



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) **320393**

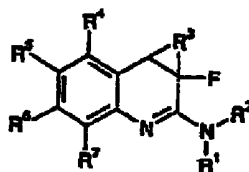
C 07 D 221/16, A 61 K 31/435

(13) **B1**

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20012328	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.11.10 PCT/EP99/08519
(22)	Inng.dag	2001.05.11	(85)	Videreføringsdag	2001.05.11
(24)	Løpedag	1999.11.10	(30)	Prioritet	1998.11.13, DE, 19854042
(41)	Alm.tilgj	2001.05.11			
(45)	Meddelt	2005.11.28			
(73)	Innehaver	Schering AG, Müllerstrasse 170-178, 13353 BERLIN, DE Hartmut Rehwinkel, Glasower Strasse 41, 12051 BERLIN, DE Margrit Hillmann, Grünlandweg 3 A, D-13437 Berlin, DE Peter Hölscher, Rathenower Strasse 52, D-10559 Berlin, DE Stefan Jaroch, Niebuhrstrasse 66, 10629 BERLIN, DE Gerardine Anne Burton, Seegfelder Weg 235, D-13591 Berlin, DE Fiona McDougall McDonald, Mohrunger Allee 6 B, D-14055 Berlin, DE Detlev Sülzle, Scheinerweg 4, D-10589 Berlin, DE			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Fluorete 3, 4-dihydrokinolinderivater anvendt som NOS-inhibitorer, legemiddel inneholdende disse og fremgangsmåte for deres fremstilling.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse gjelder forbindelser med formel (I), en fremgangsmåte for fremstilling derav og anvendelse derav i medikamenter som NOS-inhibitorer.



(I)

Foreliggende oppfinnelse gjelder fluorerte 3,4-dihydro-kinolinderivater, en fremgangsmåte for fremstilling av disse samt mellomprodukt derfor, og anvendelse av dem i legemidler.

5 I celler hos mennesket foreligger minst tre former av nitrogenmonoksidsyntaser som overfører arginin til nitrogenmonoksid (NO) og citrullin. Det er blitt identifisert to konstitutive NO-syntaser (NOS) som foreligger som kalsium/kalmodulin-avhengige enzymer i hjerne (ncNOS eller NOS 1), hhv. endotel
10 (ecNOS eller NOS 3). Ytterligere en isoform er den induserbare NOS (iNOS eller NOS 2) som er et praktisk talt Ca^{++} -uavhengig enzym og som induseres etter aktivering av forskjellige celler med endotoksin eller andre stoffer.

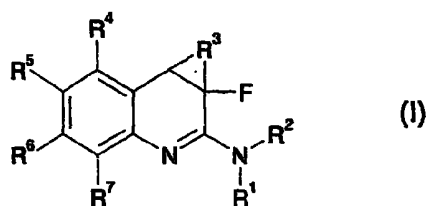
NOS-inhibitorer og spesielt spesifikke inhibitorer av
15 NOS 1, NOS 2 eller NOS 3, er av den grunn egnet for behandling av forskjellige sykdommer som oppstår eller forverres av patologiske konsentrasjoner av NO i celler.

En rekke oversiktsartikler gir informasjon vedrørende virkning og inhibitorer av NO-syntaser. Som eksempler kan
20 nevnes: Drugs 1998, 1, 321 eller Current Pharmac. Design 1997, 3, 447.

Forskjellige forbindelser er kjent som NOS-inhibitorer. For eksempel beskrives argininderivater, aminopyridin, sykliske amidinderivater, fenylimidazol og andre.

25 Det er nå blitt funnet at de substituerte, heterosykliske forbindelser ifølge oppfinnelsen med spesiell fordel fremfor kjente forbindelser, kan anvendes som legemidler.

Oppfinnelsen gjelder en forbindelse som er kjennetegnet ved at den har formelen I, dens tautomere og isomere former
30 eller salter



R^1 og R^2 står for hydrogen,

R^3 står for en C_{1-5} -alkylenrest,

5 R^4 , R^5 , R^6 og R^7 uavhengig av hverandre står for:

a) hydrogen,

b) halogen,

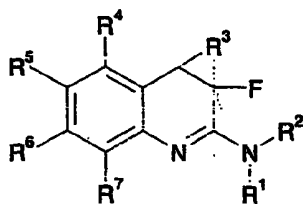
k) C_{1-6} -alkyl, som eventuelt er substituert med $NR^{14}R^{15}$,

10 R^{14} og R^{15} uavhengig av hverandre står for:

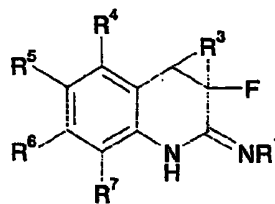
a) hydrogen,

c) C_{1-6} -alkyl, eventuelt substituert med fenyl som kan være substituert med halogen.

15 Forbindelsene med formelen kan foreligge som tautomerer, stereoisomerer eller geometriske isomerer. Oppfinnelsen omfatter også alle mulige isomerer, f.eks. E- og Z-isomerer, S- og R-enantiomerer, cis- og trans-diastereomerer, racemater og blandinger av disse, innbefattet de tautomere forbindelser med
20 formel Ia og Ib (for R^2 = hydrogen).



(Ia)



(Ib)

30 De fysiologisk akseptable salter kan dannes med uorganiske og organiske syrer, f.eks. oksalsyre, melkesyre, sitronsyre, fumarsyre, eddiksyre, maleinsyre, vinsyre, fosforsyre, saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre osv.

For saltdannelse med syregrupper er også de uorganiske eller organiske baser som er kjent for dannelse av fysiologisk akseptable salter, egnet, f.eks. alkalihydroksider som natrium- og kaliumhydroksid, jordalkalihydroksider som kalsiumhydroksid,

ammoniakk, aminer som etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin, tris-(hydroksymetyl)metylamin osv.

Alkyl betyr alltid en uforgrenet eller forgrenet alkylgruppe, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sek.-butyl, tert.-butyl, n-pentyl, sek.-pentyl, tert.-pentyl, neopentyl, n-heksyl, sek.-heksyl.

Halogen betyr alltid fluor, klor, brom eller jod.

Foretrukne utførelsesformer av R^4 , R^5 , R^6 og R^7 er:

- a) hydrogen,
- 10 b) halogen,
- i) C_{1-6} -alkyl, som eventuelt er substituert med $NR^{14}R^{15}$.

Foretrukne utførelsesformer av R^{14} og R^{15} er:

- a) hydrogen, eller
- b) C_{1-6} -alkyl, som eventuelt er substituert med fenyl som kan
- 15 være substituert med halogen.

Særlig foretrukne forbindelser er

- 4-amino-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta-
[c]kinolin,
- 4-amino-3a,6-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklo-
20 penta[c]kinolin,
- 4-amino-8-brom-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-
syklopenta[c]kinolin,
- 4-amino-8-klor-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-
syklopenta[c]kinolin,
- 25 4-amino-7-metylaminometyl-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-
tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid,
- 4-amino-7-[2-(metylamino)etyl]-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-
tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid eller
- 4-amino-7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-
30 2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid.

Oppfinnelsen gjelder også anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen til fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som fremkalles grunnet virkningen av

35 nitrogenmonoksid i patologiske konsentrasjoner. Dette omfatter neurodegenerative sykdommer, inflammatoriske sykdommer, auto-immune sykdommer og hjerte-karsykdommer.

Som eksempler kan nevnes: cerebral iskemi, hypoksi og andre neurodegenerative sykdommer som opptrer i forbindelse med betennelser, f.eks. multippel sklerose, amyotrof lateralsklerose og lignende sklerotiske sykdommer, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, Korsakoffs sykdom, epilepsi, oppkast, stress, søvnforstyrrelser, schizofrenisk depresjon, migrene, smerter, hypoglykemi, demens som f.eks. Alzheimers sykdom, HIV-demens og presenil demens.

