (100nM)
34	<120
41	204 (300nM)
42a	151 (300nM)
44	<120
47	<120
52	<120
54	<120
59	160 (300nM)
62	235 (300nM)
68	291 (300nM)
70b	169 (300nM)
70c	186 (300nM)
71	193 (300nM)
81	131 (300nM)
87	294 (300nM)
88	190 (300nM)
91	<120
92	210 (300nM)
94	152 (300nM)
95	272 (300nM)

116	231 (30nM)
117	232 (30nM)
118	249 (30nM)
119	272 (30nM)
120	257 (300nM)
122	279 (300nM)
139	<120
140	156 (300nM)
142	223 (300nM)
143	264 (300nM)
145	129 (300nM)
146	153 (300nM)
148	206 (300nM)
154	177 (300nM)
155	197 (300nM)
156	217 (300nM)

Eksempel 158 Basal storhjerne-ChAT-aktivitetsanalyse

Forbindelser ifølge denne oppfinnelse ble analysert for sin evne til å befordre overleving og økning i ChAT-aktiviteten i basal storhjernekultur. ChAT-aktiviteten i disse kultur er en biokjemisk markør for de kolinerge neuroner (mindre enn 5% av cellene i kultur), som representerer det viktigste kolinerge bidrag til hippokampaldannelsen, luktesanskjernen, interpedunkular-kjernen, hjernebarken, mandlene, og deler talamus. Representative forbindelser ifølge denne oppfinnelse, ikke bare økte ChAT-aktiviteten, men økte dessuten den generelle overleving av neuroner i basal storhjernekultur.

Den basale storhjerne ble dissekert fra 17 eller 18 dager gamle rotte-fostere, og cellene ble dissosiert med DispaseTM (nøytral protease, Collaborative Research). Neuroner ble utplatet i 5×10^4 celler/brønn ($1,5 \times 10^5$ celler/cm²) i brønner i 96-brønners plater tidligere belagt med poly-L-ornitin og laminin. Celle-ne ble dyrket i serumfritt N₂-medium inneholdende 0,05% bovint serumalbumin (BSA) (Bottenstein et al., supra) ved 37°C i fuktig atmosfære av 5% CO₂/95% luft. ChAT-aktiviteten ble målt in vitro på dag 6, ved anvendelse av en modifikasjon av Fonnum-fremgangsmåten (supra) ifølge McManaman et al. (supra) og Glicksman et al. (J. Neurochem. 61:210-221, 1993).

Forbindelsene ble testet ved konsentrasjoner mellom 10 nM og 500 nM, og disse data er sammenfattet i tabell 4. Forbindelser som økte ChAT-aktiviteten med minst 120% av kontrollaktiviteten, blir betraktet som aktive.

Tabell 4: Basal storhjerne-ChAT-aktivitet

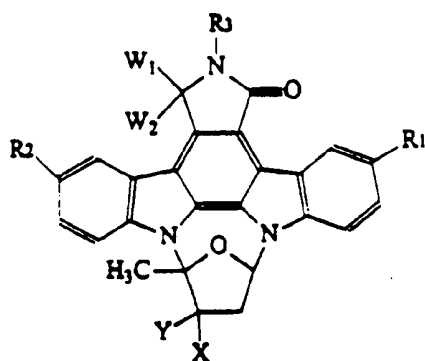
Forbindelse #	ChAT-aktivitet maksimum virkning % av kontroll (kons)
7	<120
8	144 (100nM)
11	149 (250nM)
12	184 (500nM)
13	167 (100nM)
14	229 (500nM)
16	143 (100nM)
18	148 (250nM)
19	172 (100nM)
20	176 (500nM)
21	171 (50n1M)
22	174 (50nM)
23	134 (50nM)
34	145 (500nM)
41	<120
42a	246 (250nM)
42b	164 (250nM)
44	<120
45	<120
46	<120
47	<120
48	<120
49	<120
52	<120
54	167 (250nM)
59	131 (250nM)
61	166 (50nM)
62	202 (50nM)
64	165 (250nM)
68	290 (250nM)
70a	<120
70b	239 (250nM)
70c	203 (250nM)
71	132 (250nM)
73b	171 (250nM)
73c	190 (250nM)
75	<120
76	<120

