



NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 229/32 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Øversettelse publisert 2014.01.27
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.09.04
- (86) Europeisk søknadsnr 08833399.2
- (86) Europeisk innleveringsdag 2008.09.25
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2010.06.02
- (30) Prioritet 2007.09.28, JP, 2007255430
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- (73) Innehaver Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-kuTokyo 103-8426, JP-Japan
- (72) Oppfinner SHIMADA, Kousei, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
KAWAMURA, Asuka, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
ARAKAWA, Naohisa, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
DOMON, Yuki, c/o Daiichi Sankyo Company, Limited1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
- (74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **Bisyklisk γ -aminosyrederivat**
- (56) Anførte publikasjoner JP-T- 2004 527 544
JP-T- 2006 501 297
WO-A1-02/085839
MANN A. ET AL.: 'Synthesis and Biochemical Evaluation of Baclofen Analogs Locked in the Baclofen Solid-State Conformation' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34, no. 4, 1991, pages 1307 - 1313, XP008130726

Teknisk område

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen angår et bisyklisk γ -aminosyrederivat eller et farmakologisk akseptabelt salt derav. Særlig angår den foreliggende oppfinnelsen en forbindelse som har aktivitet som en $\alpha_2\delta$ -ligand og affinitet for spenningsavhengig kalsiumkanalunderenhet $\alpha_2\delta$ eller et farmakologisk akseptabelt salt derav. Den foreliggende oppfinnelsen angår videre en farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen, eller det farmakologisk akseptable saltet derav som en aktiv bestanddel.

Kjent teknikk

[0002] Forbindelser som viser høyaffinitetsbinding til en spenningsavhengig kalsiumkanalunderenhet $\alpha_2\delta$ har vist seg å være effektiv for behandling, for eksempel av nevropatisk smerte (se f.eks. ikke-patentdokumenter 1 og 2). I denne sammenheng viser nevropatisk smerte til kronisk smerte forårsaket av nervevevskade eller lignende og er en sykdom som signifikant svekker livskvaliteten i den grad at pasienten lider av depresjon som følge av alvorlige smerteangrep.

[0003] Flere typer $\alpha_2\delta$ -ligander er for tiden kjent som terapeutiske medikamenter for slik nevropatisk smerte. Eksempler på $\alpha_2\delta$ -ligander inkluderer gabapentin og pregabalin. $\alpha_2\delta$ -ligander som disse forbindelsene er nyttige for behandling av epilepsi og nevropatisk smerte eller lignende (f.eks. patentdokument 1).

[0004] Imidlertid har det blitt rapportert at, for eksempel, for gabapentin, er dets effekt i behandling av postherpetisk nevralgi omtrent 60 % ifølge pasientenes egne evalueringer (se for eksempel ikke-patentdokument 3) og for pregabalin er dets effektivitet i behandling av smertefull diabetisk nevropati omtrent 50 % ifølge pasientenes egne evalueringer (se for eksempel ikke-patentdokument 4).

[0005] Andre forbindelser er beskrevet i for eksempel patentdokumenter 2, 3, og 4. Imidlertid er forbindelsene beskrevet i disse patentdokumentene, prinsipielt bisyklisk mettede hydrokarbonforbindelser, som åpenbart avviker fra forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0006] Patentdokument 1: Hefte WO 04/006836

Patentdokument 2: Hefte WO 99/21824

Patentdokument 3: Hefte WO 01/28978.

Patentdokument 4: Hefte WO 02/085839

Ikke-patentdokument 1: J Biol. Chem. 271 (10): 5768-5776, 1996

Ikke-patentdokument 2: J Med. Chem. 41: 1838-1845, 1998

Ikke-patentdokument 3: Acta Neurol. Scand. 101:359-371, 2000

Ikke-patentdokument 4: Drugs 64 (24): 2813-2820, 2004

Beskrivelse av oppfinnelsen

Problemer som løses av oppfinnelsen

[0007] Ved behandling vil det være av stor betydning å tilveiebringe en forbindelse som har en større terapeutisk effekt enn forbindelser som har aktivitet som en $\alpha_2\delta$ -ligand som konvensjonelt anvendes i behandlingen.

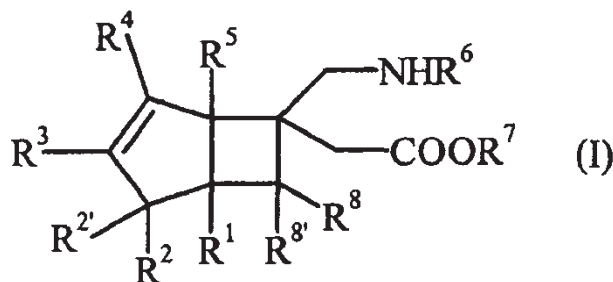
[0008] Således er et formål med den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe et bisyklisk γ -aminosyrederivat som har utmerket aktivitet som en $\alpha_2\delta$ -ligand, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, en farmasøytisk sammensetning som har en utmerket terapeutisk og/eller preventiv effekt på smerte eller forstyrrelser som dem som involverer sentralnervesystemet, og et mellomprodukt for fremstilling av det samme.

Midler for å løse problemene

[0009] Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer:

(1) en forbindelse representert ved den generelle formelen (I) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

[0010]



20

hvor

R¹, R², R^{2'}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} hver er uavhengig et hydrogenatom; og R³ er et hydrogenatom, en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, eller en butylgruppe. Ifølge et foretrukket aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen:

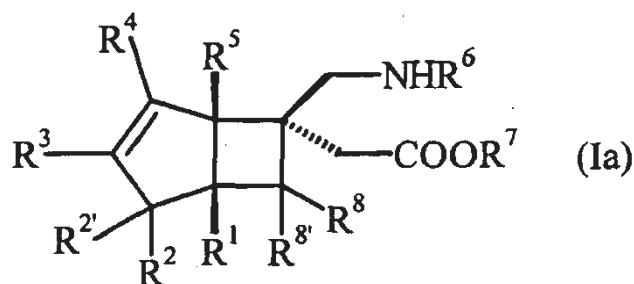
[0011] (2) forbindelsen ifølge (1) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, hvori R³ er et hydrogenatom eller en etylgruppe;

(3) et farmakologisk akseptabelt salt av en forbindelse ifølge (1) eller (2), hvori det farmakologisk akseptable saltet er hydroklorid, benzensulfonat, p-toluensulfonat eller;

(4) forbindelsen ifølge (1) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, representert ved den generelle formelen (Ia) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

30

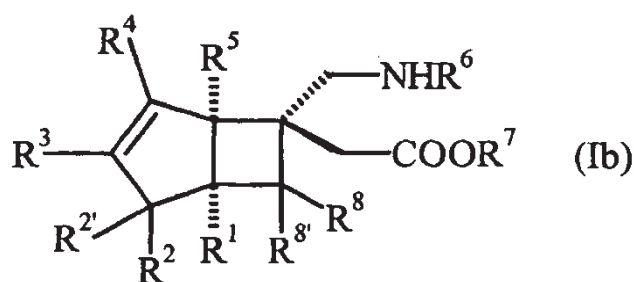
[0012]



5 hvori
R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} er som definert i (1);

[0013] (5) forbindelsen ifølge (1) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav,
representert ved den generelle formelen (Ia) eller et farmakologisk akseptabelt salt
10 derav:

[0014]



15 hvori
R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} er som definert i (1);

[0015] (6) en forbindelse ifølge (1) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, valgt
blant gruppen bestående av følgende:

- 20 (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-propylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 25 [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrehydroklorid;
 [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonat;
 [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;
 30 [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-
 toluensulfonat;

[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzen-sulfonat; og

[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

(7) en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge en hvilken som helst av (1) til (6) som en aktiv ingrediens; 5
(8) den farmasøytiske sammensetningen ifølge (7), for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av smerte;

(9) den farmasøytiske sammensetningen ifølge (7), for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av en sykdom valgt blant gruppen bestående av akutt smerte, 10 kronisk smerte, smerte forårsaket av mykt vev eller perifer skade, postherpetisk neuralgi, okkipital nevralki, trigeminal nevralki, myelomer eller interkostal nevralki, sentral smerte, nevropatisk smerte, migrene, smerte forbundet med osteoartritt eller artikulær revmatisme, smerte forbundet med kontusjon, forstuing eller traumer, spondylalgi, smerte forårsaket av skade i ryggraden eller hjernestammen, smerte i 15 korsryggen, isjiasnervesmerte, tannpine, muskelsmertesyndrom, episiotomismerte, giktisk smerte, smerte forårsaket av brannskade, hjertesmerte, muskelsmerte, øyesmerte, inflammatorisk smerte, orofasiell smerte, magesmerte, smerte forbundet med dysmenoré, arbeidssmerte eller endometriose, somatalgia, smerte forbundet med nerve- eller radikular skade, smerte forbundet med amputasjon, tic douloureux, nevrom 20 eller angittis, smerte forårsaket av diabetisk nevropati (eller diabetisk perifer nevropatisk smerte), smerte forårsaket av kjemoterapi-indusert nevropati, atypisk ansiktsnevralki, nevropatisk smerte i nedre del av ryggen, nevralki forbundet med HIV, nevralki forbundet med AIDS, hyperalgesi, brennende smerte, akutt smerte, smerte forårsaket av kjemoterapi, okkipital nevralki, psykogen smerte, smerte forbundet med 25 gallestein, nevropatisk eller ikke-nevropatisk smerte forbundet med kreft, fantomlem-smerte, funksjonell magesmerte, hodepine, akutt eller kronisk spenningshodepine, sinushodepine, clusterhodepine, kjeveleddsmerte, sinus maxillaris-smerte, smerte forårsaket av ankyloserende spondylartritt, postoperativ smerte, arrsmerte, kronisk ikke-nevropatisk smerte, fibromyalgi, amyotrofisk lateral sklerose, epilepsi (særlig delvis epilepsi, voksen-delvis anfall, og delvis anfall hos epilepsipasienter), 30 generalisert angstlidelse, og restless legs syndrom;

(10) den farmasøytiske sammensetningen ifølge (7), for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av smerte forårsaket av diabetisk nevropati;

(11) anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge 35 hvilken som helst av (1) til (6) for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller forebygging av smerte;

(12) anvendelse ifølge (11), hvori den farmasøytiske sammensetningen er en sammensetning for å behandle og/eller forebygge smerte forårsaket av diabetisk nevropati;

(13) den farmasøytiske sammensetningen ifølge (7), for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av postherpetisk neuralgi;

(14) anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge hvilken som helst av (1) til (6) for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller forebyggelse av postherpetisk neuralgi;

(15) den farmasøytiske sammensetningen ifølge (7), for anvendelse ved behandling og/eller forebyggelse av fibromyalgi; og

(16) anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge hvilken som helst av (1) til (6) for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller forebyggelse av fibromyalgi.

Fordeler med oppfinnelsen

[0016] Den foreliggende oppfinnelsen kan tilveiebringe et bisyklisk γ -aminosyre-derivat som har utmerket aktivitet som en $\alpha_2\delta$ -ligand, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, en farmasøytisk sammensetning som har en utmerket terapeutisk og/eller forebyggende effekt på smerte eller forstyrrelser som dem som involverer sentralnervesystemet, og et mellomprodukt for å fremstille dette.

Best måte for utførelse av oppfinnelsen

[0017] I den foreliggende spesifikasjonen refererer et "halogenatom" til et fluor-, klor-, brom- eller jodatom.

[0018] I den foreliggende beskrivelsen refererer er "C1-C6-alkylgruppe" til en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 karbonatomer og inkluderer metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, tert-butyl-, pentyl-, isopentyl-, 2-metylbutyl-, neopentyl-, 1-etylpropyl-, heksyl-, isoheksyl-, 4-metylpentyl-, 3-metylpentyl-, 2-metylpentyl-, 1-metylpentyl-, 3,3-dimetylbutyl-, 2,2-dimetylbutyl-, 1,1-dimetylbutyl-, 1,2-dimetylbutyl-, 1,3-dimetylbutyl-, 2,3-dimetylbutyl- og 2-etylbutylgrupper.

[0019] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C1-C6-alkylhalidgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med "halogenatomet" og inkluderer trifluormetyl-, triklorometyl-, difluormetyl-, diklorometyl-, dibrommetyl-, fluormetyl-, 2,2,2-trifluoretyl-, 2,2,2-trikloretyl-, 2-brometyl-, 2-kloretyl-, 2-fluoretyl-, 2-jodetyl-, 3-klorpropyl-, 4-fluorbutyl- og 6-jodheksylgrupper.

[0020] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "hydroksy-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppe" substituert med en hydroksylgruppe og inkluderer hydroksymetyl-, 2-hydroksyetyl-, 3-hydroksypropyl-, 4-hydroksybutyl-,

5-hydroksypentyl-, 6-hydroksyheksyl-, 1-hydroksyetyl- og 1-hydroksypropylgrupper.

[0021] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "sulfanyl-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med en sulfanylgruppe og inkluderer

merkaptometyl-, merkaptoetyl-, 2-merkaptoetyl-, merkaptopropyl-, 2-merkaptopropyl- og 3-merkaptopropylgrupper.

[0022] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C2-C6-alkenylgruppe" til en lineær eller forgrenet alkenylgruppe som har 2 til 6 karbonatomer og inkluderer vinyl-, allyl-, 1-propenyl-, isopropenyl-, 1-butenyl-, 2-butenyl-, 3-butenyl-,

2-metyl-1-propenyl-, 2-metylallyl-, 1-metyl-1-propenyl-, 1-metylallyl-, 1-pentenyl-,

2-pentenyl-, 3-pentenyl-, 4-pentenyl-, 3-metyl-1-butenyl-, 3-metyl-2-butenyl-,

3-metyl-3-butenyl-, 2-metyl-1-butenyl-, 2-metyl-2-butenyl-, 2-metyl-3-butenyl-,

1-metyl-1-butenyl-, 1-metyl-2-butenyl-, 1-metyl-3-butenyl-, 1,1-dimetylallyl-,

1,2-dimetyl-1-propenyl-, 1,2-dimetyl-2-propenyl-, 1-etyl-1-propenyl-,

1-etyl-2-propenyl-, 1-heksenyl-, 2-heksenyl-, 3-heksenyl-, 4-heksenyl-,

5-heksenyl-, 1,1-dimetyl-1-butenyl-, 1,1-dimetyl-2-butenyl-, 1,1-dimetyl-3-butenyl-,

3,3-dimetyl-1-butenyl-, 1-metyl-1-pentenyl-, 1-metyl-2-pentenyl-, 1-metyl-3-pentenyl-,

1-metyl-4-pentenyl-, 4-metyl-1-pentenyl-, 4-metyl-2-pentenyl- og

4-metyl-3-pentenylgrupper.

[0023] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C2-C6-alkynylgruppe" til en

lineær eller forgrenet alkynylgruppe som har 2 til 6 karbonatomer og inkluderer etynyl-

, 1-propynyl-, 2-propynyl-, 1-butynyl-, 2-butynyl-, 3-butynyl-, 1-metyl-2-propynyl-,

1-pentynyl-, 2-pentynyl-, 3-pentynyl-, 4-pentynyl-, 3-metyl-1-butynyl-,

2-metyl-3-butynyl-, 1-metyl-2-butynyl-, 1-metyl-3-butynyl-, 1,1-dimetyl-2-propynyl-,

1-heksynyl-, 2-heksynyl-, 3-heksynyl-, 4-heksynyl- og 5-heksynylgrupper.

[0024] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C1-C6-alkoksygruppe" til

"C1-C6-alkylgruppen" bundet til et oksygenatom og inkluderer metoksy-, etoksy-,

propoksy-, isopropoksy-, butoksy-, isobutoksy-, s-butoksy-, tert-butoksy-, pentoksy-,

isopentoksy-, 2-metylbutoksy-, neopentoksy-, heksyloksy-, 4-metylpentoksy-,

3-metylpentoksy- og 2-metylpentoksygrupper.

[0025] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C1-C6-alkylsulfanylgruppe" til

"C1-C6-alkylgruppen" bundet til et svovelatom og inkluderer metylsulfanyl-,

etylsulfanyl-, propylsulfanyl-, isopropylsulfanyl-, butylsulfanyl-, isobutylsulfanyl-,

sek-butylsulfanyl-, tert-butylsulfanyl-, pentylsulfanyl-, isopentylsulfanyl-,

2-metylbutylsulfanyl-, neopentylsulfanyl-, 1-etylpropylsulfanyl-, heksylsulfanyl-,

isoheksylsulfanyl-, 4-metylpentylsulfanyl-, 3-metylpentylsulfanyl-,

2-metylpentylsulfanyl-, 1-metylpentylsulfanyl-, 3,3-dimetylbutylsulfanyl-,

2,2-dimetylbutylsulfanyl-, 1,1-dimetylbutylsulfanyl-, 1,2-dimetylbutylsulfanyl-,

1,3-dimetylbutylsulfanyl-, 2,3-dimetylbutylsulfanyl- og 2-etylbutylsulfanylgrupper.

[0026] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C1-C6 alkoksy-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med "C1-C6-alkoksygruppen" og inkluderer metoksymetyl-, etoksymetyl-, propoksymetyl-, butoksymetyl-, 3-metoksypropyl-, 3-etoksypropyl-, 4-metoksybutyl-, 5-metoksyntyl- og 6-metoksyheksylgrupper.

[0027] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C1-C6-alkylsulfanyl-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med "C1-C6-alkylsulfanylgruppen" og inkluderer metylsulfanylmetyl-, etylsulfanylmetyl-, propylsulfanylmetyl-, isopropylsulfanylmetyl-, butylsulfanylmetyl-, isobutylsulfanylmetyl-, sek-butylsulfanylmetyl-, tert-butylsulfanylmetyl-, pentylsulfanylmetyl-, isopentylsulfanyletyl-, 2-metylbutylsulfanyletyl-, neopentylsulfanyletyl-, 1-etylpropylsulfanyletyl-, heksylsulfanyletyl-, isoheksylsulfanyletyl-, 4-metylpentylsulfanyletyl-, 3-metylpentylsulfanyletyl-, 2-metylpentylsulfanylpropyl-, 1-metylpentylsulfanylpropyl-, 3,3-dimetylbutylsulfanylpropyl-, 2,2-dimetylbutylsulfanylpropyl-, 1,1-dimetylbutylsulfanylpropyl-, 1,2-dimetylbutylsulfanylpropyl-, 1,3-dimetylbutylsulfanylpropyl-, 2,3-dimetylbutylsulfanylpropyl- og 2-etylbutylsulfanylpropylgrupper.

[0028] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C2-C7-acyltio-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med en "C2-C7-acyltiogruppe". "C2-C7-acyltiogruppen" refererer til en "C2-C7-acylgruppe" bundet til et svovelatom. "C2-C7-acylgruppen" refererer til "C1-C6-alkylgruppen" bundet til en karbonylgruppe.

[0029] "C2-C7-acylgruppen" inkluderer acetyl-, propionyl-, butyryl-, isobutyryl-, sek-butyryl-, tert-butyryl-, pentanoyl-, isopentanoyl-, 2-metylbutyryl-, neopentanoyl-, 1-etylpropionyl-, heksanoyl-, 4-metylpentanoyl-, 3-metylpentanoyl-, 2-metylpentanoyl- og 1-metylpentanoylgrupper.

[0030] "C2-C7-acyltiogruppen" inkluderer acetyltio-, propionyltio-, butyryltio-, isobutyryltio-, sek-butyryltio-, tert-butyryltio-, pentanoyltio-, isopentanoyltio-, 2-metylbutyryltio-, neopentanoyltio-, 1-etylpropionyltio-, heksanoyltio-, 4-metylpentanoyltio-, 3-metylpentanoyltio-, 2-metylpentanoyltio- og 1-metylpentanoyltiogruupper.

[0031] "C2-C7 acylio-C1-C6-alkylgruppen" inkluderer acetyltiometyl-, 2-acetyltioetyl-, 3-acetyltiopropyl-, 4-acetyltiobutyl-, propionyltjometyl-, 2-propionyltjometyl- og butyryltjometylgrupper.

[0032] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C2-C7-acyloksy-C1-C6-alkylgruppe" til "C1-C6-alkylgruppen" substituert med en "C2-C7-acyloksygruppe". "C2-C7-acyloksygruppen" refererer til "C2-C7-acylgruppen" bundet til et oksygenatom.

[0033] "C2-C7-acyloksygruppen" inkluderer acetyloksy-, propionyloksy-, butyryloksy-, isobutyryloksy-, sek-butyryloksy-, tert-butyryloksy-, pentanoyloksy-, isopentanoyloksy-, 2-metylbutyryloksy-, neopentanoyloksy-, 1-etylpropionyloksy-, heksanoyloksy-, 4-metylpentanoyloksy-, 3-metylpentanoyloksy-,

5 2-metylpentanoyloksy- og 1-metylpentanoyloksygrupper.

[0034] "C2-C7-acyloksy-C1-C6-alkyl-gruppen" inkluderer acetyloksymetyl-, 2-acetyloksyetyl-, 3-acetyloksypropyl-, 4-acetyloksybutyl-, propionyloksymetyl-, 2-propionyloksyetyl- og butyryloksymetylgrupper.

[0035] I den foreliggende beskrivelsen refererer en "C3-C7-sykloalkylgruppe" til en
10 mettet syklisk hydrokarbongruppe som har 3 til 7 karbonatomer og inkluderer syklopropyl-, syklobutyl-, syklopentyl-, sykloheksyl- og sykloheptylgrupper.

[0036] Siden en forbindelse representert ved den generelle formelen (I), når den har amino- og/eller karboksylgrupper i strukturen, dannes et salt ved omsetning med en syre eller en base, et "farmakologisk akseptabelt salt" refererer til dette saltet.

15 **[0037]** Salter basert på en aminogruppe inkluderer: hydrohalider som hydrofluorid, hydroklorid, hydrobromid, og hydrojodid; uorganiske syresalter som hydroklorid, nitrat, perklorat, sulfat og fosfat; lavere alkansulfonater som metansulfonat, trifluormetansulfonat og etansulfonat; arylsulfonater som benzensulfonat og p-toluensulfonat; organiske syresalter som acetat, malat, fumarat, suksinat, citrat, askorbat, tartrat, oksalat og maleat; og aminosyresalter som glycinsalt, lysinsalt,
20 argininsalt, ornitinsalt, glutamat og aspartat. Uorganiske syresalter eller arylsulfonater er foretrukket, og hydroklorid, benzensulfonat eller p-toluensulfonat, er mer foretrukket.

[0038] Salter basert på en karboksylgruppe inkluderer: alkalimetallsalter, som
25 natriumsalt, kaliumsalt og litiumsalt, jordalkalimetallsalter som kalsiumsalt og magnesiumsalt, metallsalter som aluminiumsalt og jernsalt, uorganiske salter som ammoniumsalt;aminsalter, for eksempel organiske salter som t-oktylaminsalt, dibenzylaminsalt, morfolinsalt, glukosaminsalt, fenylglycinalkylestersalt, etylendiaminsalt, N-metylglukaminsalt, guanidinsalt, dietylaminsalt, trietylaminsalt, disykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt, klorprokainsalt, prokainsalt,
30 dietanolaminsalt, N-benzylfenetylaminsalt, piperazinsalt, tetrametylammoniumsalt og tris (hydroksymetyl)aminometansalt; og aminosyresalter som glycinsalt, lysinsalt, argininsalt, ornitinsalt, glutamat og aspartat.

[0039] En forbindelse representert ved den generelle formel (I), (Ia), (Ib), eller når de
35 settes i luft eller rekrystalliseres kan assosiere med adsorbent vann gjennom vannabsorpsjon for å danne et hydrat. Slike hydrater er også omfattet av saltet ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

[0040] Forbindelsen representert ved den generelle formel (I) har et asymmetrisk karbonatom i sitt molekyl, og inkluderer derfor optiske isomerer. Alle disse isomerene

og blandingene av disse isomerene er representert med en enkelt formel, dvs. de generelle formel (I). Således omfatter også forbindelsen representert ved den generelle formelen (I) alle slike optiske isomerer og blandinger av disse optiske isomerene i egnede forhold.

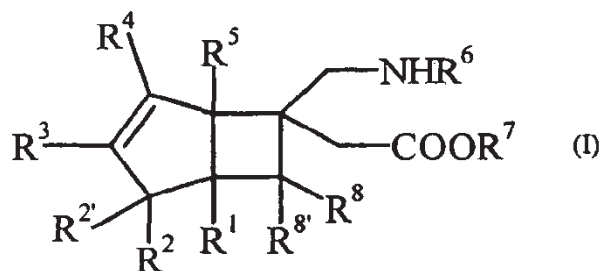
5 **[0041]** Forbindelsen representert ved den generelle formelen (I) er fortrinnsvis en forbindelse representert ved den generelle formelen (Ia) eller (Ib), mer foretrukket en forbindelse representert ved den generelle formelen (Ia). I den generelle formelen (I), (Ia) eller (Ib) er R^3 et hydrogenatom, en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe eller en butylgruppe, mer foretrukket et hydrogenatom eller en etylgruppe.

10 **[0042]** Forbindelsen representert ved den generelle formelen (I) er eksemplifisert nærmere bestemt ved forbindelsene som er beskrevet i, for eksempel, tabell 1 nedenfor. I eksempelforbindelsene nedenfor representerer en n-Pr en n-propylgruppe, og i-Pr representerer en isopropylgruppe. Forbindelsesnummerne markert "*" er referanseforbindelser.

15

[0043]

[Tabell 1]



20

No	R ¹	R ²	R ^{2'}	R ³	R ⁴
1	-H	-H	-H	-H	-H
2*	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
3*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
4	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
5*	-H	-H	-H	-H	-CH ₃
6*	-H	-H	-H	-H	-H
7*	-H	-H	-H	-H	-H
8	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
9	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
10	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-H
11	-H	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H
12	-H	-H	-H	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-H
13	-H	-H	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H
14*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-H
15*	-H	-H	-H	-cyclopentyl	-H
16*	-H	-H	-H	-CH ₂ OC(O)CH ₃	-H
17*	-H	-H	-H	-CH ₂ OCH ₃	-H
18*	-H	-H	-H	-CH ₂ SCH ₃	-H
19*	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
20*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
21*	-H	-H	-H	-H	-H
22*	-H	-H	-H	-H	-H
23*	-H	-H	-H	-H	-H
24*	-H	-H	-H	-H	-H
25*	-H	-H	-H	-H	-H
26*	-H	-H	-H	-H	-H
27*	-H	-H	-H	-H	-H
28*	-H	-H	-H	-H	-H
29*	-H	-H	-H	-H	-H
30*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ F	-H
31*	-H	-H	-H	-CH ₂ CHF ₂	-H
32*	-H	-H	-H	-CH ₂ CF ₃	-H
33*	-H	-H	-H	-F	-H
34*	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃
36*	-H	-H	-H /	-CH ₂ SC(O)CH ₃	-H
37*	-H	-H	-H /	-CH ₂ SC(O)CH ₂ CH ₃	-H
38*	-H	Syklopropan dannet av disse restene sammen med karbonatomet bundet til disse		-H	-H
39*	-H	Syklobutan dannet av disse restene sammen med karbonatomet bundet til disse		-H	-H
40*	-F	-H	-H	-H	-H
41*	-H	-F	-H	-H	-H
42*	-H	-H	-H	-H	-F
43*	-H	-H	-H	-H	-H
44*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
45*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H

46*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
47*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
48*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
49*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
50*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
51*	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H
52*	-H	-H	-H	-H	-H

No	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ^{8'}
1	-H	-H	-H	-H	-H
2*	-H	-H	-H	-H	-H
3*	-H	-H	-H	-H	-H
4	-H	-H	-H	-H	-H
5*	-H	-H	-H	-H	-H
6*	-CH ₃	-H	-H	-H	-H
7*	-H	-H	-H	-CH ₃	-H
8	-H	-H	-H	-H	-H
9	-H	-H	-H	-H	-H
10	-H	-H	-H	-H	-H
11	-H	-H	-H	-H	-H
12	-H	-H	-H	-H	-H
13	-H	-H	-H	-H	-H
14*	-H	-H	-H	-H	-H
15*	-H	-H	-H	-H	-H
16*	-H	-H	-H	-H	-H
17*	-H	-H	-H	-H	-H
18*	-H	-H	-H	-H	-H
19*	-H	-H	-H	-H	-H
20*	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H
21*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
22*	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H
23*	-H	-n-Pr	-H	-H	-H
24*	-H	-i-Pr	-H	-H	-H
25*	-H	-H	-CH ₃	-H	-H
26*	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
27*	-H	-H	-n-Pr	-H	-H
28*	-H	-H	-i-Pr	-H	-H
29*	-H	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃
30*	-H	-H	-H	-H	-H
31*	-H	-H	-H	-H	-H
32*	-H	-H	-H	-H	-H
33*	-H	-H	-H	-H	-H
34*	-H	-H	-H	-H	-H
35*	-H	-H	-H	-H	-H
36*	-H	-H	-H	-H	-H
37*	-H	-H	-H	-H	-H
38*	-H	-H	-H	-H	-H
39*	-H	-H	-H	-H	-H
40*	-H	-H	-H	-H	-H
41*	-H	-H	-H	-H	-H
42*	-H	-H	-H	-H	-H

Tabell 1 fortsettelse

43*	-F	-H	-H	-H	-H
44*	-H	-CH ₃	-H	-H	-H
45*	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H
46*	-H	-n-Pr	-H	-H	-H
47*	-H	-i-Pr	-H	-H	-H
48*	-H	-H	-CH ₃	-H	-H
49*	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-H	-H
50*	-H	-H	-n-Pr	-H	-H
51*	-H	-H	-i-Pr	-H	-H
52*	-H	-H	-H	-F	-H

5

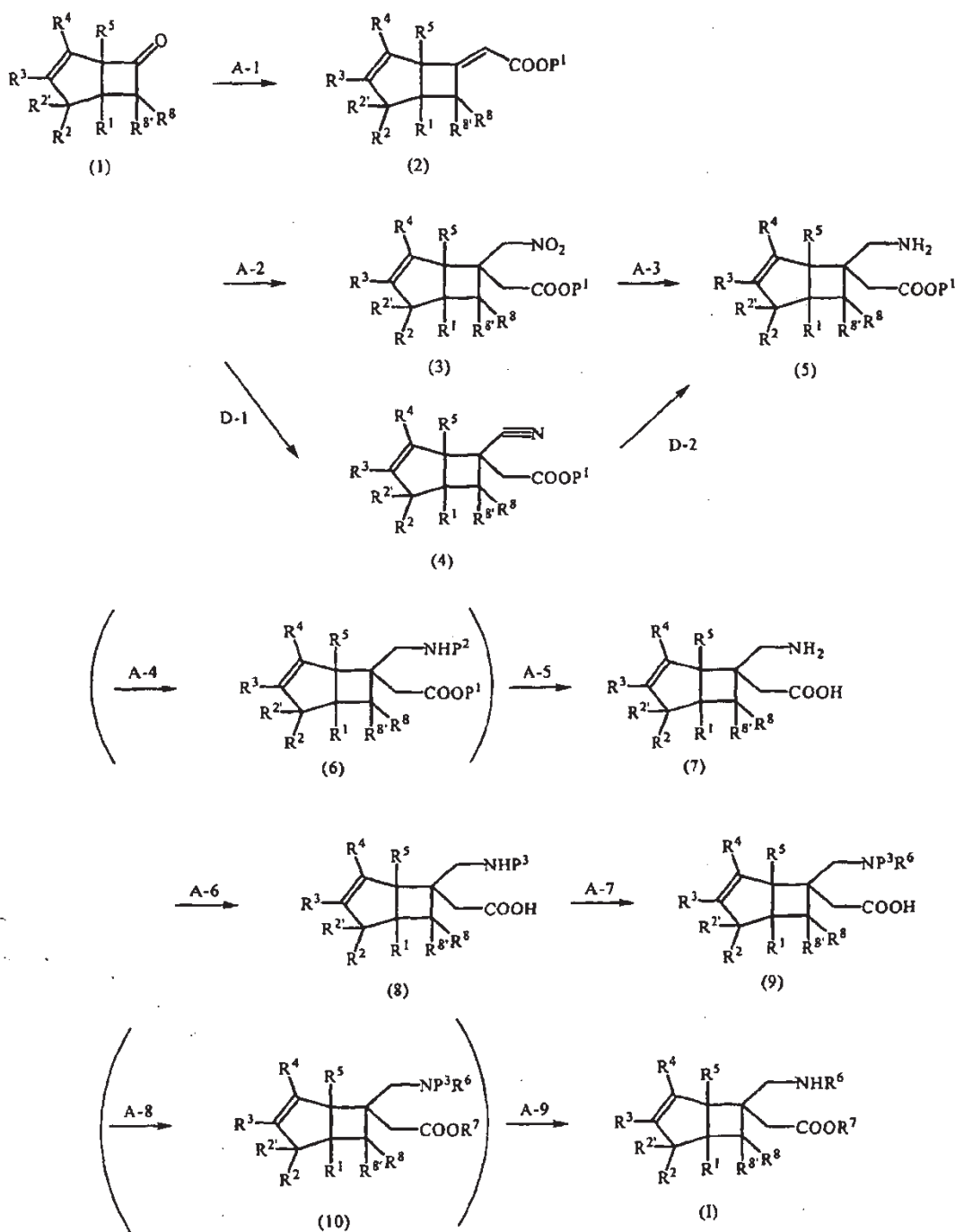
No = Nr.

