



(12) PATENT

(19) NO

(11) 323922

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

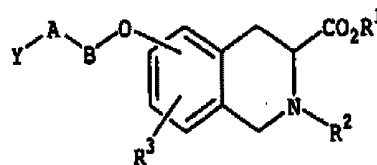
A61P 3/10 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022600	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.11.29 PCT/JP00/08464
(22)	Inng.dag	2002.05.31	(85)	Videreføringsdag	2002.05.31
(24)	Løpedag	2000.11.29	(30)	Prioritet	1999.12.03, JP, 345543/99 2000.09.27, JP, 295108/00
(41)	Alm.tilgj	2002.08.05			
(45)	Meddelt	2007.07.23			
(73)	Innehaver	Kyoto Pharmaceutical Industries Ltd, 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, 604-8444 KYOTO-SHI, KYOTO, JP			
(72)	Oppfinner	Hideo Kobayashi, 21-35, Gokashou-Obayashi, Uji-shi, Kyoto 611-0011, JP Satoru Azukizawa, 303, Berumazon-YS, 128-1, Kuze, Nakakuze-cho 2-chome, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8213, JP Masayasu Kasai, c/o Kyoto Pharmaceutical Industries Ltd, 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, 604-8444 KYOTO-SHI, KYOTO, JP Akihisa Yoshimi, c/o Kyoto Pharmaceutical Industries Ltd, 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, 604-8444 KYOTO-SHI, KYOTO, JP Hiroaki Shirahase, c/o Kyoto Pharmaceutical Industries Ltd, 38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, 604-8444 KYOTO-SHI, KYOTO, JP Hiroshi Matsui, 14-4, Mimatsu 3-chome, Nara-shi, Nara 631-0074, JP Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			
(74)	Fullmektig				
(54)	Benevnelse	Heterosykliske forbindelser og farmasøytisk middel omfattende samme			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 98 00403			
(57)	Sammendrag				

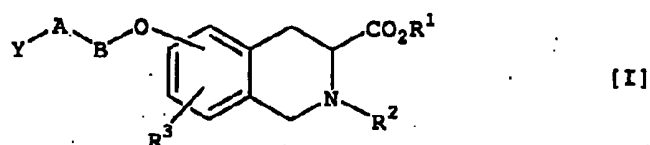
Heterosyklisk forbindelse med formel [I] hvori R^1 er hydrogenatom eller lavere alkyl, R^2 er hydrogenatom, alkyl som eventuelt har en substituent og lignende, R^3 er hydrogenatom, lavere alkyl og lignende, A er en enkel binding eller $>N-R^5$ hvori R^5 er hydrogenatom eller lavere alkyl, B er lavere alkyl, og Y aryl som eventuelt har en substituent og lignende, og et farmasøytisk akseptabelt salt derav viser en hypoglykemisk virkning, en blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistensforbedrende virkning og en PPAR-aktiverende virkning, og er anvendelig som et hypoglykemisk middel, et hypolipidemisk middel, en insulinresistensforbedrer, et terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk middel for diabetiske komplikasjoner, en glukosetoleranseforbedrer, et antiaterosklerosemiddel, et antifedmemiddel, et anti-inflammasjonsmiddel, et middel for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet sykdom og et middel for profylakse eller behandling av syndrom X



- Foreliggende oppfinnelse angår en ny heterosyklisk forbindelse og et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har en hypoglykemisk virkning, en blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistensforbedrende virkning eller en PPAR (peroksisom proliferatoraktivert reseptor) aktiverende virkning. Foreliggende oppfinnelse angår også en
- 5 farmasøytisk sammensetning som innbefatter den ovenfor nevnte nye heterosykliske forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Videre angår foreliggende oppfinnelse et hypoglykemisk middel, et hypolipidemisk middel, en insulinresistensforbedrer, et terapeutisk middel for diabetes, et antidiabetisk komplikasjonsmiddel (dvs. et terapeutisk middel for diabetisk komplikasjon), en glukosetoleransforbedrer, et anti-
- 10 aterosklerosemiddel, et antifedmemiddel, et antiinflammasjonsmiddel, et middel for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet sykdom og et middel for profylakse eller behandling av syndrom X, hvor alle innbefatter den ovenfor nevnte nye heterosykliske forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- 15 Som et terapeutisk middel for diabetes har biguanidforbindelser som har som hovedvirkning en inhiberingsvirkning på glukoseabsorpsjon via intestinaltrakten og en glukosefrigivelse fra leveren, sulfonylureaforbindelser som har en akselererende virkning på insulinsekresjon som hovedvirkning, insulin og lignende er blitt anvendt. Imidlertid forårsaker biguanidforbindelser melkeacidose og sulfonylhureaforbindelser
- 20 forårsaker til tider alvorlig hypoglykemi på grunn av deres sterke hypoglykemiske virkning. Derfor bør det utvises forsiktighet i anvendelse av disse forbindelsene. Nylig har det blitt forsket aktivt når det gjelder utvikling av terapeutiske midler for diabetes, som er uten disse ulempene, med den konsekvens at forskjellige forbindelser som har en insulinresistensforbedrende virkning er blitt funnet.
- 25 Insulinresistens er viktig som en årsak til ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM), sammen med reduksjon i insulinsekresjon. Derfor er utvikling av et farmasøytisk middel som forbedrer insulinresistens vært ønskelig. Forskjellige tiasolidinforbindelser er kjente som et middel som er i stand til å forbedre insulin-resistens. Blant
- 30 disse er for eksempel 5-[4-[(6-hydroksy-2,5,7,8-tetrametylkroman-2-yl)metoksy]bensyl]-2,4-tiazolidindion (generelt navn: troglitason) beskrevet i JP-B-2-31079, 5-[[4-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]fenyl]metyl]-2,4-tiasolidindion (generelt navn: pioglitason) beskrevet i JP-B-5-66956 og 5-[[4-[2-[N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino]metoksy]fenyl]-metyl]-2,4-tiasolidindion (generelt navn: rosiglitason) blitt beskrevet i JP-A-1-131169.
- 35 Det er derfor et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en oppfinnelse som har en hypoglykemisk virkning, en blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistens-

forbedrende virkning og en PPAR-aktiverende virkning, som har en struktur fullstendig forskjellig fra den til vanlige forbindelser, og derved øke diversiteten i og gjøre selek-
 sjonsområdet for hypoglykemiske midler, hypolipidemiske midler, insulinresistens-
 forbedrere, terapeutiske midler for diabetes, terapeutiske midler for diabetiske kompli-
 5 kasjoner, glukosetoleranseforbedrere, antiaterosklerosemidler, antifedmemidler, anti-
 inflammasjonsmidler, midler for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet
 sykdom og midler for profylakse eller behandling av syndrom X-breere.

Foreliggende oppfinnere har gjort inngående studier i et forsøk på å løse de ovenfor
 10 nevnte problemene og funnet at en heterosyklisk forbindelse som har en ny struktur med
 formelen [I]



15 hvori

R^1 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,

R^2 er C_{1-8} alkyl som eventuelt har 1-2 substituerter valgt fra karboksy, C_{2-5}
 alkoksykarbonyl eller pyridyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-3} alkyl, fenyl C_{1-3} alkyl som
 eventuelt har 1-2 substituerter valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, halogen eller
 20 C_{1-6} acyl, C_{2-6} alkenyl eller C_{2-4} alkynyl,

R^3 er hydrogenatom,

A er en enkel binding eller $>N-R^5$, hvori R^5 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,

B er C_{1-6} alkylen, og

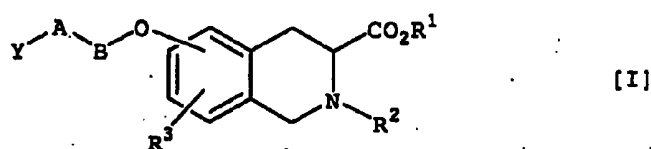
Y er fenyl eller en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl

25 eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substituert med C_{1-6}
 alkyl, fenyl, C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt
 substituert med C_{1-6} alkyl eller indoliny,

og et farmasøytisk akseptabelt salt derav har en hypoglykemisk virkning, en
 30 blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistensforbedrende virkning og en PPAR-
 aktiverende virkning, som resulterer i foreliggende oppfinnelse.

Følgelig angår foreliggende oppfinnelse følgende.

[1] En heterosyklisk forbindelse med formel [I]



hvor

- 5 R^1 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,
 R^2 er C_{1-8} alkyl som eventuelt har 1-2 substituer valgt fra karboksy, C_{2-5}
 alkoksykarbonyl eller pyridyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-3} alkyl, fenyl C_{1-3} alkyl som
 eventuelt har 1-2 substituer valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, halogen eller
 C_{1-6} acyl, C_{2-6} alkenyl eller C_{2-4} alkynyl,
 10 R^3 er hydrogenatom,
 A er en enkel binding eller $>N-R^5$, hvori R^5 er hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,
 B er C_{1-6} alkyl, og
 Y er fenyl eller en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl
 eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substituert med C_{1-6}
 15 alkyl, fenyl, C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt
 substituert med C_{1-6} alkyl eller indoliny,
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

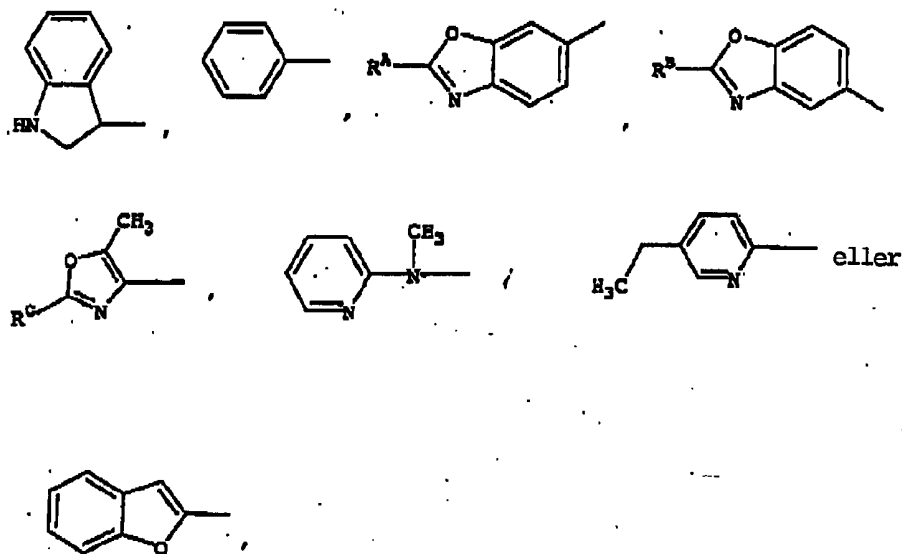
[2] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvori, i formel [I]

- 20 R^1 hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,
 R^2 er C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-3} alkyl, fenyl C_{1-3} alkyl som eventuelt har 1-2
 substituer valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, halogen eller C_{1-6} acyl, C_{2-6}
 alkenyl eller C_{2-4} alkynyl,
 R^3 er hydrogenatom,
 25 A er en enkel binding eller $>N-R^5$, hvori R^5 er C_{1-6} alkyl,
 B er C_{1-6} alkyl, og
 Y er fenyl eller en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl
 eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substituert med C_{1-6}
 alkyl, fenyl, C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt
 30 substituert med C_{1-6} alkyl eller indoliny,
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[3] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvori, i formel [I],

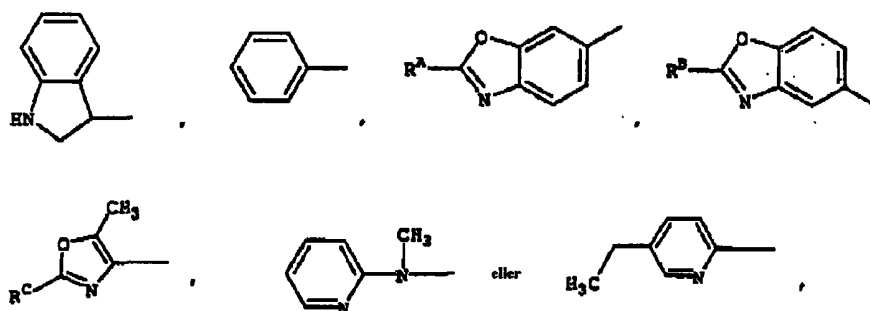
- R^1 hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,
 R^2 er C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-3} alkyl eller fenyl C_{1-3} alkyl som eventuelt har 1-2 substituenten valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, halogen eller C_{1-6} acyl,
 R^3 er hydrogenatom,
 5 A er en enkel binding eller $>N-R^5$, hvori R^5 er C_{1-6} alkyl,
 B er C_{1-6} alkyl, og
 Y er en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substituert med C_{1-6} alkyl, fenyl, C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt substituert med
 10 C_{1-6} alkyl eller indolinyl,
 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[4] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvori, i formel [I], Y-A- er



- 15 hvori
 R^A er isopropyl eller tert-butyl,
 R^B er isopropyl eller tert-butyl,
 R^C er isopropyl, tert-butyl, fenyl, tiofen-2-yl, 2-metylpropenyl, 3-butenyl, cyklopropyl eller 1-butenyl,
 20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[5] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvori, i formel [I], Y-A- er



hvor

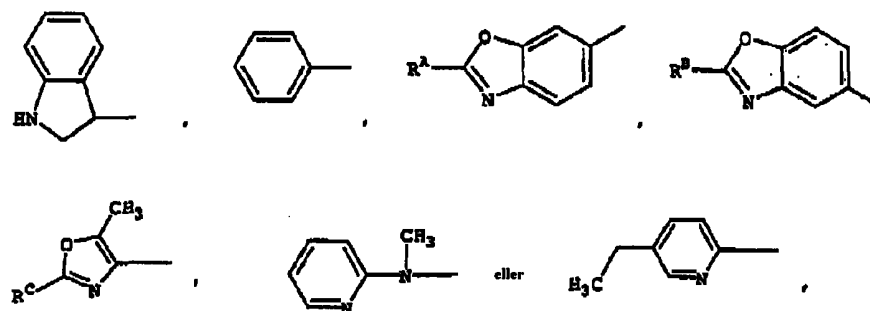
R^A er isopropyl eller tert-butyl,

5 R^B er isopropyl eller tert-butyl,

R^C er isopropyl, tert-butyl, fenyl, tiofen-2-yl, 2-metylpropenyl eller 3-butenyl,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

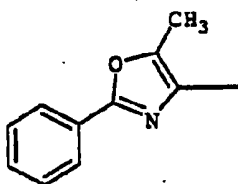
[6] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvor, i formel [I], Y-A- er

10



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

15 [7] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvor, i formel [I], Y-A- er



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[8] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [1] hvori hvor den heterosykliske forbindelsen av formel [I] er en hvilken som helst av følgende forbindelser (1) til (67):

- 5 (2) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (4) 2-metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (6) 2-heksyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
- 10 (3S)-karboksylsyre,
- (7) 2-isobutyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (8) 2-cykloheksylmetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 15 (9) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(3-fenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (11) 2-bensyl-7-[2-(N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (12) 2-bensyl-7-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-
- 20 karboksylsyre,
- (16) 2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (18) 2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 25 (21) 2-(4-fluorbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (23) 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (24) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-tert-butyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 30 (25) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-(tiofen-2-yl)oksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (26) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-isopropyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 35 (27) 2-butyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,

- (28) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-(2-metylpropenyl)oksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (29) 2-bensyl-7-(2-[2-(3-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 5 (30) 2-allyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (31) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(2-propynyl)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (32) 2-(2-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 10 (33) 2-bensyl-7-[(indolin-3-yl) etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (34) 2-(3-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 15 (40) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (41) 2-bensyl-7-(3-metyl-3-fenylbutoksy)- 1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (42) 2-bensyl-7-(3,3-dimetyl-4-fenylbutoksy)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 20 (43) 2-bensyl-7-(2-isopropylbensoksasol-6-yl)metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (44) 2-bensyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl) metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 25 (45) 2-bensyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-5-yl) metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (46) 7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl) metoksy-2-(2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (47) 2-bensyl-7-(2-isopropylbensoksasol-5-yl)metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 30 (48) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (50) metyl 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 35 (51) 2-bensyl-7-[2-(2-cyklopropyl-5-metyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,

- (54) 2-bensyl-7-{2-[2-(1-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy}-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (59) 7-[2-(bensofuran-2-yl)etoksy]-2-bensyl-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre,
- 5 (61) 2-karboksymetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroiso-
kinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (63) 2-[3-(etoksykarbonyl)propyl]-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-
tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (64) 2-bensyl-6-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
10 (3RS)-karboksylsyre,
- (65) 2-(3-acetylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- 15 [9] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [8] hvori den heterosykliske
forbindelsen med formel [I] er en hvilken som helst av de ovenfor nevnte forbindelsene
(2) til (47) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- [10] heterosyklisk forbindelse av ovenfor nevnte [8] hvori den heterosykliske
20 forbindelsen med formel [I] er en hvilken som helst av de ovenfor nevnte forbindelsene
(2) til (21) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
- [11] en farmasøytisk sammensetning som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i
følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt
25 derav;
- [12] farmasøytisk middel som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et
hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
som er utvalgt fra gruppen som består av et hypoglykemisk middel, et hypolipidemisk
30 middel, en insulinresistens-forbedrer, et terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk
middel for diabetiske komplikasjoner, en glukosetoleransforbedrer, et
antiaterosklerosemiddel, et antifedmemiddel, et antiinflammasjonsmiddel, et middel for
profylakse eller behandling av PPAR-formidlet sykdom og et middel for profylakse
eller behandling av syndrom X;

[13] et hypoglykemisk middel som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilke som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[14] et hypolipidemisk middel som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilke som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[15] en insulinresistensforbedrer som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilke som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

[16] et terapeutisk middel for diabetiske komplikasjoner, som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og

[17] et terapeutisk middel for diabetes, som innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Alkoksykarbonyl i følge oppfinnelsen har foretrukket 2 til 5 karbonatomer. Eksempler derav inkluderer metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, butoksykarbonyl, isobutoksykarbonyl, sec-butoksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl og lignende.