77	132 (250nM)
78	<120
79	<120
80	<120
81	<120
82	150 (250nM)
83	<120
84	<120
87	262 (250nM)
88	<120
89	<120
90	<120
91	<120
92	311 (250nM)
93	<120
94	166 (250nM)
95	239 (250nM)
96	<120
99	136 (50nM)
102	176 (50nM)
103	154 (50nM)
104	<120
105	136 (50nM)
106	135 (250nM)
107	<120
108	<120

Fagfolk på dette området vil anerkjenne at flere forandringer og modifikasjoner kan gjøres av de foretrukne utførelser av denne oppfinnelse, og at slike forandringer og modifikasjoner kan gjøres uten å avvike fra ånden i denne oppfinnelse. Det er derfor hensikten at de vedlagte krav skal dekke alle likeverdige variasjoner som faller innenfor den sanne ånd og ramme av denne oppfinnelse. Dokumenter som er sitrert gjennom hele denne patentbeskrivelse, er herved inkorporert heri ved referanse.

Patentkrav

1. Forbindelse,
karakterisert ved den generelle formel (I):



hvor:

én av R^1 og R^2 er valgt fra gruppen bestående av:

a) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_j\text{R}^4$, hvor j er 1 til 6, og R^4 er valgt fra gruppen bestående av:

- 1) et halogen;
- 2) $-\text{NR}^5\text{R}^6$, hvor R^5 og R^6 uavhengig er hydrogen, med OH substituert C_1 - C_6 -alkyl, usubstituert C_1 - C_6 -alkyl, med C_1 - C_6 -alkoksy substituert fenyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_6 -alkylaminokarbonyl, eller C_1 - C_6 -alkoksy-karbonyl; eller R^5 og R^6 sammen med et nitrogenatom danner en heterocyklisk gruppe valgt blant morfolin, piperazin, tetrahydropyrrol eller eventuelt med C_1 - C_6 -alkyl substituert piperidin;
- 3) $-\text{SR}^{27}$, hvor R^{27} er valgt fra gruppen bestående av:
 - i) med OH substituert C_1 - C_6 -alkyl;
 - ii) usubstituert C_1 - C_6 -alkyl;
 - iii) med OH substituert fenyl;
 - iv) med C_1 - C_6 -alkyl substituert tetrazolyl;
 - v) usubstituert pyridyl, pyrimidyl, benzotiazolyl eller benzimidazolyl;
 - vi) tiazolinyll;
 - vii) $-(\text{CH}_2)_a\text{CO}_2\text{R}^{28}$, hvor a er 1 eller 2, og R^{28} er valgt fra gruppen

bestående av: hydrogen og C₁-C₆-alkyl; og

- 5) OR²⁹ (hvor R²⁹ er usubstituert C₁-C₆-alkyl),
- b) -CH(OH)(CH₂)_bR^{4A}, hvori b er 1 til 6 og R^{4A} er hydrogen eller den samme som R⁴;
- 5 c) -(CH₂)_kR⁷ hvori k er 2 til 6, og R⁷ er halogen, CO₂R⁸ (hvor R⁸ er C₁-C₆-alkyl, CONR⁵R⁶, fenyl, piperidiny, morfoliny, pyridyl, OR⁹ (hvor R⁹ er hydrogen, C₁-C₆-alkyl, formyl, pyridylkarbonyl), SR^{27B} (hvor R^{27B} er den samme som R²⁷), NR¹⁰R¹¹ (hvor R¹⁰ og R¹¹ er de samme som R⁵ og R⁶) eller N₃;
- d) -CH=CH(CH₂)_mR¹² hvori m er 0 til 4, og R¹² er hydrogen, CO₂R^{8A} (hvor R^{8A} er den samme som R⁸), fenyl, pyridyl, OR^{9A} (hvor R^{9A} er den samme som R⁹),
- 10 e) -C≡C(CH₂)_nR¹³, hvori n er 0 til 4, og R¹³ er den samme som R¹²;
og den andre av R¹ eller R² er valgt fra gruppen bestående av
- g) hydrogen, halogen, nitro, NR¹⁴R¹⁵ (hvor R¹⁴ eller R¹⁵ er hydrogen, og den andre er hydrogen, eller C₁-C₆-alkylaminokarbonyl),
- 15 g) -CH₂R³⁵, hvori R³⁵ er OR³⁶ (hvor R³⁶ er tri-C₁-C₆-alkylsilyl, hvori de tre C₁-C₆-alkylgrupper er de samme eller forskjellige, eller er de samme som R²⁹), eller SR³⁷ (hvor R³⁷ er den samme som R²⁷);
- h) -CO(CH₂)_qR¹⁶, hvori q er 1 til 6, og R¹⁶ er den samme som R⁴;
- i) -CH(OH)(CH₂)_eR³⁸, hvori e er 1 til 6, og R³⁸ er den samme som R^{4A};
- 20 j) -(CH₂)_rR¹⁷, hvori r er 2 til 6, og R¹⁷ er den samme som R⁷;
- k) -CH=CH(CH₂)_tR¹⁸, hvori t er 0 til 4, og R¹⁸ er den samme som R¹²;
- l) -C≡C(CH₂)_uR¹⁹, hvori u er 0 til 4, og R¹⁹ er den samme som R¹³;
- R³ er hydrogen eller C₁-C₆-acyl;
X er C₁-C₆-alkoksykarbonyl;
- 25 Y er hydroksey eller C₁-C₆-acyloksy; og
W¹ og W² er hydrogen;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t