[0044] Blant forbindelsene representert ved den generelle formelen (I), kan en forbindelse hvori både R⁶ og R⁷ er hydrogenatomer, fremstilles ved, for eksempel en prosess A (trinn A-1, trinn A-2, trinn A-3, valgfritt trinn A-4, og trinn A-5), eller en prosess D (trinn A-1, trinn D-1, trinn D-2, valgfritt trinn A-4, og trinn A-5).

[0045] På den annen side, av forbindelsene representert ved den generelle formelen (I), produseres en forbindelse hvori både R⁶ og R⁷ er deler som er forskjellige fra et hydrogenatom ved for eksempel et trinn A-6, et trinn A-7, et valgfritt trinn A-8, og et trinn A-9 i denne rekkefølgen etterfulgt av trinn A-5.

[Proseser A og D]

[0046]



5

hvori R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} er som definert ovenfor; P¹ representerer en beskyttende gruppe for en karboksylgruppe; og P² og P³ representerer en beskyttende gruppe for en aminogruppe.

[0047] P¹ er ikke spesielt begrenset så lenge den generelt anvendes som en beskyttende gruppe for karboksylgrupper. Eksempler derav inkluderer metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, sek-butyl-, tert-butyl-, heksyl-, brom-tert-butyl-, trikloretyl-, benzyl-, p-nitrobenzyl-, o-nitrobenzyl-, p-metoksybenzyl-,

10

p-tert-butylbenzyl-, acetoksymetyl-, propionyloksymetyl-, butyryloksymetyl-, isobutyryloksymetyl-, valeryloksymetyl-, pivaloyloksymetyl-, acetoksyetyl-, acetoksypropyl-, acetoksybutyl-, propionyloksyetyl-, propionyloksypropyl-, butyryloksyetyl-, isobutyryloksyetyl-, pivaloyloksyetyl-, heksanoyloksyetyl-, etylbutyryloksymetyl-, dimetylbutyryloksymetyl-, pentanoyloksyetyl-, metoksykarbonyloksymetyl-, etoksykarbonyloksymetyl-, propoksykarbonyloksymetyl-, tert-butoksykarbonyloksymetyl-, metoksykarbonyloksyetyl-, etoksykarbonyloksyetyl-, isopropoksykarbonyloksyetyl-, tert-butyl-dimetylsilyl-, trimetylsilyl-, metoksymetyl-, etoksymetyl-, propoksymetyl-, isopropoksymetyl-, (2-metyltio)-etyl-, 3-metyl-2-butenyl-, 5-indanyl- og 3-ftalidylgrupper.

[0048] P² og P³ er ikke spesielt begrenset så lenge som de generelt anvendes som beskyttende grupper for aminogruener. Eksempler derav inkluderer formyl-, fenylkarbonyl-, metoksykarbonyl-, etoksykarbonyl-, fenylloksykarbonyl-, 9-fluorenylmetyloksykarbonyl-, adamantyloksykarbonyl-, benzyloksykarbonyl-, benzylkarbonyl-, benzyl-, benzhydryl-, trityl- og ftaloylgrupper.

[0049] Av de forskjellige betingelsene for fremstillingsprosessene av forbindelsen representert ved den generelle formel (I) er reaksjonstiden i hvert trinn forskjellig avhengig av typen utgangsforbindelser, sekundære materialer, katalysatorer, reagenser, løsningsmidler osv. anvendt i trinnet og er vanligvis 1 til 48 timer, fortrinnsvis 1 til 24 timer. På den annen side er andre betingelser beskrevet nedenfor i detalj for hvert trinn.

[Trinn A-1]

[0050] Trinnet A-1 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (2) gjennom alkenyleringsreaksjon fra en forbindelse (1). Løsningsmidler som anvendes er ikke spesielt begrenset så lenge som de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i samme grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler og sulfoksidløsningsmidler. Eterløsningsmidler er foretrukket, og tetrahydrofuran er mer foretrukket. Sekundære materialer anvendt inkluderer: Horner-Emmons-reagens; alkyl-dialkylfosfonacetater som etyldietylfosfonoacetat; fosforylidreagenser; og fosfoniumylider som etoksykarbonylmetyltrifenylfosforan. Reagenser som anvendes er uorganiske baser, alkalimetallalkoksider, organiske baser, organiske metallbaser og lignende. Uorganiske baser er foretrukket, og natriumhydrid er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av type utgangsforbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialene, reagenser osv., og er fortrinnsvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 til romtemperatur.

[0051] Etter at reaksjonen er fullstendig samles forbindelsen av interesse ifølge den foreliggende reaksjonen fra reaksjonsblandingen ifølge en standard fremgangsmåte.

For eksempel, ifølge behov, degraderes overskytende reagenser og reaksjonen termineres. Reaksjonsblandingen blir hensiktsmessig nøytralisert. Videre fjernes uløselig stoff, dersom det er noe ved filtrering. Til resten tilsettes vann og et vannuløselig organisk løsningsmiddel slik som etylacetat og det organiske laget
5 inneholdende forbindelsen av interesse separeres, deretter vaskes dette med vann eller lignende og deretter tørkes dette over vannfri magnesiumsulfat, vannfri natriumsulfat, vannfri natriumbikarbonat eller lignende. Deretter destilleres løsningsmidlet av for å oppnå forbindelsen av interesse. Den oppnådde forbindelsen av interesse separeres og renses ved hensiktsmessig kombinasjon av standard fremgangsmåter ifølge behov, for
10 eksempel vanlige fremgangsmåter som rutinemessig anvendes ved separasjon og rensing av organiske forbindelser, som rekrySTALLISERING og utfelling på nytt, etterfulgt av eluering med et egnet elueringsmiddel ved anvendelse av kromatografi.

Videre, i de etterfølgende prosedyrene, samles forbindelsen av interesse i hver reaksjon og vanligvis fra reaksjonsblandingen etter at reaksjonen er fullstendig i hvert trinn på
15 samme måte som ved etterbehandling av trinn A-1.

[Trinn A-2]

[0052] Trinnet A-2 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (3) fra forbindelse (2). De anvendte løsningsmidlene er de samme som dem i trinn A-1. Eterløsningsmidler
20 eller nitrilløsningsmidler er foretrukket og tetrahydrofuran eller acetonitril er mer foretrukket. Sekundære materialer som anvendes inkluderer nitrometan. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Organiske baser eller organiske metallbaser er foretrukket og diazabisykloundecen eller tetraalkylammoniumhalogenid er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av type utgangs-
25 forbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 til 60 °C.

[Trinn A-3]

[0053] Trinn A-3 er et trinn for reduksjon av forbindelsen (3) for å fremstille en
30 forbindelse (5). Løsningsmidlene som anvendes er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i samme grad. Løsningsmidlene inkluderer alkoholløsningsmidler, esterløsningsmidler, eterløsningsmidler, og vandige løsningsmidler. Alkoholløsningsmidler og vandige løsningsmidler er foretrukket, og etanol eller vann er mer foretrukket. Anvendte
35 reagenser inkluderer palladium-karbon, palladiumhydroksid-karbon, nikkelklorid, tinnklorid, natriumborhydrid, jernpulver, tinn, sink og hydrogen. Jernpulver eller tinn er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er fortrinnsvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 60 til 80 °C.

[Trinn D-1]

[0054] Trinnet D-1 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (4) fra forbindelsen (2). De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn A-1, alkoholløsningsmidler, og vandige løsningsmidler. Amidløsningsmidler er foretrukket og N,N-dimetylformamid er mer foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer: 5 cyaneringsmidler; og metallcyanidreagenser som aluminiumcyanid. Cyaneringsmidler er foretrukket og natriumcyanid eller kaliumcyanid er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av type utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 60 til 80 °C.

10

[Trinn D-2]

[0055] Trinnet D-2 er et trinn for reduksjon av forbindelsen (4) for å fremstille forbindelsen (5). Løsningsmidlene som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn D-1. Alkoholløsningsmidler eller eterløsningsmidler er foretrukket og metanol eller 15 tetrahydrofuran er mer foretrukket. Katalysatorer som anvendes inkluderer overgangsmetallkatalysatorer. Nikkelklorid eller koboltklorid er foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer borreagenser. Natriumborhydrid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, katalysatorene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, 20 fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

[Trinn A-4]

[0056] Et trinn for beskyttelse av aminogruppen av forbindelsen (5) (trinn A-4) kan eventuelt utføres for å fremstille en forbindelse (6). Løsningsmidler som anvendes 25 inkluderer de samme som i trinn A-3. Alkoholløsningsmidler eller vandige løsningsmidler er foretrukket, og etanol eller vann er mer foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer di-tert-butyldikarbonat, klorformat, syrehalogenid, syreanhydrid, sulfonylklorid, uorganiske baser, alkalimetallalkoksider, organiske baser og organiske metallbaser. Di-tert-butyldikarbonat, uorganiske baser eller organiske baser er 30 foretrukket, og di-tert-butyldikarbonat, natriumhydroksid eller trietyl-amin er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

35

[Trinn A-5]

[0057] Trinnet A-5 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (7) fra forbindelsen (5) eller (6) ved avbeskyttelse av den beskyttende gruppen. Løsningsmidlene som anvendes inkluderer de samme som dem i trinnet A-3. Eterløsningsmidler eller 40 esterløsningsmidler er foretrukket, og dioksan eller etylacetat er mer foretrukket.

Reagenser som anvendes er uorganiske syrer, uorganiske baser eller organiske syrer. Saltsyre, eddiksyre eller trifluoreddiksyre er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av type utgangsforsbindelse, løsningsmidler, de sekundære materialene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

[Trinn A-6]

[0058] Trinnet A-6 er et trinn for å beskytte aminogruppen av forbindelsen (7) for å fremstille en forbindelse (8). De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinnet A-3. Alkohol-løsningsmidler eller vandige løsningsmidler er foretrukket, og etanol eller vann er mer foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-4. Di-tert-butyldikarbonat, uorganiske baser eller organiske baser er foretrukket, og di-tert-butyldikarbonat, natriumhydroksid eller trietylamin er mer foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidler, reagenser osv. og er vanligvis 0 til 120 °C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

[Trinn A-7]

[0059] Trinnet A-7 er et trinn for alkylering av forbindelse (8) for å fremstille en forbindelse (9). Løsningsmidlene som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Eter-løsningsmidler er foretrukket. Sekundære materialer som anvendes inkluderer alkylhalid. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Natriumhydrid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialer, reagensen osv. og er vanligvis -78 °C til romtemperatur, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

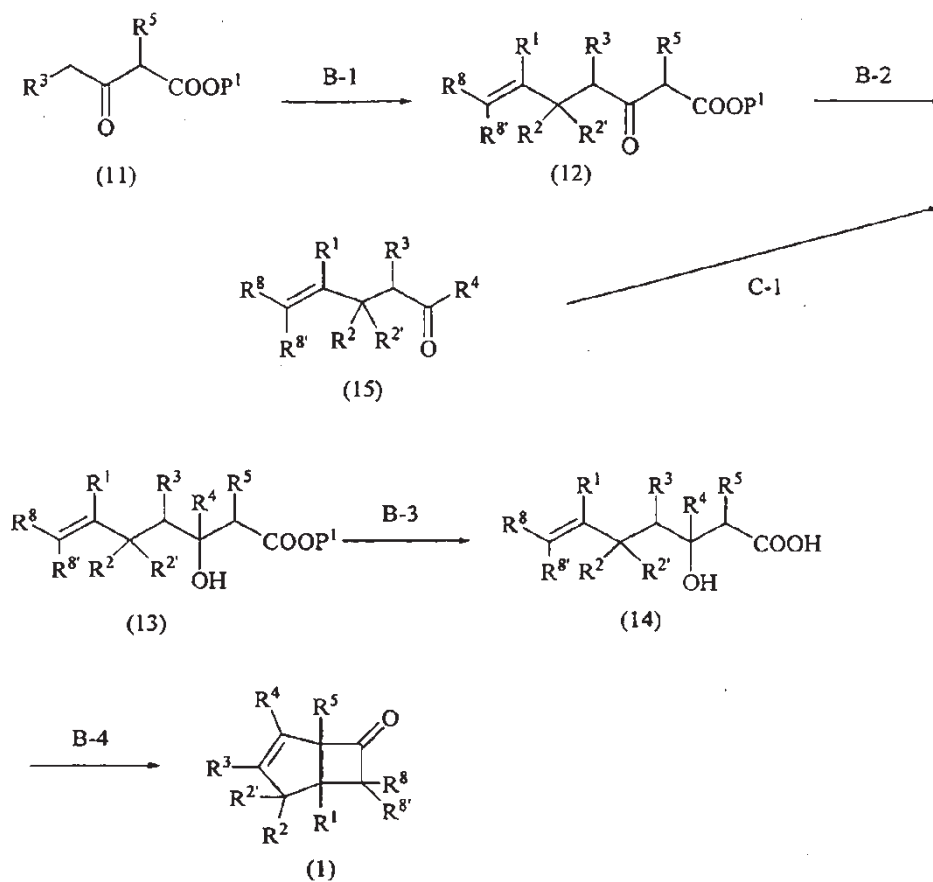
[Trinn A-8]

[0060] Etter trinn A-7 kan trinn A-8 eventuelt utføres. Trinnet A-8 er et trinn for alkylering av forbindelse (9) for å fremstille en forbindelse (10). Løsningsmidlene som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Eter-løsningsmidler eller amidløsningsmidler er foretrukket. Sekundære materialer anvendt inkluderer alkylhalogenid. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Natriumkarbonat eller kaliumkarbonat er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialer, reagensene osv. og er vanligvis -78 °C til romtemperatur, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

[Trinn A-9]

[0061] Trinnet A-9 er et trinn for fremstilling av forbindelsen representert ved den generelle formelen (I) fra forbindelse (9) ved avbeskyttelse av den beskyttende gruppen. Løsningsmidlene som anvendes inkluderer de samme som dem i trinnet A-3. Eterløsningsmidler eller esterløsningsmidler er foretrukket og dioksan eller etylacetat er mer foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-4. Saltsyre, eddiksyre eller trifluoreddiksyre er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialer, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 100 °C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

[0062] Den oppnådde forbindelsen (1) oppnådd ved produksjonsprosessen kan også fremstilles ved, for eksempel, en prosess B, C eller E vist nedenfor. Prosessen B består av trinn B-1, B-2, B-3 og B-4. Prosessen C består av trinn C-1, B-3 og B-4.

[Prosesser B og C]**[0063]**

[0064] hvori $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^8'$ og P^1 er som definert ovenfor.

[Trinn B-1]

[0065] Trinnet B-1 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (12) fra en forbindelse (11) gjennom substitusjonsreaksjon. Løsningsmidler som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Eterløsningsmidler er foretrukket. Sekundære materialer som anvendes inkluderer allylhaloid og krotylhaloid. Allylbromid eller krotylklorid er foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer de samme som dem i trinn A-1. Natriumhydrid eller butyllitium er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialene, reagensene, osv. og er vanligvis $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til romtemperatur, fortrinnsvis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til romtemperatur.

[Trinn B-2]

[0066] Trinnet B-2 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (13) fra forbindelsen (12) via reduksjonsreaksjon. De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn A-1, alkoholløsningsmidler, og vandige løsningsmidler. Eterløsningsmidler, alkoholløsningsmidler eller blandingsløsningsmidler derav er foretrukket, og tetrahydrofuran-metanol er mer foretrukket. De anvendte reagensene inkluderer borhydridreagenser. Natriumborhydrid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ til romtemperatur.

[Trinn C-1]

[0067] Trinnet C-1 er et trinn for fremstilling av forbindelsen (13) fra en forbindelse (15) ved koblingsreaksjonen. Løsningsmidler inkluderer de samme som dem i trinn A-1 og borsyrederivater. Eterløsningsmidler eller borsyrederivater er foretrukket, og tetrahydrofuran, dimetyleter eller trimetylborat er mer foretrukket. Sekundære materialer som anvendes inkluderer alkyl- α -halogenoacetat. Alkylbromacetat er foretrukket og metylbromacetat, etylbromacetat, eller tert-butyl-bromacetat er mer foretrukket. De anvendte reagensene inkluderer sink. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, de sekundære materialene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis 60 til $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[Trinn B-3]

[0068] Trinnet B-3 er et trinn for hydrolysering av forbindelsen (13) for å fremstille en forbindelse (14). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i samme grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler, alkoholløsningsmidler og vandige

løsningsmidler. Alkoholløsningsmidler, vandige løsningsmidler eller blandede løsningsmidler derav er foretrukket, og metanol-vann er mer foretrukket.

De anvendte reagensene inkluderer uorganiske baser. Kaliumhydroksid, natriumhydroksid eller litiumhydroksid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer
 5 avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til ° C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

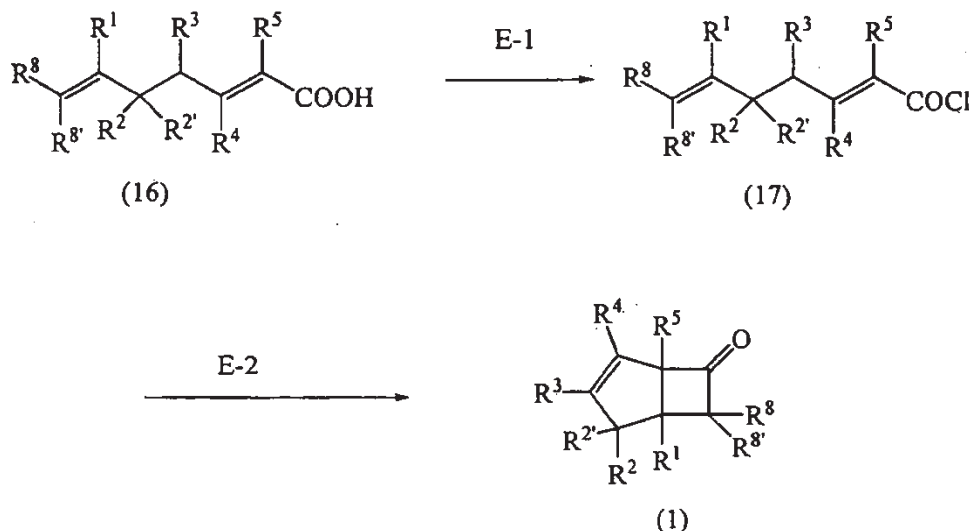
[Trinn B-4]

[0069] Trinnet B-4 er et trinn for syklisering av forbindelsen (14) ved alkali-

10 behandling for å fremstille forbindelsen (1). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og løse opp utgangsmaterialet i samme grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, syrer og syreanhydrider. Syrer eller syreanhydrider er foretrukket,
 15 og eddiksyre eller eddiksyreanhydrid er mer foretrukket. De anvendte reagensene inkluderer alkalimetallsalter. Kaliumacetat er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 150 °C, fortrinnsvis romtemperatur til 140 °C.

[Prosess E]

[0070]



25 hvori R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} er som definert ovenfor.

[Trinn E-1]

[0071] Trinnet E-1 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (17) fra en forbindelse (16). De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn A-1 og
 30 hydrokarbonløsningsmidlene. Aromatiske løsningsmidler, halogenerte

hydrokarbonløsningsmidler eller hydrokarbonløsningsmidler er foretrukket og toluen er mer foretrukket. De anvendte reagensene inkluderer oksalyklorid og tionylklorid. Oksalyklorid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 150 °C, fortrinnsvis romtemperatur til 120 °C.

[Trinn E-2]

[0072] Trinnet E-2 er et trinn for fremstilling av forbindelse (1) fra forbindelsen (17). De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn E-1. Aromatiske løsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, eller hydrokarbonløsningsmidler er foretrukket, og toluen er mer foretrukket.

De anvendte reagensene inkluderer organiske baser. Trietylamin er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 150 °C, fortrinnsvis romtemperatur til 120 °C.

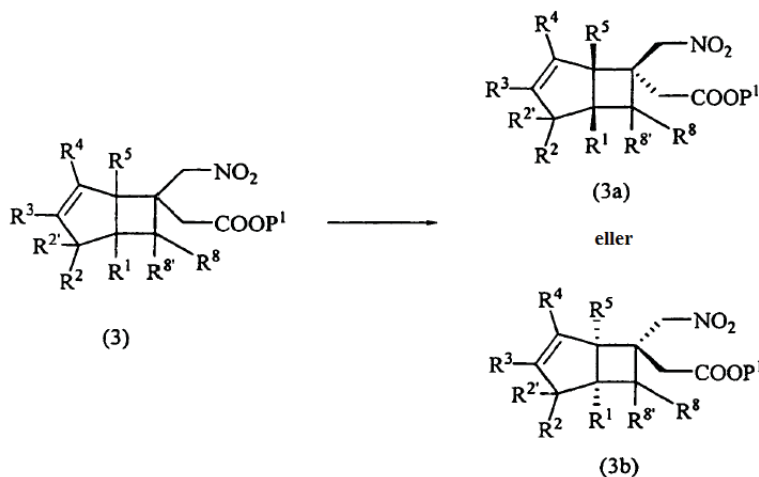
[0073] Forbindelsen representert ved den generelle formelen (Ia) eller (Ib) er en optisk isomer av forbindelsen representert ved den generelle formelen (I), og blir fremstilt av prosessen A pluss for eksempel en prosess F, G eller H vist nedenfor.

[Prosess F]

[0074] Prosess F er en prosess for å utføre, etter trinnet A-2 i prosess A av optisk løsning for å fremstille optiske isomerer (3a) og (3b) av forbindelsen (3). Fra den optiske isomerer (3a) eller (3b) fremstilles forbindelsen representert ved den generelle formelen (Ia) eller (Ib) gjennom trinnene A-3 til A-5 eller trinnene A-3 til A-9.

[Prosess F]

[0075]



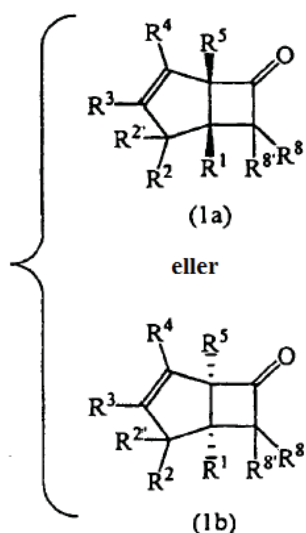
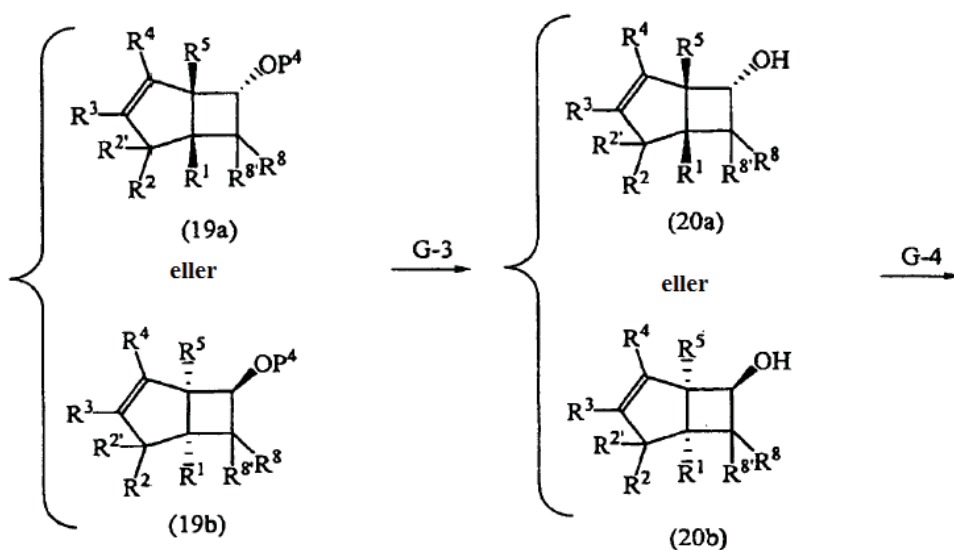
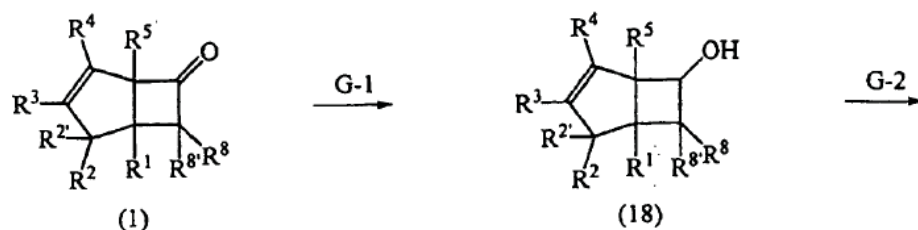
30 hvori R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8'} og P¹ er som definert ovenfor.

[0076] De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn A-1, hydrokarbonløsningsmidler, alkoholløsningsmidler og blandede løsningsmidler av hydrokarbonløsningsmidler og alkoholløsningsmidler. Heksan-isopropanol eller heksan-etanol er foretrukket. Kolonnen som anvendes i den optiske oppløsningen er ikke spesielt begrenset så lenge det er en kiral kolonne som tillater optisk
5 løøsning. Kolonnen er fortrinnsvis CHIRALPAK (registrert varemerke) AD-H eller CHIRALPAK (registrert varemerke) IC-fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd. Den anvendte temperaturen er vanligvis 0 til 40 °C, fortrinnsvis 20 til 40 °C. Etter fullførelse av reaksjonen destilleres elueringsmidlet (løsningsmidlet) av for å
10 oppnå forbindelsen av interesse ifølge den foreliggende reaksjonen.

[0077] Forbindelsen representert ved den generelle formelen (Ia) eller (Ib) fremstilles ved å utsette forbindelsen (1) for en optisk løøsning slik det er vist nedenfor, og deretter utføre de samme trinnene som dem i prosessen A.

[0078] Prosessen G er en prosess for å utføre, før trinn A-1 i prosess A, av optisk
15 oppløsning for å fremstille optiske isomerer (1a) og (1b) av forbindelsen (1). Fra den optiske isomeren (1a) eller (1b), fremstilles forbindelsen representert ved den generelle formelen (Ia) eller (Ib) gjennom trinnene A-1 til A-5 eller trinn A-1 til A-9.

[Prosess G]
[0079]



5

hvor $R^1, R^2, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$, og R^8 er som definert; og P^4 representerer en beskyttende gruppe for en hydroksylgruppe.

[0080] P^4 er ikke spesielt begrenset så lenge den anvendes generelt som en beskyttende gruppe for hydroksylgrupper. Eksempler derav inkluderer trimetylsilyl-, tert-butyldimetylsilyl-, metoksymetyl-, 2-metoksyetoksymetyl-, tetrahydropyranyl-, benzyl-, p-metoksybenzyl-, 2,4-dimetoksybenzyl-, o-nitrobenzyl-, p-nitrobenzyl-,

10

trityl-, formyl-, acetyl-, tert-butoksykarbonyl-, 2-jodetoksykarbonyl-,
 2,2,2-trikloretoksykarbonyl-, 2-propenyloksykarbonyl-,
 2-klor-2-propenyloksykarbonyl-, 3-metoksykarbonyl-2-propenyloksykarbonyl-,
 2-metyl-2-propenyloksykarbonyl-, 2-butenyloksykarbonyl-, cinnamyloksykarbonyl-,
 5 benzyloksykarbonyl-, p-metoksybenzyloksykarbonyl-, o-nitrobenzyloksykarbonyl- og
 p-nitrobenzyloksykarbonylgrupper.

[Trinn G-1]

[0081] Trinnet G-1 er et trinn for reduksjon av forbindelsen (1) for å fremstille en
 10 forbindelse (18). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er
 løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i
 samme grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsnings-
 midler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler nitrilløsnings-
 midler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler og hydrokarbonløsningsmidler.
 15 Aromatiske løsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler eller hydro-
 karbonløsningsmidler er foretrukket, og tetrahydrofuran er mer foretrukket. Reagenser
 som anvendes inkluderer borreagenser og aluminiumreagenser. Trimetoksyaluminium-
 hydrid er foretrukket.
 Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsnings-
 20 midlene, reagensene, osv. og er vanligvis -78 °C til romtemperatur, fortrinnsvis -78 °C
 til 0 °C.