Lavere alkyl i R^1 , R^3 og R^5 er foretrukket rettkjedet eller forgrenet alkyl som har 1 til 6 karbonatomer, som er eksemplifisert ved metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heksyl og lignende, foretrukket metyl, etyl, propyl og isopropyl.

”Alkenyl” i alkenyl som eventuelt har en substituent i R^2 er foretrukket rettkjedet eller forgrenet alkenyl som har 1 til 6 karbonatomer, som er eksemplifisert ved vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, isopropenyl, allyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-heksenyl, 2-heksenyl, 3-heksenyl, 4-heksenyl, 5-heksenyl og lignende, foretrukket allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 4-pentenyl, 2-propenyl og 2-metyl-1-propenyl. Som substituent er for eksempel lavere alkoksy (som definert for lavere alkoksy i R^3), hydroksy, karboksy, alkoksykarbonyl, halogenatom (kloratom, bromatom, jodatom og fluoratom), nitro, amino og lignende. Når alkenyl i R^2 er substituert, er antallet substituenten foretrukket 1 eller 2.

"Alkynyl" i alkynyl som eventuelt har en substituent i R^2 er foretrukket rettkjedet eller forgrenet alkynyl som har 2 til 4 karbonatomer, som for eksempel etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-metyl-2-propynyl og lignende, foretrukket etynyl og 2-propynyl. Som eksempel på substituent er lavere alkoksy (som definert for lavere alkoksy i R^3),
 5 hydroksy, karboksy, alkoksykarbonyl, halogenatom (kloratom, bromatom, jodatom og fluoratom), nitro, amino og lignende. Når alkynyl i R^2 er substituert er antallet substituenten foretrukket 1 eller 2.

"Alkyl" i alkyl som eventuelt har en substituent i R^2 er foretrukket rettkjedet eller
 10 forgrenet alkyl som har 1 til 8 karbonatomer, som for eksempel metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heksyl, heptyl, oktyl og lignende, foretrukket metyl, etyl, isobutyl, propyl, heksyl, pentyl og isopropyl. Som substituent er for eksempel lavere alkoksy (som definert for lavere alkoksy i R^3), hydroksy, karboksy, alkoksykarbonyl, halogenatom, (kloratom,
 15 bromatom, jodatom og fluoratom), nitro, amino og lignende. Når alkyl i R^2 er substituert er antallet substituenten foretrukket 1 eller 2.

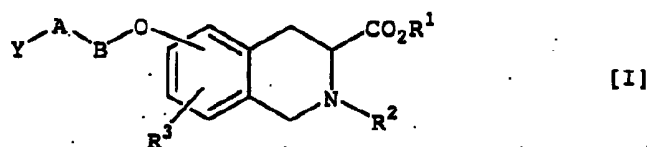
Cykloalkyl i R^2 er foretrukket cykloalkyl som har 3 til 8 karbonatomer, som for eksempel cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cyklooktyl
 20 og lignende, foretrukket cyklopropyl, cyklopentyl og cykloheksyl.

Cykloalkylalkyl i R^2 er den hvori cykloalkyldelen foretrukket er cykloalkyl som har 3 til 8 karbonatomer og alkyl delen er foretrukket rettkjedet eller forgrenet alkyl som har 1 til 3 karbonatomer. Eksempler derav er cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl, cykloheksylmetyl, cykloheptylmetyl, cyklooktylmetyl, 2-cyklopropyletyl, 2-cyklobutyletyl, 2-cyklopentyletyl, 2-cykloheksyletyl, 2-cykloheptyletyl, 2-cyklooktyl-
 25 etyl, 3-cyklopropylpropyl, 3-cyklobutylpropyl, 3-cyklopentylpropyl, 3-cykloheksylpropyl, 3-cykloheptylpropyl, 3-cyklooktylpropyl, 1-cykloheksyletyl, 1-cykloheksylpropyl, 2-cykloheksylpropyl og lignende, foretrukket cykloheksylmetyl, 2-cykloheksyletyl, cyklopentylmetyl og 2-cyklopentyletyl.
 30

Aryl i aryl som eventuelt har en substituent i R^2 og Y er for eksempel fenyl, naftyl og lignende. Som substituent er for eksempel lavere alkyl (som definert for lavere alkyl i R^1 , R^3 og R^5), lavere alkoksy (som definert for lavere alkoksy i R^3), hydroksy,
 35 karboksy, alkoksykarbonyl, halogenatom (kloratom, bromatom, jodatom og fluoratom), nitro, amino, acyl (f.eks. formyl, acetyl, propanoyl etc.) og lignende. Når aryl i Y er substituert er antallet substituenten foretrukket 1 eller 2.

Lavere alkylen i B er foretrukket rettkjedet eller forgrenet alkylen som har 1 til 6 karbonatomer, som er for eksempel metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, pentametylen, heksametylen, metylmetylen, 2,2-dimetyltrimetylen, 2-etyltrimetylen, 1-metyltetrametylen, 2-metyltetrametylen, 3-metyltetrametylen, 3,3-dimetyltrimetylen, 3,3-dimetyltetrametylen og lignende, foretrukket etylen, trimetylen og tetrametylen.

Siden den heterosykliske forbindelsen [I] har et asymmetrisk karbon i 3-posisjon i 1,2,3,4-tetrahydroisokinolinringen inkluderer den også forskjellige stereoisomerer. Den mest foretrukne konfigurasjonen er



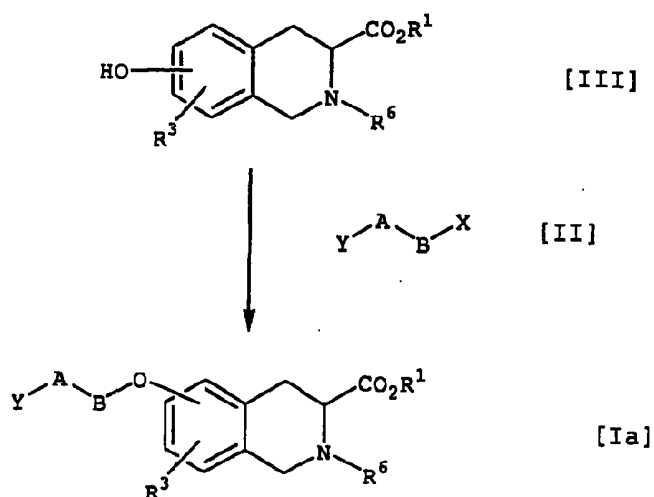
hvor R^1 , R^2 , R^3 , Y, A og B er som definert ovenfor.

Den heterosykliske forbindelsen [I] kan omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt hvis nødvendig.

Når den heterosykliske forbindelsen [I] har en basisk gruppe kan et syreaddisjonssalt dannes. Syren som anvendes for å danne syreaddisjonssaltet er ikke gjenstand for noen bestemt begrensning så lenge den kan danne et salt med en basisk del og den er en farmasøytisk akseptabel syre. Eksempler på syren inkluderer uorganiske syrer slike som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre og lignende, og organiske syrer slike som oksalsyre, fumarsyre, maleinsyre, sitronsyre, vinsyre, metansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende.

Når den heterosykliske forbindelsen [I] har en sur gruppe (f.eks. karboksylgruppe og lignende), kan et salt slik som alkalimetallsalt (f.eks. natriumsalt, kaliumsalt og lignende), et jordalkalimetallsalt (f.eks. kalsiumsalt, magnesiumsalt og lignende) eller et organisk basesalt (f.eks. trietylaminsalt, dicykloheksylaminsalt, pyridinsalt og lignende) og lignende dannes.

Den heterosykliske forbindelsen [I] og det farmasøytisk akseptable saltet derav kan fremstilles i følge en hvilken som helst av følgende fremstillingsfremgangsmåter.

Fremstillingsfremgangsmåte 1

hvor R^1 , R^3 , A, B og Y er som definert ovenfor, R^6 er hydrogenatom, alkyl som eventuelt har en substituent, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl som eventuelt har en substituent, arylalkyl som eventuelt har en substituent, alkenyl som eventuelt har en substituent, alkynyl som eventuelt har en substituent, heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent, $-COR^4$ (R^4 er som definert ovenfor) eller aminobeskyttende gruppe, og X er hydroksy, halogen atom (fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom), eller en utgående gruppe slike som alkansulfonyloksy (f.eks. metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, propansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og lignende), arylsulfonyloksy (f.eks. fenylsulfonyloksy, tolylsulfonyloksy og lignende) og lignende.

I fremstillingsfremgangsmåte 1 blir forbindelsen med formel [Ia] (også referert til som forbindelse [Ia]) syntetisert ved reaksjon mellom forbindelsen med formel [II] (også referert til som forbindelse [II]) og forbindelsen med formel [III] (også referert til som forbindelse [III]).

"Alkyl som eventuelt har en substituent", "cykloalkyl", "cykloalkylalkyl", "aryl som eventuelt har en substituent", "arylalkyl som eventuelt har en substituent", "alkenyl som eventuelt har en substituent", "alkynyl som eventuelt har en substituent" og "heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent" i R^6 er som definert for R^2 .

Eksempler på aminobeskyttende grupper i R^6 er formyl, monokloracetyl, dikloracetyl, trikloracetyl, trifluoracetyl, metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, bensyloksykarbonyl, p-nitrobensyloksykarbonyl, difenylmetyloksykarbonyl, metoksymetylkarbonyl, metoksy-

metylloksykarbonyl, trimetylsilyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, 2-metylsulfonyletyloksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl (heretter referert til som Boc), trityl og lignende.

- Fremstillingsfremgangsmåte 1-a: Når X er hydroksy innbefatter fremstillings-
- 5 fremgangsmåte 1 en dehydreringsreaksjon slik som Mitsunobu reaksjon (Reagents for Organic Synthesis, Fisher & Fisher, Vol. 6, 645) og lignende. Reaksjonen blir generelt utført i et løsemiddel med en asoforbindelse og fosfin. Som asoforbindelse anvendes for eksempel di(C₁-C₄ alkyl) asodikarboksylat (f.eks. dietyl asodikarboksylat og lignende), asodikarboksamid (f.eks. 1,1'-(asodikarbonyl)dipiperidin og lignende) og lignende.
- 10 Som fosfin anvendes for eksempel triarylfosfin (f.eks. trifenyolfosfin og lignende), tri(C₁-C₄ alkyl)fosfin (f.eks. tributylfosfin og lignende) og lignende.

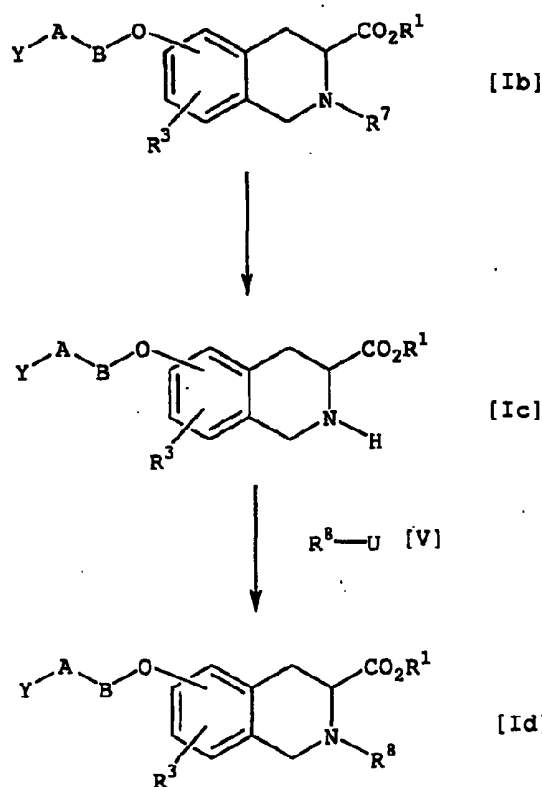
- Som løsemiddel anvendes i fremstillingsfremgangsmåte 1-a for eksempel dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, bensen, toluen,
- 15 xylen, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og lignende; og en blanding derav og lignende, men løsemiddelet er ikke begrenset så lenge det ikke på en uheldig måte påvirker reaksjonen.

- Mengden av forbindelsen [II] anvendt i fremstillingsfremgangsmåte 1-a er ikke
- 20 gjenstand for noen bestemt begrensning. Det anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [III]. Asoforbindelsen og fosfinene blir respektivt anvendt i en mengde på generelt 1-3 mol, foretrukket 1-1.5 mol, pr 1 mol forbindelse [III].

- 25 Mens reaksjonsbetingelsene slik som reaksjonstemperatur, reaksjonstid og lignende i fremstillingsfremgangsmåte 1-a varierer avhengig av reagenser, løsemiddel og lignende som anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen vanligvis i en temperatur på fra -30°C til 50°C i 30 minutter til ca. 12 timer.

- 30 Fremstillingsfremgangsmåte 1-b: Når X er halogenatom eller utgående gruppe slik som alkansulfonyloksy (f.eks. metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, propansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og lignende), alylsulfonyloksy (f.eks. fenylsulfonyloksy, tolylsulfonyloksy og lignende) og lignende, blir fremstillingsfremgangsmåte 1-b utført i et løsemiddel tilsvarende det som anvendes i fremstillingsfremgangsmåte 1-a og under
- 35 nærvær av en base.

- Basen som anvendes i fremstillingsfremgangsmåte 1-b er for eksempel, men ikke begrenset til, uorganisk base slik som alkalimetallkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat og lignende), alkalimetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid og lignende), metallhydridforbindelse (f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, kalsiumhydrid og lignende) og lignende; organisk base slik som alkalimetallalkoksid (f.eks. natriummetoksid, natriumetoksid, kaliumtert-butoksid og lignende), aminer (f.eks. trietylamin, diisopropyletylamin og lignende) og lignende.
- 10 Mengden av forbindelsen [II] anvendt ved fremstillingsfremgangsmåte 1-b er ikke gjenstand for noen bestemt begrensning. Det anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol av forbindelse [III]. Basen anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol av forbindelse [III].
- 15 Mens reaksjonsbetingelsene slike som reaksjonstemperatur og reaksjonstid og lignende i fremstillingsfremgangsmåte 1-b varierer avhengig av reagens, løsemiddel og lignende som anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på fra -30°C til 150°C i 30 minutter til ca. 12 timer.
- 20 I fremstillingsfremgangsmåte 1 er R¹ av forbindelse [III] foretrukket lavere alkyl. I dette tilfelle blir forbindelse [Ia] hvori R¹ er lavere alkyl oppnådd og denne forbindelsen kan føre til forbindelsen [Ia] hvori R¹ er hydrogenatom, ved hydrolyse i følge fremgangsmåte som i og for seg er kjent.
- 25 I fremstillingsfremgangsmåte 1, når R⁶ i forbindelse [III] er aminobeskyttende gruppe blir forbindelse [Ia] hvori R⁶ er aminobeskyttende gruppe oppnådd. Denne forbindelsen kan føre til forbindelse [Ia] hvori R⁶ er hydrogenatom ved avbeskyttelse i følge en i og for seg kjent fremgangsmåte.

Fremstillingsfremgangsmåte 2

hvor R^1 , R^3 , A, B og Y er som definert ovenfor, R^7 er aminobeskyttende gruppe, R^8 er alkyl som eventuelt har en substituent, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl som eventuelt har en substituent, arylalkyl som eventuelt har en substituent, alkenyl som eventuelt har en substituent, alkynyl som eventuelt har en substituent eller heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent, og U er halogenatom (fluoratom, kloratom, bromatom, jodatom), eller en utgående gruppe slik som alkansulfonyloksy (f.eks. metansulfonyloksy, etansulfonyloksy, propansulfonyloksy, trifluormetansulfonyloksy og lignende), arylsulfonyloksy (f.eks. fenylsulfonyloksy, tolylsulfonyloksy og lignende) og lignende.