De egner seg videre for behandling av sykdommer i hjerte-karsystemet og for behandling av autoimmune og/eller andre inflammatoriske sykdommer som hypotensjon, ARDS (adult respiratory distress syndrome), sepsis eller septisk sjokk, reumatoid artritt, osteoartritt, insulinavhengig diabetes mellitus (IDDM), betennelsessykdommer i buk/tarm ("bowel disease"), meningitt, glomerulonefritt, akutte og kroniske leversykdommer, avstøtningssykdommer (f.eks. allogene hjerte-, nyre- eller levertransplantasjoner) eller betennelsesmessige hudsykdommer som psoriasis og andre.

Grunnet sin aktivitetsprofil egner forbindelsene ifølge oppfinnelsen seg spesielt godt for inhibering av den neuronale NOS.

For anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen som legemiddel utformes disse i form av et farmasøytisk preparat som i tillegg til den aktive forbindelse inneholder bærerstoffer, hjelpestoffer og/eller tilsetningsstoffer som er egnet for enteral eller parenteral tilførsel. Tilførselen kan skjer oralt eller sublingualt som fast stoff i form av kapsler eller tabletter, eller flytende i form av løsninger, suspensjoner, eliksirer, aerosoler eller emulsjoner, eller rektalt i form av stikkpiller, eller i form av eventuelt også subkutan, intramuskulært eller intravenøst anvendbare injeksjonsløsninger, eller også topisk i form av transdermale systemer og spraypreparater, eller intratekalt. Som hjelpestoffer for den ønskede legemiddelutforming er de blant fagfolk kjente inerte, organiske og uorganiske bærermaterialer egnet, f.eks. vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, polyalkylenglykoler osv. Eventuelt kan i tillegg til dette konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, binde-

midler, emulsjonsmidler eller salter for endring av det osmotiske trykk eller buffere inngå.

For parenteral anvendelse er spesielt injeksjonsløsninger eller suspensjoner, spesielt vandige løsninger av de aktive forbindelser i polyhydroksyetoksyliert ricinusolje, egnet.

Som bærersystemer kan også overflateaktive hjelpestoffer som gallesyresalter eller fosfolipider fra planter eller dyr, og også blandinger av disse, samt liposomer eller bestanddeler av disse anvendes.

For oral anvendelse er spesielt tabletter, dragéer eller kapsler med talkum og/eller karbohydratbærerstoffor eller -bindemidler, f.eks. laktose og mais- eller potetstivelse, egnet. Anvendelsen kan også skje i væskeform, f.eks. som en saft som eventuelt er tilført et søtningsmiddel.

Doseringen av de aktive bestanddeler kan variere med tilførselsvei, pasientens alder og vekt, sykdommen som skal behandles og dennes omfang, samt andre faktorer. Den daglige dose utgjør 1 - 2 000 mg, fortrinnsvis 20 - 500 mg, hvorved dosen kan tilføres som en enkeltdose eller oppdelt i to eller flere dagsdoser.

Den NOS-inhiberende aktivitet av forbindelsene med formel (I) og deres fysiologisk akseptable salter kan bestemmes ifølge fremgangsmåtene til Bredt og Snyder i Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033. Den bNOS-inhiberende virkning av forbindelsen beskrevet i eksempel 2 (4-amino-3a,6-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin) utgjør $IC_{50} = 590$ nM. Ytterligere aktiviteter er angitt i tabellen:

Tabell

30

Eksempel	b-NOS IC_{50} (M)
2	5,90 E - 07
3	5,20 E - 07
4	2,90 E - 07
5	6,60 E - 07
6	9,10 E - 07
7	4,10 E - 07

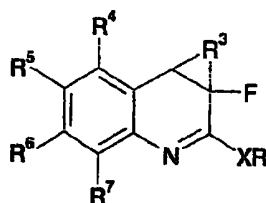
Inhiberingsanalyse med rekombinant NO-syntase (b-NOS) fra menneskehjerne.

(Konsentrasjon: 0,0221 U/l).

Parameter: % inhibering ved hjelp av testforbindelse

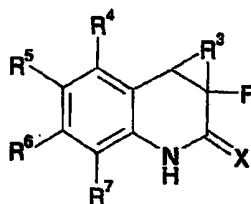
Substrat: [3H]-arginin (konsentrasjon: 4,4 E-08 mol/l)

Fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen skjer ved at man omsetter en forbindelse med formel (II) eller et salt av denne



(IIa)

eller



(IIb)

hvor R^3 til R^7 har betydningen som er angitt ovenfor, R er metyl eller etyl, og X er oksygen eller svovel, med ammoniakk, primære eller sekundære aminer, hydroksylamin og derivater derav eller hydrazin og derivater derav, og om ønskelig deretter separerer isomerene eller danner saltene.

Omsetningen med ammoniakk skjer under trykk i en autoklav ved ammoniakkoverskudd ved lave temperaturer (-78 °C) eller under omrøring i metanol mettet med ammoniakk. Det

foretrekkes at tiolaktamer omsettes. Dersom omsetningen skjer med aminer, fremstilles først iminoeteren eller iminotioeteren fra laktamet eller tiolaktamet som intermediat (f.eks. med metyljodid eller dimetylsulfat), hvorefter denne omsettes med
5 eller uten rensing med de nevnte aminer eller disses salter.

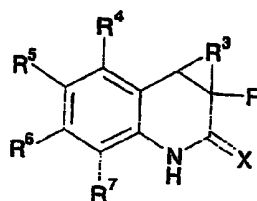
Isomerblandingen kan fraksjoneres til enantiomerene hhv. E/Z-isomerene ifølge vanlige fremgangsmåter, f.eks. krystallisering, kromatografi eller saltdannelse. Enantiomerene kan også erholdes ved kromatografi på kirale faser så vel som
10 via stereoselektiv syntese.

Fremstilling av saltene skjer på sedvanlig måte, idet en løsning av forbindelsen med formel (I) tilsettes den ekvivalente mengde eller et overskudd av en syre, som eventuelt er i løsning, og separerer utfelt materiale eller opparbeider
15 løsningen på vanlig måte.

I den grad fremstilling av utgangsforbindingene ikke beskrives, er disse kjente og kommersielt tilgjengelige, eller de kan fremstilles analogt med kjente forbindelser eller ifølge fremgangsmåter som beskrives heri.

20 Tiolaktamer med formel (IIb, X = S) erholdes f.eks. fra laktamer med fosforpentasulfid (P_4S_{10}) eller 2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiafosfetan-2,4-disulfid (Lawessons reagens) i egnede løsemidler. Forbindelser med formelen (IIa) kan f.eks. erholdes ved omsetning med Meerwein-reagens (trimetyloksonium-
25 tetrafluorborat).

Oppfinnelsen gjelder også forbindelsene som er kjennetegnet ved at de har formelen (IIb)

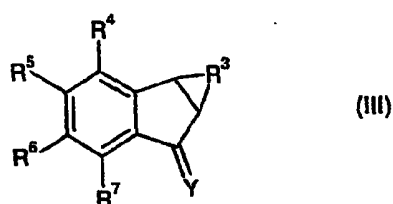


(IIb)

hvor

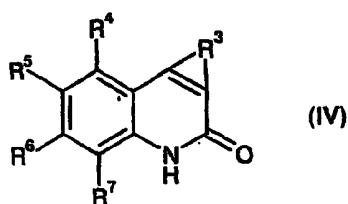
R³ til R⁷ har betydningen som er angitt tidligere, og X er
 oksygen eller svovel som utgjør intermediære forbindelser ved
 fremstil-ling av farmakologisk aktive forbindelser, og som kan
 5 erholdes og videre opparbeides ifølge de beskrevne fremgangs-
 måter.