[Trinn G-2]

[0082] Trinnet G-2 er en prosess for å utføre optisk løsning av forbindelsen (18) ved
 25 hjelp av et enzym som lipase for å oppnå en forbindelse (19a) eller (19b). De anvendte
 løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke
 inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i samme grad. Løsnings-
 midlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler,
 halogenerte hydrokarbonløsningsmidler nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler,
 30 sulfoksidløsningsmidler og hydrokarbonløsningsmidler.
 Aromatiske løsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler eller
 hydrokarbonløsningsmidler er foretrukket, og heksan er mer foretrukket. De anvendte
 reagensene inkluderer esterreagenser. Vinylestere er foretrukket, og vinylacetat er mer
 foretrukket. Det anvendte enzymet inkluderer *Candida antarctica*-lipase, *Pseudomonas*
 35 *fluorescens*-lipase, *Pseudomonas cepacia*-lipase, porcine-pankreatisk lipase, porcine-
 leveresterase og *Candida rugosa*-lipase. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av
 typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene, enzymet osv. og er vanligvis
 0 til 150 °C, fortrinnsvis romtemperatur til 40 °C.
[0083] Videre, i trinn G-2, kan forbindelsen (18) også omdannes ved hjelp av et egnet

kiralt hjelpestoff, for diastereomerer, som da utsettes for oppløsning ved hjelp av en egnet fremgangsmåte, som rekrystallisering, destillering og kolonnekromatografi. Løsningen kan utføres ved hjelp av en fremgangsmåte beskrevet i for eksempel Experimental Chemistry 18, Reaction of Organic Compound -(II)-, første volum (25. nov., 1957, publisert av Maruzen Co. Ltd., utg. av the Chemical Society of Japan), s. 503-556. Nærmere bestemt omsettes forbindelsen (18) med en karboksylsyrereagens som ftalsyreanhydrid, og fra den resulterende blandingen av karboksylsyrederivater (19a) og (19b) kan oppløsning utføres ved omkrystallisering e.l. ved hjelp av fenetylamin, kinin, cinchonidin, metylbenzylamin, naftyletylamin eller lignende.

[Trinn G-3]

[0084] Trinnet G-3 er en prosess for hydrolysering av forbindelsen (19a) eller (19b) for å syntetisere en forbindelse (20a) eller (20b). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i en viss grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler, hydrokarbonløsningsmidler, alkoholløsningsmidler, vandige løsningsmidler og blandede løsningsmidler derav. Eterløsningsmidler, alkoholløsningsmidler, vandige løsningsmidler eller blandede løsningsmidler derav er foretrukket, og metanol, etanol eller vann er mer foretrukket. Reagenser som anvendes inkluderer uorganiske baser. Kaliumkarbonat, natriumhydroksid eller kaliumhydroksid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis 0 til 60 °C, fortrinnsvis 0 °C til romtemperatur.

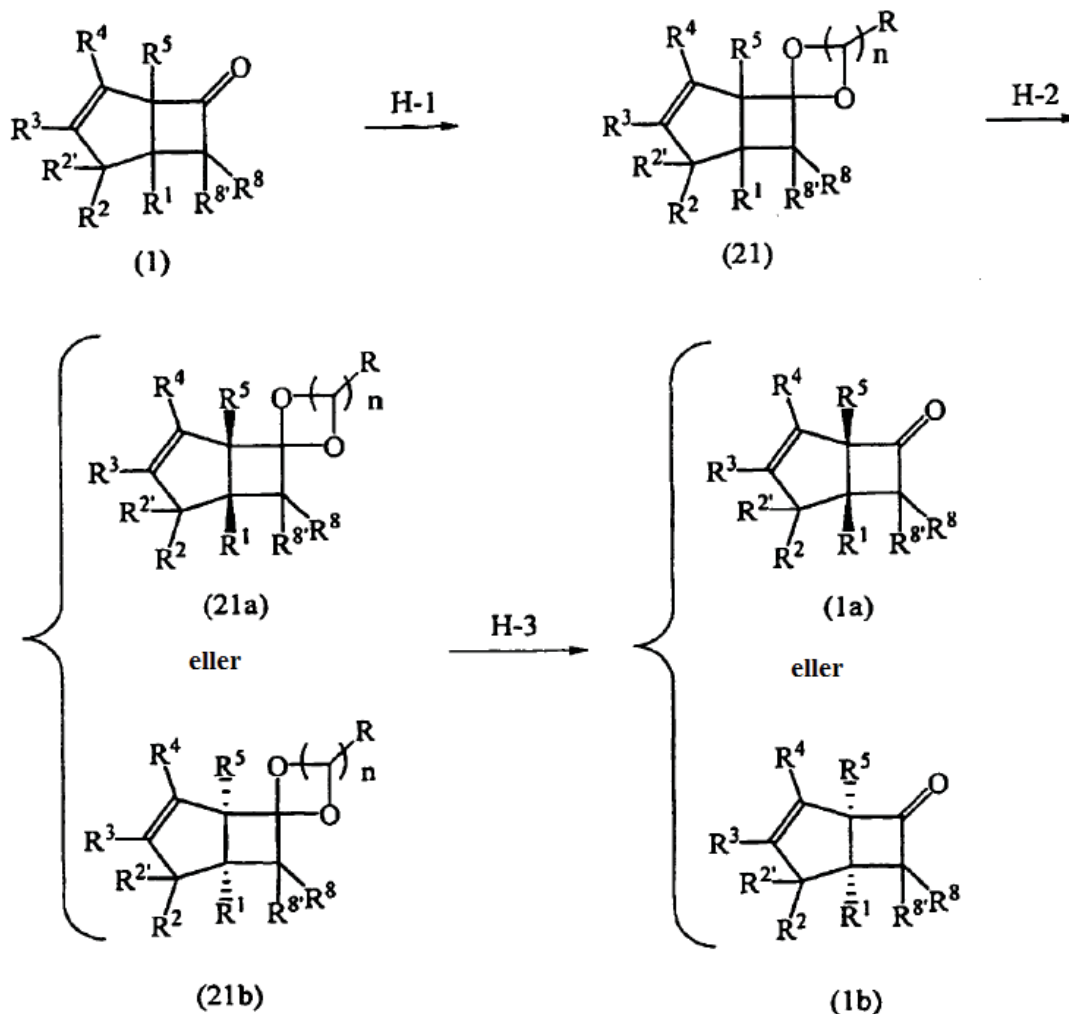
[Trinn G-4]

[0085] Trinnet G-4 er en prosess for oksidasjon av forbindelsen (20a) eller (20b) for å syntetisere forbindelsen (1a) eller (1b). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i en viss grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler og hydrokarbonløsningsmidler. Halogenerte hydrokarbonløsningsmidler er foretrukket og diklormetan er mer foretrukket.

De anvendte reagensene inkluderer syreklorid. Oksalylklorid er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis -78 °C til romtemperatur, fortrinnsvis -78 °C til 0 °C.

[Prosess H]

[0086] Prosessen H er en prosess for å utføre, før trinn A-1 i prosess A, av optisk oppløsning for å fremstille forbindelsen (1a) eller (1b) som en optisk isomer av forbindelsen (1). Fra forbindelsen (1a) eller (1b) fremstilles forbindelsen representert ved generell formel (Ia) eller (Ib) gjennom trinnene A-1 til A-5 eller trinn A-1 til A-9.

[Prosess H]**[0087]**

10

[Trinn H-1]

[0088] Trinnet H-1 er et trinn for fremstilling av en forbindelse (21) fra forbindelsen (1). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i noen grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler og hydrokarbonløsningsmidler. Aromatiske løsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler eller hydrokarbonløsningsmidler er foretrukket, og benzen eller toluen er mer foretrukket.

20

De anvendte reagensene inkluderer etandiol og propandiol. Hydrobenzoin er foretrukket. Reaksjonstemperaturen varierer avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til tilbakeløpsbetingelser, fortrinnsvis $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ til tilbakeløpsbetingelser.

5

[Trinn H-2]

[0089] Trinnet H-2 er et trinn for å utsette forbindelsen (21) for optisk oppløsning for å fremstille en forbindelse (21a) eller (21b). De anvendte løsningsmidlene inkluderer de samme som dem i trinn A-1, hydrokarbonløsningsmidler, alkoholløsningsmidler og blandede løsningsmidler av hydrokarbonløsningsmidler og alkoholløsningsmidler. Heksan-isopropanol eller heksan-etanol er foretrukket. Kolonnen som anvendes i den optiske løsningen inkluderer de samme som dem i prosessen F. Temperaturen som anvendes er vanligvis $0\text{ til }40\text{ }^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis $20\text{ til }40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Etter fullførelse av reaksjonen destillerer elueringsmidlet (løsningsmidlet) av for å oppnå forbindelsen av interesse av den foreliggende reaksjonen.

10

15

[Trinn H-3]

[0090] Trinnet H-3 er et trinn for syntetisering av forbindelsen (1a) eller (1b) fra forbindelsen (21a) eller (21b). De anvendte løsningsmidlene er ikke spesielt begrenset så lenge de er løsningsmidler som ikke inhiberer reaksjonen og kan løse opp utgangsmaterialet i noen grad. Løsningsmidlene inkluderer aromatiske løsningsmidler, eterløsningsmidler, esterløsningsmidler, halogenerte hydrokarbonløsningsmidler, nitrilløsningsmidler, amidløsningsmidler, sulfoksidløsningsmidler, hydrokarbonløsningsmidler, ketonløsningsmidler og vandige løsningsmidler.

20

25

Ketonløsningsmidler eller vandige løsningsmidler er foretrukket og aceton eller vann er mer foretrukket. De anvendte reagensene inkluderer syrekatalysatorer, for eksempel uorganiske eller organiske syrer, som saltsyre, eddiksyre, svovelsyre, toluensulfonsyre og kamfersulfonsyre. Reaksjonstemperaturen er forskjellig avhengig av typen utgangsforsbindelse, løsningsmidlene, reagensene osv. og er vanligvis $0\text{ til }100\text{ }^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis $60\text{ til }100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

30

[0091] Forbindelsen representert ved den generelle formelen (I), (Ia) eller (Ib) oppnådd ved prosessene, eller det farmakologisk akseptable saltet derav, utviser aktivitet som en $\alpha_2\delta$ -ligand og affinitet for spenningsavhengig kalsiumkanalunderenhet $\alpha_2\delta$ og er anvendelig som en aktiv bestanddel i en farmasøytisk sammensetning som anvendes for å behandle og/eller forebygge smerte, forstyrrelser som involverer sentralnervesystemet og andre forstyrrelser.

35

[0092] Eksempler på smerte inkluderer akutt smerte, kronisk smerte, smerte forårsaket av mykt vev eller perifer skade, postherpetisk neuralgi, okkipital nevralki, trigeminal nevralki, myelomer eller interkostal nevralki, sentral smerte, nevropatisk smerte,

migrene, smerte forbundet med osteoartritt eller artikulær revmatisme, smerte forbundet med kontusjon, forstuing eller traumer, spondylalgi, smerte forårsaket av skade i ryggraden eller hjernestammen, smerte i korsryggen, isjiasnervesmerte, tannpine, muskelsmertesyndrom, episiotomismerte, giktisk smerte, smerte forårsaket av brannskade, hjertesmerte, muskelsmerte, øyesmerte, inflammatorisk smerte, orofasiell smerte, magesmerte, smerte forbundet med dysmenoré, arbeidssmerte eller endometriose, somatalgia, smerte forbundet med nerve- eller radikular skade, smerte forbundet med amputasjon, tic douloureux, nevrom eller angiitis, smerte forårsaket av diabetisk nevropati (eller diabetisk perifer nevropatisk smerte), smerte forårsaket av kjemoterapi-indusert nevropati, atypisk ansiktsnevralgi, nevropatisk smerte i nedre del av ryggen, nevralgi forbundet med HIV, nevralgi forbundet med AIDS, hyperalgesi, brennende smerte, akutt smerte, smerte forårsaket av kjemoterapi, okkipital nevralgi, psykogen smerte, smerte forbundet med gallestein, nevropatisk eller ikke-nevropatisk smerte forbundet med kreft, fantomlemsmerte, funksjonell magesmerte, hodepine, akutt eller kronisk spenningshodepine, sinushodepine, clusterhodepine, kjeveleddsmerte, sinus maxillaris-smerte, smerte forårsaket av ankyloserende spondylartritt, postoperativ smerte, arrsmerte, kronisk ikke-nevropatisk smerte, smerte forbundet med hyperlipidemi, fibromuskulær smerte og fibromyalgi.

[0093] Eksempler på forstyrrelser som involverer sentralnervesystemet inkluderer besvimelseepisode, epilepsi (spesielt delvis epilepsi, voksen-delvise anfall og delvise anfall hos epilepsipasienter), kvelning, generell anoksi, hypoksi, ryggmargsskader, traumatisk hjerneskade, hodeskade, cerebral iskemi, slagtilfelle, cerebral angiopati, nevrokardiogen synkope, nevrogen synkope, overfølsom carotid sinus, nevrovaskulært syndrom, arytmier, stemningslidelser (f.eks. depresjon), behandlingsresistent depresjon, sesongavhengig affektiv forstyrrelse, barnedepresjon, premenstruelt syndrom, premenstruell dysforiforstyrrelse, hetetokter, bipolar forstyrrelse, manisk depresjon, atferdsforstyrrelser, forstyrrende atferdsforstyrrelse, stressrelatert fysisk lidelse, angstlidelser, borderline personlighetsforstyrrelse, schizofreni, schizoaffektiv forstyrrelse, vrangforestillingslidelse, kort psykotisk lidelse, delte psykotiske lidelser, stoff-indusert psykotisk lidelse, angst forbundet til psykose, psykotisk stemningslidelse, stemningslidelse forbundet med schizofreni, atferdsforstyrrelse forbundet med psykisk utviklingshemning, søvnløshet (f.eks. primærsøvnløshet, sekundær søvnløshet, og forbigående søvnløshet), noctambulisme, søvnmangel, REM-søvnforstyrrelse, søvnapne, hypersomni, parasomni, søvn-våken-syklusforstyrrelse, jetlag, narkolepsi og generalisert angstlidelse.

[0094] Eksempler på andre lidelser/forstyrrelser inkluderer kronisk obstruktiv luftveissykdom, bronkopneumoni, kronisk bronkitt, cystisk fibrose, voksent åndenødssyndrom, bronkospasme, hoste, pertussis, allergi, kontaktdermatitt, atopisk dermatitt, urtikaria, pruritt, pruritus forbundet med hemodialyse, inflammatorisk

tarmsykdom, psoriasis, osteoartritt, bruskskade, artikulær revmatisme, psoriasis artritt, astma, solbrenthet, hypersensitivitet, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom, Alzheimers sykdom, delirium, demens, glemsomhet, autisme, oppmerksomhetssvikt-hyperaktivitetsslidelse, Reiters syndrom, Downs syndrom, Sjøgrens syndrom, hypertensjon, hematopoiese, postoperativ nevrom, godartet prostatisk hypertrofi, perijodontal sykdom, hemorroider, fissure-in-ano, infertilitet, reflekssympatetisk dystrofi, hepatitt, vasodilasjon, fibrosesykdom, kollagensykdom, angina pectoris, migrene, Raynauds sykdom, tørr-øye syndrom, konjunktivitt, vernal konjunktivitt, proliferativ vitreoretinopati, multippel sklerose, amyotrofisk lateral sklerose, gjennomtrengende utviklingsforstyrrelse, human immunsviktvirusinfeksjon, HIV-encefalopati, dissosiativ lidelse, spiseforstyrrelser, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom, irritabelt tarmsyndrom, kronisk pankreatitt, kronisk utmattelsessyndrom, krybbedød, overaktiv blære, kronisk blærekatarr, kjemoterapi-indusert cystitt, primær motorisk lidelse, akinesi, dyskinesi, krampe, Tourettes syndrom, Scotts syndrom, lammelser, ekstrapyramidale motoriske problemer, restless legs syndrom, mastalgisyndrom, reisesyke, lupus erytematose, immunsvikt, inflammatorisk gastrointestinal lidelse, gastritt, proktitt, gastroduodenal ulcer, magesår, dyspepsi, emesis, brystkreft, magekreft, gastrisk lymfom, ganglionevrioblastom og små-cellekreft.

[0095] En farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen representert ved den generelle formelen (I), (Ia) eller (Ib) eller det farmakologisk akseptable saltet derav, når administrert til pattedyr (for eksempel mennesker, hester, kuer eller griser, fortrinnsvis mennesker), administreres systemisk eller lokalt via en oral eller parenteral vei.

[0096] Den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles i en egnet form utvalgt ifølge administreringsmetoden, ved fremstillingsmetoder av forskjellige preparater som vanligvis anvendes.

[0097] Formen av den farmasøytiske sammensetningen for oral administrering inkluderer tabletter, piller, pulvere, granuler, kapsler, løsninger, suspensjoner, emulsjoner, siruper og eliksirer. Den farmasøytiske sammensetningen i en slik form fremstilles ifølge en standard metode ved hensiktsmessig utvelgelse ifølge behovet av tilsetningsstoffer fra blant hjelpestoffer, bindemidler, disintegranter, smøremidler, hevelsesmidler, hevelseshjelpemidler, dekkmidler, myknere, stabilisatorer, antiseptiske midler, antioksidanter, fargemidler, oppløsningsmidler, suspensjonsmidler, emulgeringsmidler, søtningsstoffer, konserveringsmidler, buffere, fortynningsmidler, fuktemidler osv. som vanligvis anvendes.

[0098] Formen av den farmasøytiske sammensetningen for parenteral administrering inkluderer injeksjoner, salver, geler, kremer, omslag, plaster, aerosoler, sprayer, øyedråper, nesedråper, stikkpiller, og inhalerende stoffer. Den farmasøytiske sammensetningen i en slik form fremstilles ifølge en standard fremgangsmåte ved

hensiktsmessig å velge, ifølge behovet, tilsetningsstoffer fra blant stabilisatorer, antiseptiske midler, oppløsningsmidler, fuktighetsbevarende midler, konserveringsmidler, antioksidanter, smaksmidler, geldannelsesmidler, nøytraliserende midler, buffere, tonisitettsmidler, overflateaktive midler, fargemidler, buffermidler, 5 fortykningsmidler, fuktemidler, fyllstoffer, absorpsjonsfremmere, suspensjonsmidler, bindemidler osv. som vanligvis anvendes.

[0099] Dosen av forbindelsen representert ved den generelle formelen (I), (Ia) eller (Ib) eller det farmakologisk akseptable saltet derav varierer avhengig av symptomer, alder, kroppsvekt osv. og er, for oral administrering, 1 til 2 000 mg, fortrinnsvis 10 til 10 600 mg (i forhold til mengden av forbindelsen) per dose som administreres én til flere ganger om dagen til en voksen person (kroppsvekt: omtrent 60 kg) og for parenteral administrering, 0,1 til 1 000 mg, fortrinnsvis 1 til 300 mg (i forhold til mengden av forbindelsen) per dose som administreres én til flere ganger om dagen til en voksen person.

Eksempler (** betegner referanseeksempler)

(Eksempel 1) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 1)

(1-a) (2E)-hepta-2,6-dienonsyre

[0100] 4-pental (4,45 g, 51,4 mmol) og malonsyre (6,41 g, 61,6 mmol) ble løst i pyridin (9,9 ml). Til løsningen ble piperidin (1,9 ml) tilsatt, og blandingen ble deretter omrørt ved 90 °C i 5 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter surgjort ved tilsetning av 2 N saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med dietyler. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og filtratet 25 ble deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble destillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse som et fargeløst oljestoff (3 mmHg, 110 °C-116 °C, 3,27 g, 50 %).

(1-b) Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0101] Oksalylklorid (10 ml) ble dråpevis tilsatt til en toluenløsning (60 ml) (2E)-hepta-2,6-diensyre (3,27 g, 25,9 mmol) under isavkjøling. Blandingens ble omrørt i 20 minutter, og deretter fjernet fra is-vannbadet og gradvis oppvarmet til romtemperatur. Etter omrøring i 50 minutter ble reaksjonsløsningen omrørt i 1 time under oppvarming til tilbaketilbake. Løsningen ble hensatt til avkjøling, og løsningsmidlet ble 35 deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble toluen videre tilsatt og løsningsmidlet ble deretter avdestillert igjen under redusert trykk. Resten ble løst i toluen (20 ml), og denne løsningen ble tilsatt dråpevis i løpet av 1 time til en toluenløsning (20 ml) av trietylamin (9,19 g, 91 mmol) oppvarmet på forhånd til 90 °C. Etter fullføring av den dråpevis tilsetningen ble blandingen oppvarmet videre

under omrøring i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble avkjølt, deretter fortynnet med mettet saltløsning og vann, og filtrert gjennom Celite. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble deretter vasket med 1 N saltsyre, deretter tørket over magnesiumsulfat og filtrert. Filtratet ble satt til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd fra en dimetoksyetanløsning (20 ml) av tert-butyldimetoksyfosforylacetat (5,98 g, 25,9 mmol) og natriumhydrid (> 65 % olje, 986,7 mg, 25,9 mmol), og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Til reaksjonsløsningen ble en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, mettet saltløsning og vann tilsatt i denne rekkefølgen, og reaksjonsløsningen ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter filtrert. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (1,73 g, 32 %, E/Z-blanding).

(1-c) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0102] Tert-butyl (±)-(1S,5R)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (1,73 g, 8,39 mmol) ble løst opp i nitrometan (10 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (1,3 ml, 8,4 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter oppvarmet under omrøring ved 50 til 60 °C i 5 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter fortynnet med 1 N saltsyre og mettet saltløsning, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (1,98 g, 89 %).

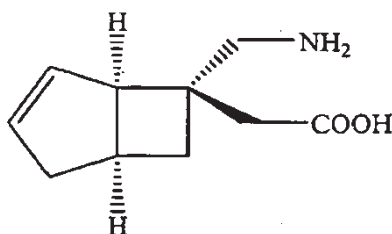
1-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0103] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,98 g, 7,41 mmol) ble løst i etanol (20 ml) og vann (10 ml). Til løsningen ble jernpulver (2,07 g, 37,0 mmol) og ammoniumklorid (392,7 mg, 7,41 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbaketilbake. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Dette filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult, faststoff (1,99 g, denne forbindelsen ble anvendt direkte i den neste reaksjonen uten å renses).

(1-e) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0104] En 4 N saltsyre-etylacetatløsning (10 ml) ble tilsatt til tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (0,99 g, 4,17 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin og deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan og deretter tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (211,6 mg, 35 %).

(Eksempel 2) [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr. 1, optisk aktiv form)
[0105]



(2-a) Oppløsning av tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0106] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (154 g, 576 mmol) ble oppløst ved anvendelse av Chiralpak AD-H (n-heks:EtOH=95:5, 1,0 ml/min, 40 °C) fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd., for å henholdsvis oppnå 65,5 g av en topp 1 (retensjonstid: 5,1 min) og 64,8 g av en topp 2 (retensjonstid: 6,5 min).

(2-b) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

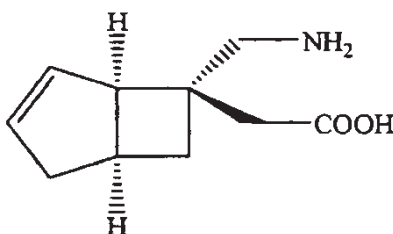
[0107] Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 2, 20,7 g, 77,4 mmol) ble løst i etanol (200 ml) og vann (100 ml). Til løsningen ble jernpulver (34,69 g, 619,5 mmol) og ammoniumklorid (2,09 g, 38,72 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 6,5 timer under oppvarming til tilbakesløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå en blanding av forbindelsen av interesse og utgangsmaterialet ved nesten 1:1-forhold (20,18 g, vurdert etter $^1\text{H-NMR}$). Blandingens ble løst på nytt i etanol (200 ml) og vann (100 ml). Til løsningen ble jernpulver (40,36 g, 720,7 mmol) og ammoniumklorid (4,18 g, 78,1 mmol) tilsatt, og blandingens ble omrørt i 9 timer under oppvarming til tilbakesløp

mens jernpulver (32,73 g, 584,5 mmol) ble ytterligere tilsatt til denne i tre porsjoner. Blandingen ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (17,53 g, 95 %).

(2-c) (-)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0108] En 4 N saltsyre-etylacetatløsning (200 ml) ble tilsatt til tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (17,53 g, 7,4 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå et hvitt pulver A (6,85 g). Fra filtratet ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (200 ml) deretter tilsatt igjen, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble suspendert i diklormetan. Til resten ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå et hvitt pulver B (2,48 g). Dette hvite pulveret B ble kombinert med det ovennevnte hvite pulveret A og vasket med etanol og etylacetat for å oppnå forbindelsen av interesse som et hvitt pulver (7,39 g, 55 %).

(Eksempel 3) [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 1, optisk aktiv form som er forskjellig i produksjonsprosess fra det i eksempel 2)
[0109]



(3-a) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylaminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

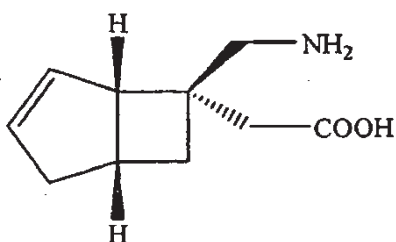
[0110] Tert-butyl [(1R,SS,6S)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 2, 30 g, 0,11 mol) ble løst i etanol (300 ml) og vann (100 ml). Til løsningen ble jernpulver (18,8 g, 0,34 mol) og ammoniumklorid (3,6 g, 67,3 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4 timer i et oljebad ved 80 °C. Ettersom nitroformen av

utgangsmaterialet var igjen ble jernpulver (18,8 g, 0,34 mol) tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i et oljebad ved 80 °C. Etter 3 timer ble jernpulver (18,8 g, 0,34 mol) tilsatt til denne og blandingen ble videre omrørt i 4 timer i et oljebad ved 80 °C og deretter hensatt over natten. Jernpulver (18,8 g, 0,34 mol) ble tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i 2 timer i et oljebad ved 80 °C. Selv om ytterligere jernpulver (18,8 g, 0,34 mol) ble tilsatt til denne, var blandingen vanskelig å omrøre. Derfor ble reaksjonen avsluttet. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert for å fjerne uløselig stoff. Til filtratet ble (Boc)₂O (36,7 g, 0,17 mol) og trietylamin (46,9 ml, 0,34 mol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Det organiske løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat fra det gjenværende vandige laget. Det organiske laget ble vasket med en vandig sitronsyreløsning, vann, mettet vandig natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som en fargeløs olje (30,8 g).

(3-b) (-)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0111] En 4 N saltsyreetylacetatløsning (500 ml) ble tilsatt til en etylacetatløsning (150 ml) av tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylaminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (76,9 g, 0,23 mol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Deretter ble det avsatte pulveret samlet ved filtrering og tørket. Ettersom den delvise tert-butyl-esteren ikke ble fjernet, ble det oppnådde pulveret suspendert igjen i en 4 N saltsyreetylacetatløsning (300 ml), og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter hensatt over natten. Det avsatte pulveret ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå hydrokloridet av forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (43,2 g). Til en metylenklorid (800 ml) suspensjon av det oppnådde hydrokloridet, ble trietylamin (27,7 ml, 0,198 mol) tilsatt dråpevis ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 2 timer og deretter oppbevart over natten. Igjen ble det resulterende pulveret samlet ved filtrering og vasket med et metanol-etylacetatblandet løsningsmiddel for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (25,6 g).

(Eksempel 4) [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.:1, optisk aktiv form som er ulik konfigurasjonen fra eksempel 2)
[0112]



(4-a) Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0113] Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

5 (topp 1, 21,6 g, 80,8 mmol) ble løst i etanol (200 ml) og vann (100 ml). Til løsningen ble jernpulver (45,1 g, 80,8 mmol) og ammoniumklorid (2,59 g, 48,5 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5,5 timer under oppvarming til tilbaketløp. Til reaksjons-
løsningen ble jernpulver (9,0 g, 161 mmol) deretter ytterligere tilsatt, og blandingen ble
ytterligere omrørt i 2 timer under oppvarming til tilbaketløp. Blandingen ble hensatt til
10 avkjøling og deretter fortynnet med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og
etylacetat, og filtrert for å fjerne uløselig stoff. Fra filtratet ble det organiske
løsningsmidlet destillert av under redusert trykk, etterfulgt av ekstraksjon med
etylacetat fra det vandige laget. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning
og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under
15 redusert trykk, og resten ble rensert ved aminokolonnekromatografi for å oppnå
forbindelsen av interesse i form av en blek gul olje (5,5 g).

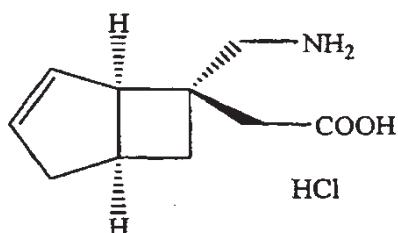
(4-b) [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0114] En 4 N saltsyre-etylacetatløsning (200 ml) ble tilsatt til tert-butyl [(1S,5R,6R)-

20 6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (17,4 g, 73,3 mmol) og blandingen
ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Deretter ble det avsatte pulveret samlet ved
filtrering for å oppnå hydrokloridet av forbindelsen av interesse i form av et hvitt
pulver (15,6 g). Til en metylenklorid (300 ml) suspensjon av det oppnådde
hydrokloridet ble trietylamin (10,2 ml, 72,8 mol) tilsatt dråpevis ved romtemperatur, og
25 blandingen ble omrørt i 2 timer. Deretter ble igjen det resulterende pulveret samlet ved
filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med et etanol-etylacetatblandet
løsningsmiddel for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (8,43 g).

(Eksempel 5) [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre-

30 **hydroklorid (eksempelforbindelse nr.: 1, hydroklorid av forbindelse fra eksempel
2)
[0115]**



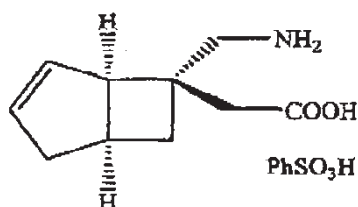
(5-a) [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrehydroklorid

5 [0116] Vann (5 ml) og en 4N saltsyre-1,4-dioksanløsning (22 ml) ble tilsatt til [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (320,2 mg, 1,77 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble 1,4-dioksan tilsatt, og blandingen ble oppvarmet og deretter hensatt til avkjøling til romtemperatur. Det resulterende
10 pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med 1,4-dioksan og deretter tørket for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (350,0 mg, 92 %).