I fremstillingsfremgangsmåte 2 blir den aminobeskyttende gruppen R^7 til en forbindelse med formel [Ib] (også referert til som forbindelse [Ib]) eliminert ved en i og for seg kjent fremgangsmåte for å gi en forbindelse med formel [Ic] (også referert til som forbindelse [Ic]), som deretter omsettes med en forbindelse med formel [V] (også referert til som forbindelse [V]), hvorved en forbindelse med formel [Id] (også referert til som forbindelse [Id]) fremstilles.

"Alkyl som eventuelt har en substituent", "cykloalkyl", "cykloalkylalkyl", "aryl som eventuelt har en substituent", "arylalkyl som eventuelt har en substituent", "alkenyl som eventuelt har en substituent", "alkynyl som eventuelt har en substituent" og "heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent" i R^8 er som definert for R^2 .

5

Den aminobeskyttende gruppen i R^7 er som definert for R^6 .

I fremstillingsfremgangsmåte 2 blir forbindelse [Ic] omsatt med forbindelse [V] i et løsemiddel som ikke inhiberer reaksjon slik som dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, bensen, toluen, xylene, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og lignende; og en blanding derav og lignende, under nærvær av en base for å gi forbindelse [Id].

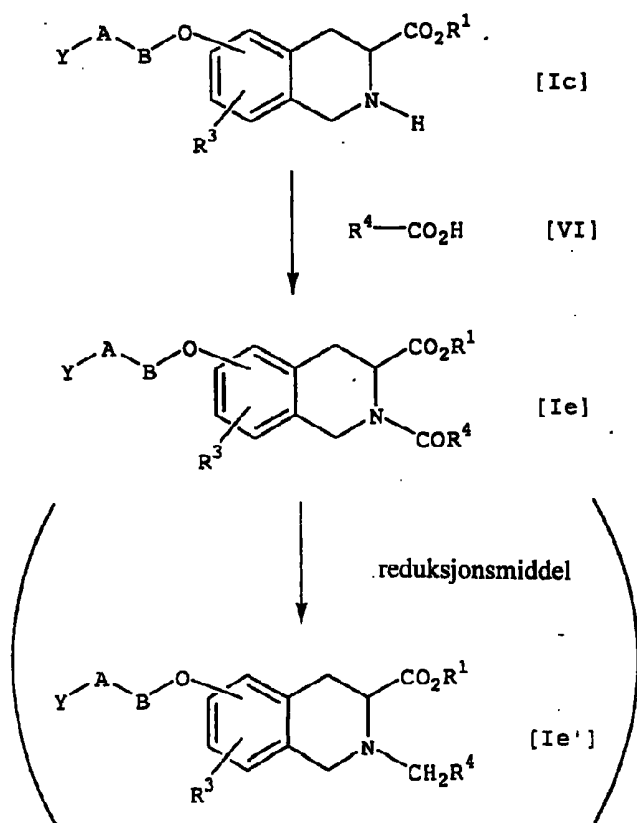
I fremstillingsfremgangsmåte 2 er basen som anvendes i reaksjonen mellom forbindelse [Ic] og forbindelse [V] for eksempel, men ikke begrenset til, uorganisk base slik som alkalimetallkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og lignende), alkalimetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid og lignende), metallhydridforbindelse (f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid og kalsiumhydrid og lignende) og lignende; og organisk base slik som alkalimetallalkoksid (f.eks. natriummetoksid, natriumetoksid, kaliumtert-butoksid og lignende, aminer (f.eks. trietylamin, diisopropyletylamin og lignende) og lignende.

Mengden forbindelse [V] anvendt i fremstillingsfremgangsmåte 2 er generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic]. Basen anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, per 1 mol forbindelse [Ic].

Mens reaksjonsbetingelsene slike som reaksjonstemperatur, reaksjonstid og lignende for reaksjonen mellom forbindelse [Ic] og forbindelse [V] i fremstillingsfremgangsmåte 2 varierer avhengig av reagenser, løsemidler og lignende som anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på -30°C til 150°C i 30 minutter til ca. 24 timer.

I fremstillingsfremgangsmåte 2, er R^1 til forbindelse [Ib] foretrukket lavere alkyl. I dette tilfelle blir forbindelse [Id] hvori R^1 er lavere alkyl oppnådd, denne forbindelsen kan føre til forbindelse [Id] hvori R^1 er hydrogenatom, ved hydrolyse i følge en i og for seg kjent fremgangsmåte.

35

Fremstillingsfremgangsmåte 3

hvor R^1 , R^3 , R^4 , A, B og Y er som definert ovenfor.

5

I fremstillingsfremgangsmåte 3 blir en forbindelse med formel [Ic] (også referert til som forbindelse [Ie]) syntetisert ved å reagere forbindelse [Ic] med forbindelse med formel [VI] (også referert til som forbindelse [VI]).

- 10 I fremstillingsfremgangsmåte 3 kan forbindelse [VI] anvendes ikke bare i form av en fri syre, men også i form av et salt (f.eks. natriumsalt, kaliumsalt, kalsiumsalt, trietylaminsalt, pyridinsalt og lignende) eller som et reaktivt derivat (f.eks. syrehalid slik som syreklorid, syrebromid og lignende; syreanhydrid; blandet syreanhydrid med substituert fosforsyre slik som dialkylfosfat og lignende, og alkylkarbonat slik som
- 15 monoetylkarbonat og lignende; reaktivt amid som er amid med imidasol og lignende; ester slik som cyanometylester og 4-nitrofenylester og lignende), og lignende.

I fremstillingsfremgangsmåte 3, når forbindelse [VI] anvendes i form av en fri syre eller et salt, blir denne reaksjonen foretrukket utført under nærvær av et kondensasjonsmiddel. Som kondensasjonsmiddel kan et dehydrerende middel slik som karbodiimidforbindelse (f.eks. N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-
 5 karbodiimid, N-cykloheksyl-N'-morfolinoetylkarbodiimid, N-cykloheksyl-N'-(4-dietylaminocykloheksyl)karbodiimid og lignende), asolidforbindelse (f.eks. N,N'-karbonyldiimidazol, N,N'-tionyldiimidazol og lignende) og lignende, og lignende anvendes. Kondensasjonsmiddelet anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic]. Det gjelder at når et kondensasjons-
 10 middel anvendes blir forbindelse [VI] et reaktivt derivat og fortsetter reaksjonen.

Fremstillingsfremgangsmåte 3 blir generelt utført i et løsemiddel inert i forhold til reaksjonsblandingen. Som løsemiddel anvendes for eksempel aceton, dioksan, acetonitril, kloroform, bensen, metylenklorid, etylenklorid, tetrahydrofuran, etylacetat,
 15 N,N-dimetylformamid, pyridin, vann og blandede løsemiddel derav. I fremstillingsfremgangsmåte 3 kan en base slik som trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, kaliumkarbonat og lignende anvendes. Når basen anvendes blir den anvendt i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic].

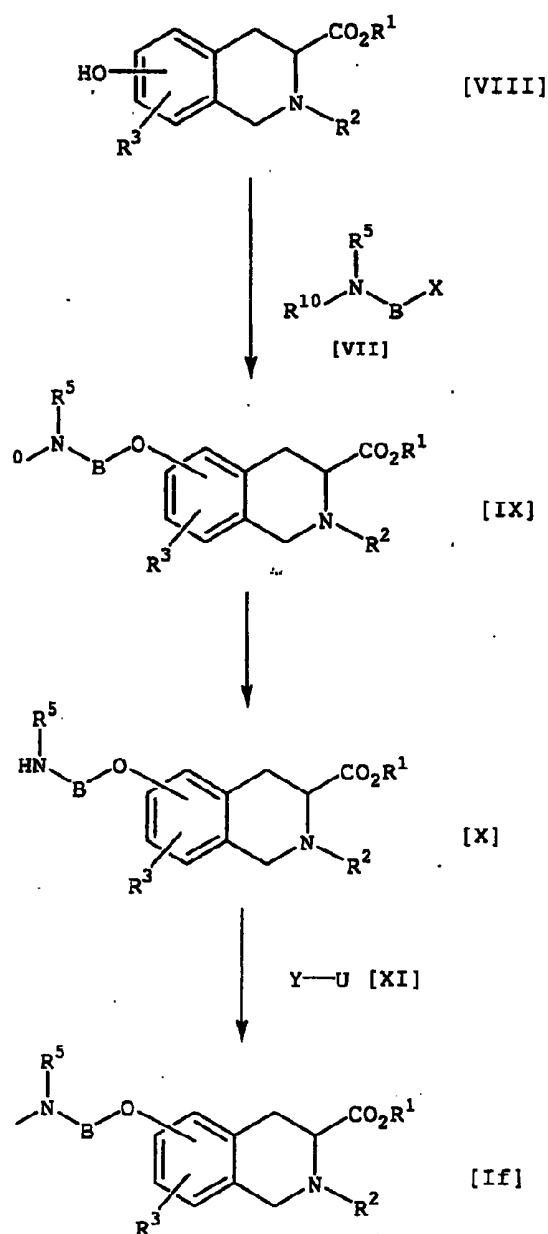
20 I fremstillingsfremgangsmåte 3 blir forbindelse [VI] anvendt i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic].

Mens reaksjonsbetingelsene slike som reaksjonstemperatur, reaksjonstid og lignende i reaksjonen mellom forbindelse [VI] og forbindelse [Ic] i fremstillingsfremgangsmåte 3
 25 varierer avhengig av reagenser, løsemidler og lignende som anvendes i reaksjonen, skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på fra -30°C til 150°C i 10 minutter til ca. 12 timer.

I fremstillingsfremgangsmåte 3 blir forbindelse [Ie'] oppnådd ved å omsette forbindelse
 30 [VI] og forbindelse [Ic], isolere og redusere den resulterende forbindelsen [Ic]. Denne reduksjonsreaksjonen utføres i et løsemiddel som ikke på en uheldig måte influerer reaksjonen (f.eks. vann, metanol, etanol, dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, bensen, toluen, xylene, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og en blanding derav og
 35 lignende) i nærvær av et reduksjonsmiddel.

Reduksjonsmiddelet som anvendes i denne reduksjonen er for eksempel metallhydrid-kompleks (f.eks. litium aluminiumhydrid, natriumcyanborhydrid (NaBH_3CN), natriumborhydrid og lignende), boran og lignende. Middelet er ikke gjenstand for noen bestemt begrensning så lenge det blir generelt anvendt for å redusere en karbonylgruppe
5 til en metylengruppe. Reduksjonsmiddelet anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ie].

Mens reaksjonsbetingelsene slike som reaksjonstemperatur og reaksjonstid og lignende i reduksjonsreaksjonen varierer avhengig av reagenser, løsemiddel og lignende som
10 anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på fra -30°C til 150°C i 30 minutter til ca. 12 timer.

Fremstillingsfremgangsmåte 4

hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , B, X, Y og U er som defineret ovenfor og R^{10} er en
 5 aminobeskyttende gruppe.

Den aminobeskyttende gruppen i R^{10} er som defineret for R^6 .

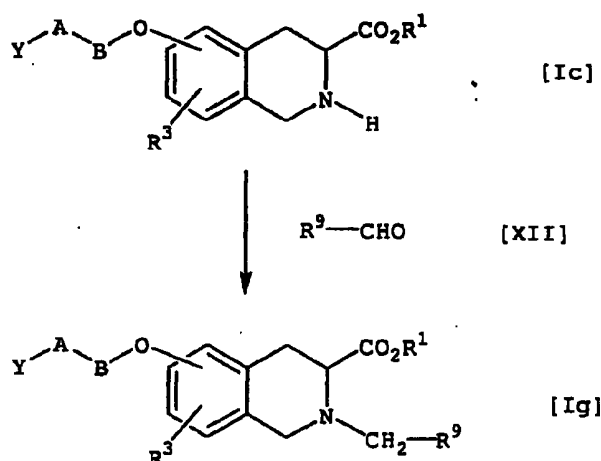
Fremstillingsfremgangsmåte 4 er ment for den heterosykliske forbindelsen [I] hvori A er $>\text{N-R}^5$. I denne fremgangsmåten blir forbindelse med formel [VII] (også referert til som forbindelse [VII]) omsatt med forbindelse formel [VIII] (også referert til som forbindelse [VIII]) på samme måte som i fremstillingsfremgangsmåte 1 for å gi en forbindelse med formel [IX] (også referert til som forbindelse [IX]) og den aminobeskyttende gruppen i R^{10} til forbindelse [IX] elimineres ved en i og for seg kjent fremgangsmåte for å gi en forbindelse med formel [X] (også referert til som forbindelse [X]), som deretter omsettes med forbindelse med formel [XI] (også referert til som forbindelse [XI]), hvorved forbindelsen med formel [If] (også referert til som forbindelse [If]) fremstilles.

Reaksjonen mellom forbindelse [X] og [XI] i fremstillingsfremgangsmåte 4 utføres i et løsemiddel som ikke på en uheldig måte influerer reaksjonen under nærvær av en base. Som løsemiddel blir for eksempel dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, bensen, toluen, xylen, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og lignende; og en blanding derav anvendt. Når forbindelse [XI] kan anvendes som et løsemiddel kan det anvendes som et løsemiddel.

Basen som anvendes i reaksjonen mellom forbindelse [X] og forbindelse [XI] i fremstillingsfremgangsmåte 4 er for eksempel, men ikke begrenset til, uorganisk base slik som alkalimetallkarbonat (f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat og lignende), alkalimetallhydroksid (f.eks. natriumhydroksid, kaliumhydroksid og lignende), metallhydridforbindelse (f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, kalsiumhydrid og lignende) og lignende; og organisk base slik som alkalimetallalkoksid (f.eks. natriummetoksid, natriumetoksid, kaliumtert-butoksid og lignende) og aminer (f.eks. trietylamin, diisopropyletylamin og lignende) og lignende. Basen anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [X].

I fremstillingsfremgangsmåte 4 blir forbindelse [XI] anvendt i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [X].

Mens reaksjonsbetingelsene slike som reaksjonstemperatur og reaksjonstid og lignende i reaksjonen mellom forbindelse [X] og forbindelse [XI] i fremstillingsfremgangsmåte 4 varierer avhengig av reagenser, løsemidler og lignende som anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på fra -30°C til 150°C i 30 minutter til ca. 12 timer.

Fremstillingsfremgangsmåte 5

hvor R^1 , R^3 , A, B og Y er som definert ovenfor, R^9 er en gruppe som utgjør en gruppe med formel: $-\text{CH}_2 - \text{R}^9$ alkyl som eventuelt har en substituent, cykloalkylalkyl, arylalkyl som eventuelt har en substituent, alkenyl som eventuelt har en substituent, alkynyl som eventuelt har en substituent eller heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent.

I fremstillingsfremgangsmåte 5 blir forbindelse [Ic] omsatt med en forbindelse av formel [XII] (også referert til som forbindelse [XII]), hvorved en forbindelse med formel [Ig] (også referert til som forbindelse [Ig]) fremstilles.

I en gruppe med formel: $-\text{CH}_2 - \text{R}^9$, er "alkylen som eventuelt har en substituent", "cykloalkylalkyl", "arylalkyl som eventuelt har en substituent", "alkenyl som eventuelt har en substituent", "alkynyl som eventuelt har en substituent" og "heterosyklisk alkyl som eventuelt har en substituent" som definert for R^2 .

I fremstillingsfremgangsmåte 5 blir forbindelse [Ic] og forbindelse [XII] kondensert i et løsemiddel som ikke inhiberer reaksjonen (f.eks. vann, metanol, etanol, dioksan, acetonitril, tetrahydrofuran, kloroform, metylenklorid, etylenklorid, bensen, toluen, xylene, etylacetat, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid, en blanding derav og lignende) under nærvær av et reduksjonsmiddel.

Reduksjonsmiddelet som anvendes i fremstillingsfremgangsmåte 5 er ikke gjenstand for noen bestemt begrensning, og er eksemplifisert ved metallhydridkompleks (f.eks.

litsiumaluminiumhydrid, natriumcyanoborhydrid (NaBH_3CN), natriumborhydrid og lignende), boraner og lignende.

I fremstillingsfremgangsmåte 5 blir forbindelse [XII] anvendt i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic]. Reduksjonsmiddelet anvendes i en mengde på generelt 1-5 mol, foretrukket 1-3 mol, pr. 1 mol forbindelse [Ic].

Mens reaksjonsbetingelsene slik som reaksjonstemperatur og reaksjonstid og lignende i fremstillingsfremgangsmåte 5 varierer med reagensen, løsemiddel og lignende som anvendes i reaksjonen skjer reaksjonen generelt ved en temperatur på fra -30°C til 150°C i 30 minutter til ca. 12 timer.