Fremstilling av forbindelsene med formel (IIb, X = O)
 skjer f.eks. ved at man lar en forbindelse med formel (III)



15 hvori R³ til R⁷ har betydningen som er angitt ovenfor og Y = O,
 etter overføring til oksimet (Y = NOH), f.eks. med et hydroksyl-
 ammoniumsalt og natriumacetat, gjennomgå en Beckmann-omleiring
 (R.E. Gawley, Org. Reactions 1988, 35, 1), f.eks. i polyfos-
 20 forsyre (ifølge K. Hino, Y. Nagai, H. Uno, Chem. Pharm. Bull.
 1988, 36, 2386) hvoretter forbindelsen fluoreres, eventuelt
 etter innføring av en beskyttelsesgruppe.

En annen syntesevei tar utgangspunkt i en forbindelse
 med formel (IV)



som reduseres med et alkali- eller jordalkalimetall eller et
 amalgam av disse i alkohol til laktam (ifølge B.K. Blount, W.H.
 35 Perkin, S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 1929, 1975; R. Brettell, S.M.
 Shibib, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1981, 2912).

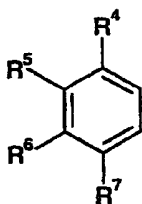
Den avsluttende fluorering til en forbindelse med
 formel II kan utføres med N-fluor-(fenylsulfonyl)imid over
 alkalimetall-enolatet i løsemidler som sykliske etere. For-

trinnsvis innføres en beskyttelsesgruppe som tert.-butoksy-karbonyl før fluoreringen, og denne avspaltes etter fluoreringen på vanlig måte.

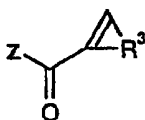
Fremstilling av indanoner av type (III) skjer ifølge fremgangsmåter som er kjent innen faget, f.eks. ifølge W. Baker, P.G. Jones, J. Chem. Soc. 1951, 787; S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T: Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1294; C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, Synthesis 1983, 429.

Fremstilling av kinolonene av type (IV) skjer ifølge fremgangsmåter som er kjente innen faget, f.eks. ifølge B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 1929, 1975; W. Ried, W. Käppeler, Liebigs Ann. Chem. 1965, 688, 177; L.A. White, R.C. Storr, Tetrahedron 1996, 52, 3117.

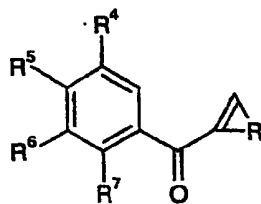
Fremstilling av forbindelsen med formel (III) kan f.eks. skje ved at man omsetter et aromat (V) med et aktivert syrederivat, f.eks. et syreklorid ($Z = Cl$) eller -anhydrid ($Z = OCOR$) i nærvær av en Lewis-syre, f.eks. $AlCl_3$, $SnCl_4$, $ZnCl_2$, $SbCl_5$, $FeCl_3$, BF_3 -eterat, i et inert løsemiddel, f.eks. diklor-metan, dikloretan eller benzen ved en temperatur mellom $0^\circ C$ og det angjeldende løsemiddels koketemperatur (se f.eks. W. Baker, P.G. Jones, J. Chem. Soc. 1951, 787). Alternativt kan det ifølge fagmessige fremgangsmåter fremstille keton med formel (VII) (f.eks. ifølge S. Ohta, M. Yamashita, K. Arita, T: Kajiura, I. Kawasaki, K. Noda, M. Izumi, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 1294) sykliseres med Brønstedt-syrer, f.eks. svovelsyre, p-toluensulfonsyre, metansulfonsyre, fosforsyre eller polyfosforsyre (ifølge C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, Synthesis 1983, 429).



(V)

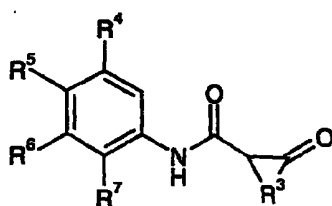


(VI)



(VII)

Fremstilling av forbindelsen med formel (IV) kan f.eks. skje ved at man behandler et beta-ketoamid med formel (VIII) eller et derivat derav med en syre, f.eks. svovelsyre, fosforsyre, polyfosforsyre, trifluoreddiksyre eller metansulfonsyre (se f.eks. B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, J. Chem. Soc. 1929, 1975; W. Ried, W. Käppeler, Liebigs Ann. Chem. 1965, 688, 177).



(VIII)

Innføring av substituentene R⁴-R⁷ kan også skje på stadiet med forbindelsene (III) og (IV) og skjer som beskrevet ovenfor.

Nye forbindelser ble karakterisert ved én eller flere av følgende fremgangsmåter: smeltepunkt, massespektroskopi, infrarød spektroskopi, nuklearmagnetisk resonansspektroskopi (NMR). NMR-spektre ble tatt opp i et 300 MHz instrument fra Bruker, de (deutererte) løsemidler angis alltid og forkortes som følger: CDCl₃ (kloroform), CD₃OD ([D₄]-metanol), DMSO ([D₆]-dimetylsulfoksid). Forskyvninger angis i delta og ppm. Forkortelser har følgende betydning: m (multiplett, flere signaler), s (singlett), d (dublett), dd (dobbeltdublett osv.), t (triplett), q (kvartett), H (hydrogenprotoner). Videre betyr: THF (tetrahydrofuran), DMF (N,N-dimetylformamid), MeOH (metanol), ml (milliliter). Alle løsemidler er av p.A-kvalitet dersom ikke annet er angitt. Alle reaksjoner utføres under beskyttelsesgass med mindre det dreier seg om vandige løsninger. Smeltepunkter angis i grader celsius og er ukorrigerte.

I det påfølgende beskrives fremstilling av utgangsstoffer, mellomprodukter og produkter i form av eksempler.

Utgangsforbindelser

A) 1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on*ifølge fremgangsmåte A:*

5 2,3,3a,8a-tetrahydro-1H-syklopent[a]inden-8-on (1,06 g, 6,0 mmol) (W. Baker, P.G. Jones, J. Chem. Soc. 1951, 787) løses i hydroksylammoniumsulfat (1,96 g, 12,0 mmol) og natriumacetat (24,0 mmol, 3,28 g) i THF-etanol-vann 1:1:1 (120 ml) og omrøres i 5 dager ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes og
10 fortynnet med etylacetat (150 ml), vaskes med mettet NaCl (50 ml), tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Restmaterialet renses ved kolonnekromatografi (SiO_2) med elueringsmiddel heksan-etylacetat. Utbytte: 0,88 g (78%), smp. 118-20 °C; det således beholdte oksim (0,65 g, 3,5 mmol) tilsettes polyfosfor-
15 syre (10 ml) ved 120 °C. Reaksjonsblandingen omrøres i 30 minutter ved 120 °C. Etter avkjøling uthelles blandingen i vann (150 ml), og den vandige løsning ekstraheres med etylacetat (3 x 150 ml). De sammenslåtte etylacetatekstrakter tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Restmaterialet renses ved kolonnekro-
20 matografi (SiO_2) med heksan-etylacetat som elueringsmiddel. Utbytte: 202 mg (31%), smp. 133-5 °C.

ifølge fremgangsmåte B:

1,2,3,5-tetrahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on (410 mg, 2,21 mmol) (W. Ried, W. Käppeler, Liebigs Ann. Chem. 1965, 688, 177) løses i metanol (25 ml) og tilsettes magnesium (538 mg, 22,1 mmol). Etter 3 timers omrøring ved romtemperatur filtreres reaksjonsblandingen, fast materiale vaskes med etylacetat, og de sammenslåtte filtrater inndampes. Rensing ved kolonnekromato-
30 grafi (SiO_2) med heksan-etylacetat som elueringsmiddel gir 290 mg (71%) av produktet.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,60-1,80 (m, 3H), 2,03-2,20 (m, 2H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,96 (td, 1H), 3,20-3,32 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,00 (td, 1H), 7,17 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 8,32 (br.s, 1H).
35

MS (EI) m/e = 187 (M^+).