(Eksempel 6) [(1R,5S,5S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-

15 **yl]eddiksyrebenzensulfonat (eksempelforbindelse nr.: 1, benzensulfonat av forbindelsen i eksempel 2)**

[0117]



20 [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (152,2 g, 391 mmol) ble løst i 2-propanol (7,5 ml) og vann (2,6 ml). Til løsningen ble benzensulfonsyremonohydrat (305,2 mg, 1,73 mmol) deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 minutter. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert
25 trykk, etterfulgt av ytterligere azeotrop dehydrering med 2-propanol. Deretter ble resten vasket med 2-propanol for å oppnå forbindelsen av interesse som et hvitt pulver (260,4 mg, 55 %).

(Eksempel 7) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 4)

30 **(7-a) Metyl 4-metyl-3-hydroksyhept-6-enoat**

[0118] Natriumhydrid (> 63 % olje, 1,64 g, 43,1 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av metyl-3-oksopentanoat (5,10 g, 39,2 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 10 minutter. Til reaksjonsløsningen ble n-butyllitium (1,66 M heksanoløsning, 25,9 ml, 43,1 mmol) tilsatt dråpevis, og blandingen ble ytterligere omrørt i 10 minutter under isavkjøling.

Deretter ble allylbromid (5,18 g, 43,1 mmol) tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 30 minutter og deretter ytterligere omrørt over natten ved romtemperatur.

Til reaksjonsløsningen ble 1 N saltsyre og mettet saltløsning tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med mettet

saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble løst i metanol (100 ml). Til løsningen

ble natriumborhydrid (1,89 g, 50 mmol) tilsatt under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1,5 timer. 2N saltsyre (50 ml) ble tilsatt til denne og

blandingens ble omrørt i 30 minutter. Deretter ble mettet saltløsning tilsatt til denne,

etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble

avdestillert under redusert trykk. Resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (5,72 g, 85 %, blanding av diastereomerer).

(7-b) 4-Metyl-3-hydroksyhept-6-enonsyre

[0119] Metyl 4-metyl-3-hydroksyhept-6-enoat (5,72 g, 33,2 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksidmetanoløsning (50 ml), og løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur.

Fra reaksjonsløsningen ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 1N vandig natriumhydroksidløsning deretter tilsatt, etterfulgt av

ekstraksjon med dietyleter igjen. Det vandige laget ble surgjort ved tilsetning av konsentrert saltløsning under isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter

igjen. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å

oppnå forbindelsen av interesse som et gul oljestoff (2,21 g, 42 %, blanding av diastereomerer).

(7-c) Tert-butyl (±)-(1S,5R)-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0120] 4-metyl-3-hydroksyhept-6-enonsyre (2,21 g, 13,9 mmol) ble løst i

eddiksyreanhydrid (14 ml). Til løsningen ble kaliumacetat (3,29 g, 33,4 mmol) tilsatt,

og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble oppvarmet til 110 til 120 °C og omrørt i 3,5 timer. Til reaksjonsløsningen ble isvann og

toluen deretter tilsatt, og denne blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingens ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av mettet saltløsning og toluen. Deretter ble det organiske laget vasket med en 1N vandig natriumhydroksid-

løsning og mettet saltløsning i denne rekkefølgen, og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter filtrert. Filtratet ble satt til en reaksjonsløsning fremstilt ved å tilsette natriumhydrid (> 63 % olje, 533,3 mg, 14,0 mmol) i en tetrahydrofuran-løsning (20 ml) av tert-butyl-dimetoksyfosorylacetat (3,24 g, 14,5 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble videre omrørt i 1,5 timer. Reaksjonsløsningen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og mettet saltløsning. Det vandige laget ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat.

Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (1,21 g, 40 %, E/Z-blanding).

(7-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0121] Tert-butyl (±)-(1S,5R)-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (1,21 g, 5,50 mmol) ble løst opp i nitrometan (7 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (0,91 ml, 6,0 mmol) tilsatt og blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 til 60 °C i 6 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et fargeløst oljestoff (1,14 g, 74 %).

(7-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0122] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,12 g, 3,99 mmol) ble løst i etanol (20 ml) og vann (10 ml). Til løsningen ble jernpulver (892,8 mg, 15,9 mmol) og ammoniumklorid (211,5 mg, 3,99 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4 timer under oppvarming til tilbakesløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N saltsyreetylacetatløsning (5 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det

resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå den forbindelsen av interesse som et hvitt pulver (105,8 mg, 28 %).

5 **(Eksempel 8) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 8)**

(8-a) Etyl 4-etyl-3-hydrokseyhept-6-enoat

[0123] Natriumhydrid (> 63 % olje, 2,09 g, 55 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av etyl-3-oksoheksanoat (7,91 g, 50 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 10 minutter. Til 10 reaksjonsløsningen ble n-butyllitium (1,58 M heksanløsning, 34,8 ml, 55 mmol) tilsatt dråpevis, og blandingen ble ytterligere omrørt i 10 minutter under isavkjøling. Deretter ble allylbromid (4,7 ml, 55 mmol) tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1 time og deretter ytterligere omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Til 15 reaksjonsløsningen ble 1 N saltsyre og en mett, vandig løsning av ammoniumklorid tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med n-pentan. Det organiske laget ble vasket med mett saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble løst i etanol (80 ml). Til 20 løsningen ble natriumborhydrid (1,51 g, 40 mmol) tilsatt under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 2 timer. 1N saltsyre (50 ml) ble tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Deretter ble mett saltløsning tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mett saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonne- 25 kromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (3,64 g, 37 %, blanding av diastereomerer).

(8-b) 4-etyl-3-hydrokseyhept-6-enonsyre

[0124] Etyl-4-etyl-3-hydrokseyhept-6-enoat (3,64 g, 18,2 mmol) ble løst i en 2 N 30 kaliumhydroksidmetanolløsning (120 ml), og løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Fra reaksjonsløsningen ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 1 N vandig natriumhydroksidløsning (200 ml) deretter tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det vandige laget ble surgjort ved tilsetning av konsentrert saltsyre under isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter 35 igjen. Det organiske laget ble vasket med mett saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (3,14 g, <100 %, blanding av diastereomerer).

(8-c) Tert-butyl (A \pm)-(1S, 5R)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0125] 4-etyl-3-hydroksyhept-6-enonsyre (3,13 g, 18,2 mmol) ble løst i eddiksyreanhydrid (15 ml). Til løsningen ble kaliumacetat (4,27 g, 43,6 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 100 minutter. Reaksjonsløsningen ble oppvarmet til tilbakeløp og omrørt i 3,5 timer. Til reaksjonsløsningen ble isvann og toluen deretter tilsatt, og denne blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingene ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av mettet saltløsning (50 ml) og toluen (20 ml). Deretter ble det organiske laget vasket med en 1N vandig natriumhydroksidløsning og mettet saltløsning i denne rekkefølgen, og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter filtrert. Dette filtratet ble satt til en reaksjonsløsning fremstilt ved å tilsette natriumhydrid (> 65 % olje, 761,9 mg, 20 mmol) til en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av tert-butyldimetoksyfosforylacetat (4,48 g, 20 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble videre omrørt i 1 time. Reaksjonsløsningen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og mettet saltløsning. Det vandige laget ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et lysegult oljestoff (1,32 g, 31 %, E/Z-blanding).

(8-d) Tert-butyl ((\pm)-[(1S,5R,6R)-3-etyl-6-(nitrometyl)-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0126] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (1,32 g, 5,63 mmol) ble løst opp i nitrometan (7 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (1,2 ml, 7,3 mmol) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under omrøring til 50 til 60 °C i 7 timer. Blandingene ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse som et fargeløst oljestoff (1,39 g, 84 %).

(8-e) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0127] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-etyl-6-(nitrometyl)-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,09 g, 4,71 mmol) ble løst i etanol (10 ml) og vann (5 ml). Til løsningen ble jernpulver (1,32 g, 23,5 mmol) og ammoniumklorid (249,6 mg, 4,71 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingene ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig

løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N saltsyreetylacetatløsning (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå den forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (425,1 mg, 43 %).

(Eksempel 9) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-propylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 9)

(9-a) Metyl 4-propyl-3-hydrokseyhept-6-enoat

[0128] Natriumhydrid (>63 % olje, 2,09 g, 55 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av metyl-3-oksoheptanoat (7,91 g, 50 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 25 minutter. Til reaksjonsløsningen ble n-butyllitium (1,58 M heksanoløsning, 34,8 ml, 55 mmol) tilsatt dråpevis, og blandingen ble ytterligere omrørt i 1 time under isavkjøling. Deretter ble allylbromid (4,7 ml, 55 mmol) tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1 time og deretter ytterligere omrørt over natten ved romtemperatur. Til reaksjonsløsningen ble 1 N saltsyre og en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble løst i metanol (35 ml). Til løsningen ble natriumborhydrid (0,61 g, 16,1 mmol) tilsatt under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1 time. 1N saltsyre (50 ml) ble tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. Deretter ble mettet saltløsning tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (3,24 g, 33 %, blanding av diastereomerer).

(9-b) 4-propyl-3-hydrokseyhept-6-enonsyre

[0129] Metyl-4-propyl-3-hydrokseyhept-6-enoat (3,24 g, 16,2 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (16 ml), og løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Fra reaksjonsløsningen ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 1 N vandig natriumhydroksidløsning (150 ml) deretter tilsatt,

etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det vandige laget ble surgjort ved tilsetning av konsentrert saltsyre under isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter igjen. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (2,79 g, 92 %, blanding av diastereomerer).

(9-c) Tert-butyl (±)-(1S,5R)-3-propyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0130] 4-propyl-3-hydroksyhept-6-enonsyre (2,79 g, 15,0 mmol) ble løst i eddiksyreanhydrid (13 ml). Til løsningen ble kaliumacetat (3,52 g, 36,0 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble oppvarmet til 120 °C og omrørt i 3 timer. Til reaksjonsløsningen ble isvann og n-pentan deretter tilsatt, og denne blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Mettet saltløsning ble tilsatt til denne, og blandingen ble separert i vandige og organiske lag ved tilsetning av n-pentan. Deretter ble det organiske laget vasket med en 1N vandig natriumhydroksidløsning og mettet saltløsning i denne rekkefølgen og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i tetrahydrofuran (50 ml). Løsningen ble tilsatt dråpevis til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd ved å tilsette natriumhydrid (> 65 % olje, 761,9 mg, 20 mmol) til en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av tert-butyl dimetoksyfosforylacetat (4,48 g, 20 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble ytterligere omrørt i 1 time. Reaksjonsløsningen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og mettet saltløsning. Det vandige laget ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,81 g, 49 %, E/Z-blanding).

(9-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-propyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0131] Tert-butyl (±)-(1S,5R)-3-propyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (1,81 g, 7,29 mmol) ble løst opp i nitrometan (7 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (1,5 ml, 10,2 mmol) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under omrøring til 50 til 60 °C i 8 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert

trykk. Resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (2,22 g, 95 %).

(9-e) (+)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-propylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

5 **[0132]** Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-propyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,09 g, 4,71 mmol) ble løst i etanol (10 ml) og vann (5 ml). Til løsningen ble jernpulver (1,32 g, 23,5 mmol) og ammoniumklorid (249,6 mg, 4,71 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingens
10 hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N
15 saltsyre-etylacetatløsning (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (425,1 mg,
20 43 %).

(Eksempel 10) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 10)

(10-a) Metyl 4-allyl-3-hydroksyoktanoat

25 **[0133]** 2-allylheksanal (J. Org. Chem. 46, 1980, 5250) (5 g, 33,7 mmol), metylbromacetat (3,7 ml, 40 mmol), og sink (2,6 g, 40 mmol) ble tilsatt til tetrahydrofuran (30 ml) og trimetylborat (15 ml), og blandingen ble kraftig omrørt. Deretter ble reaksjonsbeholderen plassert i et oljebad og oppvarmet til 70 °C, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Blandingens
30 hensatt til avkjøling og glyserin (20 ml) og en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (100 ml) ble deretter tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse (diastereomer
35 blanding) i form av et fargeløst oljestoff (6,8 g, 94 %).

(10-b) 4-allyl-3-hydroksyoktansyre

[0134] Metyl-4-allyl-3-hydroksyoktanoat (6,8 g, 31,7 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (20 ml), og løsningen ble omrørt over natten ved

romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, så fortynnet med vann og vasket med eter. Den vandige løsningen ble surgjort ved hjelp av saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse som et oljestoff (6,0 g, 30 mmol). Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å være rensset.

(10-c) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0135] En blandet løsning av 4-allyl-3-hydroksyoktansyre (6,0 g, 30 mmol), kaliumacetat (9,4 g, 96 mmol) og eddiksyreanhydrid (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer og deretter omrørt i 4 timer under tilbakeløp. Reaksjonsløsningen ble plassert på is, og omrørt over natten, og denne reaksjonsløsningen ble utsatt for ekstraksjon med eter. Eterlaget ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Denne eterløsningen ble tilsatt dråpevis til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd fra en dimetoksyetanløsning (30 ml) av metyl-tert-butyl-p,p-dimetylfosfonoacetat (7,8 g, 35 mmol) og natriumhydrid (> 63 % olje, 1 500 mg, > 35 mmol), og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Til reaksjonsløsningen ble en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, mettet saltløsning og vann tilsatt i denne rekkefølgen og reaksjonsløsningen ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter filtrert. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (4,3 g, 51 %, E/Z-blanding).

(10-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-butyl-6-nitrometyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0136] Tittelforbindelsen (4,8 g, 14,8 mmol) ble oppnådd som et oljestoff på samme måte som i eksempel (1-c) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden] acetat (4,3 g, 16,4 mmol).

(10-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0137] Tittelforbindelsen (3,63 g, 63 %) ble oppnådd som et oljestoff på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-butyl-6-nitrometyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (4,8 g, 14,8 mmol).

(10-f) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0138] Tittelforbindelsen (1,5 g, 70 %) ble oppnådd som et hvitt pulver på samme måte som i eksempel (3-b) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl] acetat (3,63 g, 9,1 mmol).

5

(Eksempel 11) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 11)

(11-a) 2-isopropylpent-4-enal

[0139] Dimetylsulfoksid (18,70 ml, 263,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter til en diklormetan (290 ml) løsning av oksalsyreklorid (17,30 g, 136,3 mmol) avkjølt til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, og blandingen ble deretter omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 15 minutter. Deretter ble en diklormetan (75 ml) løsning av 2-isopropylpent-4-en-1-ol (30,11 g, 88,1 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter til denne, og blandingen ble omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Trietylamin (62,40 g, 616,7 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingens ble nøytralisert med 2 N saltsyre (320 ml). Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå et gult oljestoff som en blanding inneholdende forbindelsen av interesse. Denne forbindelsen ble anvendt i neste reaksjon uten å bli ytterligere renseset.

10
15
20

(11-b) Metyl 3-hydroksy-4-isopropylhept-6-enoat

[0140] 2-isopropylpent-4-enal oppnådd i eksempel (11-a) og metylbromacetat (16,18 g, 105,8 mmol) ble fremstilt i en tetrahydrofuran (25 ml) løsning. En alikvot av omtrent en femtedel av mengden ble tilsatt til en trimetylborat (25 ml) suspensjon av sinkpulver (6,92 g, 105,8 mmol). Blandingens ble oppvarmet til $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deretter ble den gjenværende løsningen tilsatt til denne i løpet av 30 minutter, og blandingens ble deretter omrørt ved $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2,5 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og glyserin (25 ml), en mett, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), og dietyleter ble deretter tilsatt til denne. Det oppnådde organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble renseset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (12,30 g, 70 %).

25
30

(11-c) 3-hydroksy-4-isopropylhept-6-enonsyre

[0141] En 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (200 ml) ble tilsatt til en metanol (132 ml) løsning av metyl-3-hydroksy-4-isopropylhept-6-enoat (12,30 g, 61,5 mmol), og blandingens ble omrørt ved romtemperatur i 13 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble vann og dietyleter deretter tilsatt, og det vandige

35

laget ble nøytralisert med 2 N saltsyre. Dietyleter ble tilsatt til denne, og det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et brunoljestoff (11,10 g, 97 %).

5

(11-d) (±)-(1S,5R)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on

[0142] Kaliumacetat (14,00 g, 142,7 mmol) ble tilsatt til en eddikanhydrid (67 ml) løsning av 3-hydroksy-4-isopropylhept-6-enonsyre (11,10 g, 59,6 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 120 °C i 10 3,5 timer. Blandingen ble behandlet med isvann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med en mett, vandig løsning av natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av 15 interesse i form av et gult oljestoff (6,6 g, 74 %).

(11-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (E/Z-blanding)

[0143] En tetrahydrofuran (15 ml) løsning av tert-butyldimetylfosfonoacetat (3,70 g, 20 16,5 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 20 minutter til en tetrahydrofuran (15 ml) suspensjon av natriumhydrid (0,68 g, 63 %; 18,0 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 20 minutter. Til denne løsningen ble en tetrahydrofuran (15 ml) løsning av (±)-(1S,5R)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (2,25 g, 15,0 mmol) tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 15 minutter, og blandingen ble omrørt ved 25 romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,00 g, 81 %).

(11-f) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0144] Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (3,00 g, 12,1 mmol) ble løst opp i nitrometan (30 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (2,20 g, 14,5 mmol) tilsatt, og blandingen ble 35 omrørt ved 60 °C i 5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling, og en mett, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat.

Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,00 g, 80 %).

5 **(11-g) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat**

[0145] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (3,00 g, 9,70 mmol) ble løst i etanol (60 ml). Til løsningen ble jernpulver (4,47 g, 80,05 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,54 g, 10,00 mmol) 10 løsnings (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakesløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert 15 trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (2,50 g, 92 %).

(11-h) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

20 **[0146]** Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isopropylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,50 g, 9,0 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (2,5 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret 25 ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (1,01 g, 51 %).

(Eksempel 12) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 13)

30 **(12-a) 2-isobutylpent-4-en-1-ol**

[0147] 2-isobutyl-4-pentenonsyre (J. Am. Chem. Soc. 115, 1993, 8669) (13 g, 83 mmol) ble løst i tetrahydrofuran (80 ml), og løsningen ble tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran (80 ml) blandet løsning av litiumaluminiumhydrid (3,4 g, 90 mmol) under isavkjøling. Blandingens ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time. Deretter ble 35 vann (3,4 ml), en 15 % vandig natriumhydroksidløsning (3,4 ml) og vann (10,2 ml) tilsatt til denne i denne rekkefølgen, og blandingen ble omrørt over natten. Etter fjerning av uløselig stoff ble filtratet konsentrert for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (4,9 g, 42 %).

(12-b) 2-isobutyl-4-pental

[0148] Oksalyklorid (5,45 g, 43 mmol) ble løst i metylenklorid (50 ml), og løsningen ble avkjølt til -78 °C. Deretter ble dimetylsulfoksid (6,1 ml) tilsatt dråpevis til denne. Til blandingen ble en metylenklorid (40 ml) løsning av 2-isobutylpent-4-en-1-ol (4,9 g, 34 mmol) etterfølgende tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt ved denne 5 temperaturen i 1 time. Trietylamin (24 ml) ble tilsatt til denne, og blandingen ble brakt til romtemperatur. En mett, vandig løsning av ammoniumklorid ble tilsatt til denne. Det organiske laget ble separert, vasket med vann og mett saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et 10 oljestoff. Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å renses.

(12-c) Metyl-3-hydroksy-2-isobutyl-6-heptenoat

[0149] Forbindelsen av interesse (4,5 g, 61 %) ble oppnådd i form av et oljestoff (diastereomer blanding) på samme måte som i eksempel (10-a) ved anvendelse av 2- 15 isobutyl-4-pental.

(12-d) 3-hydroksy-2-isobutyl-6-heptenonsyre

[0150] Forbindelsen av interesse (4,3 g) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (10-b) ved anvendelse av metyl 3-hydroksy-2-isobutyl-6- 20 heptenoat (4,5 g, 21 mmol). Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å renses.

(12-e) Tert-butyl (±)-(1S, 5R)-[3-isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0151] Forbindelsen av interesse (3,7 g, 67 %) ble oppnådd i form av et oljestoff (E/Z- 25 blanding) på samme måte som i eksempel (10-c) ved anvendelse av 3-hydroksy-2-isobutyl-6-heptenonsyre (4,3 g).

(12-f) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-isobutyl-6-nitrometyl-bisyklo[3.2.0] hept-3-en-6-yl]acetat

[0152] Forbindelsen av interesse (3,8 g, 84 %) ble oppnådd i form av et oljestoff på 30 samme måte som i eksempel (10-c) ved å anvende tert-butyl (±)-(1S,5R)-[3-isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (3,7 g, 14 mmol).

(12-g) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3- 35 isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0153] Forbindelsen av interesse (2,7 g, 54 %) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-isobutyl- 6-nitrometyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (3,8 g, 12 mmol).

(12-h) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0154] Tittelforbindelsen (1,0 g, 62 %) ble oppnådd i form av et hvitt pulver på samme måte som i eksempel (3-b) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-isobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,7 g, 6,8 mmol).

(Eksempel 13) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 12)**(13-a) Etyl 2-sek-butylpent-4-enoat**

[0155] Litiumklorid (9,67 g, 228,1 mmol) og vann (2,05 ml, 113,9 mmol) ble tilsatt til en dimetylsulfoksid (60 ml) løsning av dietylallyl(sek.-butyl)-malonat (30,90 g, 120,5 mmol), og blandingen ble omrørt ved 185 °C i 6 timer. Blandingene ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et brunt oljestoff. Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å renses.

(13-b) 2-sek-butylpent-4-en-1-ol

[0156] En tetrahydrofuran (50 ml) løsning av etyl-2-sek.-butylpent-4-enoat ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter til en tetrahydrofuran (120 ml) løsning av litiumaluminiumhydrid (4,79 g, 126,3 mmol) avkjølt til °C, og blandingen ble deretter omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingene ble avkjølt på nytt til 0 °C. Etylacetat (55,4 ml), vann (44,7 ml), tetrahydrofuran (83,1 ml), og natriumfluorid (53,0 g) ble tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Blandingene ble filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Deretter ble løsningen konsentrert, og resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (12,20 g, 69 %).

(13-c) 2-sek-butylpent-4-enal

[0157] Dimetylsulfoksid (18,20 ml, 256,4 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter til en diklormetan (280 ml) løsning av oksalsyreklorid (16,90 g, 133,1 mmol) avkjølt til -78 °C, og blandingen ble deretter omrørt ved -78 °C i 25 minutter. Deretter ble en diklormetan (75 ml) løsning av 2-sek-butylpent-4-en-1-ol (12,20 g, 85,8 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter og blandingen ble omrørt ved -78 °C i 1 time. Trietylamin (60,80 g, 600,8 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter til denne, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingene ble nøytralisert med 2 N saltsyre (310 ml). Det organiske laget ble

tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå et gult oljestoff som en blanding inneholdende forbindelsen av interesse. Denne forbindelsen ble anvendt i neste reaksjon uten å bli ytterligere rensset.

5

(13-d) Metyl-3-hydroksy-4-sek-butylhept-6-enoat

[0158] 2-Sek-butylpent-4-enal, og metylbromacetat (15,74 g, 102,9 mmol) ble fremstilt i en tetrahydrofuran (25 ml) løsning. En alikvot av omtrent en femtedel av mengden ble tilsatt til en trimetylborat (25 ml) suspensjon av sinkpulver (6,73 g, 102,9 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 80 °C. Deretter ble den gjenværende løsningen tilsatt i løpet av 30 minutter, og blandingen ble deretter omrørt ved 80 °C i 2,5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling og glyserin (25 ml), en mett, vandig løsning av ammoniumklorid (25 ml), og dietyleter ble deretter tilsatt til denne. Det oppnådde, organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form et gult oljestoff (14,40 g, 78 %).

15

(13-e) 3-hydroksy-4-sek-butylhept-6-enonsyre

[0159] Metyl-3-hydroksy-4-sek-butylhept-6-enoat (14,40 g, 67,2 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (200 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 13,5 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble vann og dietyleter deretter tilsatt, og det vandige laget ble nøytralisert med 2 N saltsyre. Dietyleter ble tilsatt til denne og det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (12,70 g, 94 %).

25

(13-f) (±)-(1S,5R)-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on

[0160] Kaliumacetat (14,90 g, 151,8 mmol) ble tilsatt til en eddikanhydrid (71 ml) løsning av 3-hydroksy-4-sek-butylhept-6-enonsyre (12,70 g, 63,5 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 120 °C i 3,5 timer. Blandingen ble behandlet med is-vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med en mett vandig løsning av natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (6,70 g, 64 %).

35

(13-g) Tert-butyl (±)-[(1S, 5R)-3-sek.-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden] acetat (E/Z-blanding)

[0161] En tetrahydrofuran (15 ml) løsning av tert-butyldimetylfosfonoacetat (3,70 g, 16,5 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 20 minutter til en tetrahydrofuran (15 ml) suspensjon av natriumhydrid (0,68 g, 63 %; 18,0 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 20 minutter. Til denne løsningen ble en tetrahydrofuran (15 ml) løsning av (±)-(1S,5R)-3-sek.-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (2,48 g, 15,1 mmol) tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 15 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingens ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,10 g, 78 %).

(13-h) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0162] Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (3,10 g, 11,8 mmol) ble løst opp i nitrometan (30 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (2,20 g, 14,5 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 5 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,28 g, 86 %).

(13-i) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-sek.-butylbisyklo[3.2.0] hept-3-en-6-yl]acetat

[0163] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (3,28 g, 10,2 mmol) ble løst i etanol (60 ml). Til løsningen ble jernpulver (4,47 g, 80,0 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,54 g, 10,0 mmol) løsning (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakelep. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløs oljestoff (2,26 g, 75 %).

(13-j) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0164] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-sek-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,26 g, 7,7 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (30 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,98 g, 54 %).

(Eksempel 14) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-syklopentylbisyklo [3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 15)**

(14-a) Etyl-2-syklopentylpent-4-enoat

[0165] Litiumklorid (3,60 g, 84,9 mmol) og vann (0,76 ml, 41,9 mmol) ble tilsatt til en dimetylsulfoksid (20 ml) løsning av dietylallyl(syklopentyl)malonat (10,10 g, 37,7 mmol), og blandingen ble omrørt ved 185 °C i 6 timer. Blandingen ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et brunt oljestoff (6,10 g, 84 %).

(14-b) 2-syklopentylpent-4-en-1-ol

[0166] En tetrahydrofuran (15 ml) løsning av etyl-2-syklopentylpent-4-enoat (6,10 g, 31,6 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 20 minutter til en tetrahydrofuran (40 ml) løsning av litiumaluminiumhydrid (1,21 g, 31,9 mmol) avkjølt til 0 °C, og blandingen ble deretter omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble avkjølt på nytt til 0 °C. Etylacetat (14,0 ml), vann (11,3 ml), tetrahydrofuran (21,0 ml) og natriumfluorid (13,4 g) ble tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Deretter ble løsningen konsentrert, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (3,50 g, 56 %).

(14-c) 2-syklopentylpent-4-enal

[0167] Dimetylsulfoksid (4,82 ml, 67,9 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter til en diklormetan (75 ml) løsning av oksalsyreklorid (4,47 g, 35,2 mmol) avkjølt til -78 °C, og blandingen ble deretter omrørt ved -78 °C i 30 minutter. Deretter ble en diklormetan (20 ml) løsning av 2-syklopentylpent-4-en-1-ol (3,50 g, 22,7 mmol) tilsatt dråpevis til denne i løpet av 15 minutter, og blandingen ble omrørt ved -78 °C i 45 minutter. Trietylamin (16,11 g, 159,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter til denne, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingene ble nøytralisert med 1 N saltsyre (160 ml). Det organiske laget ble tørket over vannfritt

magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå et gult oljestoff i form av en blanding inneholdende forbindelsen av interesse. Denne forbindelsen ble anvendt i neste reaksjon uten å bli ytterligere rensset.

5 **(14-d) Metyl-3-hydroksy-4-syklopentylhept-6-enoat**

[0168] 2-syklopentylpent-4-enal oppnådd i det foregående avsnittet og metylbromacetat (4,22 g, 27,6 mmol) ble fremstilt i en tetrahydrofuran (12 ml) løsning. En alikvot av omtrent en femtedel av mengden ble tilsatt til en trimetylborat (12 ml) suspensjon av sinkpulver (1,81 g, 27,6 mmol). Blandingen ble oppvarmet til 10 80 °C. Deretter ble den gjenværende løsningen tilsatt i løpet av 30 minutter, og blandingen ble deretter omrørt ved 80 °C i 2,5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling og glyserin (6 ml), en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (6 ml), og dietyleter ble deretter tilsatt til denne. Det oppnådde organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og 15 resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (4,00 g, 77 %).

(14 e) 3-hydroksy-4-syklopentylhept-6-enonsyre

[0169] Metyl-3-hydroksy-4-syklopentylhept-6-enoat (4,00 g, 17,7 mmol) ble løst i en 20 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (53 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble vann og dietyleter deretter tilsatt, og det vandige laget ble nøytralisert med 2 N saltsyre. Dietyleter ble tilsatt til denne. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å 25 oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (4,00 g (inklusive det gjenværende løsningsmidlet)).

(14-f) 3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on

[0170] Kaliumacetat (4,16 g, 42,4 mmol) ble tilsatt til en eddikanhydrid (20 ml) 30 løsning av 3-hydroksy-4-syklopentylhept-6-enonsyre (4,00 g, 17,7 mmol maksimum), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 120 °C i 3,5 timer. Blandingen ble behandlet med isvann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. 35 Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (2,30 g, 74 %).

(14-g) Tert-butyl (\pm)-[(1S, 5R)-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (E/Z-blanding)

[0171] En tetrahydrofuran (15 ml) løsning av tert-butyl dimetyl fosfonoacetat (3,21 g, 14,4 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 15 minutter til en tetrahydrofuran (15 ml) suspensjon av natriumhydrid (0,59 g, 63 %; 15,7 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 25 minutter. Til denne løsningen ble en tetrahydrofuran (15 ml) løsning av 3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (2,30 g, 13,1 mmol) tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 10 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Blandingens ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,30 g, 92 %).

(14-h) Tert-butyl (A \pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0172] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R)-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (3,30 g, 12,0 mmol) ble løst opp i nitrometan (30 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (2,20 g, 14,5 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 5 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (3,50 g, 87 %).

(14-i) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0173] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (3,30 g, 9,8 mmol) ble løst i etanol (60 ml). Til løsningen ble jernpulver (4,47 g, 80,0 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,54 g, 10,0 mmol) løsning (20 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbaketilbake. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form et fargeløst oljestoff (2,00 g, 67 %).

(14-j) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0174] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-syklopentylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,00 g, 6,5 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (30 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,70 g, 43 %).