- a) én av R¹ og R² valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_kR⁷,
-CH=CH(CH₂)_mR¹², -C≡C(CH₂)_nR¹³, -CO(CH₂)_jSR²⁷;
og den andre av R¹ og R² er valgt fra gruppen bestående av -(CH₂)_rR¹⁷,

-CH=CH(CH₂)_tR¹⁸, -C≡C(CH₂)_uR¹⁹, NR¹⁴R¹⁵, hydrogen, halogen, nitro,
 -CH₂O-(substitueret lavere alkyl eller usubstitueret C₁-C₆-alkyl),
 -CO(CH₂)_qSR²⁷, -CH₂R³⁵, hvori R³⁵ er OR³⁶, og -CH₂SR³⁷, hvori R³⁷ er valgt
 fra gruppen bestående af C₁-C₆-alkyl, pyridyl og benzimidazol;

5 b) k og r hver er 2, 3 eller 4;

c) j og q hver er 1 eller 2;

d) R⁷ og R¹⁷ er:

1) valgt uafhængig fra gruppen bestående af: fenyl, pyridyl, eller

(2) udvalgt parvis, fra gruppen bestående af:

10 i) CO₂R⁸ og CO₂R^{8A}, hvori R⁸ og R^{8A} uafhængig er hydrogen, metyl
 eller etyl;

(ii) OR⁹ og OR^{9A}, hvori R⁹ og R^{9A} uafhængig er hydrogen, metyl, etyl
 eller formyl;

15 (iii) SR^{27B}, hvor R^{27B} er valgt fra gruppen bestående af usubstitueret
 C₁-C₆-alkyl, 2-tiazolin og pyridyl; og

(iv) NR¹⁰R¹¹ og NR¹⁴R¹⁵, hvor R¹⁰, R¹¹, R¹⁴ og R¹⁵ uafhængig er valgt
 fra gruppen bestående af hydrogen, metyl, etyl, fenyl, C₁-C₄-
 alkyl, karbamoyl og C₁-C₆-alkylaminokarbonyl;

20 e) R²⁷ er valgt fra gruppen bestående af med OH substitueret C₁-C₆-alkyl,
 usubstitueret C₁-C₆-alkyl, med OH substitueret fenyl, pyridyl, pyrimidinyl, og
 tetrazol;

f) R³⁶ er valgt fra gruppen bestående af metoksymetyl, etoksymetyl og
 metoksyetyl;

g) m, n, t og u hver er 0 eller 1; og

25 h) R¹², R¹³, R¹⁸ og R¹⁹ uafhængig er valgt fra gruppen bestående af hydrogen,
 fenyl, pyridyl, CO₂R⁸, og OR⁹, hvori R⁸ og R⁹, hver er hydrogen, metyl, etyl
 eller fenyl.

3. Forbindelse ifølge krav 2,

30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R³ er hydrogen eller C₁-C₆-acetyl, X er hydroksymetyl
 eller C₁-C₆-alkoksykarbonyl, Y er hydroksy eller acetyloksy, og W¹ og W² er
 hydrogen.

4. Forbindelse ifølge krav 3,

karakterisert ved at X er metoksykarbonyl, Y er hydroksy, og R³ er hydrogen.