B) 5-tert.-butoksykarbonyl-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 374 g (2,0 mmol) 1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on i 50 ml THF tilsettes ved romtemperatur 655 mg (3,0 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 367 mg (3,0 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin. Etter 64 timer ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat. Derved ble 350 mg 5-tert.-butoksykarbonyl-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on erholdt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,43-1,83 (m, 3H), 1,63 (s, 9H), 1,95-2,12 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,98 (td, 1H), 3,20 (q, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,24 (dd, 1H).

En løsning av 0,25 ml (2,4 mmol) dietylamin i 20 ml THF tildryppes ved -70°C 1,5 ml (2,4 mmol) n-butyllitium (1,6 M i heksan). Etter 3/4 timer ved -70°C tilsettes en løsning av 350 mg (1,2 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml THF. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70°C , tilsettes så 1,13 g (3,6 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og oppvarmes i løpet av 3 timer til romtemperatur. Etter 2 dagers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen og renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 360 mg produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,62 (s, 9H), 1,86-2,29 (m, 5H), 2,41 (m, 1H), 3,62 (dm, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,27 (t, 1H).

C) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 350 mg (1,1 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on i 5 ml diklormetan tilsettes 5 ml trifluorediksyre ved romtemperatur. Etter 1 time fortynnes reaksjonsblandingen med vann (100 ml) og etylacetat (100 ml). Den organiske fase separeres, vaskes med vann (50 ml), mettet NaHCO_3 (2 x 50 ml) og mettet NaCl (50 ml), tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi av restmaterialet på kiselgel med heksan-etylacetat gir 160 mg produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,72 (m, 1H), 1,90-2,55 (m, 5H), 3,64 (dt, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 8,93 (br.s, NH).

MS (EI) m/e = 205 (M^+).

5

D) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 150 mg (0,73 mmol) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 50 ml THF tilsettes 607 mg (1,5 mmol) Lawessons reagens. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur oppvarmes reaksjonsblandingen i 2 timer under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat): 150 mg produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,69 (m, 1H), 1,88-2,62 (m, 5H), 3,56 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 9,79 (br.s, NH).

MS (EI) m/e = 221 (M^+).

Eksempel 1

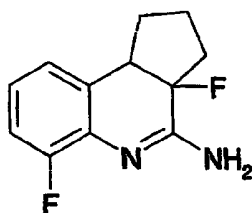
20 4-amino-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin

142 mg (0,64 mmol) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion løses i 50 ml 7 M metanolisk ammoniakkløsning. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med diklormetan-
25 etanol som elueringsmiddel: 108 mg produkt, smp. 174-6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,68 (m, 1H), 1,77-2,01 (m, 2H), 2,09-2,51 (m, 3H), 3,53 (dd, 1H), 4,34 (br., 2H), 7,00 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,19 (d, 1H).

30

MS (EI) m/e = 204 (M^+).

Eksempel 24-amino-3a,6-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin5-tert.-butoksykarbonyl-3a,6-difluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 180 mg (0,9 mmol) 6-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-
 15 syklopenta[c]kinolin-4-on (WO 99/41240) i 10 ml THF tilsettes ved romtemperatur 284 mg (1,3 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 158 mg (3,0 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin. Etter 48 timer ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med
 20 heksan-etylacetat. Derved erholdes 240 mg (0,8 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-6-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]-kinolin-4-on som løses i 20 ml THF. Til dette dryppes ved -70 °C 3,2 ml (1,6 mmol) av en 0,5 M kaliumheksametyldisilazid-toluen-løsning. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70 °C,
 25 tilsettes så 742 mg (2,4 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og omrøres i 4 timer ved -70 °C og 20 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 200 mg produkt.

30 ¹H-NMR (CDCl₃): 1,55-1,70 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,90-2,50 (m, 5H), 3,66 (dm, 1H), 7,00-7,18 (m, 3H).

3a,6-difluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 200 mg (0,6 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-3a,6-difluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]-
 35 kinolin-4-on i 2 ml diklormetan tilsettes 2 ml trifluoreddiksyre ved romtemperatur. Etter 30 minutter fortynnes reaksjonsblandingen med vann og etylacetat. Den organiske fase separeres, vaskes med vann, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl, tørkes (Na₂SO₄) og

inndampes under vakuum. Søylekromatografi av restmaterialet på kiselgel med heksan-etylacetat gir 60 mg produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,72 (m, 1H), 1,91-2,57 (m, 5H), 3,68 (dt, 1H), 6,93-7,08 (m, 3H), 7,63 (br.s., NH).

5

3a,6-difluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 60 mg (0,27 mmol) 3a,6-difluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 15 ml THF tilsettes 288 mg (0,71 mmol) Lawessons reagens og oppvarmes i 1,5 time under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel (elueringsmiddel: heksan-etylacetat): 50 mg produkt.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,71 (m, 1H), 1,918-2,62 (m, 5H), 3,56 (dm, 1H), 6,98-7,15 (m, 3H), 9,39 (br.s., NH).

15

4-amino-3a,6-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]-kinolin

50 mg (0,21 mmol) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-syklopenta[c]kinolin-4-tion løses i 15 ml 7 M metanolisk ammoniakkløsning. Etter 1 times omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med diklormetan-
etanol som elueringsmiddel: 25 mg produkt.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,69 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 5,86 (br., 2H), 6,88-7,02 (m, 3H).

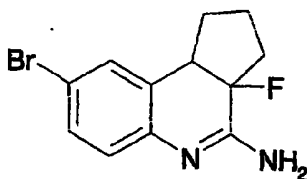
25

MS (EI) $m/e = 222$ (M^+).

Eksempel 3

4-amino-8-brom-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]-kinolin

30



35

5-tert.-butyloksykarbonyl-8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 1,53 g (5,75 mmol) 8-brom-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on (WO 99/41240) i 120 ml THF tilsettes ved romtemperatur 1,88 g (8,63 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 1,05 g (8,63 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin. Etter 5 dager ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat. Derved erholdes 1,83 g 5-tert.-butoksykarbonyl-8-brom-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on:

MS (EI) m/e = 365/367 (M^+).

En løsning av 1,56 ml (15,0 mmol) dietylamin i 100 ml THF tildryppes ved -70 °C 9,4 ml (15,0 mmol) n-butyllitium (1,6 M i heksan). Etter 1 time ved -70 °C tilsettes en løsning av 1,83 g (5,0 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-8-brom-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 20 ml THF. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70 °C, tilsettes så 6,30 g (20,0 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og oppvarmes til romtemperatur i løpet av 1 time. Etter 15 timers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen og renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 1,38 g produkt.

MS (EI) m/e = 383/385 (M^+).

8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 1,38 g (3,6 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 7 ml diklormetan tilsettes 7 ml trifluoeddiksyre ved romtemperatur. Etter 2 timer fortynnes reaksjonsblandingen med vann og etylacetat. Den organiske fase separeres, vaskes med vann, mettet NaHCO_3 og mettet NaCl , tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi av restmaterialet på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,74 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,73 (m, 1H), 1,90-2,54 (m, 5H), 3,62 (dt, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 9,33 (br.s, NH).