(Eksempel 15) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-allylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 14)**

(15-a) 4-Allylhepta-2,6-dienonsyre

[0175] Litiumaluminiumhydrid (0,74 g, 20 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuran-løsning (30 ml) av etyl-2-allylpent-4-en-acetat (2,20 g, 13,1 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1 time. Til reaksjonsløsningen ble en 1N vandig natriumhydroksidløsning (10 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter filtrert gjennom Celite. Filtratet ble fortynnet med mettet saltløsning og etylacetat og separert i vandige og organiske lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. En diklormetanløsning (20 ml) av oksalyklorid (1,6 ml, 13,1 mmol) ble tilsatt dråpevis til en diklormetanløsning (10 ml) av dimetylsulfoksid (2,7 ml, 19,5 mmol) under avkjøling til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Til reaksjonsløsningen ble en diklormetan (10 ml) løsning av den ovenfor oppnådde resten tilsatt, og denne blandingen ble omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Til reaksjonsløsningen ble trietylamin (7,1 ml, 52,4 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. 1 N saltsyre og mettet saltløsning ble tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble løst i pyridin (2,3 ml). Til løsningen ble malonsyre (1,55 g, 14,95 mmol) og pyrrolidin (0,43 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur og ytterligere omrørt i 6 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingene ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med en 2 N vandig natriumhydroksidløsning, og deretter vasket med dimetyleter. Det vandige laget ble surgjort ved hjelp av konsentrert saltsyre i isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,49 g, 78 %).

(15-b) Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-3-allylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0176] 4-allylhepta-2,6-dienonsyre (2,00 g, 12,0 mmol) ble løst i benzen (5 ml). Til løsningen ble oksalyklorid (7,01 g, 55,2 mmol) tilsatt under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 1 time. Blandingen ble videre omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, deretter oppvarmet til 80 °C, og omrørt i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt toluen, og løsningsmidlet ble avdestillert igjen under redusert trykk. Resten ble løst i toluen (20 ml). Denne løsningen ble dråpevis tilsatt til en toluenløsning (30 ml) av trietylamin (4,41 g, 43,68 mmol) oppvarmet på forhånd til tilbaketilbake, og blandingen ble ytterligere omrørt i 2,5 timer. Reaksjonsløsningen ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning og etylacetat, og filtrert gjennom Xelite. Filtratet ble separert i vandige og organiske lag. Deretter ble det organiske laget vasket med 1 N saltsyre og mettet saltløsning i denne rekkefølgen, og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og deretter filtrert. Dette filtratet ble satt til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd ved å tilsette natriumhydrid (> 65 % olje, 457,1 mg, 12 mmol) til en tetrahydrofuranløsning (20 ml) av tert-butyldimetoksyfosforylacetat (3,03 g, 12 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (0,63 g, 16 %, E/Z-blanding).

(15-c) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-allyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0177] Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-3-allylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (0,63 g, 2 mmol) ble løst opp i nitrometan (5 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,45 ml, 3 mmol) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 til 60 °C i 7 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling, og en mettet vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (367,0 mg, 60 %).

(15-d) (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-allyl-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0178] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3-allyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (335,2 mg, 1,09 mmol) ble løst opp i etanol (10 ml) og vann (5 ml). Til løsningen ble jernpulver (611,0 mg, 10,9 mmol) og ammoniumklorid (57,8 mg, 1,09 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer under oppvarming til

tilbakeløp. Blandingen ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (10 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå den forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (68,5 mg, 28 %).

(Eksempel 16) (\pm)-[(1S,5R,6S)-6-aminometyl-5-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 6)**

(16-a) Etyl 2-metyl-3-oksohept-6-enoat

[0179] Etyl 2-metyl-3-oksobutanoat (10 ml, 70,7 mmol) ble tilsatt dråpevis til en vannfri tetrahydrofuransuspensjon av natriumhydrid (2,83 g, 74,2 mmol) med omrøring under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i 15 minutter i dette badet. Deretter ble n-butyllitium (1,59 M heksanløsning, 45,3 ml, 72,1 mmol) tilsatt dråpevis til denne, og blandingen ble ytterligere omrørt i 30 minutter. Deretter ble allylbromid (6,73 ml, 77,7 mmol) tilsatt dråpevis til denne. Etter fjerning av isbadet ble blandingen omrørt i 2 timer, og reaksjonen ble så avsluttet ved å helle fortynnet saltsyre til reaksjonsløsningen. Reaksjonsløsningen ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en lysegul olje (7,67 g).

(16-b) Etyl-3-hydroksey-2-metylhept-6-enoat

[0180] Natriumborhydrid (2,48 g, 65,7 mmol) ble tilsatt til en metanol (200 ml) løsning av etyl-2-metyl-3-oksohept-6-enoat (12,1 g, 65,7 mmol) med omrøring under isavkjøling. Blandingen ble omrørt i 30 minutter i dette badet, ytterligere omrørt ved romtemperatur i 2 timer, og deretter konsentrert under redusert trykk for å fjerne løsningsmidlet. Resten ble fortynnet med fortynnet saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonat og mettet saltløsning, deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat og deretter konsentrert under redusert trykk. Den oppnådde resten ble rensert ved

silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en fargeløs olje (6,11 g).

(16-c) 3-hydroksy-2-metylhept-6-enonsyre

5 **[0181]** Etyl-3-hydroksy-2-metylhept-6-enoat (6,11 g, 32,8 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (100 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, og deretter hensatt over natten. Metanolen ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble fortynnet med vann, så vasket med metylenklorid og deretter nøytralisert med fortynnet saltsyre. Det vandige laget ble utsatt for ekstraksjon
10 med etylacetat, og ekstraktet ble vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en lysegul olje (5,46 g).

(16-d) (±)-(1S,5R)-5-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on

15 **[0182]** En blandet løsning av 3-hydroksy-2-metylhept-6-enonsyre (5,45 g, 34,5 mmol), kaliumacetat (7,0 g, 71,3 mmol) og eddiksyreanhydrid (30 ml) ble omrørt ved romtemperatur 1,5 timer og deretter omrørt i 3 timer under tilstander for oppvarming til tilbakeløp. Reaksjonsløsningen ble hensatt over natten, deretter fortynnet med etylacetat, vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonat og mettet saltløsning og
20 deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og den oppnådde resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en lysegul olje (810 mg).

(16-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-5-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

25 **[0183]** En vannfritt tetrahydrofuranløsning (2 ml) av (±)-(1S,5R)-5-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (800 mg, 6,55 mmol) ble tilsatt dråpevis under omrøring under isavkjøling til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd fra en vannfri tetrahydrofuranløsning (10 ml) av tert-butyldimetylfosforylacetat (1,28 g, 6,55 mmol) og natriumhydrid (> 63 % olje, 245 mg, 6,55 mmol), og blandingen ble deretter omrørt i 1
30 time i dette badet og videre omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med en vandig sitronsyreløsning, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med vann, mettet vandig natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk og den oppnådde resten
35 ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (389 mg).

(16-f) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6S)-6-cyano-5-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0184] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R)-5-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (300 mg, 1,36 mmol) og kaliumcyanid (89 mg, 1,36 mmol) ble blandet ved romtemperatur i vannfri dimetylsulfoksid (2 ml), og blandingen ble omrørt i 2 timer og deretter hensatt over natten. Blandingene ble ytterligere omrørt i 10 timer i et oljebad ved 100 °C og deretter hensatt over natten. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat, deretter vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk og den oppnådde resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en fargeløs olje (128 mg). I denne prosedyren ble et biprodukt tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-cyano-5-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat oppnådd i form av en fargeløs olje (45 mg).

(16-g) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6S)-6-(tert-butoksykarbonylaminometyl)-5-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0185] Natriumborhydrid (134 mg, 3,54 mmol) ble tilsatt i små porsjoner til en metanol (5 ml) løsning av tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6S)-6-cyano-5-metyl-bisyklo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl]acetat (125 mg, 0,51 mmol), nikkel (II)-kloridheksahydrat (12 mg, 0,05 mmol), og (Boc)₂O (221 mg, 1,01 mmol) under omrøring ved romtemperatur, og blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat og mettet, vandig natriumbikarbonat og filtrert for å fjerne uløselig stoff. Deretter ble det organiske laget vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløs oljestoff (123 mg).

(16-h) (\pm)-[(1S,5R,6S)-6-aminometyl-5-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0186] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6S)-6-(tert-butoksykarbonylaminometyl)-5-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (120 mg, 0,34 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (2 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og deretter konsentrert under redusert trykk. Resten ble løst i metylenklorid (2 ml). Til løsningen ble trietylamin (0,048 ml, 0,34 mmol) tilsatt dråpevis ved romtemperatur, og blandingen ble omrørt i 2 timer. Det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering og tørket for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (22 mg).

(Eksempel 17) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 3)**

(17-a) Metyl 5-metyl-3-hydroksy-6-heptenoat

[0187] Tittelforbindelsen ble oppnådd i form av et oljestoff (3,4 g, 33 %) på samme måte som i eksempel (10-a) ved anvendelse av 3-metyl-4-pentalenol (5 g, 59 mmol).

(17-b) 5-metyl-3-hydroksey-6-heptenonsyre

5 **[0188]** Tittelforbindelsen ble oppnådd i form av et oljestoff (2,23 g, 74 %) på samme måte som i eksempel (10-b) ved anvendelse av metyl-5-metyl-3-hydroksey-6-heptenoat (3,4 g, 19 mmol). Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten rensing.

(17-c) Tert-butyl (±)-(1S,5R)-[2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

10 **[0189]** Tittelforbindelsen (større:mindre = 3:1 E/Z-blanding) ble oppnådd som et oljestoff (1,9 g, 61 %) på samme måte som i eksempel (10-c) ved å anvendelse av 5-metyl-3-hydroksey-6-heptenonsyre (2,23 g, 14 mmol).

(17-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-2-metyl-6-nitrometylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

15 **[0190]** Tittelforbindelsen (1,9 g, 80 mmol) ble oppnådd som et oljestoff på samme måte som i eksempel (1-c) ved å anvende tert-butyl (±)-(1S,5R)-[2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden] acetat (1,9 g, 14 mmol).

(17-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

20 **[0191]** Tittelforbindelsen (2,3 g, 99 %) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-2-metyl-6-nitrometylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,9 g, 6,75 mmol).

25 **(17-f) (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

[0192] Tittelforbindelsen (større:mindre = 3:1, 0,68 g, 52 %) ble oppnådd i form av et hvitt pulver på samme måte som i eksempel (3-b) ved å anvende tert-butyl (±)-
30 [(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-2-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,3 g, 6,7 mmol).

(Eksempel 18) (±)-[(1R,5R,6R)-3-(acetoksymetyl)-6-**

(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 16)

35 **(18-a) Etyl 3-hydroksey-4-[(4-metoksybenzyl)oksy]metyl}hept-6-enoat**

[0193] En metylenkloridløsning (10 ml) av titantetraklorid (0,97 ml, 8,88 mmol) og [(1-etoksyvinyl)oksy](trimetyl)silan (J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5644) ble tilsatt til en metylenkloridløsning (80 ml) av 2-[(4-metoksybenzyl)oksy]metyl}-pent-4-enal (Tetrahedron; Asymmetry 2001, 12, 3223) (1,98 g, 8,46 mmol) under omrøring ved

-78 °C, og blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1,5 timer. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (100 ml) og vann (100 ml), etterfulgt av ekstraksjon med metylenklorid. Det organiske laget ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat, vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (1,31 g, 48 %).

(18-b) 3-hydroksy-4-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}hept-6-enonsyre

[0194] Forbindelsen av interesse ble oppnådd som et oljestoff (1,20 g, > 99 %) på samme måte som i eksempel (7-b) fra etyl-3-hydroksy-4-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}-hept-6-enoat (1,31 g, 4,06 mmol).

(18-c) Tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0195] Forbindelsen av interesse ble oppnådd som et oljestoff (1,00 g, 69 %) på samme måte som i eksempel (7-c) fra 3-hydroksy-4-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}hept-6-enonsyre (1,20 g, 4,06 mmol).

(18-d) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0196] Forbindelsen av interesse ble oppnådd som et oljestoff (1,02 g, 87 %) på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (1,00 g, 2,80 mmol).

(18-e) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)amino}metyl}-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0197] Forbindelsen av interesse ble oppnådd som et oljestoff (1,19 g, > 99 %) på samme måte som i eksempel (3-a) fra tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,02 g, 2,44 mmol).

(18-f) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)amino}metyl}-3-(hydroksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0198] Vann (1,4 ml) og 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon (831 mg, 3,66 mmol) ble tilsatt til en metylenkloridløsning (25 ml) av tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)amino}metyl}-3-{{(4-metoksybenzyl)oksy}metyl}bisyklo[3.2.0]hept-

3-en-6-yl]acetat (1,19 g, 2,44 mmol) under omrøring ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time, og ytterligere omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble reaksjonen avsluttet ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med metylenklorid. Det organiske laget ble vasket med vann, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (571 mg, 64 %).

(18-g) (±)-[(1R,5R,6R)-3-(acetoksymetyl)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0199] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff (85,2 mg, 45 %) på samme måte som i eksempel (3-b) fra tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-6-{{tert-butoksykarbonyl}amino}metyl]-3-(hydroksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (275 mg, 0,75 mmol).

(Eksempel 19) (±)-[(1R,5R,6R)-6-aminometyl-3-(metoksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 17)**

(19-a) Metyl (2E)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}metyl)hepta-2,6-dienoat

[0200] Dimetylsulfoksid (4,71 ml, 66,3 mmol) ble satt til en metylenkloridløsning (70 ml) av oksalyklorid (2,84 ml, 33,2 mmol) under omrøring ved -78 °C og blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 5 minutter. Deretter ble en metylenkloridløsning (30 ml) av 2-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}metyl)pent-4-en-1-ol (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1991, 2073) (5,10 g, 22,1 mmol) tilsatt til denne, og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt. Blandingen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av 0,1 M saltsyre. Det organiske laget ble vasket med 0,1 M saltsyre, vann og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde resten ble løst i toluen (50 ml). Til løsningen ble (metoksykarbonylmetylen)trifenylfosforan (11,1 g, 33,2 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, og ytterligere omrørt ved 60 °C i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble konsentrert under redusert trykk, deretter filtrert gjennom Celite og konsentrert igjen under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (5,69 g, 91 %).

(19-b) (2E)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}metyl)hepta-2,6-dienonsyre

[0201] Litiumhydroksidmonohydrat (2,52 g, 60,0 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuran:metanol:vann (3:1:1, 100 ml) blandet løsning av metyl (2E)-4-((tert-butyl(dimetyl)silyl)oksy)metyl)hepta-2,6-dienoat (5,69 g, 20,0 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsløsningen ble konsentrert under redusert trykk. Til resten ble vann deretter tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med metylenklorid. Det vandige laget ble surgjort ved tilsetning av 10 % saltsyre, etterfulgt av ekstrahering med metylenklorid på nytt. Deretter ble de kombinerte organiske lagene tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (3,11 g, 57 %).

(19-c) Tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-({tert-butyl(dimetyl)silyl}oksy)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0202] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (2,03 g, 50 %) på samme måte som i eksempel (1-b) fra (2E)-4-({tert-butyl(dimetyl)silyl}oksy)metyl)hepta-2,6-dienonsyre (3,11 g, 11,5 mmol).

(19-d) Tert-butyl (+)-[(1R,5R)-3-(hydroksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0203] Tetrabutylammoniumfluorid (1,0 M tetrahydrofuranløsning, 8,69 ml, 8,69 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (15 ml) av tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-({tert-butyl(dimetyl)silyl}oksy)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (2,03 g, 5,79 mmol) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Til reaksjonsløsningen ble det tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (1,29 g, 94 %).

(19-e) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-(metoksymetyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0204] Metyljodid (2,03 ml, 32,6 mmol) og sølv (I) oksid (1,62 g, 6,99 mmol) ble tilsatt til en metylenkloridløsning (6,0 ml) av tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-(hydroksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (550 mg, 2,33 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 40 timer. Blandingens filtrert gjennom Celite og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten løst i nitrometan (4,5 ml). Til løsningen, ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,70 ml, 4,66 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 7 timer. Til

reaksjonsløsningen ble en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat og mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble resten
 5 rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (368 mg, 51 %).

(19-f) Tert-butyl (\pm)-[(1R,5R,6R)-6-[(tert-butoksykarbonyl)amino]metyl]-3-(metoksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

10 **[0205]** Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (450 mg, > 99 %) på samme måte som i eksempel (3-a) fra tert-butyl (\pm)-[(1R,5R,6R)-3-(metoksymetyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (368 mg, 1,18 mmol).

(19-g) (\pm)-[(1R,5R,6R)-6-aminometyl-3-(metoksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

15 **[0206]** Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff (143 mg, 53 %) på samme måte som i eksempel (1-e) fra (\pm)-[(1R,5R,6R)-6-aminometyl-3-(metoksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (450 mg, 1,18 mmol).

20 **(Eksempel 20**) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3,4-dimetylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (p-toluensulfonat av forbindelsen av eksemplforbindelse nr.:19)**

(20-a) Metyl 3-hydroksy-3,4-dimetyl-6-heptenoat

25 **[0207]** Forbindelsen av interesse (11,7 g, 60 %) ble oppnådd i form av et oljestoff (diastereomer blanding) på samme måte som i eksempel (10-a) ved anvendelse av 3-metyl-5-heksen-2-on (17 g, 106 mmol).

(20-b) 3-hydroksy-3,4-dimetyl-6-heptenonsyre

30 **[0208]** Forbindelsen av interesse (10,1 g) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (10-b) ved anvendelse av metyl 3-hydroksy-3,4-dimetyl-6-heptenoat (11,7 g, 63 mmol). Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å renses.

(20-c) Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-[3,4-dimetylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

35 **[0209]** Forbindelsen av interesse (4,2 g, 33 %) ble oppnådd i form av et oljestoff (E/Z-blanding) på samme måte som i eksempel (10-c) ved anvendelse av 3-hydroksy-3,4-dimetyl-6-heptenonsyre (10,1 g).

(20-d) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3,4-dimetyl-6-nitrometyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0210] Forbindelsen av interesse (4,5 g, 85 %) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (1-c) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R)-(3,4-dimetyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (4,2 g, 18 mmol).

(20-e) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3,4-dimetyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

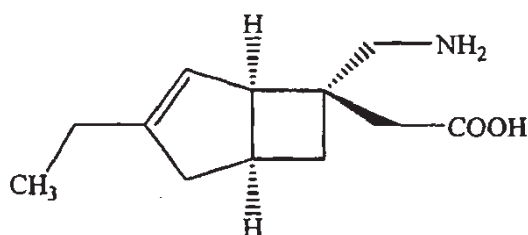
[0211] Forbindelsen av interesse (5,6 g, 99 %) ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-3,4-dimetyl-6-nitrometyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl] acetat (4,5 g, 15 mmol).

(20-f) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3,4-dimetyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat

[0212] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3,4-dimetyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (4,0 g, 11 mmol) og p-toluensulfonsyremonohydrat (2,5 g, 13 mmol) ble suspendert i toluen (30 ml) og tioanisol (3,8 ml), og suspensjonen ble omrørt ved 80 °C i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, og det resulterende oljestoffet ble behandlet med etylacetat og heksan for å oppnå tittelforbindelsen (2,3 g, 55 %) som et hvitt pulver.

(Eksempel 21) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.:8, optisk aktiv form av forbindelsen fra eksempel 8)

[0213]



(21-a) Oppløsning av tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-etyl-6-(nitrometyl)]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0214] Tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-etyl-6-(nitrometyl)]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (230 g, 778 mmol) ble oppløst ved anvendelse av Chiralpak IC (N-heks:EtOH=98:2, 1,0 ml/min., 40 °C) fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd. for å henholdsvis oppnå 115 g av en topp 1 (retensjonstid: 5,2 min) og 93,7 g av en topp 2 (retensjonstid: 6,3 min).

(21-b) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

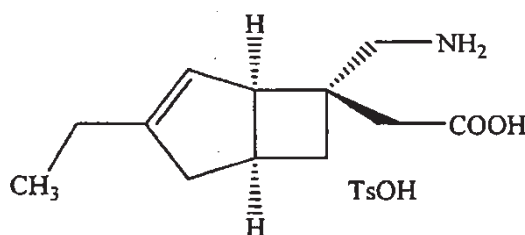
[0215] Tert-butyl [(1R,5S,6S)-3-etyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 1, 7,0 g, 23,7 mmol) ble løst i etanol (60 ml) og vann (21 ml). Til løsningen ble jernpulver (13,27 g, 237 mmol) og ammoniumklorid (628,1 mg, 11,9 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5,5 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingen ble tillatt avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå et lysegult oljestoff (7,02 g). Dette stoffet ble løst i diklormetan (200 ml). Til løsningen ble (Boc)₂O (5,25 g, 25 mmol) og trietylamin (5,01 g, 50 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble deretter rensert ved silikagelkromatografi for å oppnå tittelforbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (8,82 g, <100 %).

(21-c) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0216] En 4 N saltsyre-etylacetatløsning (100 ml) ble tilsatt til tert-butyl (1R,5S,6S)-[6-(tert-butoksykarbonylaminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (9,82 g, 23,7 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i diklormetan. Til løsningen ble det tilsatt trietylamin dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå 4,02 g av et hvitt pulver. Dette pulveret ble vasket med etanol og etylacetat for å oppnå tittelforbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (2,14 g, 43 %).

(Eksempel 22) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (eksempelforbindelse nr.:8, p-toluensulfonat av forbindelsen fra eksempel 21)

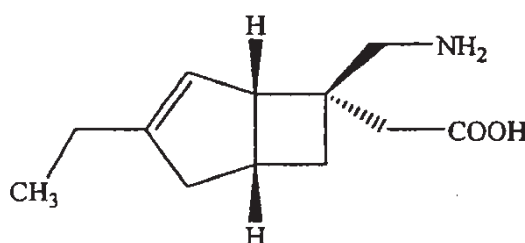
[0217]



Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-

3-en-6-yl]acetat (1152,23 g, 391,6 mmol) ble løst i benzen (1,2 l). Til løsningen ble tiaoanisol (145,57 g, 1,173 mmol) og p-toluensulfonsyremonohydrat (89,39 g) deretter tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer under tilbakeløp. Blandingen ble hensatt over natten ved romtemperatur, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med etylacetat og deretter tørket for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (88,29 g, 59 %).

(Eksempel 23) [(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.:8, optisk isomer av forbindelsen fra eksempel 21)
[0218]



(23-a) Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0219] Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 2, 6,90 g, 23,36 mmol) ble løst i etanol (80 ml) og vann (20 ml). Til løsningen, ble jernpulver (6,52 g, 116,8 mmol) og ammoniumklorid (1,25 g, 23,36 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingen ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Til filtratet ble (Boc)₂O (15,30 g, 70,08 mmol) tilsatt, og filtratet ble deretter gjort basisk (pH > 9) ved anvendelse av en 2 N natriumhydroksidløsning og omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med vann og mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (8,51 g, 99 %).

(23-b) [(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl] eddiksyre;

[0220] Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-[(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (8,54 g, 23,36 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (100 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket

med diklormetan og deretter vasket med isopropanol-etylacetat for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (2,7 g, 55 %).

(Eksempel 24), (±)-{(1R,5R,6R)-6-aminometyl-3-**

5 **[(metyltio)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 18)**

(24-a) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-(hydroksymetyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]-hept-3-en-6-yl]acetat

10 **[0221]** Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl (±)-[(1R,5R)-3-(hydroksymetyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (726 mg, 3,07 mmol) fremstilt i eksempel (19-d).

(24-b) Tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-[(metyltio)metyl]-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

15 **[0222]** Trifenylfosfin (1,85 g, 7,05 mmol) og karbontetraklorid (0,78 ml, 8,14 mmol) ble tilsatt til en dimetylformamidløsning (8,0 ml) av tert-butyl tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-(hydroksymetyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (807 mg, 2,71 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Til reaksjonsløsningen ble det tilsatt vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det
20 organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet av tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-(klormetyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat løst i dimetylformamid (10 ml). Til
25 løsningen ble natriumtiometoksid (570 mg, 8,14 mmol) tilsatt under omrøring til 0 °C, og blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 4 timer. Reaksjonsløsningen ble fortynnet med etylacetat og skilt i vandige og organiske lag. Det organiske laget ble vasket med en 1 M vandig natriumhydroksidløsning, vann og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under
30 redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (632 mg, 71 %).

(24-c) Tert-butyl (±)-{(1R,5R,6R)-6-[(tert-butoksykarbonyl)amino]metyl}-3-[(metyltio)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}acetat

35 **[0223]** Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (755 mg, 98 %) på samme måte som i eksempel (3-a) fra tert-butyl (±)-[(1R,5R,6R)-3-[(metyltio)metyl]-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (632 mg, 1,93 mmol).

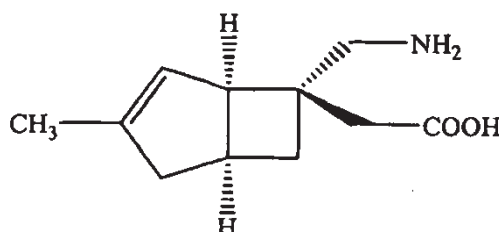
(24-d) (\pm)-{(1R,5R,6R)-6-aminometyl-3-[(metyltio)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}eddiksyre

[0224] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff

(342 mg, 75 %) på samme måte som i eksempel (1-e) fra tert-butyl (\pm)-{(1R,5R,6R)-6-
 5 {[(tert-butoksykarbonyl)amino]metyl}-3-[(metyltio)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}acetat (755 mg, 1,90 mmol).

**(Eksempel 25) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.:4, optisk aktiv av forbindelsen fra eksempel
 10 7)**

[0225]



(25-a) Oppløsning tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0226] Tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (15 g) ble oppløst ved anvendelse av Chiralpak IC (N-heks:EtOH=98:2, 1,0 ml/min, 40 °C) fremstilt av Daicel Chemical Industries, Ltd. for å henholdsvis oppnå 5,5 g av en topp 1 (retensjonstid: 6,1 min) og 5,2 g av en topp 2 (retensjonstid: 7,7 min).

(25-b) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0227] Tert-butyl [(1R,5S,6S)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 1, 5,5 g, 19,5 mmol) ble løst i etanol (40 ml). Til løsningen ble Raney-

nikkel (1,2 g) tilsatt. Til blandingen ble hydrazinmonohydrat (3,9 g, 78,2 mmol) tilsatt under omrøring, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur.

Katalysatoren ble filtrert fra, og filtratet ble deretter konsentrert. Resten ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble løst i etanol (50 ml). Til løsningen ble di-tert-butyldikarbonat (8,53 g, 39,1 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer.

Reaksjonsløsningen ble konsentrert, og resten ble vasket med vann og mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (100 g) for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (6,8 g, 99 %).

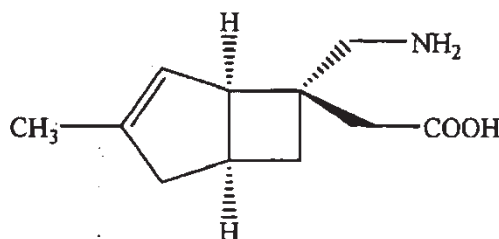
(25-c) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonsyre

[0228] Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (6,8 g, 13,9 mmol) og benzensulfonsyremonohydrat (3,79 g, 21 mmol) ble tilsatt til benzen (40 ml), og blandingen ble oppvarmet under omrøring i 2 timer. Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering for å oppnå forbindelsen av interesse i form v et hvitt faststoff (5,6 g, 81 %).

(25-d) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0229] [(1R,5S,6S)-6-tert-butoksykarbonylaminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonsyre (5,6 g, 15,8 mmol) ble suspendert i metylenklorid (50 ml). Til suspensjonen ble trietylamin (4,4 ml, 31,7 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering og vasket med isopropanol for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (2,4 g, 77 %).

(Eksempel 26) [(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 4, optisk aktiv form av forbindelsen fra eksempel 7 som skiller seg fra produksjonsprosessen fra den i eksempel 25)



(26-a) Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0231] Tert-butyl [(1S,5R,6R)-3-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (topp 2, 5,2 g, 18,5 mmol) ble løst i etanol (40 ml). Til løsningen ble Raney-nikkel (1,2 g) tilsatt. Til blandingen ble hydrazinmonohydrat (3,7 g, 74,1 mmol) tilsatt under omrøring, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur.

Katalysatoren ble filtrert fra, og filtratet ble deretter konsentrert. Resten ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble løst i etanol (50 ml). Til løsningen ble di-tert-butyldikarbonat (7,99 g, 36,6 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, og resten ble vasket med vann og mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble rensed ved

silikagelkolonnekromatografi (100 g) ved å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (6,4 g, 99 %).

(26-b) [(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonsyre

5 **[0232]** Tert-butyl [(1S,5R,6R)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (6,4 g, 18,2 mmol) og benzensulfonsyre-monohydrat (3,53 g, 20 mmol) ble tilsatt til benzen (40 ml), og blandingen ble oppvarmet under omrøring i 2 timer. Det resulterende faststoffet ble samlet ved
10 filtrering for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (5,8 g, 90 %).

(26-c) [(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0233] [(1S,5R,6R)-6-tert-butoksykarbonylaminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonsyre (5,8 g, 16,4 mmol) ble suspendert i metylenklorid
15 (50 ml). Til suspensjonen ble trietylamin (4,6 ml, 32,7 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering og vasket med isopropanol for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (2,0 g, 63 %).

(Eksempel 27) (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3,4-dimetyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 19, saltfri form av forbindelsen fra eksempel 20)**

(27-a) Metyl 3,4-dimetyl-3-hydroksey-6-heptenoat

[0234] 3-Metyl-5-heksen-2-on (J. Chem. Soc., Chem. Comm. 19, 1991, 1399) (17 g,
25 106 mmol) og metylbromacetat (24,4 g, 159 mmol) ble løst i tetrahydrofuran (100 ml), og løsningen ble tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran (50 ml) (sink (10,4 g, 159 mmol) og trimetylborat (30 ml)) løsning under tilbakeløp. Etter tilbakeløp i 3 timer ble blandingen avkjølt til romtemperatur, og glyserin (30 ml) og en mettet, vandig løsning av ammoniakk-klorid (100 ml) ble tilsatt til denne, etterfulgt av to ekstraksjoner med
30 etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble rensed ved silikagelkolonnekromatografi (200 g) for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (11,7 g, 60 %).