5. Forbindelse ifølge krav 3,

5 karakterisert ved at:

én av R¹ og R² er valgt fra gruppen bestående av

metoksykarbonylvinyll, etoksykarbonylvinyll, styryll, 2-pyridylvinyll, 4-pyridyl-
vinyll, 2-pyridyletyll, 4-pyridyletyll, fenyletyll, metoksypropynyll, hydroksy-
propynyll, -COCH₂SEt, -C≡CCH₂NMeBn, -CH=CHEt, -(CH₂)₂SMe,
10 -(CH₂)₂S-2-tiazolin, -(CH₂)₃SMe, -CH=CHEt, -CH=CH-2-imidazol,
(CH₂)₂OC(=O)H, metoksymetoksymetyll, etoksymetoksymetyll, metoksy-
etoksymetyll og 2-hydroksyetyll;

og den andre av R¹ og R² er valgt fra gruppen bestående av

hydrogen, halogen, metoksykarbonylvinyll, etoksykarbonylvinyll, styryll, 2-
15 pyridylvinyll, 4-pyridylvinyll, 2-pyridyletyll, 4-pyridyletyll, fenyletyll, nitro, amino, N-
etylurea, metoksypropynyll, hydroksypropynyll, -COCH₂SEt,
-C≡CCH₂NMeBn, -CH=CHEt, -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S-2-tiazolin, -(CH₂)₃SMe, -
CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂SEt, pyridyltiometyll, -CH₂S-2-benzimidazol,
-CH=CHEt, -CH=CH-2-imidazol, -(CH₂)₂OC(=O)H, metoksymetoksymetyll,
20 etoksymetoksymetyll, metoksyetoksymetyll og 2-hydroksyetyll.

6. Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I) som definert i krav
1, til fremstilling av et farmasøytisk preparat for å forbedre funksjonen av en trofisk
faktorresponsiv celle, øke overlevingen av en trofisk faktorresponsiv celle, eller øke
25 overlevingen av en celle med risiko for å dø.

7. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 2 til fremstilling av et farmasøytisk
preparat for forbedring av funksjonen av en trofisk faktorresponsiv celle.

30 8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 5 til fremstilling av et farmasøytisk
preparat for å forbedre funksjonen av en trofisk faktorresponsiv celle.

9. Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte trofisk faktorresponsive celle er i et
pattedyr.

10. Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte trofisk faktorresponsive celle er et neuron.

5 11. Anvendelse ifølge krav 10, hvori nevnte neuron er valgt fra gruppen bestående av kolinerge neuroner og sensoriske neuroner.

12. Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte celle har risiko for å dø på grunn av en prosess valgt fra gruppen bestående av aldring, trauma og sykdom.

10

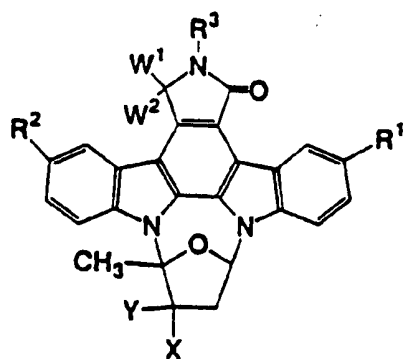
13. Anvendelse ifølge krav 12, hvori nevnte celle er et neuron.

14. Anvendelse ifølge krav 6, hvori det farmasøytiske preparat blir anvendt ved behandling av Huntington's sykdom.

15

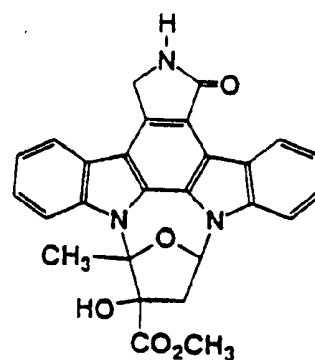
[Fig.1,3]

#



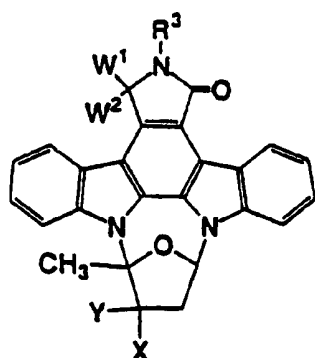
(I)

[Fig.2]



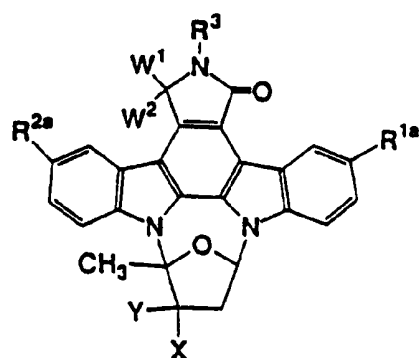
K-252a

[Fig.4]