MS (EI) m/e = 283/285 (M^+).

8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 0,74 g (2,6 mmol) 8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 100 ml THF oppvarmes med 2,16 g (5,34 mmol) Lawessons reagens i 1,5 time under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 0,59 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,70 (m, 1H), 1,91-2,61 (m, 5H), 3,54 (dm, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 9,91 (br.s, NH).

MS (EI) $m/e = 229/301$ (M^+).

4-amino-8-brom-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]-kinolin

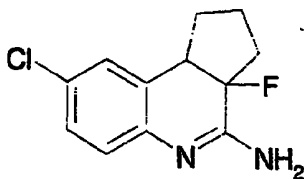
75 mg (0,25 mmol) 8-brom-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion løses i 20 ml 7 M metanolisk ammoniakkløsning. Etter 1,5 times omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med etylacetat: 60 mg produkt, smp. 220 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,61-2,00 (m, 3H), 2,10-2,52 (m, 3H), 3,50 (dd, 1H), 5,40 (br., 2H), 6,92 (d, 1H), 7,27 (m, 2H).

MS (EI) $m/e = 282/284$ (M^+).

Eksempel 4

4-amino-8-klor-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]-kinolin



5-tert.-butyloksykarbonyl-8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 1,70 g (7,66 mmol) 8-klor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on (WO 99/41240) i 120 ml THF tilsettes ved romtemperatur 2,50 g (11,5 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 1,40 g (11,5 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin. Etter 22 timer ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat. Derved erholdes 2,35 g 5-tert.-butoksykarbonyl-8-klor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,59-1,86 (m, 3H), 1,63 (s, 9H), 2,07 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,99 (td, 1H), 3,20 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H).

En løsning av 2,24 ml (21,5 mmol) dietylamin i 100 ml THF tildryppes ved -70°C 13,4 ml (21,5 mmol) n-butyllitium (1,6 M i heksan). Etter 1 time ved -70°C tilsettes en løsning av 2,30 g (7,2 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-8-klor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 50 ml THF. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70°C , tilsettes så 9,02 g (28,6 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og oppvarmes til romtemperatur over et tidsrom på 1 time. Etter 15 timers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen og renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 2,20 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,58-1,74 (m, 1H), 1,65 (s, 9H), 1,90-2,50 (m, 5H), 3,60 (dm, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H).

8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 2,20 g (6,5 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml diklormetan tilsettes 10 ml trifluorediksyre ved romtemperatur. Etter 2 timer fortynnes reaksjonsblandingen med vann og etylacetat. Den organiske fase separeres, vaskes med vann, mettet NaHCO_3 og mettet NaCl , tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi av restmaterialet på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,83 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$): 1,48 (m, 1H), 1,62-2,26 (m, 5H), 3,32 (dt, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 10,10 (br.s, NH).

MS (EI) m/e = 239 (M^+).

8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 0,83 g (3,5 mmol) 8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 100 ml THF oppvarmes med 2,86 g (7,1 mmol) Lawessons reagens i 1,5 time under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 0,86 g produkt.

MS (EI) m/e = 255 (M^+).

4-amino-8-klor-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]-kinolin

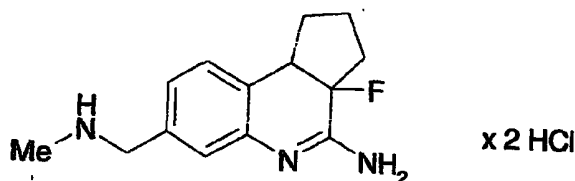
90 mg (0,35 mmol) 8-klor-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-tion løses i 20 ml 7 M metanolisk ammoniakkløsning. Etter 2 timers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med etylacetat: 73 mg produkt, smp. 223 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $[\text{D}]_6\text{-DMSO}$): 1,39 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,83-2,02 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,83 (br.s, 1H).

MS (EI) m/e = 238 (M^+).

Eksempel 5

4-amino-7-metylaminometyl-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid



5-tert.-butyloksykarbonyl-3a-fluor-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 5,07 g (20,0 mmol) 7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on (WO 99/41240) i 350 ml THF tilsettes ved romtemperatur 6,55 g (30,0 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 3,67 g (30,0 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin. Etter 7 timer ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat. Således isoleres 2,53 g 5-tert.-butoksykarbonyl-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on:

¹H-NMR (CDCl₃): 1,65-1,80 (m, 3H), 1,65 (s, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 3,00 (td, 1H), 3,22 (q, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H).

En løsning av 1,72 ml (16,5 mmol) dietylamin i 100 ml THF tildryppes ved -70 °C 10,3 ml (16,5 mmol) n-butyllitium (1,6 M i heksan). Etter 1 time ved -70 °C tilsettes en løsning av 1,94 g (5,5 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 30 ml THF. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70 °C, tilsettes så 6,94 g (22,0 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og oppvarmes til romtemperatur over et tidsrom på 1 time. Etter 15 timers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen og renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 1,44 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,65 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,87-2,52 (m, 5H), 3,65 (dm, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H).

3a-fluor-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 1,44 g (3,9 mmol) 5-tert.-butoksykarbonyl-3a-fluor-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 20 ml diklormetan tilsettes 8 ml trifluoreddiksyre ved romtemperatur. Etter 2 timer fortynnes reaksjonsblandingen med vann og etylacetat. Den organiske fase separeres, vaskes med vann, mettet NaHCO₃ og mettet NaCl, tørkes

(Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi av rest-materialet på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,53 g produkt.

Smp. 203-6 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,73 (m, 1H), 1,91-2,55 (m, 5H), 3,65 (dm, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,23 (br.s, 1H).

3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on-7-karbonsyre

En suspensjon av 0,5 g (1,8 mmol) 3a-fluor-7-(2-furanyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 63 ml acetonitril-karbontetraklorid-vann (2:1:2) tilsettes 5,9 g (27,6 mmol) natriumperjodat og 0,05 g (0,4 mmol) rutenium(IV)-oksid og omrøres i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. De sammenslåtte ekstrakter tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Restmaterialet løses i 0,5 M kalilut. Denne løsning vaskes med metyl-tert.-butyleter, surgjøres med konsentrert saltsyre og ekstraheres med etylacetat. De sammenslåtte ekstrakter tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum: 0,31 g produkt.

¹H-NMR ([D]₆-DMSO): 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,96-2,16 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 3,56 (dt, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 10,71 (br.s, 1H).

7-[(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino]metyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning 0,31 g (1,24 mmol) 3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on-karbonsyre i 35 ml THF behandles med 0,20 ml (1,44 mmol) trietylamin og 0,14 ml (1,44 mmol) klormaursyre-etyleter. Etter 10 minutter ved romtemperatur tilsettes 0,14 g (3,72 mmol) natriumborhydrid og, over et tidsrom på 15 minutter, 19 ml metanol. Etter 15 timer fortynnes reaksjonsblandingen med etylacetat, vaskes med 20% sitronsyre, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi med heksan-etylacetat gir 3a-fluor-7-hydroksymetyl-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on som løses i 50 ml THF og tilsettes 4 porsjoner 0,34 ml (2,5 mmol) trietylamin og 0,19 ml (2,5 mmol) metansulfonylchlorid ved 0 °C. Etter

avsluttet reaksjon uthelles reaksjonsblandingen i isvann og ekstraheres med etylacetat. De sammenslåtte ekstrakter tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Restmaterialet løses i 50 ml 2 M metanolisk metylaminløsning og oppvarmes i 4 timer under
 5 reflux. De flyktige bestanddeler fjernes under vakuum, og restmaterialet løses i 50 ml diklormetan. 0,81 g (3,72 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester tilsettes, og etter 3 timer ytterligere 0,40 g (1,86 mmol). Etter 2 timer fortynnes reaksjonsblandingen med diklormetan, vaskes med vann, tørkes
 10 (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi med heksan-etylacetat gir 49 mg produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,48 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 1,87-2,53 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 3,62 (dm, 1H), 4,36 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 8,23/8,51 (br.s, 1H).