Den heterosykliske forbindelsen [I] oppnådd i de ovenfor nevnte fremstillingsfremgangsmåter 1-5 kan isoleres ved en vanlig fremgangsmåte, og, hvor nødvendig, renses med en vanlig fremgangsmåte slik som rekrySTALLISASJON, preparativt tynnskivekromatografi, kolonnekromatografi og lignende. Forbindelsen kan også renses til et salt hvis nødvendig.

Den heterosykliske forbindelsen [I] kan omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt derav ved en kjent fremgangsmåte.

Den farmasøytiske sammensetningen som innbefatter den heterosykliske forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i følge oppfinnelsen kan inneholde et additiv og lignende. Som additiv er for eksempel eksipient (f.eks. stivelse, laktose, sukker, kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat og lignende), bindemiddel (f.eks. stivelse, gummi arabicum, karboksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose, krystallinsk cellulose og lignende), smøremiddel (f.eks. magnesiumstearat, talkum og lignende), desintegrator (f.eks. karboksymetylcellulosekalsium, talkum og lignende), og lignende.

De ovenfor nevnte komponentene blandes for å gi et preparat for oral administrasjon slik som kapsel, tablett, pulver, granul, tørr sirup og lignende, eller et preparat for parenteral administrasjon slik som injeksjon, stikkpille og lignende, i følge kjent fremgangsmåte.

Mens doseringen av den heterosykliske forbindelsen [I] eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan variere i henhold til administrasjonssubjektet, symptom og andre faktorer, når det blir oralt administrert til en voksen pasient med for eksempel diabetes,

diabetiske komplikasjoner eller hyperlipidemi, er den enkle dosen ca. 1–500 mg/kg kroppsvekt, som administreres 1 til 3 ganger daglig.

- Den heterosykliske forbindelsen [I] og et farmasøytisk akseptabelt salt i følge
- 5 oppfinnelsen viser en overlegen hypoglykemisk virkning, en blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistensforbedrende virkning og en PPAR-aktiverende virkning hos pattedyr (menneske, kveg, hest, hund, katt, rotte, mus, hamster og lignende), og er anvendelig som et hypoglykemisk middel, et hypolipidemisk middel, en insulinresistensforbedrer, et terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk middel for diabetisk
- 10 komplikasjon, en glukosetoleranseforbedrer, et antiaterosklerosemiddel, et antifedmedmiddel, et antiinflammasjonsmiddel, et middel for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet sykdom og et middel for profylakse eller behandling av syndrom X. For å være spesifikt er den heterosykliske forbindelsen [I] og et farmasøytisk akseptabelt salt i følge oppfinnelsen anvendelig for fremstilling av et preparat for
- 15 profylakse eller behandling av diabetes, diabetiske komplikasjoner, hyperlipidemi, aterosklerose, hyperglykemi, sykdommer forårsaket av insulinresistens svekket glukosetoleranse, sykdommer forårsaket av insulinresistens, fedme, inflammasjon, PPAR-formidlet sykdom og syndrom X.
- 20 Foreliggende oppfinnelse blir eksemplifisert i detalj med referanse til følgende eksempler. Foreliggende oppfinnelse er ikke begrenset til disse eksemplene på noen måte.

Eksempel 1

- 25 Natrium 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylat

- (1) Etyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.50 g) og 2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etyl metansulfonat (2.50 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (20 ml). Til dette ble det tilsatt kaliumkarbonat (2.0
- 30 g) og blandingen ble rørt ved 80°C i 5 timer. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjons-blanding og blandingen ble vasket med vann (100 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-
- 35 tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.62 g).
Etyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 2978, 2930, 1738, 1699, 1614, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.30 (2H, m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.51, 4.61 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

(2) Forbindelsen (5.2 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i maursyre (20 ml). Til

blandingen ble det tilsatt en 8.78N hydrogenkloridløsning (6.0 ml) i 2-propanol under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble nøytralisert med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og separert i to sjikt. Det oppnådde etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 .

Etylacetat ble fordampet under redusert trykk som ga etyl 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (3.6 g). Etyl 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3476, 1742, 1639, 1611, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.10 (4H, m), 3.50-3.80 (1H, m), 4.00-4.40 (6H, m), 6.50, 6.80 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

(3) Forbindelsen (1.11) oppnådd i (2) ovenfor ble løst i metanol (20 ml). Til blandingen ble det tilsatt 1N vandig natriumhydroksidløsning (3.0 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk.

Vann (5 ml) ble tilsatt til det oppnådde krystallinske residuet og krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.92 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3427, 1589, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.60-3.10 (6H, m), 3.86 (2H, br-s), 4.14 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.40-7.60 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Eksempel 2

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (1.40 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i N,N-dimetylformamid (20 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (160 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling, blandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter. Den oppnådde blandingen ble dråpevis tilsatt bensylbromid ((0.40 ml) og blandingen ble rørt

ytterligere ved samme temperatur i 1 time. Etylacetat (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og mettet saltvann (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-

karboksylat (1.38 g).
Etyl 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1728, 1639, 1614, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.21 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.05-3.20 (2H, m), 3.60-4.00 (5H, m), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.51, (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$) 7.30-7.50 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) Forbindelsen (8.20 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 80 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vandig litium-hydroksidløsning (42 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i to timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering. De oppnådde urene krystallene (9.0 g) ble rekrySTALLISERT fra metanol som ga tittelforbindelsen (6.33 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1638, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.33 (3H, s), 2.65-3.30 (4H, m), 3.50-4.00 (5H, m), 4.00-6.20 (1H, br), 4.13 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.59 (1H, br-s), 6.68 (1H, br-d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.32 (5H, s), 7.35-7.70 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

Eksempel 3

2-acetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (800 mg) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i metylenklorid (8.0 ml).

Til blandingen ble det tilsatt eddiksyreanhydrid (0.23 ml) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 10 minutter. Etylacetat (30 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble nøytralisert med mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og deretter ble de to sjiktene separert. Det oppnådde organiske sjiktet ble vasket med mettet saltvann (10 ml) og tørket over Na_2SO_4 .

Løsemiddelet ble fordampet ved redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset

med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-acetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (873 mg).
Etyl 2-acetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1651, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.12 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.13, 2.21 (3H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05-3.30 (2H, m), 4.04 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 5.45 (1H, dd, $J=4.0, 5.7\text{Hz}$), 6.55-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

(2) Forbindelsen (800 mg) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 5.0 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litiumhydroksidløsning (3.0 ml) og blandingen ble rørt i romtemperatur i 30 minutter. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (668 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1732, 1641, 1612, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.10, 2.17 (3H, s, s), 2.32 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.90 (2H, m), 5.35-5.60 (1H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 4

2-metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (1.0 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i metanol (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt formalia (0.4 ml) og natriumcyanoborhydrid (310 mg) og blandingen ble rørt i romtemperatur i 1 time. Metanolen ble fordampet under redusert trykk. Etylacetat (20 ml) ble tilsatt til det oppnådde residuet og blandingen ble vasket med vann (20 ml) og mettet saltvann (10 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl-2-metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.08 g).

Etyl-2-metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-

tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 2926, 2824, 1732, 1641, 1614.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.25 (3H, t, J=7.0Hz), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6.8Hz), 3.02 (2H, d, J=6.0Hz), 3.45 (1H, t, J=6.0Hz), 3.64 (1H, d, J=15.6Hz), 3.98 (1H, d, J=15.6Hz), 4.17 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.56 (1H, d, J=2.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

- 5 (3) Forbindelsen (1.08 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litsiumhydroksidløsning (7.5 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som

10 ga tittelforbindelsen (0.74 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1616, 1555, 1541, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.70-4.30 (4H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

15

Eksempel 5

2-heksanoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

- (1) Forbindelsen (1.0 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i metylenklorid (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt heksanoylklorid (0.41 ml) og trietylamin (0.51 ml) under iskjøling og blandingen ble rørt ved samme temperatur i 10 minutter. Etylacetat (70 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med 10% vanndig sitronsyreløsning (50 ml), mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning (50 ml) og deretter mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Løsemiddelet ble
- 25 fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-heksanoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.02 g).

Etyl 2-heksanoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

30 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1653, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.70-1.90 (12H, m), 2.20-2.60 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 3.10-3.20 (2H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 4.22 (2H, t, J=7.0Hz), 4.63 (2H, s), 5.45 (1H, dd, J=4.0, 5.4Hz), 6.60-6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (3H, m),

35 7.80-8.10 (2H, m).

- (2) Forbindelsen (1.02 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litsium-

hydroksidløsning (6.0 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.56 g).

5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1742, 1641, 1612, 1572.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.88 (3H, br-t, $J=6.0\text{Hz}$), 1.10-1.90 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.30-2.50 (2H, m), 2.70-3.30 (4H, m), 4.07 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (2H, s), 5.40-5.60 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

10

Eksempel 6

2-heksyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (1.20 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i 1N,N-dimetylformamid (12 ml). Til blandingen ble det tilsatt heksyljodid (0.65 ml) og kaliumkarbonat (0.82 g) og blandingen ble rørt ved 50°C i 15 timer. Vann (100ml) ble tilsatt til reaksjons-

blanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (50 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na_2SO_4 .

Etylacetatet ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensert med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-heksyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.05 g).

20 Etyl 2-heksyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1724, 1643, 1611.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.88 (3H, br-t, $J=5.0\text{Hz}$), 1.10-1.75 (11H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 3.68 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.83 (1H, s), 3.94 (1H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

30 (2) Forbindelsen (1.0 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vanndig litiumhydroksidløsning (5.1 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 11 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.80 g).

35 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.89 (3H, br-t, J=6.0Hz), 1.00-1.45 (6H, m), 1.50-1.90 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.70-3.30 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=6.2Hz), 3.15 (2H, d, J=6.4Hz), 3.75 (1H, t, J=6.4Hz), 4.00-4.40 (4H, m), 6.23 (1H, br-s), 6.60-6.85 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

5

Eksempel 7

2-isobutyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

- (1) Forbindelsen (1.40 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i N,N-dimetylformamid (14 ml). Til blandingen ble det tilsatt isobutyljodid (1.20 ml) og kaliumkarbonat (0.95 g) og blandingen ble rørt ved 50°C i 3 dager. Vann (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (50 ml). Det oppnådde etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetatet ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-isobutyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.15 g). Etyl 2-isobutyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm⁻¹; 1719, 1645, 1614, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

0.89 (6H, d, J=6.6Hz), 1.19 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.10-2.50 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 3.02 (2H, d, J=5.2Hz), 3.66 (1H, t, J=5.2Hz), 3.83 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 4.20 (2H, t, J=7.0Hz), 6.45-6.75 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

- (2) Forbindelsen (1.05 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vanndig litiushydroksidløsning (5.7 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.83 g).

IR ν (nujol) cm⁻¹; 3339, 1620, 1553, 1508.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

- 0.95 (3H, d, J=6.7Hz), 1.01 (3H, d, J=7.0Hz), 1.95-2.15 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.60-2.80 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=6.7Hz), 3.16 (2H, d, J=6.6Hz), 3.70 (1H, t, J=6.6Hz), 4.11 (2H, s), 4.18 (2H, t, J=6.6Hz), 4.84 (1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=8.1Hz), 7.25-7.50 (3H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

35

Eksempel 8**2-cykloheksylmetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre**

(1) Forbindelsen (1.40 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i N,N-dimetylformamid (14 ml). Til blandingen ble det tilsatt cykloheksylmetylbromid (1.44 ml) og kaliumkarbonat (0.95 g) og blandingen ble rørt ved 50°C i 2 dager. Vann (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (50 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-cykloheksylmetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.0 g).

Etyl 2-cykloheksylmetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.0 g):

IR ν (nujol) cm⁻¹; 1728, 1638, 1614, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

0.80-2.00 (11H, m), 1.19 (3H, t, J=7.0Hz), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.1Hz), 3.00 (2H, d, J=5.3Hz), 3.65 (1H, t, J=5.3Hz), 3.82 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.05 (2H, t, J=7.0Hz), 4.16 (2H, q, J=7.0Hz), 6.50-6.80 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) Forbindelsen (0.95 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 28 ml blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vanndig litiumhydroksidløsning (7.13 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 dager. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.76 g).

IR ν (nujol) cm⁻¹; 3319, 1624, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

0.70-2.10 (11H, m), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=6.4Hz), 3.16 (2H, d, J=7.2Hz), 3.70 (1H, t, J=7.2Hz), 4.00-4.30 (4H, m), 5.30 (1H, br-s), 6.60-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 9**7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(3-fenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre**

(1) Forbindelsen (1.40 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i N,N-dimetylformamid (14 ml). Til blandingen ble det tilsatt 3-fenylpropylbromid (0.78 ml) og kaliumkarbonat

(0.95 g) og blandingen ble rørt ved 50°C i 22 timer. Vann (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (50 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med

5 silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(3-fenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.05 g). Etyl 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(3-fenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1720, 1647, 1612, 1504.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.17 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60-2.05 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.50-2.80 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.04 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 3.67 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 3.84 (1H, s), 3.94 (1H, s), 4.04 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.50-6.80 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.20 (5H, s), 7.10-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

15 (2) Forbindelsen (1.0 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vanndig litsiumhydroksidløsning (4.77 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 10 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering

20 som ga tittelforbindelsen (0.66 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3346, 1616, 1556, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.70-2.20 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.40-2.70 (4H, m), 2.70-3.30 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.65 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.90-4.30 (4H, m), 5.12

25 (1H, br-s), 6.55-6.80 (2H, m), 6.90-7.25 (6H, m), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 10

2-bensoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

30 (1) Forbindelsen (1.4 g) oppnådd i eksempel 1 (2) ble løst i metylenklorid (14 ml). Til blandingen ble det tilsatt bensoylklorid (0.48 ml) og trietylamin (0.72 ml) under iskjøling og blandingen ble rørt ved samme temperatur i 15 minutter. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket suksessivt med

35 10% vanndig sitronsyreløsning (50 ml), mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning (50 ml) og deretter mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 .

Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset

med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.16 g).
Etyl 2-bensoyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1734, 1638, 1612, 1591.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.75-1.15 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05-3.25 (2H, m), 3.85-4.40 (4H, m), 4.20-4.80 (2H, m), 5.00-5.60 (1H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.72 (1H, br-d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, br-d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

10 (2) Forbindelsen (1.0 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litiumhydroksidløsning (6.0 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1.5 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Til blandingen ble det tilsatt vann (20 ml) og blandingen ble vasket med etylacetat (10ml). Det oppnådde
15 vanndige sjiktet ble surgjort med 6N saltsyre og blandingen ble ekstrahert to ganger med dietyleter (20 ml). Dietyletersjiktet ble vasket med mettet saltvann (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Dietyleter ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rekrystallisert fra metanol som ga tittelforbindelsen (0.75 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1730, 1636, 1551.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.32 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.00-3.35 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.40-4.90 (2H, m), 4.90-5.30 (1H, br), 5.00-5.65 (1H, m), 6.40 (1H, br-s), 6.50-6.80 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.60 (8H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

25 Eksempel 11

Natrium 2-bensyl-7-[2-(N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

(1) Etyl 2-bensyl-7-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.38 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid
30 (210 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Til blandingen ble det tilsatt 2-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metyl-amino)etylmetansulfonat (1.30 g) og blandingen ble rørt ytterligere ved samme temperatur i 1 time. Etylacetat (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og mettet saltvann
35 (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-N-tert-butoksykarbonyl-N-metyl-amino)etoksy]-1,2,3,4-

tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.44 g).

Etyl 2-bensyl-7-[2-(N-tert-butoxykarbonyl-N-metyl-amino))etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 2978, 2932, 1732, 1695, 1614.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 2.95 (3H, s), 3.08 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.60-4.30 (7H, m), 6.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m).

(2) Forbindelsen (1.44 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i maursyre (7.0 ml). Til
10 blandingen ble det tilsatt 8.78N hydrogenkloridløsning (2.0 ml) i 2-propanol og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 15 minutter. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble nøytralisert med mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning og deretter ble de to sjiktene separert. Det oppnådde etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (50 ml) og tørket over
15 Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk som ga etyl 2-bensyl-7-(2-metylaminioetoksy)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.08 g). Etyl 2-bensyl-7-(2-metylaminioetoksy)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 3332, 1732, 1612, 1504.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.41 (1H, br-s), 2.49 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.60-4.25 (7H, m), 6.52 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m).

(3) Forbindelsen (1.05 g) oppnådd i (2) ovenfor ble løst i 2-klorpyridin (2.0 ml) og
25 blandingen ble rørt ved 140°C i 16 timer. Reaksjonsblanding ble rensert med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-(N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (0.5 g). Etyl 2-bensyl-7-[2-(N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

30 IR ν (ren) cm^{-1} ; 2932, 2905, 1732, 1597, 1560, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.06 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.60-4.30 (11H, m), 6.40-6.80 (4H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (6H, m), 8.00-8.20 (1H, m).