(27-b) 3,4-dimetyl-3-hydroksey-6-heptenonsyre

35 **[0235]** Metyl 3,4-dimetyl-3-hydroksey-6-heptenoat (11,7 g, 62,8 mmol) ble løst i en 2 N kaliumhydroksid-metanolløsning (44 ml), og løsningen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, deretter løst i vann (30 ml), og vasket med eter. Det vandige laget ble surgjort (<pH=2) ved hjelp av vandig saltsyre, etterfulgt av to ekstraksjoner med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med mettet

saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (10,1 g, 93 %). Denne forbindelsen ble anvendt i den neste reaksjonen uten å renses.

5 **(27-c) Tert-butyl (±)-(1R,5S)-3,4-dimetyl-[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat**

[0236] 3,4-dimetyl-3-hydroksy-6-heptenonsyre (10,1 g, 54,2 mmol) og kaliumacetat (12,8 g, 130 mmol) ble løst i eddiksyreanhydrid (100 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter og deretter omrørt i 3 timer under oppvarming til tilbakeløp. Reaksjonsløsningen ble plassert i et isbad, etterfulgt av tre ekstraksjoner med eter-pentan. Det organiske laget ble vasket med en vandig natriumhydroksid-
10 løsning og en mettet saltløsning og deretter konsentrert til et oljestoff. Dette oljestoffet ble løst i tetrahydrofuran (70 ml), og løsningen ble tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuran (50 ml) (natriumhydrid (2,17 g, 54,3 mmol) og tert-butyldimetoksyfosforylacetat (12,2 g, 54,3 mmol)) løsning under isavkjøling. Reaksjonsløsningen ble helt i en mettet,
15 vandig løsning av ammoniakk-klorid, etterfulgt av ekstraksjon med tylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi (200 g) for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (4,2 g, 33 %).

20 **(27-d) Tert-butyl (±)-[(1R,5S,6S)-3,4-dimetyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat**

[0237] Tert-butyl (±)-(1R,5S)-3,4-dimetyl-[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (4,2 g, 17,9 mmol) ble løst i nitrometan (20 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (4,9 g, 27 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt
25 over natten ved romtemperatur. En mettet vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble renses ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (4,5 g, 85 %).

30 **(27-e) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3,4-dimetylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat**

[0238] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (5,5 g, 99 %) på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1R,5S,6S)-3,4-
35 dimetyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (4,5 g, 15,2 mmol).

(27-f) (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3,4-dimetyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0239] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff (440 mg, 45 %) på samme måte som i eksempel (3-b) ved å anvende tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3,4-dimetylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,7 g, 4,65 mmol).

5

(Eksempel 28) (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-(2-fluoretyl)-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 30)

(28-a) Etyl (E)-4-(2-hydroksyetyl)-hepta-2,6-dienoat

[0240] 3-allyl-tetrahydrofuran-2-ol (18 g, 140 mmol) og etoksykarbonyltrifenylfosforan (35 g, 104 mmol) ble omrørt natten over i toluen (200 ml). Reaksjonsløsningen ble konsentrert, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (15,8 g, 61,1 %).

10

(28-b) Etyl (E)-4-(2-fluoretyl)-hepta-2,6-dienoat

[0241] Etyl (E)-4-(2-hydroksyetyl)-hepta-2,6-dienoat (5 g, 27,1 mmol) ble løst i tetrahydrofuran (40 ml). Til løsningen ble DAST (4,8 g, 29,8 mmol) tilsatt under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Reaksjonsløsningen ble helt i en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Etylacetatlaget ble vasket med mettet saltløsning, deretter tørket og deretter konsentrert. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi (200 g) for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (2,2 g, 44 %).

15

20

(28-c) Tert-butyl (±)-[(1R,5S,6S)-3-(2-fluoretyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0242] Forbindelsen av interesse ble oppnådd (870 mg, 23 %) på samme måte som i eksempel (4342-b, -c og -d) ved anvendelse av etyl (E)-4-(2-fluoretyl)-hepta-2,6-dienoat (2,2 g, 11,9 mmol).

25

(28-d) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-(2-fluoretyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

30

[0243] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (700 mg, 65,8 %) på samme måte som i eksempel (3-a) ved å anvende tert-butyl (±)-[(1R,5S,6S)-3-(2-fluoretyl)-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (870 mg, 2,77 mmol).

35

(28-e) (±)-[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-(2-fluoretyl)-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0244] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff (330 mg, 79 %) på samme måte som i eksempel (3-b) ved å anvende tert-butyl-

[(1R,5S,6S)-6-(tert-butoksykarbonylamino)metyl-3-(2-fluoretyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (700 mg, 1,83 mmol).

(Eksempel 29) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-**

6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 5)

(29-a) 3-hydroksy-3-metylhept-6-enonsyre

[0245] Trimetylborat (15 ml), sinkpulver (vasket på forhånd med fortynnet saltsyre og tørket for anvendelse, 4,24 g) og tert-butylbromacetat (9,91 ml, 48,6 mmol) ble tilsatt i denne rekkefølgen til en tetrahydrofuranløsning (15 ml) av heks-5-en-2-on (5,29 g, 53,9 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 30 °C i 30 minutter ved anvendelse av et oljebad, deretter brakt til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Blandingene ble separert i organiske og vandige lag ved tilsetning av glyserol, en mettendig løsning av ammoniumklorid og mettendig saltløsning og det vandige laget ble deretter utsatt for ekstraksjon med dietyler. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettendig saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 2 N kaliumhydroksidmetanolløsning (50 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 1N vandig natriumhydroksidløsning deretter tilsatt, etterfulgt av vasking med dietyler. Det vandige laget ble surgjort ved hjelp av konsentrert saltsyre under isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med dietyler. Det organiske laget ble vasket med mettendig saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (5,24 g, 75 %).

(29-b) (\pm)-(1S,5R)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on

[0246] 3-Hydroksy-3-metylhept-6-enonsyre (5,24 g, 36,4 mmol) ble løst i eddiksyreanhydrid (40 ml). Til løsningen ble kaliumacetat (12,52 g, 127 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble oppvarmet til tilbakeløp og omrørt i 4 timer. Til reaksjonsløsningen ble isvann og toluen deretter tilsatt, og denne blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Blandingene ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av dietyler og mettendig saltløsning. Deretter ble det organiske laget vasket med mettendig saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,10 g, 17 %, diastereomerisk blanding).

(29-c) Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat

[0247] (\pm)-(1S,5R)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (1,10 g, 9,0 mmol) ble tilsatt til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd ved tilsetning av natriumhydrid (> 65 % olje, 342,8 mg, 9,0 mmol) i en tetrahydrofuranløsning (10 ml) av tert-butyl-dimetoksyfosforylacetat (2,08 g, 9,3 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble ytterligere omrørt i 2 timer. Reaksjonsløsningen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og mettet saltløsning. Det vandige laget ble utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,59 g, 80 %, E/Z-blanding).

(29-d) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

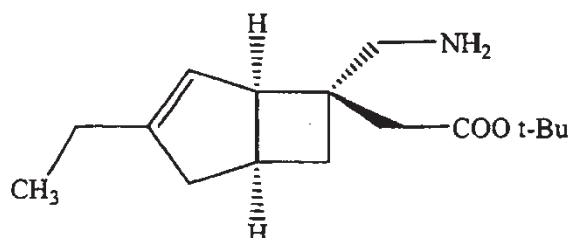
[0248] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et fargeløst oljestoff (2,02 g, <100 %) på samme måte som i eksempel (8-d) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-ylidenacetat (1,59 g, 7,22 mmol).

(29-e) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0249] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt pulver (125,1 mg, 20 %) på samme måte som i eksempel (8-e) ved å anvende tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-4-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (1,00 g, 3,2 mmol).

(Eksempel 30) Tert-butyl [(1R,5S,6S)-3-etyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (eksempelforbindelse nr.: 20)**

[0250]

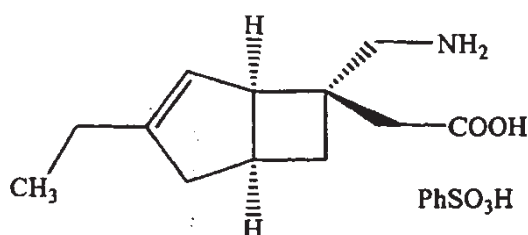


Tert-butyl [(1R,5S,6S)-3-etyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (7,0 g, 23,7 mmol) ble løst i etanol (60 ml) og vann (21 ml). Til løsningen ble jernpulver (13,27 g, 237 mmol) og ammoniumklorid (628,1 mg, 11,9 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 5,5 timer under oppvarming til tilbakebøl. Blandingens ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig

løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (7,02 g, <100 %).

(Eksempel 31) [(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonat (eksempelforbindelse nr.: 8, optisk aktivt benzensulfonat)

10 [0251]



(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (4,50 g, 20,6 mmol) ble løst ved oppvarming i en 1 M vandig løsning (22,7 ml) av benzensulfonsyremonohydrat, og løsningen ble deretter hensatt til avkjøling til romtemperatur. Det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering. Faststoffet ble vasket med vann (15 ml) og deretter tørket ved hjelp av en vakuumpumpe for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst faststoff (6,45 g, 77 %).

20

(Eksempel 32) (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-yl}eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 39)**

(32-a) Metylsyklobutylidenacetat

[0252] Natriumhydrid (>65 % olje, 3,62 g, 95 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (200 ml) av trimetylfosfonoacetat (18,21 g, 100 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i 1 time. Til reaksjonsløsningen ble en tetrahydrofuranløsning (50 ml) av syklobutanon (5,00 g, 71,4 mmol) tilsatt dråpevis, og blandingen ble deretter brakt til romtemperatur og omrørt i 1,5 timer. Til reaksjonsløsningen ble en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid tilsatt, etterfulgt av ekstraksjon med heksan. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (18,94 g, <100 %).

35

(32-b) Syklobutylidenetanol

[0253] Litiumaluminiumhydrid (1,89 g, 50 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (200 ml) av metylsyklobutylidenacetat (18,92 g, <71,4 mmol) under isavkjøling, og blandingen ble omrørt i denne tilstanden i 2,5 timer. Metanol (10 ml) og en 1N vandig natriumhydroksidløsning (5 ml) ble tilsatt til denne, og blandingen ble ytterligere omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter filtrert gjennom Celite. Resten ble vasket med etylacetat og mettet saltløsning. Disse filtratene ble kombinert og separert i vandige og organiske lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (22,14 g, <84 %).

(32-c) (1-vinylsyklobutyl)etanol

[0254] Syklobutylidenetanol (22,14 g, <60 mmol) ble løst i trietylortoacetat (25 ml). Til løsningen ble fenol (1,02 g, 11,6 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1 dag under oppvarming til tilbakeløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og mettet saltløsning ble deretter tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 2 N kaliumhydroksidmetanolløsning (80 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble deretter løst i en 2 N vandig natriumhydroksidløsning og vasket med dietyleter. Det vandige laget ble surgjort ved hjelp av konsentrert saltsyre under isavkjøling, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i tetrahydrofuran (70 ml). Til løsningen ble litiumaluminiumhydrid (948,8 mg, 25 mmol) deretter tilsatt under isavkjøling. Blandingens ble brakt til romtemperatur og deretter omrørt i 7 timer under oppvarming til tilbakeløp. Metanol (1,5 ml) og en 1 N vandig natriumhydroksidløsning (1,5 ml) ble tilsatt til denne under isavkjøling, og blandingen ble ytterligere omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter filtrert gjennom Celite. Resten ble vasket med diklormetan og mettet saltløsning. Disse filtratene ble kombinert og separert i vandige og organiske lag. Det organiske laget ble vasket med en 1N vandig natriumhydroksidløsning og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (1,94 g, 25 %).

(32-d) Metyl-3-hydroksy-4-(1-vinylsyklobutyl)butanoat

[0255] En diklormetanløsning (80 ml) av oksalyklorid (1,88 ml, 22,5 mmol) ble avkjølt til -78 °C, og en diklormetanløsning (20 ml) av dimetylsulfoksid (3,0 ml,

43,0 mmol) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved -78 °C i 10 minutter. Deretter ble en diklormetanløsning (20 ml) av (1-vinylsyklobutyl)etanol (1,94 g, 15 mmol) tilsatt dråpevis til denne, og blandingen ble ytterligere omrørt ved 78 °C i 3 timer. Trietylamin (8 ml, 60 mmol) ble tilsatt til denne, og blandingen ble gradvis brakt til romtemperatur og deretter omrørt i 1 time. 1 N saltsyre og mettet saltløsning ble tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i tetrahydrofuran (40 ml). Til løsningen ble trimetylboron (6,2 ml) og sinkpulver (4,46 g) ble tilsatt, og metylbromacetat (4,2 ml, 44,1 mmol) ble så tilsatt dråpevis til denne. Etter omrøring ved romtemperatur i 30 minutter ble reaksjonsløsningen oppvarmet til 40 °C og omrørt i 20 minutter. Blandingen ble videre brakt til romtemperatur og omrørt i 1 time, og glyserol, vann, og mettet saltløsning ble deretter tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved flashkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (1,22 g, 40 %).

(32-e) 3-hydroksy-4-(1-vinylsyklobutyl)butansyre

[0256] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et fargeløst oljestoff (1,16 g, <100 %) på samme måte som i eksempel (8-b) ved anvendelse av metyl-3-hydroksy-4-(1-vinylsyklobutyl)butanoat (1,22 g, 6,16 mmol).

(32-f) Tert-butyl (±)-(1S,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-ylidenacetat

[0257] 3-hydroksy-4-(1-vinylsyklobutyl)butansyre (1,16 g, 6,16 mmol) ble løst i N,N-dimetylacetamid (12 ml) og eddiksyreanhydrid (1,5 ml). Til løsningen ble kaliumacetat (664,9 mg, 6,77 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 140 °C i 4 timer. Til reaksjonsløsningen ble isvann og mettet saltløsning tilsatt, og blandingen ble omrørt i 2 timer, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet saltløsning i denne rekkefølgen og tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i tetrahydrofuran (30 ml), og løsningen ble tilsatt til en reaksjonsløsning fremstilt på forhånd fra en tetrahydrofuranløsning (30 ml) av tert-butyldimetoksfosforylacetat (1,82 g, 10 mmol) og natriumhydrid (63 % olje, 342,9 mg, 9 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time, og reaksjonsløsningen ble deretter skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og mettet saltløsning. Det vandige laget ble

utsatt for ekstraksjon med etylacetat. Disse organiske lagene ble kombinert, deretter vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,07 g, 70 %, E/Z-blanding).

(32-g) Tert-butyl (±)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-yl}acetat

[0258] Tert-butyl (±)-(1S,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-ylidenacetat ble løst i nitrometan (8 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,97 ml, 6,51 mmol) tilsatt, og blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 til 60 °C i 5,5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling, og en mettet, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (1,08 g, 81 %).

(32-h) (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-yl}eddiksyre

[0259] Tert-butyl (±)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklobutan]-3-en-6-yl}acetat (1,08 g, 3,52 mmol) ble løst i etanol (15 ml) og vann (6 ml). Til løsningen ble jernpulver (0,99 g, 17,6 mmol) og ammoniumklorid (93,3 mg, 1,76 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4 timer under oppvarming til tilbakesløp. Blandingen ble hensatt til avkjøling, deretter fortynnet med mettet saltløsning, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og etylacetat, og filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Filtratet ble separert i organiske og vandige lag. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Til resten ble en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (10 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert i diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin tilsatt dråpevis, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering, deretter vasket med diklormetan, og deretter tørket for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (439,2 mg, 57 %).

(Eksempel 33) (±)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-yl}eddiksyre**

(33-a) Metylsyklopentylidenacetat

[0260] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysegult oljestoff (14,31 g, <100 %) på samme måte som i eksempel (32-a) ved anvendelse av syklopentanon (8,42 g, 100 mmol).

5

(33-b) Syklopentylidenetanol

[0261] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysegult oljestoff (8,90 g, inkludert etylacetat) på samme måte som i eksempel (32-b) ved anvendelse av metylsyklopentylidenacetat (7,16 g, 50 mmol).

10

(33-c) (1-vinylsyklopentyl)etanol

[0262] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et fargeløst oljestoff (0,47 g, 7 %) på samme måte som i eksempel (32-c) ved anvendelse av syklopentylidenetanol (8,90 g, <50 mmol).

15

(33-d) Metyl-3-hydroksy-4-(1-vinylsyklopentyl)butanoat

[0263] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et fargeløst oljestoff (417,3 mg, 48 %) på samme måte som i eksempel (32-d) ved anvendelse av (1-vinylsyklopentyl)etanol (0,47 g, 3,36 mmol).

20

(33-e) 3-hydroksy-4-(1-vinylsyklopentyl)butansyre

[0264] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysebrunt oljestoff (det delvise løsningsmidlet forble; 504,1 mg, <100 %) på samme måte som i eksempel (32-e) ved anvendelse av metyl-3-hydroksy-4-(1-vinylsyklopentyl)butanoat (417,3 mg, 1,97 mmol).

25

(33-f) Tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-ylidenacetat

[0265] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysegult oljestoff (232,3 mg, 47 %, E/Z-blanding) på samme måte som i eksempel (32-f) ved anvendelse av 3-hydroksy-4-(1-vinylsyklopentyl)butansyre (504,1 mg, <1,9 mmol).

30

(33-g) Tert-butyl (\pm)-{(1S,5R,6R)-6(nitrometyl)spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-yl}-acetat

[0266] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et fargeløst oljestoff (250,2 mg, 88 %) på samme måte som i eksempel (32 g) ved anvendelse av tert-butyl (\pm)-(1S,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-ylidenacetat (232,3 mg, 0,89 mmol).

35

(33-h) (\pm)-{(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-yl}eddiksyre;

[0267] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt pulver (124,4 mg, 72 %) på samme måte som i eksempel (32-h) ved anvendelse av tert-butyl (\pm)-{(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)spiro[bisyklo[3.2.0]hepta-2,1'-syklopent]-3-en-6-yl}acetat (249,0 mg, 0,77 mmol).

(Eksempel 34) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

(34-a) Etyl (\pm)-2-syklobutylpent-4-enoat

[0268] En 1,9 M tetrametyldisilazannatrium-tetrahydrofuranløsning (9,44 ml, 18,0 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter til en tetrahydrofuran (40 ml) løsning av etyl-2-syklobutylacetat (2,32 g, 16,3 mmol) avkjølt til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, og blandingen ble deretter omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 10 minutter. Deretter ble en tetrahydrofuran (10 ml) løsning av allylbromid (7,90 g, 65,3 mmol) tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter til denne, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Blandingene ble behandlet med vann, og flyktige deler ble så fjernet under redusert trykk. Til den oppnådde væsken ble etylacetat og vann tilsatt, og det oppnådde organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (1,80 g, 61 %).

(34-b) Etyl(\pm)-4-syklobutylpenta-2,6-dienoat

[0269] En 1 M diisobutylaluminiumhydrid/toluen-løsning (9,88 ml, 9,9 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 40 minutter til en toluen (20 ml) løsning av etyl(\pm)-2-syklobutylpent-4-enoat (1,80 g, 9,9 mmol) avkjølt til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, og blandingen ble deretter omrørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2 timer. En 30 % vandig eddiksyreløsning (9,4 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter til denne. Deretter ble det organiske laget tørket over magnesiumsulfat. Etter fjerning av uløselig stoff ved filtrering ble etyl(trifenylfosforanyliden)acetat (3,78 g, 10,9 mmol) tilsatt til væsken, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi for å oppnå et fargeløst oljestoff som en blanding inneholdende forbindelsen av interesse. Denne forbindelsen ble anvendt i neste reaksjon uten å bli rensset ytterligere.

(34-c) (\pm)-4-syklobutylpenta-2,6-dienyre

[0270] En 5 N vandig natriumhydroksidløsning (15 ml) ble tilsatt til en etylalkohol (20 ml) løsning av etyl(\pm)-4-syklobutylpenta-2,6-dienoat oppnådd i det foregående avsnittet og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer og omrørt ved $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i

2 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling, og løsningsmidlet ble deretter avdestillert under redusert trykk. Resten ble løst i vann. Det vandige laget ble vasket med diklormetan og deretter nøytralisert med en 2N vandig saltsyreløsning (100 ml), etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over
5 magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk for å oppnå et gult oljestoff som en blanding inneholdende forbindelsen av interesse. Denne forbindelsen ble anvendt i neste reaksjon uten å bli ytterligere rensset.

(34-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (E/Z-blanding)

[0271] Kaliumacetat (1,05 g, 10,7 mmol) ble tilsatt til en dimetylacetamid (20 ml) løsning av (±)-4-syklobutylpenta-2,6-dienonsyre oppnådd i det foregående avsnittet og eddiksyreanhydrid (1,09 g, 10,7 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 120 °C i 2 timer. Blandingen ble behandlet med isvann
15 og en 2 N vandig natriumhydroksidløsning, fulgt av ekstraksjon med heksan og dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå et lysegult oljestoff. Stoffet oppnådd her ble tilsatt til en acetonitril (20 ml) løsning av tert-butyldimetylfosfonoacetat (0,84 g, 3,7 mmol), litiumklorid (0,16 g, 3,7 mmol) og
20 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,59 g, 3,7 mmol) omrørt på forhånd i 1 time, og blandingen ble ytterligere omrørt i 12 timer. Blandingen ble behandlet med vann, og flyktige deler ble deretter destillert fra under redusert trykk, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved
25 silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (0,36 g, 24 %) (utbytte fra (34-b) etyl-4-syklobutylpenta-2,6-dienoat).

(34-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0272] Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (0,36 g, 1,4 mmol) ble løst opp i nitrometan (20 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,26 g, 1,7 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 3 timer. 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (0,26 g, 1,7 mmol) ble videre tilsatt til denne, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 4,5 timer. Blandingen ble hensatt
35 til avkjøling, og en mettett, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (0,40 g, 90 %).

(34-f) Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0273] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (0,40 g, 1,2 mmol) ble løst i etanol (20 ml). Til løsningen ble jernpulver (0,56 g, 10,0 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,07 g, 1,2 mmol) løsning (7 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingen ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (0,30 g, 83 %).

(34-g) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0274] Tert-butyl (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-syklobutylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (0,30 g, 1,0 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (10 ml), og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin og deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,17 g, 67 %).

(Eksempel 35) (\pm)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 34)****(35-a) Metyl 3-etylhepta-2,6-dienoat (E/Z-blanding)**

[0275] En tetrahydrofuran (25 ml) løsning av trimetylfosfonoacetat (4,67 g, 25,1 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 1 time til en tetrahydrofuran (25 ml) suspensjon av natriumhydrid (1,04 g, 63 %, 27,4 mmol). Til blandingen ble tetrahydrofuran (25 ml) ytterligere tilsatt, og blandingen ble deretter omrørt ved 0 °C i 1 time. Til denne løsningen ble en tetrahydrofuran (25 ml) løsning av 6-hepten-3-on (2,56 g, 22,8 mmol) tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 20 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer og deretter omrørt ved 65 °C i 3 timer. Blandingens ble behandlet med vann, og flyktige deler ble deretter destillert fra under redusert trykk, fulgt av ekstraksjon med heksan. Det organiske laget ble tørket over

vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (3,04 g, 79 %).

(35-b) 3-etylhepta-2,6-dienonsyre (E/Z-blanding)

5 [0276] En 5 N vandig natriumhydroksidløsning (14,5 ml) ble tilsatt til en etanol (40 ml) løsning av metyl-3-etylhepta-2,6-dienoat (3,04 g, 18,1 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 17 timer. Blandingen ble nøytralisert med en 5N vandig saltsyreløsning (15 ml), etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under
10 redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et lysegult oljestoff (2,01 g, 71 %).

(35-c) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-4-etylisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (E/Z-blanding)

15 [0277] Kaliumacetat (2,56 g, 26,1 mmol) ble tilsatt til en dimetylacetamid (25 ml) løsning av 3-etylhepta-2,6-dienonsyre (2,01 g, 13,0 mmol) og eddiksyreanhydrid (2,66 g, 26,1 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter omrørt ved 120 °C i 3 timer. Blandingen ble behandlet med en isvannløsning, fulgt av ekstrahering med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt
20 magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble anvendt for kolonnekromatografi for å oppnå et lysegult oljestoff. Stoffet oppnådd her ble tilsatt til en acetonitril (40 ml) løsning av tert-butyldimetylfosfonoacetat (2,60 g, 16,6 mmol), litiumklorid (0,70 g, 16,6 mmol) og 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (2,60 g, 16,6 mmol) omrørt på forhånd i 1 time, og blandingen ble
25 ytterligere omrørt i 3,5 timer. Blandingen ble behandlet med vann, og flyktige deler ble deretter destillert fra under redusert trykk, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (2,20 g, 68 %).

30 **(35-d) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-4-etylisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat**

[0278] Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-4-etylisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (2,20 g, 9,4 mmol) ble løst opp i nitrometan (30 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]-
35 undek-7-en (1,77 g, 11,3 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 63 timer. En mettet vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med diklormetan. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble

renset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av en blanding med utgangsmaterialet (2,38 g).

(35-e) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0279] En blanding av (2,38 g) tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-4-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat og tert-butyl (±)-[(1S,5R)-4-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat ble løst i etanol (30 ml). Til løsningen ble jernpulver (2,25 g, 40,1 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,43 g, 8,1 mmol) løsning (10 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mett, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (1,00 g, 40 %: utbytter i to trinn).

(35-f) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

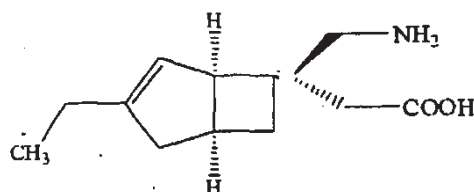
[0280] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-4-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (1,00 g, 3,8 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (20 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble det resulterende faststoffet samlet ved filtrering. Faststoffet ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble det deretter tilsatt trietylamin dråpevis. Igjen ble det resulterende pulveret samlet ved filtrering og tørket under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,51 g, 65 %).

(Eksempel 36) (±)-[(1S,5R,6R)-3-etyl-6-(hydroksyaminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrehydroklorid**

[0281] Ammoniumformiat (1,10 g, 16,9 mmol) ble tilsatt til en etanol (10 ml) suspensjon av tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-3-etyl-6-[(hydroksyamino)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (0,50 g, 17 mmol) og bariumsulfat-støttet palladium (0,05 g), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 19 timer. Vann (20 ml) ble tilsatt til denne, og blandingen ble deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mett, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå en fargeløs væske (0,34 g). Væsken ble løst i en 4 N saltsyreetylacetatløsning (15 ml), og løsningen ble

omrørt ved romtemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan, og det resulterende pulveret ble deretter ting samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan og heksan for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,10 g, 23 %).

(Eksempel 37) [(1R,5S,6R)-6-(aminometyl)-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre [0282]



p-toluensulfonsyre (13,14 g, 69,1 mmol) ble tilsatt til en etanol (150 ml)/vann (50 ml) suspensjon av tert-butyl [(1R,5S,6R)-6-[(tert-butoksykarbonyl)amino]metyl]-3-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (10,20 g, 34,5 mmol) og jernpulver (9,64 g, 172,7 mmol), og blandingen ble omrørt ved 80 °C i 2,5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og det oppnådde faststoffet ble vasket med heksan for å oppnå et hvitt faststoff (14,62 g). Denne forbindelsen ble løst i benzen (100 ml). Til løsningen ble p-toluensulfonsyre (1,27 g, 6,7 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 80 °C i 2,5 timer. Blandingen ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og det oppnådde faststoffet (2,32 g) ble løst i kloroform (50 ml). Til løsningen ble trietylamin (1,4 ml) tilsatt, og det resulterende faststoffet ble samlet ved filtrering og suspendert i etylacetat (25 ml). Til suspensjonen ble p-toluensulfonsyre (0,44 g) tilsatt. Blandingen ble bestrålt med ultralyd i 1 time, og det oppnådde faststoffet ble vasket med metanol for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (0,06 g, 1 %).

(Eksempel 38) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-1-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (eksempelforbindelse nr.: 2)**

(38-a) Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-1-metyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (E/Z-blanding)

[0283] En tetrahydrofuran (15 ml) løsning av tert-butyldimetylfosfonoacetat (3,29 g, 14,7 mmol) ble tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 5 minutter til en tetrahydrofuran

(15 ml) suspensjon av natriumhydrid (0,59 g, 63 %; 15,5 mmol), og blandingen ble omrørt ved 0 °C i 15 minutter. Til denne løsningen ble en tetrahydrofuran (15 ml) løsning av 1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on (1,60 g, 13,1 mmol) tilsatt dråpevis ved 0 °C i løpet av 10 minutter, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer. Blandingens ble behandlet med vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (1,80 g, 62 %).

(38-b) Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0284] Tert-butyl (±)-[(1S,5R)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (1,80 g, 8,2 mmol) ble løst opp i nitrometan (30 ml). Til løsningen ble 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (1,52 g, 10,0 mmol) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 60 °C i 11 timer. Blandingens ble hensatt til avkjøling, og en mettset, vandig løsning av kaliumdihydrogenfosfat ble så tilsatt til denne, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Løsningsmidlet ble avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et gult oljestoff (1,80 g, 78 %).

(38-c) Tert-butyl (±)-[(1S,5S,6R)-6-(aminometyl)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0285] Tert-butyl (±)-[(1S,5R,6R)-6-(nitrometyl)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (1,80 g, 6,4 mmol) ble løst i etanol (45 ml). Til løsningen ble jernpulver (6,52 g, 51,1 mmol) og deretter en vandig ammoniumklorid (0,34 g, 6,4 mmol) løsning (15 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt i 4,5 timer under oppvarming til tilbakeløp. Blandingens ble hensatt til avkjøling og deretter filtrert gjennom Celite for å fjerne uløselig stoff. Løsningen ble konsentrert, og resten ble fortynnet med etylacetat. Fortynningen ble vasket med en mettset, vandig løsning av natriumbikarbonat og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et fargeløst oljestoff (0,90 g, 56 %).

(38-d) (±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0286] Tert-butyl (±)-[(1S,5S,6R)-6-(aminometyl)-1-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (0,90 g, 3,6 mmol) ble løst i en 4 N saltsyre-etylacetatløsning (20 ml), og

løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Deretter ble løsningsmidlet avdestillert under redusert trykk. Resten ble suspendert ved tilsetning av diklormetan. Til suspensjonen ble trietylamin deretter dråpevis tilsatt, og det resulterende pulveret ble samlet ved filtrering. Det oppnådde pulveret ble vasket med diklormetan for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt pulver (0,33 g, 47 %).

(Eksempel 39) $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}6\text{-}(\text{aminometyl})\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{eddiksyre}$ (eksempelforbindelse nr.: 7)**

(39-a) Tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden}\text{acetat}$

[0287] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (5,88 g, 53 %) på samme måte som i eksempel (11-e) fra $(\pm)(1R,5R)\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-on}$ (J. Org Chem., 1988, 53, 5320) (6,16 g, 50,4 mmol). Forbindelsen av interesse var en diastereomer blanding hovedsakelig satt sammen av to diastereomerer.