15 7-[(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino]metyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 70 mg (0,2 mmol) 7-[(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino]metyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml THF oppvarmes med 160 mg
 20 (0,4 mmol) Lawessons reagens i 1,5 time under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 72 mg produkt.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,49 (s, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,89-2,61 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 3,53 (dm, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 9,47 (br.s, 1H).

30 4-amino-7-metylaminometyl-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid

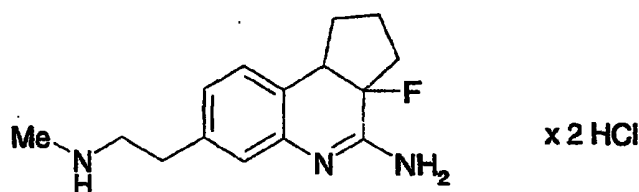
67 mg (0,18 mmol) 7-[(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino]metyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion omrøres i 10 ml 7 M ammoniakkalsk metanol i 2 timer ved romtemperatur. Etter avdestillering av de flyktige bestanddeler under vakuum renses restmaterialet ved kolonnekromatografi
 35 med diklormetan-metanol på kiselgel: 52 mg (0,15 mmol) 4-amino-7-[(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino]metyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin. Dette omrøres

i 2 ml 4 M saltsurt dioksan i 1,5 time ved romtemperatur. De flyktige bestanddeler fjernes under vakuum.

MS (EI) $m/e = 247$ ($[M - 2 HCl]^+$).

Eksempel 6

4-amino-7-[2-(metylamino)etyl]-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid



7-vinyl-1,2,3,5-tetrahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 2,0 g (7,6 mmol) 7-brom-1,2,3,5-tetrahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on, 2,6 ml (9,9 ml) vinyltributyltinn og 0,44 g (0,38 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladium avgasses og gjennombløses med nitrogen. Etter 6 timers oppvarming ved 110 °C inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet overføres til kiselgel. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 1,41 g produkt.

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,26 (pent., 2H), 3,05 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 5,41 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 11,22 (br.s, 1H).

7-oksiranyl-1,2,3,5-tetrahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 1,41 g (6,7 mmol) 7-vinyl-1,2,3,5-tetrahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 200 ml kloroform tilsettes mCPBA ved romtemperatur. Etter 15 timer ved romtemperatur vaskes reaksjonsblandingen med mettet Na_2SO_3 (2 x 100 ml), tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,59 g produkt.

1H -NMR ($CDCl_3$): 2,25 (pent., 2H), 2,85 (dd, 1H), 3,03 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 11,44 (br.s, 1H).

7-(2-hydroksyetyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 0,59 g (2,6 mmol) 7-oksiranyl-1,2,3,5-tetrahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 100 ml metanol tilsettes
 5 1,26 g (52,0 mmol) magnesium og 0,06 ml eddiksyre. Reaksjonsblandingens omrøres i 4 timer ved romtemperatur og tilsettes ytterligere 0,63 g (26,0 mmol) magnesium. Etter 15 timer ved romtemperatur surgjøres reaksjonsblandingens med 200 ml 10% saltsyre og ekstraheres med etylacetat (3 x 200 ml). De sammen-
 10 slåtte ekstrakter tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,39 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,57-1,78 (m, 3H), 2,01-2,18 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,93 (td, 1H), 3,23 (q, 1H), 3,86
 15 (t, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,31 (br.s, 1H).

7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on

20 Ved 0 °C tilsettes 0,62 g (5,4 mmol) tert.-butyldimetylsilylchlorid og 0,72 g (10,7 mol) imidazol til en løsning av 0,62 g (2,7 mmol) 7-(2-hydroksyetyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml DMF. Etter 4 timer ved romtemperatur fortynnes reaksjonsblandingens med eter, vaskes med
 25 vann, 10% sitronsyre og mettet NaHCO_3 , tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Søylekromatografi med heksan-etylacetat på kiselgel gir 0,79 g produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,02 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,71 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,96 (td, 1H),
 30 3,26 (q, 1H), 3,80 (t, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,93 (br.s, 1H).

5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on

35 En løsning av 0,79 g (2,3 mmol) 7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 60 ml THF omrøres med 0,75 g (3,4 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 0,42 g (3,4 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin i 18 timer ved romtemperatur. Ytterligere 0,37 g

(1,7 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 0,21 g (1,7 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin tilsettes, og etter 4 timer fjernes løsemidlet under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 1,0 g 5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,01 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,65 (s, 9H), 1,72 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,96 (td, 1H), 3,19 (q, 1H), 3,78 (t, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H).

En løsning av 0,71 ml (6,8 mmol) dietylamin i 50 ml THF tildryppes ved -70 °C 4,3 ml (6,8 mmol) n-butyllitium (1,6 M i heksan). Etter 1 time ved -70 °C tilsettes en løsning av 1,0 g (2,3 mmol) 5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml THF. Reaksjonsblandingen omrøres i 1 time ved -70 °C, tilsettes så 2,87 g (9,1 mmol) N-fluor(fenylsulfonyl)imid og oppvarmes til romtemperatur over et tidsrom på 1 time. Etter 15 timers omrøring ved romtemperatur inndampes reaksjonsblandingen og renses ved kolonnekromatografi med heksan-etylacetat på kiselgel: 0,77 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,01 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,87-2,49 (m, 5H), 2,80 (t, 2H), 3,62 (dm, 1H), 3,81 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H).

3a-fluor-7-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

0,77 g (1,7 mmol) 5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[2-(tert.-butyldimetylsilyloksy)etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on omrøres i 10 ml 4 M saltsurt dioksan i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen inndampes under vakuum, og restmaterialet løses i etylacetat, vaskes med mettet NaHCO₃, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 0,26 g produkt.

MS (EI) m/e = 249 (M⁺).

7-[2-{(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 0,15 g (0,46 mmol) 3a-fluor-7-(2-hydroksyetyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 20 ml THF tilsettes ved -5 °C 0,07 ml (0,5 mmol) trietylamin og 0,04 ml (0,5 mmol) metansulfonylchlorid og omrøres i 1,5 time ved 0 °C. Reaksjonsblandingen surgjøres med 10% sitronsyre og ekstraheres med etylacetat. De sammenslåtte ekstrakter vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Restmaterialet løses i 20 ml 2 M metanolisk metylaminløsning og oppvarmes i 4 timer under reflux. De flyktige bestanddeler fjernes under vakuum, og restmaterialet løses i 50 ml diklormetan. 0,31 g (1,4 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester tilsettes, og etter 4 timer ytterligere 0,10 g. Etter 6 timer fortynnes reaksjonsblandingen med diklormetan, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi med heksan-etylacetat gir 0,12 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,40 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,88-2,52 (m, 4H), 2,76 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,60 (dm, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,90 (br., 1H), 7,17 (d, 1H), 8,31/8,57 (br., 1H).

7-[2-{(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 0,12 g (0,33 mmol) 7-[2-{(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 15 ml THF oppvarmes med 0,27 g (0,67 mmol) Lawessons reagens i 1,5 time under reflux. Deretter inndampes reaksjonsblandingen, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 0,10 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,41 (s, 9H), 1,67 (m, 2H), 1,88-2,59 (m, 4H), 2,76 (br.t, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,44 (br.t, 2H), 3,50 (dm, 1H), 6,68 (br., 1H), 7,00 (br., 1H), 7,21 (d, 1H), 9,57 (br., 1H).