(4) Forbindelsen (488 mg) oppnådd i (3) ovenfor ble løst i 5.0 ml av en blandet løsning
35 av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig natriumhydroksidløsning (2.2 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 6 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Vann (10 ml) og deretter

saltvann ble tilsatt for supermetning, blandingen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat (30 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (10 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til det oppnådde residuet. Fast stoff ble samlet opp ved filtrering som ga

tittelforbindelsen (356 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1597, 1497.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm);

2.95-3.20 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.40-4.20 (9H, m), 6.40-6.70 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (3H, m), 7.90-8.15 (1H, m).

Eksempel 12

Natrium 2-bensyl-7-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

(1) Etyl 2-bensyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.0 g) ble løst i N,N -dimetylformamid (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (200 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter som ga løsning (A). Separat ble 5-etyl-2-pyridinetanol (1.5 g) og trietylamin (1.68 ml) løst i metylenklorid (40 ml). Til blandingen ble det tilsatt trifluorometansulfonsyreanhydrid (2.0 ml) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Reaksjonsblanding ble vasket med vann (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Metylenklorid ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde 5-etyl-2-pyridinetyltrifluormetansulfonatet (2.8 g) ble tilsatt til den ovenfor nevnte løsning (A) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (0.58 g).

Etyl 2-bensyl-7-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (6H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.61 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.07 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 3.18 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.72 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.81 (1H, s), 3.90 (4H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.69 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.10-7.50 (7H, m), 8.00-8.20 (1H, m).

(2) Forbindelsen (0.94g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 40 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vanndig natriumhydroksidløsning (6.0 ml) og blandingen ble rørt ved 40°C i 2 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Vann (10 ml) og deretter natriumklorid ble tilsatt for supermetning, blandingen ble ekstrahert 3 ganger med etylacetat (30 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (10 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Diisopropyleter ble tilsatt til det oppnådde residuet. Fast stoff ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.58 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1576, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm);

1.22 (6H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.63(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90-3.20 (4H, m), 3.72 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.95-4.35 (5H, m), 4.27 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 6.40-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.65 (7H,m), 8.20-8.35 (1H, m).

Eksempel 13

2-bensyl-7-[2-(indolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Etyl 2-bensyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.0 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (154 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved samme temperatur i 30 minutter. Til blandingen ble det tilsatt 1-(2-brometyl)indolin (1.09 g) og blandingen ble rørt ytterligere ved romtemperatur i 2 timer. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (100 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-(indolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.18 g).

Etyl 2-bensyl-7-[2-(indolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 2926, 2843, 1732, 1609, 1493.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.22 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.95(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.20-3.60 (3H, m), 3.60-4.30 (10H, m), 6.40-6.80 (4H, m), 6.80-7.20 (3H, m), 7.20-7.50 (5H,m).

(2) Forbindelsen (1.17g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 24 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litiumhydroksidløsning (7.69 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i 1 time. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble

surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.93 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1609, 1491.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

- 5 2.95 (2H, br-t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.16 (2H, br-d, $J=6.1\text{Hz}$), 3.25-3.60 (3H, m), 3.60-4.40 (8H, m), 4.07 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.60-6.30 (1H, br), 6.30-6.85 (4H, m), 6.85-7.20 (3H, m), 7.32 (5H, s).

Eksempel 14

- 10 Etyl 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

- Etyl 2-bensyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (10.0 g) og 2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etylmetsulfonat (18.01 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (200 ml). Til blandingen ble det tilsatt kaliumkarbonat (13.3 g)
 15 og blandingen ble rørt ved 80°C i 10 timer. Vann (1 l) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat (200ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (500 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (7.06g).
 20 IR og NMR spekter korresponderte til det som ble oppnådd i eksempel 2 (1).

Eksempel 15

Metyl -7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

- 25 (1) Metyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (15.16 g) og 2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etylmetsulfonat (20.0 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (300 ml). Til blandingen ble det tilsatt kaliumkarbonat (19.7 g) og blandingen ble rørt ved 80°C i 3.5 timer. Vann (1 l) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat
 30 (300 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (500 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga metyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (14.0 g).
 35 Metyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.46, 1.50 (9H, s, s), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, t, J=6.8Hz), 2.90-3.30 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.8Hz), 4.50, 4.60 (2H, s, s), 4.70-4.90, 5.00-5.20 (1H, m, m), 6.60-6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.90-8.15 (2H, m).

(2) Forbindelsen (14.0 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i maursyre (42 ml). Til blandingen ble det tilsatt 8.78N hydrogenkloridløsning (10.7 ml) i 2-propanol under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter. Etylacetat (300 ml) og vann (500 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble nøytralisert med natriumhydrogenkarbonat og de to sjiktene ble separert. Det oppnådde etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann (500 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (9.4 g).

IR ν (nujol) cm⁻¹; 3560, 1744, 1643, 1612, 1578, 1553, 1504.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

1.92 (1H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.20 (4H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.21 (2H, t, J=6.6Hz), 6.57 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.00 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.85-8.15 (2H, m).

Eksempel 16

2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (800 mg) i eksempel 15 ble løst i N,N-dimetylformamid (8 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (96 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Til den oppnådde blandingen ble det tilsatt 4-metoksybensylklorid (0.41 ml) og blandingen ble rørt ytterligere ved 50°C i 3 timer. Etylacetat (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og mettet saltvann (30 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga metyl 2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (0.82 g).

Metyl 2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm⁻¹; 1736, 1638, 1614, 1553, 1514.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.6Hz), 3.05 (2H, d, J=5.5Hz), 3.66 (3H, s), 3.70-4.00 (8H, m), 4.17 (2H, t, J=6.6Hz), 6.50 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.6Hz),

6.85 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

(2) Forbindelsen (450 mg) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 10 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 2N vandig litsiumhydroksidløsning (2.5 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (350 mg).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3288, 1612, 1555, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, J=6.4Hz), 3.18 (2H, d, J=6.8Hz), 3.70-4.10 (5H, m), 3.77 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 4.50 (1H, br-s), 6.60 (1H, d, J=2.0Hz), 6.65-6.95 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.60 (5H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 17

Etyl-2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

På samme måte som i eksempel 16 (1) ble tittelforbindelsen oppnådd.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.21 (3H, t, J=7.0Hz), 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=7.0Hz), 3.04 (2H, d, J=5.5Hz), 3.60-3.95 (8H, m), 4.12 (2H, q, J=7.0Hz), 4.15 (2H, t, J=7.0Hz), 6.51 (1H, d, J=2.0Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 6.75-7.00 (3H, m), 7.15-7.50 (5H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

Eksempel 18

2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Forbindelsen (800 mg) i eksempel 15 ble løst i N,N-dimetylformamid (8.0 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (96 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Til den oppnådde blandingen ble det dråpevis tilsatt α -klor-p-xylen (0.40 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i 3 timer og ytterligere rørt ved romtemperatur i 15 timer. Etylacetat (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (50 ml) og mettet saltvann (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med silikagel kolonnekromatografi som ga metyl 2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (0.90 g).

Metyl 2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1614, 1595, 1551.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

5 2.34 (6H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.06 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.50-4.00 (5H, m), 3.65 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) Forbindelsen (608 mg) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 17 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til løsningen ble det tilsatt 1N vanddig litsiumhydroksidløsning (6.1 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (400 mg).

15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1555, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.17 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-4.05 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.73 (1H, br-s), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 6.95-7.60 (8H, m), 7.85-8.10 (2H, m).

20

Eksempel 19

Etyl 2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

På samme måte som i eksempel 18 (1) ble tittelforbindelsen oppnådd.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.21 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.34 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.05 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.71 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.80 (1H, s), 3.92 (1H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.00-7.60 (7H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

30

Eksempel 20

2-bensyl-7-[2-(6-karboksyindolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksyre

(1) Etyl 2-bensyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.0 g) ble løst i N,N-dimetylformamid (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumhydrid (154 mg, 60% suspensjon i olje) under iskjøling og blandingen ble rørt ved samme temperatur i 30 minutter. Til den oppnådde blandingen ble det tilsatt 1-(2-brometyl)-

- 6-metoksykarbonylindolin (1.36 g) og blandingen ble rørt ytterligere ved romtemperatur i 4 timer. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (100 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble
- 5 rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga etyl 2-bensyl-7-[2-(6-metoksykarbonylindolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.18 g).
- Etyl 2-bensyl-7-[2-(6-metoksykarbonylindolin-1-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:
- 10 IR ν (ren) cm^{-1} ; 2949, 2841, 1717, 1611, 1587, 1497.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);
 1.23 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.35-4.35 (13H, m), 3.87 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$), 6.90-7.20 (3H, m), 7.20-7.55 (6H, m).
- 15 (2) Forbindelsen (1.31 g) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i 33 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig litsiumhydroksidløsning (15.3 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i 2 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som
- 20 ga tittelforbindelsen (1.0 g).
 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1693, 1612, 1497.
 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm);
 2.96 (2H, br-t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.15-3.75 (3H, m), 3.80-4.50 (10H, m), 6.65-7.70 (11H, m).

25

Eksempel 21

2-(4-fluorbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

- (1) Forbindelsen (1.00 g) oppnådd i eksempel 15 ble løst i N,N-dimetylformamid (20
- 30 ml). Til blandingen ble det tilsatt 4-fluorbensylklorid (0.46 ml), kaliumkarbonat (0.53 g) og kaliumjodid (0.21 g) og blandingen ble rørt ved 50°C i 1.5 timer. Etylacetat (50 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med vann (100 ml) og mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel
- 35 kolonnekromatografi som ga metyl 2-(4-fluorbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (0.92 g).
 Metyl 2-(4-fluorbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-

tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1639, 1616, 1551, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.07 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.55-4.00 (5H, m), 3.65
 5 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$),
 6.80-7.15 (3H, m), 7.15-7.50 (5H, m), 7.80-8.15 (2H, m).

(2) Forbindelsen (900 mg) av (1) ovenfor ble løst i 18 ml av en blandet løsning av
 tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vanndig
 litiushydroksidløsning (8.9 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3
 10 timer. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk og det oppnådde residuet
 ble surgjort med sitronsyre. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering
 som ga tittelforbindelsen (0.68 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3398, 1614, 1555, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

15 2.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.45-4.00 (5H, m), 4.19
 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 6.90-7.55
 (8H, m), 7.90-8.10 (2H, m).

Eksempel 22

20 2-(2,2-dimetylpropionyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-
tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

Metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-
 karboksylat (0.60 g) ble løst i metylenklorid (6 ml). Til blandingen ble det tilsatt
 pivaloylchlorid (0.22 ml) og trietylamin (0.32 ml) under iskjøling og blandingen ble
 25 rørt ved samme temperatur i 15 minutter. Etylacetat (100 ml) ble tilsatt til
 reaksjonsblandingen og blandingen ble vasket suksessivt med 10% vanndig
 sitronsyreløsning (50 ml), mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning (50 ml)
 og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Løsemiddelet ble fordampet
 under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble løst i 18 ml av en blandet løsning
 30 av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til denne blandingen ble det tilsatt 1N vanndig
 litiushydroksidløsning (4.6 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i 30 minutter.
 Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Til blandingen ble det tilsatt vann
 (20 ml) og blandingen ble surgjort med sitronsyre. Den oppnådde blandingen ble
 ekstrahert med etylacetat (50 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med mettet saltvann
 35 (30 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk som
 ga tittelforbindelsen (0.65 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1734, 1630, 1612, 1553.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm);

1.24 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-4.00 (1H, br), 2.92 (2H, t, J=6.4Hz), 2.95-3.15 (2H, m), 4.18 (2H, t, J=6.4Hz), 4.41, 4.91 (2H, ABq, J=18.1Hz), 4.90-5.15 (1H, m), 6.77 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 6.89 (1H, d, J=2.0, Hz), 7.09 (1H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.65 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 23

2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

Tittelforbindelsen (1.66 g) i eksempel 22 ble løst i pyridin (16.6 ml). Til blandingen ble det tilsatt natriumborhydrid (1.36 g) og blandingen ble rørt ved 100°C i 4 timer. Blandingen ble surgjort med 10% vanndig sitronsyreløsning og ekstrahert med etylacetat (100 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket suksessivt ved tilsetning av 10% vanndig sitronsyreløsning (100 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (0.84 g).

IR ν(nujol) cm⁻¹; 3391, 3279, 1668, 1645, 1616, 1597, 1497.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

0.96 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.46, 2.73 (2H, ABq, J=13.9Hz), 2.93 (2H, t, J=6.7Hz), 3.03-3.23 (2H, m), 3.57-3.78 (1H, m), 3.91, 4.18 (1H, ABq, J=15.4Hz), 4.17 (2H, t, J=6.7Hz), 5.60-6.05 (1H, br), 6.60 (1H, d, J=2.0Hz), 6.73 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 24

2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

(1) Metyl 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

Metyl 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.5 g) og 2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etylmetansulfonat (2.59 g) ble løst i toluen (45 ml). Til blandingen ble det tilsatt kaliumkarbonat (2.24 g) og tetraetylamoniumfluorid (0.60 g) og blandingen ble rørt ved 80°C i 3 timer. Reaksjonsblanding ble vasket suksessivt med vann (50 ml) og mettet saltvann (50 ml) og tørket over Na₂SO₄. Toluene ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble rensset med silikagel kolonnekromatografi som ga metyl 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (2.77 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

0.88 (9H, s), 2.35, 2.58 (2H, ABq, J=14.5Hz), 2.36 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=6.8Hz),
2.95-3.20 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.60-3.80 (1H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 4.19 (2H, t,
J=6.8Hz), 6.54 (1H, d, J=2.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 6.98 (1H, d,
J=8.4Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

- (2) Forbindelsen (5.0 g) av (1) ovenfor ble løst i 130 ml av en blandet løsning av tetrahydrofuran-metanol (3:1). Til blandingen ble det tilsatt 1N vandig litiushydroksidløsning (54 ml) og blandingen ble rørt ved 50°C i 3.5 timer og surgjort med 6N saltsyre. Løsemiddelet ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble ekstrahert med etylacetat (200 ml). Etylacetat ble vasket med mettet saltvann (100ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble løst i etanol (25 ml). Til blandingen ble det tilsatt vann (150 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur for å muliggjøre krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (4.52 g).

IR og ¹H-NMR spekter korresponderte til det som ble oppnådd i eksempel 23.

Eksempel 25

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre hydroklorid

Tittelforbindelsen (675 mg) i eksempel 2 ble løst i 75% etanol (10.1 ml) under oppvarming. Til blandingen ble det tilsatt 6N saltsyre (2.23 ml) og blandingen ble stående ved romtemperatur i 2 timer for å muliggjøre krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (625 mg).

IR ν (nujol) cm⁻¹; 3398, 1734, 1680, 1620, 1587, 1574, 1551.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm);

2.36 (3H, s), 2.92 (2H, t, J=6.0Hz), 3.00-3.70 (2H, m), 4.19 (2H, t, J=6.0Hz), 4.25-4.75 (5H, m), 4.80-6.70 (2H, br), 6.70-7.050 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.77 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 26

Natrium 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

Tittelforbindelsen (1.0 g) av eksempel 2 ble suspendert i metanol (10 ml). Til blandingen ble det tilsatt 2.09N natriumhydroksidløsning (1.02 ml) i metanol. Etter oppløsning ble metanol fordampet under redusert trykk. Dietyleter ble tilsatt til det

opnådde residuet og de presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (1.03 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1638, 1589, 1503.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

5 2.33 (3H, s), 2.55-3.60 (6H, m), 3.60-4.30 (5H, m), 6.47 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.00-7.67 (8H, m), 7.67-8.05 (2H, m).

Eksempel 27

2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre hydroklorid

10 Tittelforbindelsen (2.1 g) i eksempel 23 ble løst i metanol (10.5 ml). 8.78N hydrogenkloridløsning (1.07 ml) i isopropanol og deretter etylacetat (50 ml) ble tilsatt til blandingen og blandingen ble rørt ved romtemperatur for krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen
15 (1.03 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3362, 3206, 1740, 1672, 1612, 1576, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.12 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.65-3.50 (6H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.40-4.80 (3H, m), 4.85-6.50 (2H, br), 6.90 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
20 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m).

Eksempel 28

2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyresulfat

25 Tittelforbindelsen (0.5 g) i eksempel 23 ble løst i metanol (1.25 ml). Svovelsyre (0.3 ml) og deretter vann (16.8 ml) ble tilsatt til blandingen og blandingen ble rørt ved romtemperatur for krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.25 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1715, 1650, 1615, 1550.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

0.93 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-3.30 (6H, m), 3.75-4.45 (5H, m), 4.60-6.50 (2H, br), 6.70 (1H, br-s), 6.74 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.25-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Eksempel 29**2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyretosylat**

5 Tittelforbindelsen (0.5 g) i eksempel 23 og p-toluensulfonsyre (0.28 g) ble løst i etanol (10 ml) under oppvarming. Etter krystallisering ved romtemperatur under røring ble de presipiterte krystallene samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.3 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3047, 1734, 1645, 1612, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

10 1.07 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.50 (6H, m), 4.21 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.40-4.80 (3H, m), 6.80-7.35 (5H, m), 7.35-7.65 (5H, m), 7.75-8.05 (2H, m), 8.40-12.00 (2H, br).