(39-b) Tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}7\text{-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{acetat}$

[0288] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (4,07 g, 56 %) på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden}\text{acetat}$ (5,74 g, 26,1 mmol). Forbindelsen av interesse var en diastereomer blanding hovedsakelig satt sammen av tre diastereomerer.

(39-c) Tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}6\text{-}\{[(\text{tert-butoksykarbonyl})\text{amino}]\text{metyl}\}\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{acetat}$

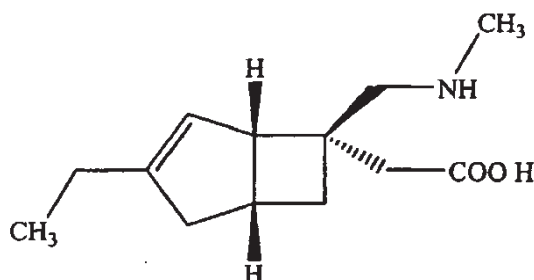
[0289] Forbindelsen av interesse ble oppnådd som et oljestoff (1,11 g, 89 %) på samme måte som i eksempel (3-a) fra tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}7\text{-metyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{acetat}$ (1,00 g, 3,55 mmol). Forbindelsen av interesse var en diastereomer blanding hovedsakelig satt sammen av to diastereomerer.

(39-d) $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}6\text{-}(\text{aminometyl})\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{eddiksyre}$

[0290] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et hvitt faststoff (281 mg, 46 %) på samme måte som i eksempel (1-e) fra tert-butyl $(\pm)\{(1R,5R)\text{-}6\text{-}\{[(\text{tert-butoksykarbonyl})\text{amino}]\text{metyl}\}\text{-}7\text{-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{acetat}$ (1,11 g, 3,16 mmol). Forbindelsen av interesse var en diastereomer blanding hovedsakelig satt sammen av to diastereomerer.

Eksempel 40) $\{(1S,5R,6R)\text{-}3\text{-etyl-6-}[(\text{metylamino})\text{metyl}]\text{bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl}\text{eddiksyrehydroklorid}$ (eksempelforbindelse nr.: 44)**

[0291]



(40-a) [(1S,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)amino}metyl}-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

5 **[0292]** [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (2,48 g, 6,50 mmol) ble løst i en blandet løsning av vann (6,5 ml), en 1 M vandig natriumhydroksidløsning (10 ml), og 1,4-dioksan (13 ml). Til løsningen ble di-tert-butyldikarbonat (2,84 g, 13,0 mmol) tilsatt under omrøring ved rom-

10 temperatur. Blandingen ble omrørt over natten ved denne temperaturen, og reaksjonsløsningen ble deretter surgjort ved tilsetning av 1 M sitronsyre, etterfulgt av ekstraksjon med metylenklorid. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (2,01 g, > 99 %).

15 **(40-b) [(1S,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)(metyl)amino}metyl}-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

[0293] Natriumhydrid (63 %, 2,48 g, 65,0 mmol) ble tilsatt i små porsjoner til en tetrahydrofuranløsning (25 ml) av [(1S,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)amino}metyl}-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (2,01 g, 6,50 mmol) og metyljodid (4,05 ml, 65,0 mmol) med omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved

20 denne temperaturen i 6 timer, og vann (50 ml) ble deretter tilsatt mens reaksjonsløsningen ble avkjølt på is, etterfulgt av vasking med dietyleter. Det vandige laget ble surgjort ved anvendelse av 1 M sitronsyre, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert

25 under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (2,00 g, 95 %).

30 **(40-c) {(1S,5R,6R)-3-etyl-6-[(metylamino)metyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrehydroklorid**

[0294] Et 4 N saltsyre-etylacetat (13 ml) ble tilsatt til [(1S,5R,6R)-6-{{(tert-butoksykarbonyl)(metyl)amino}metyl}-3-etyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre (0,90 g, 2,78 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og den oppnådde resten ble omkrystallisert fra

heksan-isopropanol for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (0,34 g, 47 %).

(Eksempel 41) (\pm) [(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

(41-a) Tert-butyl[(2-etylbut-3-en-1-yl)oksy]dimetylsilan

[0295] (Metyl)trifenylfosfoniumbromid (59,1 g, 165 mmol) ble suspendert i tetrahydrofuran (330 ml). Til suspensjonen ble n-butyllitium (1,57 M heksanløsning, 97,3 ml, 153 mmol) gradvis tilsatt under omrøring ved 0 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time, og en tetrahydrofuranløsning (110 ml) av 2-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oksy}metyl)butanal (Tetrahedron 2004, 60, 9307) (27,6 g, 127 mmol) ble deretter tilsatt dertil gradvist. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 2 timer, og reaksjonen ble så avsluttet ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og vann, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid, vann, og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (19,9 g, 73 %).

(41-b) Etyl-(2E)-5-etylhepta-2,6-dienoat

[0296] Tetrabutylammoniumfluorid (1M tetrahydrofuranløsning, 99,3 ml, 99,3 mmol) ble tilsatt til en dietyleterløsning (80 ml) av tert-butyl[(2-etylbut-3-en-1-yl)oksy]dimetylsilan (19,9 g, 93 mmol) under omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt over natten, og reaksjonsløsningen ble deretter skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av vann, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med vann og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk, og resten ble deretter løst i metylenklorid (180 ml). Til løsningen ble trietylamin (25,7 ml, 186 mmol) og metansulfonylklorid (10,8 ml, 139 mmol) tilsatt under omrøring ved 0 °C. Blandingen ble omrørt over natten ved 0 °C, og reaksjonsløsningen ble deretter skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av 1 M saltsyre (200 ml), etterfulgt av ekstraksjon med metylenklorid. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk, og resten ble deretter løst i dimetylsulfoksid (240 ml) og vann (12 ml). Til løsningen ble kaliumcyanid (15,1 g, 232 mmol) tilsatt. Blandingen ble omrørt over natten ved 60 °C, og vann (400 ml) ble deretter gradvis tilsatt mens reaksjonsløsningen ble avkjølt på is, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med vann og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk, og resten

ble deretter løst i toluen (150 ml). Til løsningen ble diisobutylaluminiumhydrid (0,99 M toluenløsning, 169 ml, 167 mmol) tilsatt dråpevis med omrøring ved -78 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 1 time, og en 30 % vandig eddiksyreløsning (167 ml) ble deretter tilsatt til denne gradvis mens reaksjonsløsningen ble gradvis oppvarmet. Til denne reaksjonsløsningen ble en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat (130 ml) tilsatt under omrøring ved 0 °C, og blandingen ble deretter skilt i vandige og organiske lag, etterfulgt av ekstraksjon med toluen. Det organiske laget ble vasket med vann, en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat og mettet saltløsning og tørket over magnesiumsulfat. Etter filtrering ble etyl(trifenylfosforan-yliden)acetat (33,9 g, 97,4 mmol) tilsatt til filtratet og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble konsentrert, og det oppnådde urene produktet ble deretter rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (9,52 g, 56 %).

(41-c) (2E)-5-etylhepta-2,6-dienonsyre

[0297] Litiumhydroksidmonohydrat (4,39 g, 104 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuran:metanol:vann (3:3:1, 100 ml) blandet løsning av etyl-(2E)-5-etylhepta-2,6-dienoat (9,52 g, 52,2 mmol), og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsløsningen ble konsentrert under redusert trykk. Til resten ble vann deretter tilsatt, etterfulgt av vasking med dietyleter. Det vandige laget ble surgjort ved tilsetning av 5 M saltsyre, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Deretter ble det organiske laget vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (8,00 g, > 99 %).

(41-d) Tert-butyl (±)[(1S,5R)-2-etylbi syklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0298] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (3,00 g, 44 %, større/mindre = 3/1) på samme måte som i eksempel (7-c) fra (2E)-5-etylhepta-2,6-dienonsyre (4,50 g, 29,4 mmol).

(41-e) Tert-butyl (±)[(1S,5R,6S)-2-etyl-6-(nitrometyl)bi syklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0299] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (3,52 g, 93 %, større/mindre = 3/1) på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl (±)[(1S,5R)-2-etylbi syklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (3,00 g, 12,8 mmol).

(41-f) Tert-butyl (±)[(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etylbi syklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0300] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (2,75 g, 87 %, større/mindre = 3/1) på samme måte som i eksempel (4-a) fra tert-butyl (\pm)[(1S,5R,6S)-2-etyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (3,52 g, 11,9 mmol).

5 **(41-g) (\pm) [(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat**

[0301] p-toluensulfonsyremonohydrat (2,17 g, 11,4 mmol) ble tilsatt til en benzenløsning (20 ml) av tert-butyl (\pm)[(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (2,75 g, 10,4 mmol), og blandingen ble
10 behandlet med tilbakeløp i 1 time. Blandingen ble hensatt til avkjøling, og det avsatte faststoffet ble deretter vasket med metylenklorid for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et grått faststoff (3,17 g, 80 %, større/mindre = 3/1).

(41-h) (\pm)[(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre
15 **[0302]** (\pm) [(1S,5R,6S)-6-(aminometyl)-2-etyl-bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (3,17 g, 8,31 mmol) ble suspendert i metylenklorid (35 ml). Til suspensjonen ble trietylamin (1,27 ml, 9,14 mmol) tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 3 timer, og det avsatte faststoffet ble deretter samlet ved filtrering og vasket med metylenklorid for å oppnå
20 forbindelsen av interesse i form av et hvitt faststoff (1,58 g, 91 %, større/mindre = 3/1).

(Eksempel 42) (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

(42-a) (\pm)-(1R,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]heptan-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-on

25 **[0303]** En tetrahydrofuranløsning (120 ml) av (\pm)-(1'R,2'R,4'S,6'R)-spiro[1,3-dioksolan-2,7'-[3]oksatripsyklo[4.2.0.0^{2,4}]oktan] (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1980, 852) (20,0 g, 119 mmol) ble gradvis tilsatt dråpevis til en tetrahydrofuransuspensjon (480 ml) av litiumaluminiumhydrid (6,77 g, 178 mmol) under omrøring ved 0 °C. Blandingen ble omrørt natten over ved romtemperatur og tetrahydrofuran (200 ml),
30 vann (6,8 ml), en 15 % vandig natriumhydroksidløsning (6,8 ml) og vann (20,4 ml) ble deretter tilsatt mens reaksjonsløsningen ble avkjølt på is. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagel-kolonnekromatografi (separasjon fra posisjonelle isomerer med hensyn til
35 hydroksylgrupper) for å oppnå (\pm)-(1R,3R,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]heptan-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-ol i form av et oljestoff (7,78 g, 38 %). Dimetylsulfoksid (9,11 ml, 128 mmol) ble satt til en metylenkloridløsning (110 ml) av oksalyklorid (5,50 ml, 64,2 mmol) under omrøring ved -78 °C, og blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 5 minutter. Deretter ble en metylenkloridløsning (30 ml) av den

ovennevnte oppnådde alkoholen (7,28 g, 42,8 mmol) tilsatt til denne. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 15 minutter. Deretter ble trietylamin (23,7 ml, 171 mmol) tilsatt til denne, og blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt. Blandingen ble skilt i vandige og organiske lag ved tilsetning av 0,1 M
 5 saltsyre. Det organiske laget ble vasket med 0,1 M saltsyre, vann og mettet saltløsning og deretter tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (6,61 g, 92 %).

10
(42-b) (±)-(1R,5S)-spiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-yl trifluormetansulfonat

[0304] Kaliumbis(trimetylsilyl)amid (0,5 M tetrahydrofuranløsning, 96,8 ml, 48,4 mmol) ble tilsatt til tetrahydrofuran (180 ml) og en tetrahydrofuranløsning (85 ml)
 15 av (±)-(1R,5R)-spiro[bisyklo[3.2.0]heptan-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-on (6,11 g, 36,3 mmol) ble gradvis tilsatt dråpevis under omrøring ved -78 °C. Blandingen ble omrørt ved denne temperaturen i 2 timer, og en tetrahydrofuranløsning (95 ml) av N-fenylbis(trifluormetansulfonimid) (17,3 g, 48,4 mmol) ble deretter gradvis tilsatt dråpevis til denne. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over
 20 natten. Deretter ble reaksjonen avsluttet ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av ammoniumklorid og vann, og blandingen ble separert i vandige og organiske lag, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved
 25 silikagelkolonnekromatografi (separasjon fra posisjonelle isomerer med hensyn til olefin) for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (4,74 g, 43 %).

(42-c) (±)-(1R,5S)-3-vinylspiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]

[0305] Litiumklorid (1,97 g, 46,4 mmol), tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,36 g, 0,31 mmol) og tributyl(vinyl)tinn (2,47 ml, 8,50 mmol) ble tilsatt til en tetrahydrofuranløsning (60 ml) av (±)-(1R,5S)-spiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-yl trifluormetansulfonat (2,32 g, 7,73 mmol). Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 2 timer, og vann ble deretter tilsatt til reaksjonsløsningen, etterfulgt av ekstraksjon med dietyleter. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over
 35 vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (990 mg, 72 %).

(42-d) Tert-butyl (±)[(1R,5S)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat

[0306] (\pm)-(1R,5S)-3-vinylspiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan] (990 mg, 5,55 mmol) ble løst i et blandet løsningsmiddel av acetonitril (16 ml) og vann (7 ml). Til løsningen ble 2 M svovelsyre (2,60 ml) tilsatt under omrøring ved romtemperatur. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer, og reaksjonsløsningen ble deretter nøytralisert ved tilsetning av en mettet, vandig løsning av natriumbikarbonat, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med mettet saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble forbindelsen av interesse oppnådd i form av et oljestoff (710 mg, 55 %, større/mindre = 2/1) på samme måte som i eksempel (11-e) fra det oppnådde (1R,5S)-3-vinylbisyklo [3.2.0]hept-3-en-6-on.

(42-e) Tert-butyl (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(nitrometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0307] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (670 mg, 75 %) på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl (\pm)[(1R,5S)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden]acetat (710 mg, 3,06 mmol).

(42-f) Tert-butyl (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0308] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (527 mg, 88 %) på samme måte som i eksempel (4-a) fra tert-butyl (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(nitrometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (670 mg, 2,28 mmol).

(42-g) (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat

[0309] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysegrått faststoff (590 mg, 78 %) på samme måte som i eksempel (41-g) fra tert-butyl (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (527 mg, 2,00 mmol).

(42-h) (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0310] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysebrunt faststoff (286 mg, 89 %) på samme måte som i eksempel (41-h) fra (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-vinylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (590 mg, 1,55 mmol).

(Eksempel 43) (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etylnylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre**

(43-a) (\pm)-Trimetyl[(1R,5S)-spiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-ylletynyl]silan

[0311] Bis(trifenylfosfin)palladium (II) klorid (98 %, 0,29 g, 0,40 mmol), 2,6-lutidin (1,41 ml, 12,1 mmol), trimetylsilylacetylen (1,45 ml, 10,5 mmol), og kobber (I) jodid (0,15 g, 0,81 mmol) ble tilsatt til en dimetylformamidløsning (5 ml) av (\pm)-(1R,5S)-spiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-yl trifluormetansulfonatet (2,42 g, 8,06 mmol) oppnådd i eksempel (42-b). Blandingen ble oppvarmet under omrøring ved 50 °C i 2 timer, og en mett, vandig løsning av ammoniumklorid ble deretter tilsatt til reaksjonsløsningen, etterfulgt av ekstraksjon med dietyler. Det organiske laget ble vasket med mett saltløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Resten ble filtrert og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble det oppnådde urene produktet rensert ved silikagelkolonnekromatografi for å oppnå forbindelsen av interesse i form av et oljestoff (1,78 g, 89 %).

(43-b) Tert-butyl (\pm)-{(1S,5S)-3-[(trimetylsilyl)etynyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden}acetat

[0312] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (1,50 g, 69 %, større/mindre = 2/1) på samme måte som i eksempel (42-d) fra (\pm)-trimetyl[(1R,5S)-spiro[bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6,2'-[1,3]dioksolan]-3-yletynyl]silan (1,78 g, 7,17 mmol).

(43-c) Tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-etynyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0313] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (870 mg, 60 %) på samme måte som i eksempel (1-c) fra tert-butyl (\pm)-{(1S,5S)-3-[(trimetylsilyl)etynyl]bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yliden}acetat (1,50 g, 4,98 mmol).

(43-d) Tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etynylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat

[0314] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et oljestoff (630 mg, 81 %) på samme måte som i eksempel (4-a) fra tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-3-etynyl-6-(nitrometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (870 mg, 2,99 mmol).

(43-e) (\pm)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etynylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat

[0315] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysegult faststoff (821 mg, 90 %) på samme måte som i eksempel (41-g) fra tert-butyl (\pm)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etynylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]acetat (630 mg, 2,41 mmol).

(43-f) (\pm)-[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etynylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre

[0316] Forbindelsen av interesse ble oppnådd i form av et lysebrunt faststoff (371 mg, 83 %) på samme måte som i eksempel (41-h) fra (\pm)[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etylnylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre p-toluensulfonat (821 mg, 2,17 mmol).

[0317] De fysiske analysedataene for forbindelsene beskrevet i eksemplene er vist nedenfor.

5

[Tabell 2]

Eksempel nr.	Analysedata
1(1-a)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): d ppm: 2,21-2,26(2H, m), 2,32-2,37(2H, m), 5,01-5,08(2H, m), 5,75-6,87(2H, ml), 7,03-7,11 (1H, m).
1(1-b)	¹ H-NMR (400MHz CDCl ₃): d ppm: Større isomer 1,45 (9H, S), 2,29-2,35 (1K m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,89-2,98(1H, m), 3,27-3,35(1H, m), 3,92 (1H, bred), 5,47-5,49 (1H, m), 5,80-5,87 (2H, m). Mindre isomer 1,49 (9H, s), 2,42-2,48 (1H, m), 2,62-2,71 (2H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 4,34-4,36 (1H, m), 5,37-5,38 (1H, m), 5,61-5,64 (2H, m).
1(1-c)	MS (FAB): m/z: 268 (M+H) ⁺ , 290 (M+Na) ⁺ ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): d ppm: 1,45(9H, s), 1,53(1H, dd, J=7,5, 12,9Hz), 2,17(1H, d, J=15,2Hz), 2,31 (1H, ddd, J=2,4, 8,6, 12, 1Hz), 2,47 (2H, s), 2,52-2,58(1H, m), 2,87(1H, quint, J=7,5Hz), 3,25-2,66(1H, m), 4,78(1H, d, J=11,4Hz), 4,87(1H, d, J=11,4Hz), 5,65-5,67(1H, m), 5,95(1H, dd, J=1,6, 5:9Hz).
1(1-d)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): d ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J=2,8, 9,0, 11,7Hz), 2,14(1H, dd, J=2,3, 16,8Hz), 2,25(1H, d, J=13,7Hz), 2,32(1H, d, J=13,7Hz), 2,47-2,55(1H, m), 2,75(1H, quint, J=7,4Hz), 2,88(2H, s), 2,98-2,99(1H, ml), 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89(1H,m).
1(1-e)	Smp. 176-178 °C. ¹ H-NNM400MHz, CDCl ₃): d ppm: 1,49(1H, dd, J=7,6, 12,5Hz), 2,06(1H, ddd, J=2,6, 7,6, 12,6Hz), 2,17(1H, dd, J=2,6, 16,8Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, quint, J=7,6Hz), 3,15-3,16(1H, m), 3,18(1H, d, J=12,7Hz), 3,22(1H, d, J=12,7Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2953, 2896,2840, 1635, 1573, 1504,1395, 1174, 724. MS (EI): m/z: 181 (M) ⁺ . Anal. beregnet for C ₁₀ H ₁₅ NO ₂ : C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73. Funnet: C, 65,13; H, 8,31; N, 7,64.

Eksempel nr.	Analysedata
2(2-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): d ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J=2,8, 9,0, 11,7Hz), 2,14(1H, dd, J=2,3, 16,8Hz), 2,25(1H, d, J=13,7Hz), 2,32(1H, d, J=13,7Hz), 2,47-2,55(1H, m), 2,75(1H, quint, J=7,4Hz), 2,88(2H, s), 2,98-2,99(1H, m), 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89(1H,m).</p>
2(2-c)	<p>Smp. 190-191 °C. [a]_D²⁵ -159,3° (c=1,06, H₂O). 1H-NMR (400MHz, CD₃OD): d ppm: 1,49(1H, dd, J=7,6, 12,5Hz), 2,06(1H, ddd, J=2,6, 7,6, 12,5Hz), 2,17(1H, dd, J=2,6, 16,8Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, quint, J=7,6Hz), 3,15-3,17(1H, m), 3,18(1H, d, J=12,7Hz), 3,22(1H, d, J=12,7Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm⁻¹: 2953, 2896, 2840, 1635, 1573, 1504, 1395, 1174, 724. MS (EI): m/z: 181 (M)⁺. Anal. beregnet for C₁₀H₁₅NO₂: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73. Funnet: C, 63,81; H, 8,31; N, 7,75.</p>
3(3-a)	<p>1H-NMR (400MHz CDCl₃): d ppm: 1,38-1,49(1H, m), 1,44(18H, s), 2,04(1H, ddd, J=2,7, 8,6, 11,3Hz), 2,08-2,12, 2,12-2,16(total 1H) dd, hver 5), 2,21(1H, d, J=14,0Hz), 2,28(1H, d, J=14,5Hz), 2,46-2,55(1H, m), 2,80-2,91(1H, m), 3,02-3,08(1H, m), 3,36(1H, dd, J=6,2, 14,1Hz), 3,45(1H, dd, J=6,6, 14,0Hz), 5,72-5,76(1H, m), 5,85-5,89(1H,m).</p>
3(3-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CD₃OD): d ppm: 1,49(1H, dd, J=7,6, 12,5Hz), 2,06(1H, ddd, J=2,6, 7,6, 12,5Hz), 2,17(1H, dd, J=2,6, 16,8Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, dt, J=16,8, 7,6Hz), 3,16(1H, bred), 3,18(1H, d, J=12,7Hz), 3,22(1H, d, J=12,7Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m). IR (KBr): cm⁻¹: 2900, 1572, 1523, 1383 MS (EI): m/z: 181 (M)⁺. Anal. beregnet for C₁₀H₁₅NO₂: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73. Funnet: C, 66,15; H, 8,33; N, 7,75. [a]_D: -155° (H₂O, c=1,0) Smp. 192-193 °C.</p>
4(4-a)	<p>1H-NMR (400MHz CDCl₃): d ppm: 1,39-1,49(1H, m), 1,44(9H, s), 1,97(1H, ddd, J=2,8,9,0, 11,7Hz), 2,14(1H, dd, J=2,3, 16,8Hz), 2,25(1H, d, J=13,7Hz), 2,32(1H, d, J=13,7Hz), 2,47-2,55(1H, m), 2,75(1 H, dt, J=7,4, 16,8Hz), 2,88(2H, s), 2,99(1H, bred), 5,77-5,79(1H, m), 5,87-5,89(1H,m).</p>

[Tabell 3]

4 (4-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CD3OD): δ ppm: 1,49 (1H, dd, J=7,6, 12, 5Hz), 2,06 (1H, ddd, J=2,6, 7,6, 12,5Hz), 2,17(1H, dd, J=2,6, 16,8Hz), 2,49(2H, s), 2,48-2,56(1H, m), 2,86(1H, dt, J=7,6, 16,8Hz), 3,16(1H, bred), 3,18(1H, d, J=12,7Hz), 3,22(1H, d, J=12,7Hz), 5,75-5,78(1H, m), 5,91-5,93(1H, m).</p> <p>IR (KRr): cm-1: 2901, 1571, 1524, 1383</p> <p>MS (EI): m/z: 181 (M)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₀H₁₅N₀₂: C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73.</p> <p>Funnet: C, 65,34; H, 8,43; N, 7,75.</p> <p>[α]_D: +156° (H₂O, c=1,0)</p> <p>Smp. 198-199 °C</p>
5 (5-a)	<p>Smp. 185-186 °C</p> <p>1H-NMR (400MHz, CD3OD): δ ppm: 1,51 (1H dd, J=7,6, 12,7Hz), 2,16(1H, ddd, J=2,8, 7,6, 15,6Hz), 2,19(1H, dd, J=2,2, 16,8Hz), 2,51 (2H, s), 2,53-2,59(1H, m), 2,89(1H, quint, J=7,6Hz), 3,18-3,19(1H, m), 3,33(1H, d, J=13,3Hz), 3,37(1H, d, J=13,3Hz), 5,70-5,73(1H, m), 5,97-6,00 (1H, m).</p> <p>IR (KBr): cm-1: 3128, 2914, 1702, 1498, 1236.</p> <p>MS (FAB): = m/z: 182 (fri+H)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₀H₁₆N₀₂Cl: C, 55,17; H, 7,41; N, 6,43; Cl, 16,29. Funnet: C, 54,71; H, 7,43; N, 6,38; Cl: 18, 10.</p>
6	<p>Smp. 161-162 °C.</p> <p>1H-NMR (400MHz CD3OD): δ ppm: 1,51(1H, dd, J=7,4, 12,7Hz), 2,12-2,21 (2H, m), 2,51(2H, s), 2,51-2,59(1H, m), 2,89(1H, quint, J=7,4Hz), 3,17-3,18 (1H, m), 3,32 (1H, d, J=13,3Hz), 3,36(1H, d, J=13,3Hz), 5,69-5,71(1H, m), 5,97-6,00(1H, m), 7,40-7,46(3H, m), 7,80-7,84(2H, m).</p> <p>IR (KBr): cm-1: 3094, 3053, 1704, 1514, 1445, 1236, 1163, 1034, 730.</p> <p>MS (FAB+): m/z: 181 (fri+H)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₆H₂₁NO₆S: C, 55,16; H, 6,36; N, 4,02; S, 9,20. Funnet: C, 56,42; H, 6,21; N, 4,04; S, 9,51.</p>
7(7-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,89-0,94 (3H, m), 1,58-1,75 (1H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,21-2,33 (1H, m), 2,43-2,56 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,84-4,00 (1H, m), 5,01-5,07 (2H, m), 5,74-5,84 (1H, m).</p> <p>MS (FAB): m/z: 173 (M+H) +.</p>

7(7-b)	<p>¹H-NMR (-100MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,90-0,94 (3H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,93-2,00 (1H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 3,87-4,03 (1H, m), 5,03-5,08 (2H, m), 5,75-5,83 (1H, m).</p> <p>MS (FAB): m/z: 159 (M+H)⁺, 181 (M+Na)⁺.</p>
7(7-c)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm:</p> <p>Større isomer 1,45 (9H, s), 2,11-2,22 (4H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,87 (1H, bred), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer 1,49 (9H, s), 2,11-2,21 (4H, m), 2,43-2,46 (1H, m), 2,70-2,70 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 4,29 (1H, bred), 5,36 (1H, s), 5,59 (1H, s).</p> <p>MS (EI): m/z: 220 (M)⁺.</p>
7(7-d)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,53 (1H, dd, J=7,6, 12,9Hz), 1,80 (3H, s), 2,04 (3H, d, J=16,4Hz), 2,29 (1H, ddd, J=2,8, 7,6, 12,9Hz), 2,47(2H, s), 2,49(1H, dd, H=7,6, 16,4Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,6Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,74 (1H, d, J=11,7Hz), 4,84 (1H, J=11,7Hz), 5,25 (1H, s).</p>
7(7-e)	<p>Smp. 188-190 °C.</p> <p>¹H-NMR (400MHz CD₃OD): δ ppm: 1,40 (1H dd, J=7,6, 12,3Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J=16,2Hz), 2,51 (1H, d, J=16,2Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,6Hz), 3,06-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J=13,0Hz), 3,17 (1H, d, J=13,0Hz), 5,36 (1H, t, J=1,6Hz). IR (KBr): cm⁻¹: 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384.</p> <p>MS (FAB): m/z: 196 (M+H)⁺, 218 (M+Na)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₁H₁₇NO₂: C, 67,66: H, 8,78: N, 7,17.</p> <p>Funnet: C, C, 66,84: H, 8,78; N, 7,21.</p>
8(8-a)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,5Hz), 1,28 (3H, t, J=7,2Hz), 1,43-1,55 (2H, m), 1,98-2,28 (2H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 4,07-4,10 (1H, m), 4,10-4,20 (2H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,75-5,86 (1H, m).</p> <p>MS (FAB): m/z: 201 (M+H)⁺.</p>
8(8-b)	<p>¹H-NMR (400MHz CDCl₃): δ ppm: 0,91-0,96 (3H, m), 1,39-1,52 (3H, m), 2,01-2,28 (2H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).</p> <p>MS (FAB): m/z: 173 (M+H)⁺, 195 (M+Na)⁺.</p>

[Tabell 4]

8(8-c)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: Større isomer 1,06 (3H, t, J=7,4Hz), 1,45 (9H, s), 2,07-2,22 (3H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J=8,6, 18,4, 2,7Hz), 3,86-3,88 (1H, m), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m). Mindre isomer 1,08 (3H, t, J=7,3Hz), 1,49 (9H, s), 2,07-2,21 (3H, m), 2,43-2,47 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,28-4,31 (1H, m), 5,35-5,38 (1H, m), 5,45-5,47 (1H, m). MS (FAB): m/z: 235 (M+H)⁺, 257 (M+Na)⁺.</p>
8(8-d)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 1,09 (3H, t, J=7,4Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J=7,6, 13, 2Hz), 2,06(1H,d, 16,6Hz), 2,14 (2H, q, J=7,4Hz), 2,30 (1H, ddd, J=2,4, 7,6, 13,2Hz), 2,47 (2H, s), 2,49 (1H, dd, J=7,6, 16,6Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,6Hz), 3,21-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=11,7Hz), 4,84 (1H, d, J=11,7Hz), 5,27 (1H, s). MS (FAB): m/z: 296 (M+H)⁺, 318 (M+Na)⁺.</p>
8 (8-e)	<p>Smp. 175-176 °C. 1H-NMR (400MHz, CD30D): δ ppm: 1,10(3H, t, J=7,4Hz), 1,48(1H, dd, J=7,5, 12,5Hz), 2,03-2,08 (2H, m), 2,14 (2H, q, J=7,4Hz), 2,46(1H, d, J=16,2Hz), 2,46-2,53(1H, m), 2-51(1H, d, J=16, 2H₂), 2,85(1H, quint, J=7,5Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14(1H, d, J=13,0Hz), 3,18(1H, d, J=13,0Hz), 5,38(1H, dd, J=1,7, 3,7Hz). IR (KBr): cm⁻¹: 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403. MS (FAB): m/z: 210 (M+H)⁺, 232 (M+Na)⁺. Anal. beregnet for C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87: H, 9,15: N, 6,69. Funnet: C, C, 67,64: H, 9, 18: N, 6,61.</p>
9(9-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,90 (3H, t, J=7,5Hz), 1,18-1,1,55 (4H, m), 1,95-2,30 (2H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,01-4,11 (1H, m), 5,01-5,09 (2H, m), 5,74-5,86 (1H, m).</p>
9(9-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,5Hz), 1,31-1,1,93 (3H, m), 1,54-1,58 (1H, m), 2,00-2,29 (3H, m), 2,47-2,59 (2H, m), 4,04-4,11 (2H, m), 5,03-5,10 (2H, m), 5,77-5,89 (1H, m).</p>