4-amino-7-[2-{(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin

0,10 g (0,26 mmol) 7-[2-{(N-tert.-butyloksykarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion omrøres i 10 ml 7 M ammoniakkalsk metanol i 2 timer ved romtemperatur. Etter avdestillering av de flyktige bestanddeler under vakuum renses restmaterialet ved kolonnekromatografi på kiselgel med diklormetan-metanol: 89 mg produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): 1,43 (s, 9H), 1,56-2,50 (m, 6H), 2,75 (br.t, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,42 (br.m, 2H), 3,48 (dd, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,82 (br., 1H), 6,90 (s, 1H), 7,10 (d, 1H).

MS (FAB) m/e = 362 (M⁺).

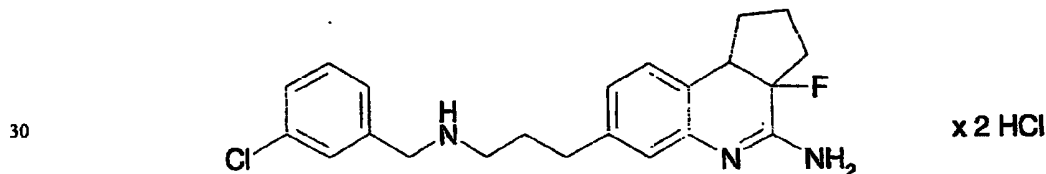
4-amino-7-[2-(metylamino)etyl]-3a-fluor 2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid

85 mg (0,23 mmol) 4-amino-7-[2-{(N-tert.-butyl-oksokarbonyl)metylamino}etyl]-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin omrøres i 5 ml 4 M saltsurt dioksan i 1 time ved romtemperatur. De flyktige bestanddeler fjernes under vakuum.

MS (CI) m/e = 262 ([MH - 2 HCl]⁺).

Eksempel 7

4-amino-7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid



7-(2-metoksykarbonyletenyl)-1,2,3,5-tetrahydrosyklopenta[c]-kinolin-4-on

En suspensjon av 528 mg (2,0 mmol) 7-brom-1,2,3,5-tetrahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on (WO 99/41240), 0,36 ml (4,0 mmol) akrylsyremetylester, 116 mg (0,1 mmol) tetrakis-(trifenylfosfin)palladium og 0,56 ml (4,0 mmol) trietylamin i

25 ml DMF omrøres i 3 timer ved 120 °C. Reaksjonsblandingen fortynnes med etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Rensing av restmaterialet på kiselgel med diklormetan-etanol gir 550 mg produkt.

¹H-NMR ($[\text{D}]_6$ -DMSO): δ = 2,12 (pent, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 11,19 (br.s, 1H).

7-(2-metoksykarbonyletyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta-
[c]kinolin-4-on

En løsning av 550 mg (2,0 mmol) 7-(metoksykarbonyl-etenyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 130 ml metanol-THF 3:1 tilsettes 972 mg (40,0 mmol) magnesium og omrøres i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen filtreres gjennom glassfiber, tilbakeholdt materiale vaskes med diklormetan-metanol, og de sammenslåtte filtrater inndampes under vakuum. Rensing av restmaterialet på kiselgel gir 120 mg produkt.

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 1,57-1,77 (m, 3H), 2,02-2,18 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,94 (td, 1H), 3,23 (q, 1H), 3,69 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 8,11 (br.s, 1H).

7-(3-hydroksypropyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]-
kinolin-4-on

En løsning av 4,0 g (14,6 mmol) 7-(2-metoksykarbonyletyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 60 ml THF og 100 ml metanol omrøres i 24 timer med 29 ml 1 M vandig natronlut. Reaksjonsblandingen justeres til pH 5 med 10% svovelsyre og ekstraheres med diklormetan og etylacetat. De sammenslåtte ekstrakter tørkes (Na_2SO_4) og inndampes under vakuum. Etter kolonnekromatografi på kiselgel med diklormetan-metanol isoleres 3,4 g 7-(karboksyetyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on.

¹H-NMR (CDCl_3 , $[\text{D}]_6$ -DMSO): δ = 1,17-1,40 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,21 (t, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,84 (q, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 9,27 (s, 1H).

3,1 g (11,9 mmol) av syren løses i 200 ml THF og tilsettes 1,23 ml (13,1 mmol) klormaursyreetyler og 1,84 ml

(13,1 mmol) trietylamin ved 0 °C. Etter 10 minutter tilsettes 2,25 g (59,5 mmol) natriumborhydrid, og 200 ml metanol til-dryppes over et tidsrom på 10 minutter. Etter 30 minutter ved romtemperatur konsentreres reaksjonsblandingen under vakuum, og restmaterialet ekstraheres med etylacetat-diklormetan (9:1). Ekstraktet vaskes med mettet NaCl, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 2,7 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,58-1,79 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,94 (td, 1H), 3,23 (q, 1H), 3,70 (t, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 8,26 (br.s, 1H).

7-[3-(tert.-butyldimetylsilyloksy)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksa-
hydrosyklopenta[c]kinolin-4-on

Ved 0 °C tilsettes 3,65 g (24,5 mmol) tert.-butyl-dimetylsilylchlorid og 3,29 g (48,9 mol) imidazol til en løsning av 3,0 g (12,2 mmol) 7-(3-hydroksypropyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 50 ml DMF. Etter 3 timer fortynnes reaksjonsblandingen med etylacetat, vaskes med vann, 10% sitronsyre og mettet NaHCO₃, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi med heksan-etylacetat på kiselgel gir 4,62 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,54-1,84 (m, 3H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,92 (td, 1H), 3,21 (q, 1H), 3,62 (t, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,82 (br.s, 1H).

5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[3-(tert.-butyldimetylsilyloksy)-
propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-
on

En løsning av 4,62 g (12,9 mmol) 7-[3-(tert.-butyl-dimetylsilyloksy)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on i 250 ml THF omrøres med 4,22 g (19,3 mmol) pyrokarbonsyre-di-tert.-butylester og 2,37 g (19,3 mmol) 4-(dimetylamino)pyridin i 24 timer ved romtemperatur. Løsemidlet fjernes under vakuum, og restmaterialet renses ved kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat: 5,33 g 5-tert.-

butyloksykarbonyl-7-[3-(tert.-butyldimetylsilyloksy)propyl]-
1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on.

MS (EI) m/e = 459 (M⁺).

0,50 g (1,1 mmol) 5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[3-
5 (tert.-butyldimetylsilyloksy)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-heksahydro-
syklopenta[c]kinolin-4-on i 20 ml THF tildryppes ved -70 °C
4,4 ml (2,2 mmol) 0,5 M kaliumheksametyldisilazid-toluenløsning.
Etter 1 time ved -70 °C tilsettes 0,95 g (3,3 mmol) N-fluor-
(fenylsulfonfyl)imid, og reaksjonsblandingen omrøres i 4 timer
10 ved -70 °C og 18 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen
fortynnes med etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og
inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi på kiselgel med
heksan-etylacetat gir 0,40 g produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,06 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,62 (m,
15 2H), 1,65 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 1,87-2,45 (m, 4H), 2,64 (t,
2H), 3,59 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,97 (d, 1H),
7,18 (d, 1H).