Eksempel 30**2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyrefumarat**

15 Tittelforbindelsen (1.0 g) i eksempel 23 og fumarsyre (0.23 g) ble løst i metanol (5 ml). Vann (5 ml) ble tilsatt til blandingen og blandingen ble rørt ved romtemperatur for krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.94 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3500, 3395, 1680, 1650, 1625, 1575, 1550.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

0.85 (9H, s), 2.00-6.30 (2H, br), 2.35 (3H, s), 2.32, 2.59 (2H, ABq, $J=14.9\text{Hz}$), 2.75-3.10 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45-4.30 (3H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 25 6.61 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Eksempel 31**Kalsium 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat**

30 Tittelforbindelsen (0.9 g) i eksempel 23 og ble løst i etanol (9 ml). 0.04N vandig kalsiumhydroksidopløsning (54 ml) ble tilsatt til blandingen og blandingen ble rørt ved romtemperatur for krystallisering. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering som ga tittelforbindelsen (0.79 g).

35 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3396, 1638, 1611, 1556, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm);

0.87 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.36, 2.58 (2H, ABq, $J=14.0\text{Hz}$), 2.80-3.10 (2H, m), 2.90

(2H, t, J=6.5Hz), 3.30-3.80 (3H, m), 4.15 (2H, t, J=6.5Hz), 6.50 (1H, d, J=2.4Hz), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 6.90 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30-7.60 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m).

- 5 Følgende forbindelser ble syntetisert på samme måte som i eksempel 1-24.

Eksempel 32

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-tert-butyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

10 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3458, 1682, 1618, 1587, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

1.32 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=6.6Hz), 3.18 (2H, d, J=5.9Hz), 3.65-4.40 (7H, m), 5.60 (1H, br-s), 6.56 (1H, br-s), 6.73 (1H, br-d), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.20-7.55 (5H, m).

15

Eksempel 33

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-(tiofen-2-yl)oksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

20 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3423, 1616, 1578, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

2.31 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 3.39 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=6.2Hz), 6.59 (1H, br-s), 6.67 (1H, d, J=8.4Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.80 (3H, m), 7.32 (5H, s).

25 Eksempel 34

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-isopropyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3456, 1684, 1614, 1576, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

30 1.21 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.10 (5H, m), 3.50-4.20 (5H, m), 6.40-6.85 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.1Hz), 7.34 (5H, br-s).

Eksempel 35

2-butyl-7-[2-(5-metyl-2-fenylloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

35

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3382, 1722, 1614, 1554, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.88 (3H, t, J=6.6Hz), 1.10-1.95 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.75-3.40 (6H, m), 3.71 (2H, br-t), 3.95-4.25 (4H, m), 6.57-7.57 (6H, m), 7.80-8.10 (3H, m).

Eksempel 36

5 2-bensyl-7-{2-[5-metyl-2-(2-metylpropenyl)oksasol-4-yl]etoksy}-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3443, 3300, 1695, 1655, 1622, 1543, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.89 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6.1Hz), 2.90-3.20 (2H, m),
10 3.50-4.00 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=6.1Hz), 5.99 (1H, s), 6.58 (1H, s),
6.67 (1H, d, J=8.2Hz), 6.72 (1H, d, J=8.2Hz), 7.33 (5H, s).

Eksempel 37

15 2-bensyl-7-{2-[2-(3-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy}-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3442, 1688, 1614, 1578, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.23 (3H, s), 2.49 (2H, t, J=6.2Hz), 2.65-2.90 (4H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 3.75-
4.50 (8H, m), 4.90-5.20 (2H, m), 5.65-6.10 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=1.7Hz), 6.75
20 (1H, dd, J=1.7, 8.2Hz), 7.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35 (5H, s).

Eksempel 38

25 2-allyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3335, 1690, 1618, 1553, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.38 (2H, d, J=6.2Hz), 3.55-4.00 (3H, m), 4.16
(2H, t, J=6.6Hz), 4.40-5.50 (1H, br), 5.00-5.40 (2H, m), 5.60-6.10 (1H, m), 6.65
(1H, s), 6.69 (1H, d, J=8.1Hz), 7.01 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.65 (3H, m), 7.75-8.10
30 (2H, m).

Eksempel 39

35 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(2-propynyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3383, 3306, 3221, 1692, 1622, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.00-6.40 (1H, br), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.50-4.00

(5H, m), 4.17 (2H, t, J=6.4Hz), 6.66 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=8.6Hz), 7.01 (1H, d, J=8.6Hz), 7.30-7.70 (3H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

Eksempel 40

5 2-(2-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3447, 3342, 1684, 1620, 1556.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

1.67 (3H, d, J=4.9Hz), 2.35 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-
10 4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, J=6.4Hz), 4.35-5.20 (1H, br), 5.25-5.90 (2H, m), 6.55-
6.90 (2H, m), 7.01 (2H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

Eksempel 41

2-bensyl-7-[(indolin-3-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

15 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

1.60-2.30 (2H, m), 2.80-4.20 (10H, m), 3.91 (2H, s), 4.20-6.00 (1H, br), 6.25-7.10
(7H, m), 7.33 (5H, s).

20 Eksempel 42

2-(3-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3425, 1682, 1612, 1555.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

25 2.10-2.40 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.60-3.15 (6H, m), 3.50-4.00 (3H, m), 4.17 (2H, t, J=6.3Hz),
4.40-5.40 (1H, br), 4.85-5.25 (2H, m), 5.55-6.10 (1H, m), 6.50-6.85 (2H, m),
7.01 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.05 (2H, m).

Eksempel 43

30 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-pentanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1742, 1639, 1611, 1572, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

0.88 (3H, br-t), 1.05-1.75 (4H, m), 2.15-2.70 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H,
35 m), 4.18 (2H, br-t), 4.30-4.90 (2H, m), 4.90-5.25 (1H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.08
(1H, d, J=7.9Hz), 7.35-7.70 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

Eksempel 44**7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(4-pentenoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre**IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1742, 1641, 1611, 1570.5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.15-2.70 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t), 4.37-5.50 (5H, m), 5.60-6.15 (1H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.30-7.75 (3H, m), 7.75-8.15 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

10 **Eksempel 45****2-(3-metyl-2-butenoyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre**IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1641, 1611, 1555.15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.87 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.30 (4H, m), 4.18 (2H, br-t), 4.49 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=18.0\text{Hz}$), 4.95-5.22 (1H, m), 5.75-6.10 (1H, m), 6.50-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.20-7.60 (3H, m), 7.60-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

20 **Eksempel 46****2-(3,3-dimetylbutyryl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre**IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1738, 1639, 1611, 1583, 1555.25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.02 (9H, s), 2.36 (5H, s), 2.73-3.20 (4H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.83 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.12 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.60-6.95 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.35-7.65 (3H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 11.00-13.00 (1H, br).

Eksempel 4730 **2-bensyl-7-metoksy-6-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3RS)-karboksylsyre**IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1722, 1628, 1553, 1520.35 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.36 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.10-3.35 (2H, m), 3.80-4.10 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 5.80-6.20 (1H, br), 6.50, 6.72 (2H, s, s), 7.20-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 48

Natrium 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1609, 1575, 1554, 1502.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.32 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 3.20-3.90 (5H, m), 4.08 (2H, br-t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.15-6.40 (1H, m), 6.40-6.70 (1H, m), 7.75-8.20 (3H, m), 7.20-7.65 (4H, m), 7.75-8.10 (2H, m), 8.25-8.60 (1H, m).

10 **Eksempel 49**

2-bensyl-7-(3-metyl-3-fenylbutoksy)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1612, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.32 (6H, s), 2.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.80-3.10 (2H, m), 3.40-4.00 (5H, m), 3.88 (2H, s), 4.10-6.00 (1H, br), 6.36 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.55 (10H, m).

Eksempel 50

2-bensyl-7-(3,3-dimetyl-4-fenylbutoksy)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-

20 karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1611, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

0.87 (6H, s), 1.61 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.54 (2H, s), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m), 3.91 (2H, s), 4.20-6.00 (1H, br), 6.60 (1H, br-s), 6.67 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05-7.50 (10H, m).

Eksempel 51

2-bensyl-7-(2-isopropylbensoksasol-6-yl)metoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

30 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1632, 1585, 1572, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.37 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.85-3.45 (4H, m), 3.50-4.20 (6H, m), 5.12 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.85 (8H, m).

Eksempel 52

2-bensyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl)metoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1611, 1583, 1562, 1506.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.42 (9H, s), 2.85-3.10 (2H, br), 3.50-4.20 (6H, m), 5.13 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.77
(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m),
7.70 (1H, s).

10 **Eksempel 53**

2-bensyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-5-yl)metoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1717, 1645, 1612, 1553.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

15 1.43 (9H, s), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.15 (3H, m), 3.90 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.69
(1H, br-s), 6.75 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.10-7.50 (6H, m), 7.65
(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.71 (1H, br-s).

Eksempel 54

20 7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl)metoksy-2-(2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,4-
tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1740, 1612, 1560, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

25 1.10 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.79, 3.19 (2H, ABq, $J=13.6\text{Hz}$), 3.20-3.45 (3H, m),
4.25-4.55 (4H, br), 5.20 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.00 (1H, s), 7.20 (1H, d,
 $J=8.1\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, s).

Eksempel 55

30 2-bensyl-7-(2-isopropylbensoksasol-5-yl)metoksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1587, 1570, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

35 1.37 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.90-3.15 (2H, m), 3.25 (1H kvintett, $J=6.8\text{Hz}$), 3.50-4.30
(7H, m), 5.11 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$),
7.20-7.50 (6H, m), 7.55-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, s).

Eksempel 56

Natrium 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3420, 3177, 1639, 1558, 1504.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.34 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.10-3.60 (3H, m), 3.98 (2H, br-t, $J=5.7\text{Hz}$), 4.10-4.25 (2H, m), 6.51 (1H, br-s), 6.61 (1H, br-d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.94 (1H, br-d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25-7.65 (5H, m), 7.75-8.00 (2H, m), 8.46 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$).

10 **Eksempel 57**

Natrium 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-[(pyridin-2-yl)karbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3385, 1624, 1566, 1504.

15 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ (ppm);

2.31, 2.36 (3H, s, s), 2.75-3.05 (2H, m), 3.05-3.30 (2H, m), 4.00-4.30 (2H, m), 4.50-5.30 (3H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{Hz}$), 7.30-7.75 (5H, m), 7.75-8.10 (3H, m), 8.50-8.70 (1H, m).

Eksempel 58

20 Metyl 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

25 2.34, (3H, s, s), 2.92 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.07 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.64 (3H, s), 3.64-4.00 (5H, m), 4.17 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.60 (8H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 59

30 2-bensyl-7-[2-(2-cyklopropyl-5-metyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3470, 1684, 1618, 1583, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

35 0.70-1.10 (4H, m), 1.80-2.20 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.60-2.85 (2H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.50-4.20 (5H, m), 6.50-6.80 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (5H, s).

Eksempel 60

2-(3-metyl-2-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3447, 3335, 1670, 1668, 1622, 1556, 1506.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.61 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.39 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.50-4.01 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35-5.60 (1H, br), 5.25 (1H, br-t), 6.67 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

10

Eksempel 61

2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-tert-butyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1717, 1614, 1566, 1504.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.97 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.24 (3H, s), 2.44, 2.68 (2H, ABq, $J=13.9\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.00-3.22 (2H, m), 3.65 (3H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.83, 4.08 (2H, ABq, $J=15.1\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=1.7$, 8.4Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.50-8.20 (1H, br).

20

Eksempel 62

2-bensyl-7-[2-[2-(1-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3470, 1682, 1614, 1585, 1512.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.07 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.05-2.20 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.50-3.00 (3H m), 3.65-4.45 (7H, m), 5.92 (1H, br-s), 6.17 (1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 6.45-6.85 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.34 (5H, s).

Eksempel 63

2-bensyl-7-[2-[2-(2,2-dimetylpropyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1722, 1614, 1568, 1506.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.95 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.55 (2H, s), 2.60-3.00 (2H m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.80-4.40 (7H, m), 6.64 (1H, br-s), 6.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.32 (5H, s), 7.80 (1H, br-s).

Eksempel 64

Etyl 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylathydroklorid

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3400, 1744, 1676, 1614, 1589, 1574, 1553, 1508.

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.12 (9H, s), 1.23 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.60-3.60 (6H m), 4.00-4.40 (4H, m), 4.40-6.00 (4H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35-7.70 (8H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

10 **Eksempel 65**

7-(bensofuran-2-ylmetoksy)-2-bensyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1632, 1587, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.00-6.50 (1H, br), 2.85-3.15 (2H, m), 3.50-4.10 (3H m), 3.91 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.60-7.80 (8H, m), 7.33 (5H, s).

Eksempel 66

2-isobutyryl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

20 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1736, 1639, 1612, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

1.02 (6H, br-d), 2.35 (3H, s), 2.65-3.30 (5H, m), 4.00-5.30 (6H, m), 6.60-6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.70 (8H, m), 7.70-8.10 (2H, m).

25 **Eksempel 67**

7-[2-(bensofuran-2-yl)etoksy]-2-bensyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1585, 1501.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.80-3.10 (2H, m), 3.19 (2H, br-t), 3.45-4.10 (3H, m), 3.90 (2H, s), 4.25 (2H, br-t), 6.50-7.80 (9H, m), 7.33 (5H, s).

Eksempel 68

7-[2-(5-etylpyridin-2-yl)etoksy]-2-heksanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyrehydroklorid

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

0.87 (3H, br-t), 1.05-1.85 (9H, m), 2.15-2.55 (4H, m), 2.55-3.75 (4H m), 4.00-

4.90 (4H, m), 5.25-5.50 (1H, m), 6.40-7.10 (4H, m), 7.75 (1H, br-d), 8.15 (1H, br-d), 8.52 (1H, br-s).

Eksempel 69

5 2-karboksymetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1620, 1585, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.70-3.15 (4H, m), 3.41, 3.65 (2H, ABq, $J=17.5\text{Hz}$), 3.70-4.00 (3H, m), 4.16 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.00-11.00 (1H, br), 6.64 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20-7.70 (8H, m), 7.70-8.05 (2H, m).

Eksempel 70

15 2-[3-(metoksykarbonyl)propionyl]-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1652, 1554, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.33 (3H, s), 2.50-3.40 (7H, m), 3.65 (3H, s), 4.07 (2H, br-t), 4.45-5.50 (3H, m), 5.60-6.20 (1H, br), 6.59 (1H, br-s), 6.67 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20-7.60 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 71

25 2-[3-(etoksykarbonyl)propyl]-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3375, 1733, 1620, 1555, 1505.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.18 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.76-2.15 (2H, m), 2.15-2.50 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.70-3.35 (6H, m), 3.60-4.40 (7H, m), 5.27 (1H, br-s), 6.61 (1H, br-s), 6.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.55 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

Eksempel 72

30 2-bensyl-6-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3RS)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1634, 1614, 1499.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm);

2.35 (3H, s), 2.65-3.25 (4H, m), 3.40-4.00 (3H, m), 3.90 (2H, s), 4.17 (2H, br-t), 6.20-10.00 (1H, br), 6.50-7.00 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.30-7.70 (3H, m), 7.32 (5H, s), 7.75-8.15 (2H, m).

5 Eksempel 73

2-(3-acetylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1682, 1620, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

10 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.50-4.30 (5H, m), 3.97 (2H, s), 6.50-6.90 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30-8.00 (9H, m).

Eksempel 74

2-(2-acetylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-

15 tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1668, 1643, 1614, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.30-4.30 (5H, m), 6.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.75 (7H, m),
20 7.75-8.10 (2H, m).

Eksempel 75

2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre

25 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3462, 1608, 1614, 1556, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm);

2.41 (3H, s), 2.83-3.20 (2H, m), 3.44-4.20 (5H, m), 4.91 (2H, s), 6.73 (1H, br-s), 6.77 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (5H, s), 7.40-7.68 (3H, m), 7.75-8.10 (2H, m).

30

Referanseeksempel 1

Etyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

(1) 3,5-dijodo-L-tyrosindihydrat (25.0 g) ble suspendert i konsentrert saltsyre (250 ml).

Til blandingen ble det suksessivt tilsatt 1,2-dimetoksyetan (18 ml) og 37% formalin (20 ml) og blandingen ble varmet til 75°C i løpet av 30 minutter. Til
35 reaksjonsblandingen ble det ytterligere tilsatt konsentrert saltsyre (120 ml), 1,2-dimetoksyetan (9 ml) og 37% formalin (10 ml) og blandingen ble rørt ved 75°C i 18

timer. De presipiterte krystallene ble samlet opp ved filtrering og vasket med 1,2-dimetoksyetan (20 ml) som ga 7-hydroksy-6,8-dijodo-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyrehydroklorid (12.8 g).