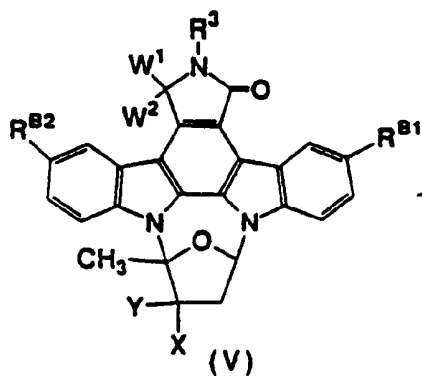
(II)

Trinn 1-1
Trinn 1-2



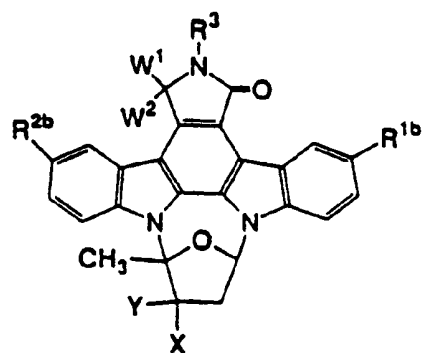
(I-1)

[Fig.5]



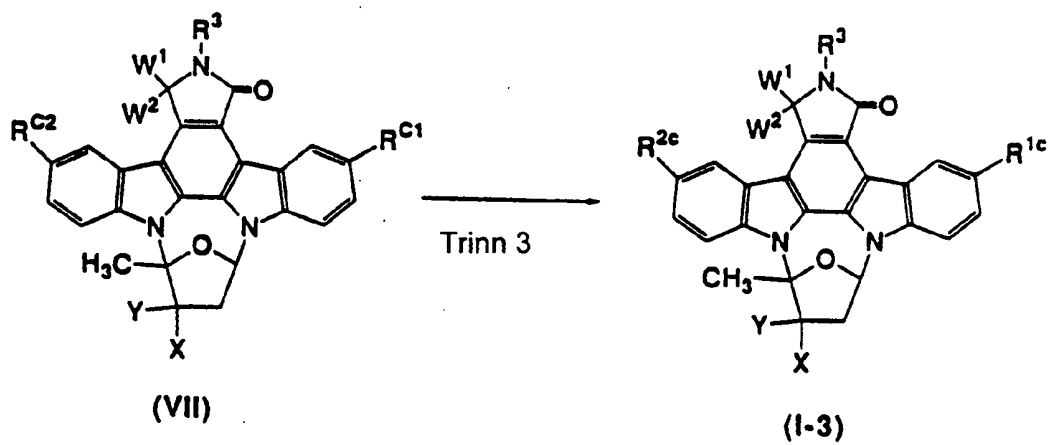
(V)