3a-fluor-7-(3-hydroksypropyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyko-
20 penta[c]kinolin-4-on

0,40 g (0,84 mmol) 5-tert.-butyloksykarbonyl-7-[3-
(tert.-butyldimetylsilyloksy)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-
heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on løses i 5 ml diklormetan og
behandles med 5 ml trifluoreddiksyre. Etter 1 time ved rom-
25 temperatur fortynnes reaksjonsblandingen med etylacetat, vaskes
med vann og mettet NaHCO₃, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under
vakuum.

Kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat
gir 60 mg produkt og 100 mg (0,28 mmol) 3a-fluor-7-(3-trifluor-
30 oksykarbonylpropyl)-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]-
kinolin-4-on som overføres med 192 mg (1,4 mmol) kaliumkarbonat
i 10 ml MeOH til ytterligere 60 mg produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,60 (br., 1H), 1,72 (m, 2H), 1,91
(m, 2H), 1,95-2,52 (m, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,71 (t,
35 2H), 6,69 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 8,63 (br.s, 1H).

7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksa-
hydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

Ved -70 °C tildryppes 0,08 ml (0,92 mmol) oksalyklorid i 10 ml diklormetan en løsning av 0,10 ml (1,4 mol) DMSO i 5 ml diklormetan. Etter 10 minutter ved -70 °C tilsettes en løsning av 120 mg (0,46 mmol) 3a-fluor-7-(3-hydroksypropyl)-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 10 ml diklormetan og etter 2 timer ved -70 °C 0,57 ml (4,1 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til romtemperatur, 10 omrøres i ytterligere 1 time og inndampes under vakuum. Rest-materialet løses i 20 ml 1,2-dikloretan og 10 ml THF, tilsettes 0,06 ml (0,69 mmol) 3-klorbenzylamin, 145 mg (0,69 mmol) natrium(triacetoksy)borhydrid og 0,27 ml (4,6 mmol) etylacetat og omrøres i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen 15 fortynnes med etylacetat, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi på kiselgel med etylacetat-metanol gir 120 mg produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,64 (m, 1H), 1,70-2,20 (m, 5H), 2,32 (m, 2H), 2,61 (m, 4H), 3,46 (br., 2H), 3,58 (dt, 1H), 3,80 20 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 10,53 (br.s, 1H).

7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-
fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on

En løsning av 120 mg (0,31 mmol) 7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrocyklopenta[c]kinolin-4-on i 20 ml diklormetan tilsettes 81 mg (0,37 mmol) di-tert.-butylkarbonsyreanhydrid og omrøres i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen fortynnes med 30 diklormetan, vaskes med vann, tørkes (Na₂SO₄) og inndampes under vakuum. Kolonnekromatografi på kiselgel med heksan-etylacetat gir 100 mg produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,49 (s, 9H), 1,62-2,57 (m, 10H), 3,22 (br., 2H), 3,59 (dm, 1H), 4,41 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,86 35 (d, 1H), 7,10 (br., 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,59 (br., 1H).

7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion

En løsning av 100 mg (0,21 mmol) 7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-on og 223 mg (0,55 mmol) Lawessons reagens i 15 ml THF oppvarmes i 1,5 time under reflux. Etter inndamping under vakuum renses restmaterialet ved kolonnekromatografi med heksan-etylacetat: 80 mg produkt.

10 MS (CI) m/e = 503 (M⁺).

4-amino-7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin

80 mg (0,16 mmol) 7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-1,2,3,3a,5,9b-heksahydrosyklopenta[c]kinolin-4-tion omrøres i 15 ml 7 M ammoniakkalsk metanol i 1 time ved romtemperatur. Etter avdestillering av de flyktige bestanddeler under vakuum renses restmaterialet ved kolonnekromatografi med diklormetan-metanol på kiselgel: 60 mg produkt.

20 MS (CI) m/e = 486 (M⁺).

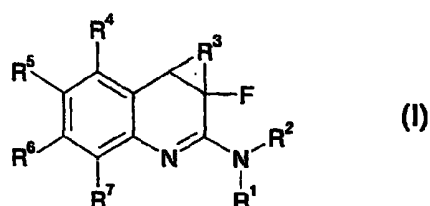
4-amino-7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid

60 mg (0,12 mmol) 4-amino-7-[3-(N-tert.-butoksykarbonyl-3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin omrøres i 5 ml 4 M saltsurt dioksan i 1 time ved romtemperatur. De flyktige bestanddeler fjernes under vakuum: 70 mg.

MS (CI) m/e = 385 ([M - 2 HCl]⁺).

P a t e n t k r a v

- 5 1. Forbindelse,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har formelen I, dens
tautomere og isomere former eller salter



- 15 hvori
R¹ og R² står for hydrogen,

R³ står for en C₁₋₅-alkylenrest,

- 20 R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ uafhængig af hverandre står for:
a) hydrogen,
b) halogen,
k) C₁₋₆-alkyl, som eventuelt er substitueret med NR¹⁴R¹⁵,

- 25 R¹⁴ og R¹⁵ uafhængig af hverandre står for:
a) hydrogen,
c) C₁₋₆-alkyl, eventuelt substitueret med fenyl som kan være sub-
stitueret med halogen.

- 30 2. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ står for:
a) hydrogen,
b) halogen,
35 i) C₁₋₆-alkyl, som eventuelt er substitueret med NR¹⁴R¹⁵.

3. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at R¹⁴ og R¹⁵ står for:
a) hydrogen eller

b) C₁₋₆-alkyl som eventuelt er substitueret med fenyl som kan være substitueret med halogen.

4. Forbindelse ifølge krav 1,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er:

4-amino-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta-
[c]kinolin,

4-amino-3a,6-difluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklo-
penta[c]kinolin,

10 4-amino-8-brom-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-
syklopenta[c]kinolin,

4-amino-8-klor-3a-fluor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-
syklopenta[c]kinolin,

15 4-amino-7-metylaminometyl-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-
tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid,

4-amino-7-[2-(metylamino)etyl]-3a-fluor-2,3,3a,5,9b-
tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid eller

4-amino-7-[3-(3-klorbenzylamino)propyl]-3a-fluor-
2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-syklopenta[c]kinolin-dihydroklorid.

20

5. Legemiddel,

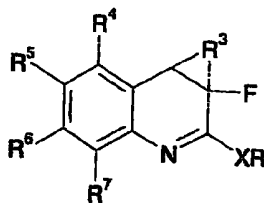
k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en for-
bindelse ifølge krav 1 og ytterligere bærerstoffer og eksi-
pienser.

25

6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser ifølge
krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter en forbind-
else med formel (II) eller et salt av denne

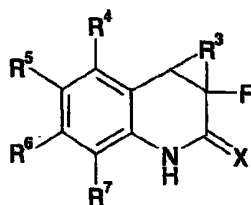
30



35

(IIa)

eller



(IIb)

10 hvori R^{1a} til R⁷ har betydningen som er angitt ovenfor, R er metyl eller etyl, og X er oksygen eller svovel, med ammoniakk, primære eller sekundære aminer, hydroksylamin og derivater derav eller hydrazin og derivater derav, og om ønskelig deretter separerer isomerene eller danner saltene.

15

7. Anvendelse av forbindelser med formel I ifølge krav 1 for fremstilling av et legemiddel for behandling av sykdommer som utløses via NOS-syntaser.

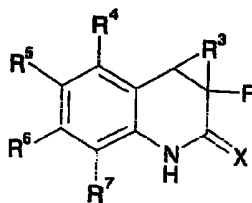
20

8. Anvendelse ifølge krav 7 for behandling av neurodegenerative sykdommer.

9. Forbindelser,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t de har formelen (IIb)

25



(IIb)

35

hvor

R³ til R⁷ har betydningen som er angitt i krav 1, og X er oksygen eller svovel.