7-hydroksy-6,8-dijodo-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyrehydroklorid:

5 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1751, 1599, 1578.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

3.00-3.30 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.30 (1H, dd, $J=5.9, 9.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, s).

(2) Forbindelsen (12.8 g) oppnådd i (1) ovenfor ble suspendert i etanol (500 ml). Til blandingen ble det tilsatt konsentrert saltsyre (10 ml) og blandingen ble refluxert i 10 15 timer. Etanol ble fordampet under redusert trykk. Etylacetat (300 ml) ble tilsatt til det oppnådde residuet og forbindelsen ble vasket med mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning (100 ml) og mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk som ga etyl 7-hydroksy-6,8-dijodo-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (11.11 g)

15 Etyl 7-hydroksy-6,8-dijodo-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80-3.00 (2H, m), 3.30-4.10 (5H, m), 4.23 (2H, q, $J=7.90\text{Hz}$), 7.46 (1H, s).

(3) 10% Pd-C (350 mg) ble suspendert i metanol (60 ml). Til dette ble det tilsatt 20 trietylamin (2.0 ml) og forbindelsen (2.8 g) oppnådd i (2) ovenfor, og forbindelsen ble katalytisk hydrogenert ved romtemperatur, $29.4 \times 10^4 \text{ Pa}$ (3.0 kgf/cm^2) i 3 timer. Pd-C ble filtrert fra og metanol ble fordampet under redusert trykk. Etylacetat (10 ml) ble tilsatt til det oppnådde residuet. Blandingene ble vasket med mettet saltvann (100 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under 25 redusert trykk som ga etyl 7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat (1.14 g).

Etyl 7-hydroksy-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat:

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 1732, 1607, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

30 1.28 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.80-3.10 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.05-4.20 (4H, m), 6.43 (1H, s), 6.50-6.80 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

(4) Forbindelsen (1.13 g) oppnådd i (3) ovenfor ble løst i tetrahydrofuran (20 ml). Til blandingen ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (1.50 g) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Etylacetat (30 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og 35 blandingen ble vasket med mettet saltvann (20 ml) og tørket over Na_2SO_4 .

Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (1.51 g).

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3260, 1756, 1671, 1615, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.29 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$),
4.41 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.60-5.25 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 5.00-6.00 (1H,
5 br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

Referanseeksempel 2

Metyl 2-tert-butoksykarbonyl-7-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

På samme måte som i referanseeksempel 1 ble tittelforbindelsen oppnådd.

10 IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3261, 1755, 1672, 1614, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.47 (9H, s), 3.08 (2H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 4.60-5.25
(1H, m), 4.66 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 5.60-6.60 (1H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 6.99 (1H,
15 d, $J=8.1\text{Hz}$).

Referanseeksempel 3

2-(5-metyl 2-fenyl-oksasol-4-yl)etylmetansulfonat

Til metylenklorid (200 ml) ble det tilsatt 2-(5-metyl-2-fenyl-oksasol-4-yl)etanol (20
g) og trietylamin (19.2 ml). Til løsningen ble det dråpevis tilsatt metansulfonyl-
20 klorid (9.52 ml) ved 0°C og blandingen ble rørt ved samme temperatur i 15
minutter. Blandingene ble vasket med 10% vanndig sitronsyreløsning (200 ml),
mettet vanndig natriumhydrogenkarbonatløsning (100 ml) og mettet saltvann (100
ml) og tørket over Na_2SO_4 . Metylenklorid ble fordampet under redusert trykk. Det
oppnådde residuet ble renset med kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen
25 (21.45 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

2.53 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.52 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 7.30-7.50
(3H, m), 7.80-8.10 (2H, m).

30 Referanseeksempel 4

Etyl 2-bensyl-7-hydroksey-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylat

Forbindelsen (8.1 g) oppnådd i referanseeksempel 1 (3) ble løst i N,N-
dimetylformamid (80 ml). Til blandingen ble det tilsatt trietylamin (2.0 ml) og
bensylbromid (4.57 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Vann
35 (500 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble ekstrahert to ganger
med etylacetat (200 ml). Det kombinerte etylacetatsjiktet ble vasket med mettet
saltvann (500 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert

trykk. Det oppnådde residuet ble renset med kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (10.46 g)

IR ν (nujol) cm^{-1} ; 3410, 1717, 1624, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

- 5 1.22 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.06 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.78 (2H, s),
3.90 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=2.0$,
8.4Hz), 6.92 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.20-7.50 (5H, m).

Referanseeksempel 5

10 2-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metylamino)etylmetsulfonat

(1) 2-(metylamino)etanol (3.5 ml) ble løst i tetrahydrofuran (150 ml). Til blandingen ble det tilsatt di-tert-butyldikarbonat (12.5 g) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 minutter. Tetrahydrofuran ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med kolonnekromatografi som ga 2-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metylamino)etanol (6.35 g).

2-(N-tert-butoksykarbonyl-N-metylamino)etanol:

IR ν (ren) cm^{-1} ; 3423, 2976, 2934, 2882, 1674.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

- 15 1.43 (9H, s), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.00-6.00
(1H, br).

(2) Forbindelsen (505 mg) oppnådd i (1) ovenfor ble løst i metylenklorid (20 ml). Til blandingen ble det tilsatt trietylamin (0.5 ml) og metansulfonylklorid (0.25 ml) og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Metylenklorid (30 ml) ble tilsatt til blandingen og blandingen ble vasket med mettet saltvann (20 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Metylenklorid ble fordampet under redusert trykk som ga tittelforbindelsen (720 mg).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm);

1.46 (9H, s), 2.94 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$).

30 Referanseeksempel 6

1-(2-brometyl)jodolin

(1) Til 1,2-dibrometan (58.0 ml) ble det tilsatt jodolin (5.0 g) og trietylamin (28.7 ml) og blandingen ble rørt ved 90°C i 2 timer. Etylacetat (200 ml) ble tilsatt til reaksjonsblanding og blandingen ble vasket med mettet saltvann (400 ml) og tørket over Na_2SO_4 . Etylacetat ble fordampet under redusert trykk. Det oppnådde residuet ble renset med kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (4.09 g).

35 IR ν (ren) cm^{-1} ; 2924, 2845, 1607, 1489.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

2.99 (1H, t, J=8.4Hz), 3.45 (1H, t, J=8.4Hz), 3.49 (4H, s), 6.40-6.75 (2H, m), 6.90-7.20 (2H, m).

5 Referanseeksempel 7

1-(2-brometyl)-6-metoksykarbonyljodolin

Til 1,2-dibrometan (15.7 ml) ble det tilsatt 6-metoksykarbonyljodolin (2.41 g) og trietylamin (7.8 ml) og blandingen ble rørt ved 90°C i 2 timer. Etylacetat (150 ml) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og blandingen ble vasket med mettet saltvann (300 ml) og tørket over Na₂SO₄. Etylacetat ble fordampet under redusert trykk.

Det oppnådde residuet ble rensert med kolonnekromatografi som ga tittelforbindelsen (1.71 g).

IR ν(ren) cm⁻¹; 1713, 1611, 1499.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm);

3.03 (1H, t, J=8.4Hz), 3.53 (1H, t, J=8.4Hz), 3.53 (4H, s), 3.88 (3H, s), 6.00-6.20 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=1.5, 7.8Hz).

Ekspérimenteksempel 1 Hypoglykemisk virkning (fremgangsmåte A)

Blod ble tatt under ikke-fastende tilstand fra halevenen til hann-KK-A⁹ mus, som var spontane diabetiske modeller, hadde utviklet diabetes på grunn av insulinresistens og som viste hyperglykemi og hyperinsulinemi. Glukosenivået i plasma ble målt ved anvendelse av kommersielt tilgjengelig undersøkelseskit (glukose CII-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Musene ble gruppert (5 mus pr. gruppe) i en kontrollgruppe og en administrasjonsgruppe, slik at middelerdi og standardavvik til glukosenivået i plasma for hver gruppe var nær den samme. Hver testforbindelse ble suspendert eller løst i 5% gummi arabicumløsning og administrert oralt til administrasjonsgruppen i 4 etterfølgende dager fra neste dag. 5% gummi arabicumløsningen ble oralt administrert til kontrollgruppen. Blod ble tatt fra halevenen under ikke-fastende tilstand ca. 24 timer etter den siste administrasjonen og glukosenivået i plasma ble målt. Reduksjon i plasmaglukosenivået ble beregnet fra følgende formel. Resultatene er vist i Tabell 1.

Reduksjon (%) i plasmaglukosenivå = [(middelerplasmaglukosenivå til kontrollgruppe – middelerplasmaglukosenivå av testforbindelseadministrert gruppe) / middelerplasmaglukosenivå til kontrollgruppe]x100

Tabell 1 Hypoglykemisk virkning (metode A)

Test forbindelse	Dose (mg/kg)	Reduksjon (%) i plasma glukosenivå	Test forbindelse	Dose (mg/kg)	Reduksjon (%) i plasma glukosenivå
Eksempel 2	10	38.3	Eksempel 40	30	46.3
	30	60.6	Eksempel 41	30	11.1
Eksempel 3	30	11.8	Eksempel 42	10	27.6
Eksempel 5	10	34.1		30	49.6
	30	43.4	Eksempel 43	30	27.5
Eksempel 6	10	10.7	Eksempel 44	30	48.0
	30	12.2	Eksempel 45	30	12.6
Eksempel 7	10	11.4	Eksempel 46	30	28.6
	30	17.4	Eksempel 48	30	16.1
Eksempel 9	30	20.3	Eksempel 49	30	11.1
Eksempel 12	10	12.0	Eksempel 50	30	11.4
Eksempel 16	30	34.5	Eksempel 51	30	20.0
Eksempel 18	30	39.7	Eksempel 52	30	26.3
Eksempel 21	30	43.4	Eksempel 53	30	13.6
Eksempel 23	10	24.3	Eksempel 54	30	10.8
	30	42.9	Eksempel 55	30	13.9
Eksempel 32	30	36.4	Eksempel 58	30	19.1
Eksempel 33	30	38.8	Eksempel 67	30	10.6
Eksempel 34	30	23.5	Eksempel 69	30	12.5
Eksempel 35	30	22.1	Eksempel 70	30	15.2
Eksempel 36	30	28.4	Eksempel 71	30	10.5
Eksempel 37	30	11.1	Eksempel 72	30	15.9
Eksempel 38	30	28.0	Eksempel 73	30	14.8
Eksempel 39	30	30.7			

Eksperimenteksempel 2 Hypoglykemisk virkning (fremgangsmåte B)

Blod ble tatt under ikke-fastende tilstand fra halevenen til hann-KK-A^y mus, som var spontane diabetiske modeller, hadde utviklet diabetes på grunn av insulinresistens og viste hyperglykemi og hyperinsulemi. Glukosenivået i plasma ble målt ved anvendelse av kommersielt tilgjengelig kit (glukose CII-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Musene ble gruppert (5 mus pr. gruppe) i en kontrollgruppe og en administrasjonsgruppe, slik at middelerdi og standardavvik til glukosenivået i plasma for hver gruppe var nær den samme. Hver testgruppe ble blandet i en andel på 0.1 w/w% med et pulverfor (CE-2, Clea) og forblendingen ble matet til administrasjonsgruppen i 5 dager fra neste dag. Et regulært pulverfor ble matet til kontrollgruppen. På dag 5 ble blod tatt fra halevenen under ikke-fastende tilstand og glukosenivået i plasma ble målt. Reduksjon i plasmaglukosenivået ble beregnet fra følgende formel. Resultatene er vist i tabell 2.

Reduksjon (%) i plasmaglukosenivå = $\left[\frac{\text{middelerdi av plasmaglukosenivå til kontrollgruppe} - \text{middelerplasmaglukosenivå til testforbindelseadministrasjonsgruppe}}{\text{middelerplasmaglukosenivå til kontrollgruppe}} \right] \times 100$

Tabell 2 Hypoglykemisk virkning (fremgangsmåte B)

Testforbindelse	Reduksjon (%) i plasmaglukosenivå
Eksempel 2	69.2
Eksempel 10	42.4

Eksperimenteksempel 3 Hypotriglyseridemisk virkning

Blod ble tatt under ikke-fastende tilstand fra halevenen til hann-KK-A^y mus, som var spontane diabetiske modeller, hadde utviklet diabetes på grunn av insulinresistens og som viste hyperglykemi eller hyperinsulemi. Triglyseridnivået i plasma ble målt ved anvendelse av kommersielt tilgjengelig undersøkelseskit (triglyserid G-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Musene ble gruppert (5 mus pr. gruppe) i en kontrollgruppe og en administrasjonsgruppe, slik at middelerdi og standardavvik til triglyseridnivået i plasma for hver gruppe var tilnærmet lik. Hver testforbindelse ble suspendert eller løst i 5% gummi arabicum-løsning og administrert oralt til administrasjonsgruppen i 4 etterfølgende dager fra neste dag. 5% gummi arabicum-

løsning ble administrert oralt til kontrollgruppen. Blod ble tatt fra halevenen under ikke-fastende tilstand ca. 24 timer etter siste administrasjon og triglyseridnivået i plasma ble målt. Reduksjon i plasmatriglyseridnivå ble beregnet fra følgende formel. Resultatene er vist i Tabell 3.

5

Reduksjon (%) i plasmatriglyseridnivå = $\frac{[(\text{middelplasmatriglyseridnivå til kontrollgruppe} - \text{middelplasmatriglyseridnivå til testforbindelseadministrasjonsgruppe}) / \text{middelplasmatriglyseridnivå til kontrollgruppe}] \times 100}{}$

10

Tabell 3 Hypotriglyseridemisk virkning

Test forbindelse	Dose (mg/kg)	Reduksjon (%) i plasma triglyseridnivå	Test forbindelse	Dose (mg/kg)	Reduksjon (%) i plasma triglyseridnivå
Eksempel 2	10	39.5	Eksempel 38	30	30.0
	30	54.3	Eksempel 39	30	15.6
Eksempel 4	10	14.3	Eksempel 40	30	36.1
Eksempel 5	30	30.9	Eksempel 42	30	31.6
Eksempel 11	10	11.2	Eksempel 43	30	20.9
Eksempel 12	10	22.9	Eksempel 44	30	19.1
Eksempel 16	30	19.8	Eksempel 49	30	17.0
Eksempel 18	30	45.5	Eksempel 50	30	35.7
Eksempel 21	30	24.4	Eksempel 51	30	10.7
Eksempel 23	10	30.4	Eksempel 52	30	26.6
	30	50.4	Eksempel 56	30	14.0
Eksempel 32	30	32.5	Eksempel 58	30	24.7
Eksempel 33	30	42.0	Eksempel 59	30	13.7
Eksempel 34	30	17.3	Eksempel 69	30	15.2
Eksempel 35	30	12.4	Eksempel 72	30	24.0
Eksempel 36	30	13.7	Eksempel 73	30	15.4

Ekperimenteksempel 4

Hypoglykemisk virkning og hypoinsulinemisk virkning i insulinresistent diabetisk mus

15

Insulinresistensforbedrende virkning ble undersøkt i KK-A^y mus, som var spontane diabetiske modeller, hadde utviklet diabetes på grunn av insulinresistens og som viste

hyperglykemi og hyperinsulemi. Blod ble tatt fra halevevvenen til 12 uker gamle hann-KK-A⁺ mus under ikke-fastende tilstand, og glukosenivået i plasma ble målt ved anvendelse av kommersielt tilgjengelig undersøkelseskit (glukose CII-test WAKO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Mus ble gruppert (5 mus pr. gruppe) i en kontrollgruppe og en administrasjonsgruppe, slik at middelglukosenivå i plasma og gjennomsnittlig kroppsvekt til hver gruppe, såvel som standardavvik derav, var tilnærmet likt. Testforbindelsen (10 mg/kg) ble suspendert i 5% vandig gummi-arabicumløsning og administrert oralt en gang pr. dag til administrasjonsgruppen i 4 dager fra neste dag. 5% vandig gummiarabicumløsning ble administrert oralt til kontrollgruppen. Blod ble tatt fra halevevvenen under ikke-fastende tilstand 24 timer etter den siste administrasjonen. Konsentrasjonene av plasmaglukose og plasmainsulin ble målt. Resultatene er vist i Tabell 4.

Som resultat reduserte hver testforbindelse (10 mg/kg) glukosenivået i plasma og reduserte også insulinkonsentrasjonen i plasma. Dette betyr at testforbindelsen reduserte plasmaglukosenivået ikke bare ved insulinsekresjon, men ved insulinsensitivitetspotensierende virkning (insulinresistensforbedrende virkning), og dermed forbedrer hyperinsulinemi.