Trinn 2-1
~2-5

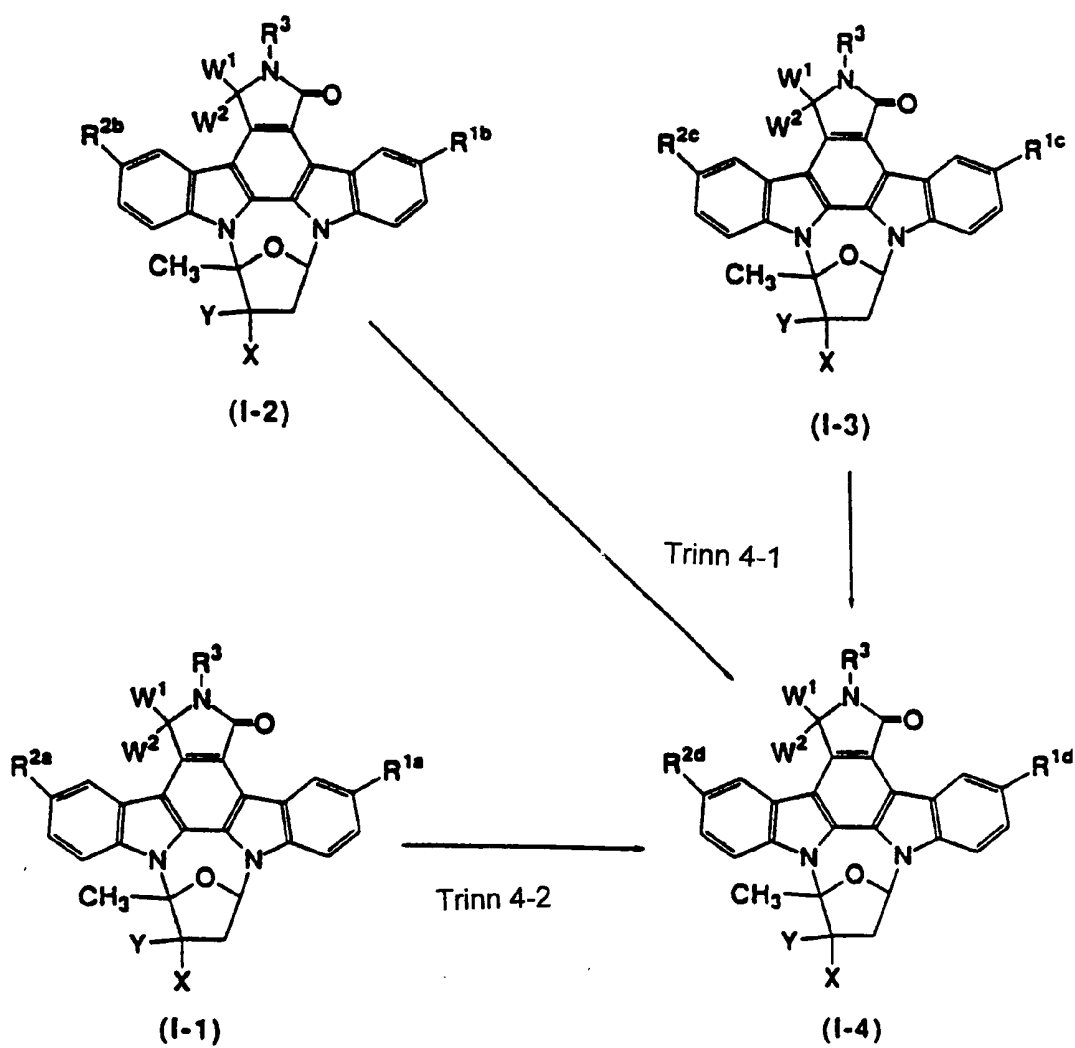


(I-2)

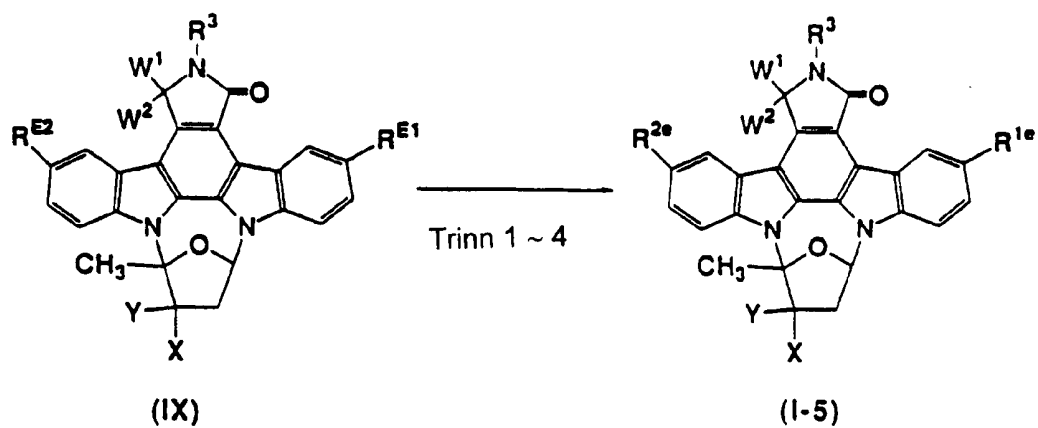
[Fig.6]



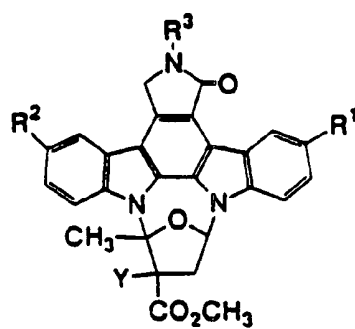
[Fig.7]



[Fig.8]



[Fig.9]



Forbindelse	R ¹	R ²	R ³	Y
a	CHO	CHO	Ac	OAc
b	CHO	H	Ac	OAc
c	H	H	Ac	OAc
d	Ac	H	Ac	OAc
e	CH ₂ OH	H	Ac	OAc
f	CH ₂ OH	CH ₂ OH	Ac	OAc
g	Ac	Ac	Ac	OAc
h	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H	OH