Tabell 4 Hypoglykemisk virkning og hypoinsulinemisk virkning

Testforbindelse	Dose testforbindelse mg/kg	Plasmaglukose mg/dl	Insulin (ng/ml)
Kontroll	0	507	43
Eksempel 2	10	313	26
Eksempel 23	10	382	28
Eksempel 32	10	402	30
Eksempel 42	10	308	27

Ekspérimenteksempel 5

Triglyserid akkumuleringsfremmende virkning i 3T3-L1 celler

25

Et dyrkningsmedium av 80% konfluente 3T3-L1 celler ble fjernet og cellene ble dissosiert med 0.25% trypsin-EDTA-løsning. 5% FBS-DMEM (samme mengde som det fjernede mediet) ble tilsatt og den oppnådde celledensiteten ble sentrifugert ved 25°C, 100xg i 1 minutt som ga celledensitet og supernatanten ble fjernet. Cellene ble

- resuspendert i en egnet mengde 5% FBS-DMEM medium og cellene ble talt. 5% FBS-DMEM medium ble tilsatt for å justere konsentrasjonene til 1×10^5 celler/ml og blandingen ble fordelt med 1 ml til en 24-brønns plate. Cellene ble dyrket med lufting med 5% CO₂ ved 37°C i 2 dager. Etter bekreftelse av postkonfluent tilstand ble
- 5 dyrkningssupernatanten forandret til et medium som inneholdt 0.5mM-IBMX og cellene ble dyrket i 2 dager. Deretter ble mediet forandret til et medium som inneholdt 10 ng/ml insulin og 10^{-7} M testforbindelse og cellene ble dyrket i ytterligere 4 dager. Etter fjerning av dyrkningssupernatanten ble cellene lysert i en 0.1% SDS-løsning og triglyseridmengden ble målt. Triglyseridakkumulering (%) på grunn av potensiering av
- 10 insulinaktivitet av testforbindelsen ble beregnet fra følgende formel. Resultatene er vist i Tabell 5.

$$\frac{[(\text{triglyseridmengde med tilsetning av testforbindelse} - \text{triglyseridmengde av kontroll}) / \text{triglyseridmengde av kontroll}] \times 100}{15}$$

Tabell 5 Triglyseridakkumuleringsfremmende virkning

Testforbindelse	Triglyserid- akkumulering (%)	Testforbindelse	Triglyserid- akkumulering (%)
Eksempel 2	260.4	Eksempel 33	222.5
Eksempel 5	233.0	Eksempel 37	277.3
Eksempel 8	275.5	Eksempel 39	258.0
Eksempel 16	288.9	Eksempel 40	231.0
Eksempel 21	284.9	Eksempel 42	193.6
Eksempel 23	214.2	Eksempel 62	327.8
Eksempel 32	181.2		

Effekt av oppfinnelsen

- 20 Den heterosykliske forbindelsen [I] og farmasøytisk akseptable salter av foreliggende oppfinnelse viser en overlegen hypoglykemisk virkning, en blodhypolipidemisk virkning, en insulinresistensforbedrende virkning og en PPAR-aktiverende virkning og er anvendelige som hypoglykemiske midler, hypolipidemiske midler, insulinresistens-
- 25 forbedrer, terapeutiske midler for diabetes, terapeutiske midler for diabetiske komplikasjoner, glukosetoleranseforbedrer, antiaterosklerosemidler, antifedmemidler, antiinflammasjonsmidler, midler for profylakse og behandling av PPAR-formidlet sykdom og midler for profylakse behandling av syndrom X. Videre er den

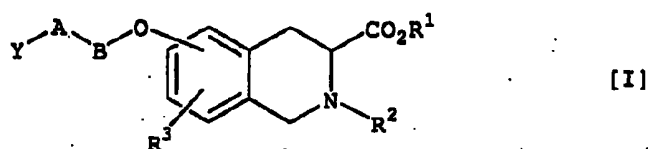
- heterosykliske forbindelsen [I] og farmasøytisk akseptable salter av foreliggende oppfinnelse anvendelige for profylakse og behandling av diabetes, diabetiske komplikasjoner, hyperlipidemi, aterosklerose, hyperglykemi, sykdommer forårsaket av insulinresistenssvekket glukosetoleranse og sykdommer forårsaket av insulinresistens,
- 5 fedme, inflammasjon, PPAR-formidlet sykdom og syndrom X. Den heterosykliske forbindelsen [I] i følge oppfinnelsen har en struktur som er helt forskjellig fra strukturen til forbindelser tidligere anvendt som en aktiv ingrediens i vanlige insulinresistensforbedrere. Ved denne forbindelsen er det tilveiebragt hypoglykemiske midler, hypolipidemiske midler, insulinresistensforbedrere, terapeutiske midler for diabetes,
- 10 terapeutiske midler for diabetiske komplikasjoner, glukosetoleranseforbedrer, anti-aterosklerosemidler, antifedmemidler, antiinflammasjonsmidler, midler for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet sykdom og midler for profylakse og behandling av syndrom X fra hvilke et ønsket middel kan velges fritt.
- 15 Foreliggende oppfinnelse er basert på patentsøknadene 345543/1999 og 295108/2000 inngitt i Japan, hvor innholdet av disse er innbefattet heri med referanse.

P a t e n t k r a v

1.

Heterosyklisk forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel [I]

5



10 hvori

R¹ er hydrogenatom eller C₁₋₆ alkyl,

R² er C₁₋₈ alkyl som eventuelt har 1-2 substituer valgt fra karboksy, C₂₋₅ alkoxycarbonyl eller pyridyl, C₃₋₈ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, feny C₁₋₃ alkyl som eventuelt har 1-2 substituer valgt fra C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoksy, halogen eller C₁₋₆ acyl, C₂₋₆ alkenyl eller C₂₋₄ alkynyl,

15

R³ er hydrogenatom,

A er en enkel binding eller >N-R⁵, hvori R⁵ er hydrogenatom eller C₁₋₆ alkyl,

B er C₁₋₆ alkylen, og

Y er feny eller en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl eventuelt substituer med C₁₋₆ alkyl, oksazolyl eventuelt substituer med C₁₋₆ alkyl, feny, C₃₋₈ cykloalkyl, tienyl eller C₂₋₆ alkenyl, benzoksazolyl eventuelt substituer med C₁₋₆ alkyl eller indoliny,

20

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

2.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at i formel [I] er

30

R¹ hydrogenatom eller C₁₋₆ alkyl,

R² er C₁₋₈ alkyl, C₃₋₈ cykloalkyl-C₁₋₃ alkyl, feny C₁₋₃ alkyl som eventuelt har 1-2 substituer valgt fra C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoksy, halogen eller C₁₋₆ acyl, C₂₋₆ alkenyl eller C₂₋₄ alkynyl,

R³ er hydrogenatom,

- A er en enkel binding eller $>\text{N}-\text{R}^5$, hvori R^5 er C_{1-6} alkyl,
 B er C_{1-6} alkylen, og
 Y er fenyl eller en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl
 eventuelt substitueret med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substitueret med C_{1-6}
 5 alkyl, fenyl, C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt
 substitueret med C_{1-6} alkyl eller indolinyll,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 3.

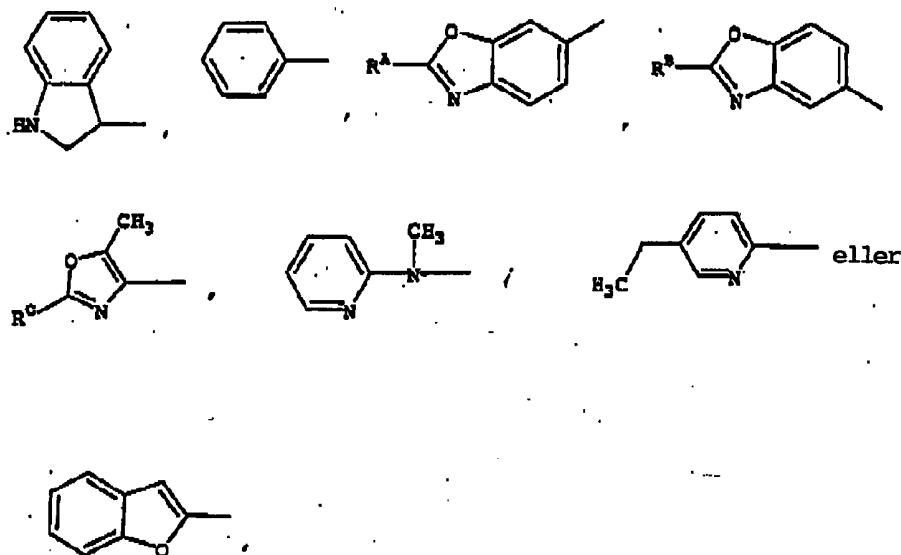
Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at i formel [I] er

- R^1 hydrogenatom eller C_{1-6} alkyl,
 15 R^2 er C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl- C_{1-3} alkyl eller fenyl C_{1-3} alkyl som eventuelt har 1-
 2 substituerter valgt fra C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoksy, halogen eller C_{1-6} acyl,
 R^3 er hydrogenatom,
 A er en enkel binding eller $>\text{N}-\text{R}^5$, hvori R^5 er C_{1-6} alkyl,
 B er C_{1-6} alkylen, og
 20 Y er en aromatisk heterosyklisk rest valgt fra benzofuranyl, pyridyl eventuelt
 substitueret med C_{1-6} alkyl, oksazolyl eventuelt substitueret med C_{1-6} alkyl, fenyl,
 C_{3-8} cykloalkyl, tienyl eller C_{2-6} alkenyl, benzoksazolyl eventuelt substitueret med
 C_{1-6} alkyl eller indolinyll,

25 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at, i formel [I], er Y-A-



hvor

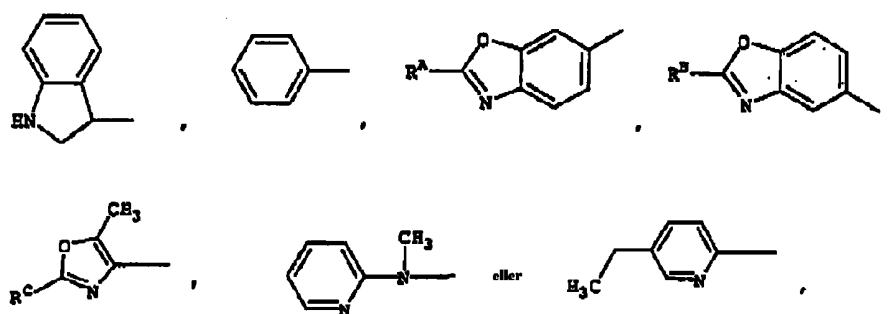
- R^A er isopropyl eller tert-butyl,
 5 R^B er isopropyl eller tert-butyl,
 R^C er isopropyl, tert-butyl, feny, tiofen-2-yl, 2-metylpropenyl, 3-butenyl,
 cyklopropyl eller 1-butenyl,

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

5.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at, i formel [I], er Y-A-



15

hvor

R^A er isopropyl eller tert-butyl,

R^B er isopropyl eller tert-butyl,

R^C er isopropyl, tert-butyl, fenyl, tiofen-2-yl, 2-metylpropenyl eller 3-butenyl,

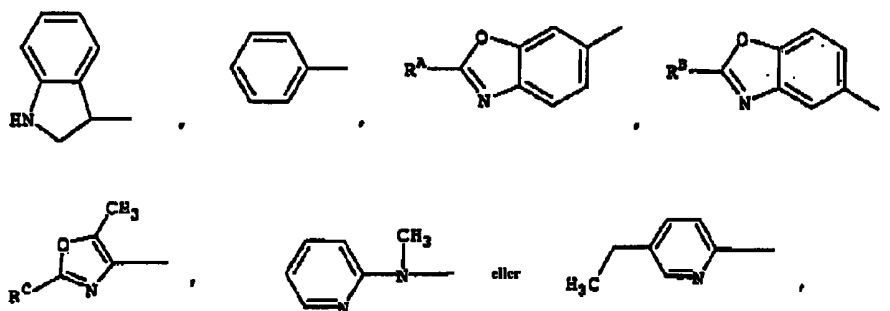
5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

10 v e d at, i formel [I], er Y-A-

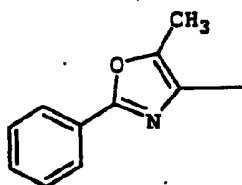


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15 7.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

v e d at, i formel [I], er Y-A-



20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8.

Heterosyklisk forbindelse i følge krav 1, k a r a k t e r i s e r t

v e d at den heterosykliske forbindelsen med formel [I] er en hvilken som helst av

forbindelser (2) til (65):

- (2) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 5 (4) 2-metyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (6) 2-heksyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (7) 2-isobutyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
- 10 (3S)-karboksylsyre,
- (8) 2-cykloheksylmetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (9) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(3-fenylpropyl)-1,2,3,4-tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 15 (11) 2-bensyl-7-[2-(N-metyl-N-(pyridin-2-yl)amino)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (12) 2-bensyl-7-[2-(5-etyl-pyridin-2-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (16) 2-(4-metoksybensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetra-
- 20 hydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (18) 2-(4-metylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (21) 2-(4-fluorbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 25 (23) 2-(2,2-dimetylpropyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (24) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-tert-butyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (25) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-(tiofen-2-yl)oksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetra-
- 30 hydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (26) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-isopropyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (27) 2-butyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 35 (28) 2-bensyl-7-[2-(5-metyl-2-(2-metylpropenyl)oksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,

- (29) 2-benzyl-7-(2-[2-(3-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy)-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (30) 2-allyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
(3S)-karboksylsyre,
- 5 (31) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(2-propynyl)-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (32) 2-(2-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (33) 2-benzyl-7-[(indolin-3-yl) etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksyl-
10 syre,
- (34) 2-(3-butenyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (40) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,3,4- tetra-
hydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 15 (41) 2-benzyl-7-(3-metyl-3-fenylbutoksy)- 1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre,
- (42) 2-benzyl-7-(3,3-dimetyl-4-fenylbutoksy)-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre,
- (43) 2-benzyl-7-(2-isopropylbensoksasol-6-yl)metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
20 (3S)-karboksylsyre,
- (44) 2-benzyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl) metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
(3S)-karboksylsyre,
- (45) 2-benzyl-7-(2-tert-butylbensoksasol-5-yl) metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
(3S)-karboksylsyre,
- 25 (46) 7-(2-tert-butylbensoksasol-6-yl) metoksy-2-(2,2-dimetylpropyl)-1,2,3,4- tetra-
hydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (47) 2-benzyl-7-(2-isopropylbensoksasol-5-yl)metoksy-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
(3S)-karboksylsyre,
- (48) 7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-2-(pyridin-4-ylmetyl)-1,2,3,4- tetra-
30 hydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (50) metyl 2-benzyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- (51) 2-benzyl-7-[2-(2-cyklopropyl-5-metyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
- 35 (54) 2-benzyl-7- {2-[2-(1-butenyl)-5-metyloksasol-4-yl]etoksy}-1,2,3,4- tetrahydro-
isokinolin-(3S)-karboksylsyre,

- (59) 7-[2-(bensofuran-2-yl)etoksy]-2-bensyl-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-(3S)-
karboksylsyre,
(61) 2-karboksymetyl-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroiso-
kinolin-(3S)-karboksylsyre,
5 (63) 2-[3-(etoksykarbonyl)propyl]-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4-
tetrahydroisokinolin-(3S)-karboksylsyre,
(64) 2-bensyl-6-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydroisokinolin-
(3RS)-karboksylsyre,
(65) 2-(3-acetylbensyl)-7-[2-(5-metyl-2-fenyloksasol-4-yl)etoksy]-1,2,3,4- tetrahydro-
10 isokinolin-(3S)-karboksylsyre,
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9.

- Heterosyklisk forbindelse i følge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
15 v e d at den heterosykliske forbindelsen med formel [I] er en hvilken som helst av
de ovenfor nevnte forbindelsene (2) til (47) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10.

- Heterosyklisk forbindelse i følge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
20 v e d at den heterosykliske forbindelsen med formel [I] er en hvilken som helst av
de ovenfor nevnte forbindelsene (2) til (21) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11.

- Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at
25 den innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene
(1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12.

- Farmasøytisk middel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
30 innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til
(10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er utvalgt fra gruppen som består
av et hypoglykemisk middel, et hypolipidemisk middel, en insulinresistens-forbedrer, et
terapeutisk middel for diabetes, et terapeutisk middel for diabetiske komplikasjoner, en
glukosetoleransforbedrer, et antiaterosklerosemiddel, et antifedmemiddel, et
35 antiinflammasjonsmiddel, et middel for profylakse eller behandling av PPAR-formidlet
sykdom og et middel for profylakse eller behandling av syndrom X.

13.

Hypoglykemisk middel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

14.

Hypolipidemisk middel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

15.

Insulinresistensforbedrer, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15

16.

Terapeutisk middel for diabetisk komplikasjon, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

17.

Terapeutisk middel for diabetes, k a r a k t e r i s e r t v e d at det innbefatter den heterosykliske forbindelsen i følge et hvilket som helst av kravene (1) til (10), eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

30