9(9-c)	<p>1H-M (400MHz, CDC13) δ ppm: Større isomer 0,91 (3H, t, J=7,3Hz), 1,45 (9H, s), 1,48-1,50 (3H, m), 2,06-2,19 (2K, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 3,30 (1H, ddt, J=8,6,18,9, 2,7Hz), 3,86 (1H, bred), 5,22-5,23 (1H, m), 5,45-5,46 (1H, m). Mindre isomer 0,91 (3H, t, J=7,3Hz), 1,49 (9H, s), 1,48-1,50 (3H, m), 2,06-2,47 (2H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,87-2,96 (2H, m), 4,29 (1H, bred), 5,34-5,35 (1H, m), 5,45-5,46 (1H, m).</p>
9(9-d)	<p>1H-MN (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,91 (3H, t, J=7,4Hz), 1,27-1,32 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,45-1,58 (3H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,27-2,29 (1H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,22 (1H, bred), 4,75 (1H, d, J=11,7Hz), 4,85 (1H, d, J=11,7Hz), 5,27 (1H, s).</p>
9(9-e)	<p>Smp. 174-175 °C. 1H-M (400MHz, CD30D): δ ppm: 0,94(3H, t, J=7,4Hz), 1,45-1,58(3H, m), 2,03-2,08(2H, m), 2,14(2H, t, J=8,0Hz), 2,46-2,50(1H, m), 2,48(1H, d, J=12,0Hz), 2,52(1H, d, J=12,0Hz), 2,85(1H, quint, J=7,4Hz), 3,10-3,12(1H, m), 3,14(1H, d, J=13,1Hz), 3,18(1H, d, J=13,1Hz), 5,38(1H, d, J=1,7Hz). IR (KBr): cm^{-1}: 2957, 2928, 2905, 2834, 2629, 1540, 1397, 1380, 1285. MS (FAB): m/z: 224 (M+H)⁺, 246 (N+Na)⁺. Anal. beregnet for C₁₃H₂₁NO₂: C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27. Funnet: C, C, 69,13; H, 9,51; N, 6,21.</p>
10(10-8a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,50-1,56 (1H, m), 1,95-2,27 (3H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 4 Hz), 3,72 (3H, s), 4,01-4,10 (1H, m), 5,00-5,10 (2H, m), 5,74-5,85 (1H, m).</p>
10(10-c)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,87-0,93 (3H, m), 1,25-1,45 (4H, m), 1,46 (1,49) (9H, s), 1,98-2,20 (3H, m), 2,40-2,95 (4H, m), 3,86-3,88 (4,29-4,40) (1H, m), 5,23 (5,05) (1H, br. s), 5,45 (5,35) (1H, br. s.).</p>
10(10d)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25-1,38 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,96-2,15 (4H, m), 2,25-2,33 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,81-2,88 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 4,75 (1H, d, J = 12 Hz), 4,84 (1R, d, J = 12 Hz), 5,26 (1H, s).</p>
10(10-e)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7), 1,25-1,49 (5H, m), 1,44 (18H, s), 1,95-2,15 (4H, m), 2,24 (2H, dd, J = 14, 21 Hz), 2,40-2,50 (1H, m), 2,75-2,90 (1H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 4,99 (1H, br. s), 5,33 (1H, br. s).</p>

[Tabell 5]

10(10-f)	<p>1H-NMR (400MHz, CD30D): δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,26-1,53 (5H, M), 1,97-2,17 (4H, m), 2,48-2,51 (1H, m), 2,46 (1H, d, J = 16 Hz), 2, 50 (1H, d, J = 16 Hz), 2,82-2,91 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3, 14 (1H, d, J = 13Hz), 3,18 (1H, d, J = 13 Hz), 5, 38 (1H, br. s).</p> <p>IR (KBr): cm^{-1}: 2957,2926, 1564, 1525, 1397</p> <p>MS (EI): m/z: 238 (M)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₄H₂₃NO₂:0,2H₂O: C, 69,79: H, 9,79: N, 5,81.</p> <p>Funnet: C, 69,94: H, 9,74: N, 5,91.</p> <p>Smp. 150 °C (dekom.)</p>
11(11-b)	<p>1H-NMR(400MHz, CDC13): δ ppm: 0,92 (isomerA3H, d, J=7,0Hz), 0, 93 (isomerB3H, d, J=7,0Hz), 0,94 (isomerB3H, d, J=7,0Hz), 0,98 (isomerA3H, d, J=7,0Hz), 1,28-1,33 (isomerA1H, m), 1,41-1,46 (isomerB1H, m), 1,84 (isomerA1H, d-sept, J=4,7, 7,0Hz), 1,95-2,07 (isomerB1H, m), 2,11-2,29 (2H, m), 2,44 (isomerB1H, dd, J=3,1, 13,3Hz), 2,48 (isomerA1H, dd, J=3,1, 13,3Hz), 2,51-2,62 (1H, m), 2,66 (isomerA1H, d, J=3,9Hz), 2,82 (isomerB1H, d, J=3,9Hz), 3,72 (3H, s), 4,04-4,09 (isomerB1H, m), 4,18-4,22 (isomerA1H, m), 4,98-5,09 (2H, m), 5,81 (isomerB1H, ddt, J=10,2, 17,2, 7,0Hz), 5,89 (isomerA1H, ddt, J=10,2, 17,2, 7,0Hz).</p>
11(11-c)	<p>1H-NMR(400MHz, CDC13): δ ppm: 0,92 (isomerA3H, d, J=7,0Hz), 0,93 (isomerB3H, d, J=7,0Hz), 0,95 (isomerB3H, d, J=7,0Hz), 0,98 (isomerA3H, d, J=7,0Hz), 1,32-1,37 (isomerA1B, m), 1,43-1,49 (isomerB1H, m), 1,85 (isomerA1H, d-sept, J=5,5, 7,0Hz), 1,98 (isomerB1H, d-sept, J=4,3, 7,0Hz), 2,04-2,25 (2H, m), 2,49-2,68 (2H, m), 4,10 (isomerB1H, dt, J=6,3, 3,1 Hz), 4,22 (isomerA1H, ddd, J=2,7, 4,3, 9,4Hz), 5,01 (1H, m), 5,08 (isomerB1H, ddd, J=1,6, 3,2, 18,0Hz), 5,10 (isomerA1H, ddd, J=1,8, 3,3, 17,0Hz), 5,81 (isomerB1H, m), 5,90 (isomerA1H, ddd, J=7,0, 9,8, 17,0Hz).</p>
11(11-d)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 1,07 (6H, d, J=6,7Hz), 2,35 (1H, m), 2,40 (1H, sept, J=6,7Hz), 2,75-2,85 (3H, m), 3,20 (1H, m), 4,19 (1H, br), 5,22 (1H, hr).</p>
11(11-e)	<p>1H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: E/Z-blanding 1,05 (isomerA3H, d, J=6,6Hz), 1,06 (isomerB3H, d, J=6,6Hz), 1,06 (isomerA3H, d, J=6,6Hz), 1,06 (isomerB3H, d, J=6,6Hz), 1,46 (isomerA9H, s), 1,49 (isomerB9H, s), 2,18-2,25 (1H, m), 2,36 (1H, sept, J=6,6Hz), 2,41-2,68 (2H, m), 2,87-2,95 (isomerB1H+1H, m),</p>

	3,29 (isomerA1H, ddt, J=8,6, 18,0, 2,7Hz), 3,83-3,88 (isomerA1H, m), 4,26-4,31 (isomerB1H, m), 5,21-5,23 (isomerA1H, m), 5,34-5,35 (isomerB1H, m), 5,43-5,45 (isomerB1H, m), 5,45-5,47 (isomerA1H, m).
11(11-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,08 (3H, d, J=6,8Hz), 1,09 (3H, d, J=6,8Hz), 1,46 (9H, s), 1,45-1,52 (1H, m), 2,09 (1H, d, J=16,4Hz), 2,30 (1H, m), 2,41 (1H, sept, J=6,8Hz), 2,47 (2H, s), 2,52 (1H, dd, J=7,8, 16,4Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,8Hz), 3, 20 (1H, br), 4,75 (1H, d, J=11,5Hz), 4,85 (1H, d, J=11,5Hz), 6,26 (1H, s).
11(11-g)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,07 (3H, d, J=6,8Hz), 1,09 (3H, d, J=6,8Hz), 1,40 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,95 (1H, ddd, J=2,3, 8,6, 12,1Hz), 2,04 (1H, m), 2,24 (1H, d, J=13,7Hz), 2,31 (1H, d, J=13,7Hz), 2,40 (1H, sept, J=6,8Hz), 2,48 (1H, m), 2,73 (1H, quint, J=7,8Hz), 2,85 (2H, s), 2,93 (1H, br), 5,37 (1H, s).
11(11-h)	Smp. 161-163 °C (dekomponer): ¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,09 (3H, d, J=6,7Hz), 1,10 (3H, d, J=6,7Hz), 1,46 (1H, dd, J=7,4, 12, 1Hz), 2,02-2,11 (2H, m), 2,42 (1H, sept, J=6,7Hz), 2, 48 (2H, br), 2,52 (1H, d, J=7,4Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,4Hz), 3, 10 (1H, br), 3, 15 (1H, d, J=13,0Hz), 3,20 (1H, d, J=13,0Hz), 5,37 (1H, s). IR(KCl) \sqrt maks 1616,1, 1506,1, 1396,2 cm ⁻¹ MS(ESI+) m/z: 278 (M+ Na + MeOH)+, 268 Of + 2Na - H)+, 246 (M + Na)+, 224 (M + H)+ HRMS(ESI+) beregnet for (M + Na)+: 246,14700. Funnet: 246,14815 (1, 15 mmu).
12(12-a)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,89 (6H, d, J = 7 Hz), 1,1-1,3 (3H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 3,53(1H, dd, J = 6, 11 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 6, 11 Hz), 5,01-5,11 (2H, m), 5,73-5,87 (1H, m).
12(12-c)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,86-0,92 (6H, m), 1,16-1,24 (2H, m), 1,60-1,73 (2H, m), 1,96-2,29 (2H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 3,27 (3H, s), 4,0-4,15 (1H, m), 5,01-5,11 (1H, m), 5,77-5,85 (1H,m).
12(12-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86-0,89 (6H, m), 1,45 (1,49) (9H, m), 1,74-2,01 (4H, m), 2,50-2,95 (4H, m), 3,25-3,90 (1H, m), 5,20-5,24 (4,98-5,02) (1H, m), 5,43-5,48 (5,30-5,36) (1H, m).
12(12-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,90 (3H, d, J=6 Hz), 0, 92 ((3H, d, J=6Hz), 1,46 (9H, s), 1,50-1,55 (1H, m), 1,76-1,83 (1H, m), 2,02-2,07 (4H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,49 (2H,

	br. s), 2,84-2,91 (1H, m), 3, 21-3, 74 (1H, m), 4,76 (1H, d J = 11 Hz), 4,85 (1H, d J = 11 Hz), 5,27 (1H, s).
12(12-g)	¹ H-NMR(400MHz, CDC13): δ ppm: 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 0,92 ((3H, d, J = 6 Hz), 1,40-1,50 (2H, m), 1,44 (18H, s), 1,75-1,81 (1H, m), 1,95-2,05 (5H, m), 2,25 (2H, dd, J = 14, 22 Hz), 2,35-2,46 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 4,98-5,04 (1H, m), 5,33 (1H, s).

[Tabell 6]

12(12-b)	¹ H-NMR (400MHz, CD3OD): δ ppm: 0,90 (3H, d, J = 6 Hz), 0,92 ((3H, d, J = 6 Hz), 1, 48 (1H, dd, J = 7, 13 Hz), 1,81 (1H, sep, J = 6 Hz), 2,02-2,08 (4H, m), 2,43-2,51 (3H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,16 (2H, dd, J = 13, 23 Hz), 5,37 (1H, s). Anal. beregnet for C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ 0,25H ₂ O: C, 69,58: H, 9,79: N, 5,80. Funnet: C, 69,31: H, 10,01: N, 6,08. IR (KBr): cm ⁻¹ : 2951, 2905, 1541, 1461, 1398 MS (EI): m/z: 237 (M) ⁺ . Smp. 171-174 °C.
13 (13-b)	¹ H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,85-0,92 (6H, m), 1,13-1,33 (2H, m), 1,37-1,65 (3H, m), 2,12-2,16 (1H, m), 3,63-3,69 (2H, m), 4,99-5,10 (2H, m), 5,90 (1H, m).
13(13-d)	¹ H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,86-0,96 (6H, m), 1,10-2,05 (4H, m), 2,07-2,31 (2H, m), 2,40-2,84 (3H, m), 3, 72 (3H, s), 4,03-4,28 (1H, m), 4,97-5,09 (2H, m), 5,74-5,96 (1H, m).
13(13-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,86-0,97 (6H, m), 1,13-1,79 (4H, m), 1,97-2,31 (2H, m), 2,47-2,69 (2H, m), 4,06-4,26 (1H, m), 4,99-5,12 (2H, m), 5,74-5,97 (1H, m).
13(13-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDC13): δ ppm: 0,83 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 0,84 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,04 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,04 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,33-1,52 (2H, m), 2,22-2,37 (2H, m), 2,85-2,88 (3H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 4,17-4,22 (1H, m), 5,24 (1H, br).
13(13-g)	¹ H-MR (400MHz, CDC13) δ ppm: E/Z-blanding 0,84 (3H, t, J=7,0Hz), 1,02-1,04 (3H, m), 1,29-1,48 (2H, m), 1,45 (isomerA9H, s), 1,49 (isomerB9H, s), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40-2,68 (2H, m), 286-296 (isomerB1H+1H, m), 3,29 (isomerA1H, m), 3,85 (isomerA1H, br), 4,29 (isomerB1H, br), 5,24 (isomerA1H, br), 5,34 (isomerB1H, m), 5,46 (isomerA1H+isomerB1H, m).

13(13-h)	1H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86 (isomerX3H, t, J=7, 3Hz), 0,87 (isomerX3H, t, J=7,3Hz), 1,05 (isomerX3H, d, J=7,3Hz), 1,06 (isomerX3H, d, J=7,3Hz), 1,46 (9H, s), 1,33-1,57 (3H, m), 2,03 (isomerX1H, d, J=16, 1Hz), 2,08 (isomerX1H, d, J=16, 1Hz), 2,29-2,32 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,88 (1H, sep, J=7,3Hz), 3,21 (1H, br), 4,75 (1H, d, J=11,7Hz), 4,86 (1H, d, J=11,7Hz), 5,28 (1H, s).
13(13-i)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,86 (isomerX3H, t, J=7, 4Hz), 0,87 (isomerX3H, t, J=7,4Hz), 1,04 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,06 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,33-1,51 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,92-1,99 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J=2,7, 13,7Hz), 2,32 (1H, dd, J=2,0, 13,7Hz), 2,38-2,48 (1H, m), 2,72 (1H, sep. J=7,8Hz), 2,85 (2H, s), 2,94 (1H, br), 5,38 (1H, m).
13(13-j)	Smp. 151-154 °C: 1H-NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ ppm: 0,87 (isomerX3H, t, J=7,4Hz), 0,90 (isomerX3H, t, J=7,4Hz), 1,06 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,08 (isomerX3H, d, J=7,0Hz), 1,39 (1H, m), 1,44-1,53 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,28 (1H, sep, J=6,6Hz), 2,46 (1H, m), 2,49 (1H, d, J=2,0Hz), 2,85 (1H, sep, J=7,4Hz), 3,11 (1H, br), 3,14 (1H, d, J=129Hz), 3,20 (1H, d, J=12,9Hz), 5,40 (1H, d, J=2,0Hz). MS(ESI+) m/z: 292 (M + Na + MeOH)+, 282 (M + 2Na - H)+, 260 (M + Na)+, 238 (M + H)+ HRMS(ESI+) beregnet for (M + Na)+: 260, 16265. Funnet: 260, 16353 (0,88 mmol).
14(14-a)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,11-1,21 (2H, m), 1,25 (3H, t, J=7,0Hz), 1,48-1,73 (5H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,21-2,35 (2H, m), 4,13 (2H, q, J=7,0Hz), 4,98 (1H, ddd, J=1,2, 2,0, 10,2Hz), 5,05 (1H, dd, J=1,2, 17,2 Hz), 5,75 (1H, ddt, J=10,2, 17,2, 7,0Hz).
14(14-b)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,09-1,20 (2H, m), 1,30 (1H, dd, J=5,9, 6,3Hz), 1,40-1,67 (5H, m), 1,71-1,85 (3H, m), 2,13 (1H, ddt, J=7,8, 14,1, 1,2Hz), 2,30 (1H, dddd, J=4,3, 6,6, 14,1, 1,6Hz), 3,58 (1H, dt, J=10,6, 5,9Hz), 3,69 (1H, ddd, J=4,3, 6,3, 10,6Hz), 5,02 (1H, dtt, J=10,2, 1,2, 1,6Hz), 5,09 (1H, ddt, J=1,2, 17,2, 1,6Hz), 5,87 (1H, dddd, J=6,6, 7,8, 10,2, 17,2Hz).
14 (14-d)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,11-1,26 (2H, m), 1,33-1,68 (5H, m), 1,70-2,01 (3H, m), 2,41-2,73 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,11-4,24 (1h, m), 5,06 (isomerA1H, ddd, J=1,6, 3,5, 15,6Hz), 5,08 (isomerB1H, ddd, J=1,6, 3,5, 15,6Hz), 5,84-5,97 (1H, m).

14(14-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,12-1,26 (2H, m), 1, 40-1, 67 (5H, m), 1,71-2,01 (3H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,46-2,71 (2H, m), 4,18-4,25 (1H, m), 5,00-5,03 (1H, m), 5,06-5,10 (isomerA1H, m), 5,07-5,12 (isomerB1H, m), 5,84-5,97 (1H, m),
14(14-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,36-1,45 (2H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 1, 62-1, 69 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 2,54 (1H, quint, J=8,2Hz), 2,76-2,83 (3H, m), 3,14-3,24 (1H, m), 4,16-4,21 (1H, m), 5,23 (1H, m).
14(14-g)	¹ H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,39-1,59 (13H, m), 1,62-1,69 (2H, m), 1,18-1,83 (2H, m), 2,18-2,23 (1H, m), 2,51 (1H, quint, J=7,8Hz), 2,60-2,68 (2H, m), 2,85-2,94 (isomerB1H+1H, m), 3,29 (isomerA1H, ddd, J=2,9, 5,9, 12,5Hz), 3,85 (isomerA1H, br), 4,28 (isomerB1H, br), 5,23 (isomerA1H, s), 5,34 (isomerB1H, m), 5,45 (1H, m).
14(14-h)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,38-1,52 (12H, m), 1,56-1,72 (4H, m), 1,82 (2H, m), 2,08 (1H, d, J=16,4Hz), 2,29 (m, ddd, J=27, 9,0, 12,9Hz), 2,46 (2H, s), 2,49-2,59 (2H, m), 2,86 (1H, quint, J=7,8Hz), 3,20 (1H, br), 4,74 (1H, d, J=11,7Hz), 4,85 (1H, d, J=11,7Hz), 5,26 (1H, s).

[Tabell 7]

14(14-i)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,37-1,49 (12H, m), 1, 55-1, 71 (4H, m), 1, 82 (2H, m), 1,95 (1H, ddd, J=2,7, 9,0, 12, 5Hz), 2,04 (1H, m), 2,23 (1H, d, J=14, 1Hz), 2,31 (1H, d, J=14, 1Hz), 2,48 (1H, m), 2,55 (1H, quint, J=8,6Hz), 2,73 (1H, quint, J=7,4Hz), 2,85 (2H, s), 2,94 (1H, br), 5,83 (1H, s).
14(14-j)	Smp. 168 °C (dekomponer); ¹ H-NMR (500MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,44-1,52 (3H, m), 1,56-1,73 (4H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2, 05 (1H, ddd, J=2,9, 8,8, 11,7Hz), 2,07-2,10 (1H, m), 2,48-2,53 (3H, m), 2,58 (1H, quint, J=8,3Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,8Hz), 3,09 (1H, m), 3,13 (1H, d, J=13, 2Hz), 3,18 (1H, d, J=13,2Hz), 5,39 (1H, s). IR (KCl) ν maks 1616,1, 1305,2, 1395,2 cm ⁻¹ : MS(ESI ⁺) m/z: 272 (M + Na) ⁺ , 250 (M + H) ⁺ ; HRMS(ESI ⁺) beregnet for (M + H) ⁺ : 250,18070. Funnet: 250, 18174 (1,04 mmu).
15(15-a)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 2,11-2,29 (4H, m), 2,35-2,49 (1H, m), 5,05(4H, d, J=12,9Hz), 5,665,82 (3H, m), 6,93(1H, ddd,

	J=1,2, 8,6, 15,8Hz).
15(15-b)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: Større isomer 1,45 (9H, s), 2,18-2,22 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,87-3,88 (1H, m), 5,02-5,09 (2H, m), 5,28-5,50(2H, m), 5,80-5,90 (1H, m). Mindre isomer L 47 (9H, s), 2,18-2,22 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 4,31-4,32 (1H, m), 5,02-5,09 (2H, m), 5,28-5,50(2H, m), 5,80-5,90 (1H, m).
15(15-c)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,52 (1H, dd, J=7,6, 13,2Hz), 2,05-2,10(1H, 2,30 (1H, ddd, J=2,4, 7,6, 13,2Hz), 2,47 (2H, s), 2,51 (1H, dd, J=8,6, 16,4Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,6Hz), 2,88(2H, d, 6,7Hz), 3,22-3,23 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=11,7Hz), 4,84 (1H, d, J=11,7Hz), 5,05-5,11 (2H, m), 5,32(1H, s), 5,81-5,91(1H, m).
15(15-d)	Smp. 175-176 °C 1H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,49(1H, dd, J=7,5, 12,2Hz), 2,03-2,09(2H, m), 2,46(1H, d, J=16,2Hz), 2,49(1H, dd, J=8,7, 15,5Hz), 2,51(1H, d, J=16,2Hz), 2,86(1H, quint, J=7,5Hz), 2,89(2H, d, J=5,0Hz), 3,10-3,12(1H, m), 3,19(1H, d, J=13,1Hz), 3,19(1H, d, J=13,1Hz), 5,10-5,01(2H, m), 5,42(1H, d, J=1,7Hz), 5,94-5,84(1H, m). IR (KBr): cm ⁻¹ : 2948, 2900, 2835, 1563, 1542, 1525, 1397, 1383, 910, 663. MS (EI): m/z: 221 (M) ⁺ . Anal. beregnet for C ₁₃ H ₁₉ N ₂ : C, 70,56: H, 8,65: N, 6,33. Funnet: C, C, 69,69: H, 8,73: N, 6,31.
16(16-a)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,27(3H, t, J=7,0Hz), 1,34(3H, d, J=7,0Hz), 2,31-2,38(2H, m), 2,56-2,74(2H, m), 3,52(1H, q, J=7,0Hz), 4,19(2H, q, J=7,0Hz), 4,98, 5,00, 5,02, og 5,05(total 2H, hver dd, J=1,5, 3, 1Hz, 1,6, 3, 1Hz, 1,6, 3,2Hz og 1,6, 3,2Hz), 5,75-5,85(1H, m).
16(16-b)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,20 og 1,23(total 3H, hver d, J=7,0 og 7,4Hz), 1,29(3H, t, J=7,0Hz), 1,43-1,66(2H, m), 2,09-2,34(2H, m), 2,47- 2,57(1H, m), 3,63-3,73 og 3,88-3,95(total 1H, hver m), 4,18(2H, q, J=7,0Hz), 4,97, 5,00, 5,04, og 5,08(total 2H, hver m), 5,77-5,89(1H, m).
16(16-c)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: L 23 og 1,27(total 3H, hver d, J=7,4 og 7, 1Hz), 1,47-1,73(2H, m), 2,10-2,33(2H, m), 2,53-2,67(1H, m), 3,69-3,76 og 3,93-4,02(total 1H, hver m), 4,99, 5,02,

	5,05, og 5,09(total 2H, hver m), 5,79-5,89(1H, m).
16(16-d)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,29(3H, s), 2,44 og 2,48(1H, d, J=18,0Hz), 2,59-2,65(1H, m), 2,75(1H, dd, J=5,9, 18, 1Hz), 2,90(1H, dd, J=7,8, 17,6Hz), 3,18(1H, dd, J=8,8, 18,1Hz), 5,45-5,98(1H, m), 5,82-5,86(1H, m).
16(16-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,26(3H, s), 1,46(9H, s), 2,30(1H, d, J=16,9Hz), 2,47-2,60(2H, m), 2,68-2,75(1H, m), 3,30(1H, ddd, J=2,4, 9,7, 17,9Hz), 5,44-5,47(1H, m), 5,48-5,49(1H, m), 5,71-5,74 (1H, m).
16(16-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,41(3H, s), 1,48(9H, s), 1,60(1H, dd, J=5,4, 11,2Hz), 2,10-2,16(1H, m), 2,55(2H, s), 2,57-2,68(3H, m), 5,52-5,55(1H, m), 5,87-5,90(1H, m), biprodukt: ¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,10(3H, s), 1,48(9H, s), 2,09(1H, d, J=7,8, 12,7Hz), 2,18-2,20 og 2,21-2,22 (total 1H, hver m), 2,30(1H, dd, J=8,8, 12,7Hz), 2,51(1H, dd, J=7,3, 7,9Hz), 2,60-2,66(1H, m), 2,72(2H, dd, J=16,1, 24,4Hz), 5,82-5,86(1H, m), 5,87-5,91(1H, m).
16(16-g)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,45, 1,46 og 1,48(total 18H, hver s), 1,54-1,62(4H, m), 2,00-2,20(2H, m), 2,55(2H, s), 2,55-2,69(2H, m), 3,28(1H, dd, J=5,4, 13,7Hz), 3,62(1H, dd, J=6,9, 13,2Hz), 5,52-5,55(1H, m), 5,88-5,91(1H, m).
16(16-h)	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,12(3H, s), 1,37(1H, dd, J=7,3, 12,2Hz), 2,02(1H, dd, 8,8, 12,2Hz), 2,08-2,10 og 2,11-2,13(total 1H, hver m), 2,44(1H, dd, J=7,3, 15,2Hz), 2,52(2H, s), 2,52-2,59(1H, m), 3,19(1H, d, J=13,2Hz), 3,32(1H, d, J=13,2Hz), 5,74-5,80(2H, m). IR (KBr) cm ⁻¹ : 2904, 1568, 1516, 1395, 1381 MS (FAB): m/z: 196 (M+H) ⁺ , 234(M+K) ⁺ Smp. 145-148 °C

[Tabell 8]

17(17-a)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,03 (1,04) (3H, d, J = 3 Hz), 1,31-1,40 (1H, m), 1,51-1,66 (1H, m), 2,34-2,54 (3H, m), 2,79 (2,86) (1H, d, J = 4 Hz), 3,71 (3,72) (3H, s), 4,01-4,11 (1H, m), 4,93-5,08 (2H, m), 5,60-5,80 (1H, m).
17(17-c)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: Større 0,95 (3H, d, J = 7Hz), 1,45 (9H, s), 2,43-2,70 (2H, m), 2,85-2,20 (2H, m), 3,94 (1H, br. s), 5,49 (1H, br. s), 5,56-5,58 (1H, m), 5,77-5,79 (1H, m).
17(17-d)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,91 (3h, d, J = 7Hz), 1,45 (9H, s), 1,45-1,50 (1H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,86-2,95 (1H, m), 3,30-3,35 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 12 Hz), 4,86 (1H, d, J = 12 Hz), 5,58-5,62 (1H, m), 5,70-5,77 (1H, m), 5,90-5,93 (1H, m).
17(17-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 0,89 (3h, d, J = 7 Hz), 1,53 (18H, s), 2,01 (1H, m), 2,19 (1H, d, J = 12 Hz), 2,25 (1H, d, J = 12 Hz), 2,42-2,46 (1H, m), 2,85-3,20 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 5,0 (1H, br. s), 5,65-5,70 (1H, m), 5,82-5,89 (1H, m).
17(17-f)	¹ H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 0,92 (3H, t, J=7Hz), 1,47-1,53 (1H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,42-2,55 (3H, m), 3,15-3,30 (3H, m), 5,70-5,76 (1H, m), 5,90-5,93 (1H, m). 1R (KBr): cm-1: 2952, 1618, 1560, 1514, 1394 MS (EI): m/z: 196 (M)+. Anal. beregnet for C ₁₄ H ₂₃ N ₀₂ :0,2H ₂ O: C, 66,50; H, 8,82; N, 7,05. Funnet: C, 66,55, H, 8,60; N, 7,17. Smp. 148-152 °C
18 (18-a)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,27 (3H, t, J=7,4Hz), 1,74-1,87 (1H, m), 2,11-2,32 (2H, m), 2,43-2,58 (2H, m), 3,32 (1H av mindre, d, J = 4,3 Hz), 3,40 (1H av større, d, J=5,5Hz), 3,49-3,64 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,10-4,26 (3H, m), 4,38-4,45 (2H, m), 5,00-5,09 (2H, m), 5,70-5,81 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23-7,26 (2H, m).
18(18-b)	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,7-1,84 (1H av større, m), 1,89-1,96 (1H av mindre, m), 2,11-2,31 (2H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 3,47-3,70 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,08-4,15 (1H av større, m), 4,21 -4,25 (1H av mindre, m), 4,39-4,48 (2H, m), 5,03-5,09 (2H, m), 5,68-5,79 (1H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz).

18(18-c)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):</p> <p>Større isomer: δ 1,45 (9H, s), 2,27-2,31 (1H, m), 2,66-2,74 (2H, m), 2,92-3,01 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, br s), 4,06 (2H, s), 4,44 (2H, s), 6,47 (1H, br s), 5,56 (1H, br s), 6,87-6,90 (2H, 7,26-7,31 (2H, m).</p> <p>Mindre isomer (detek. tabelltopper): δ 1,48 (9H, s), 2,45-2,52 (1H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 4,08 (2H, s), 4,35 (1H, br s), 5,37 (1H, br s), 5,77 (1H, br s).</p>
18(18-d)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,55-1,60 (1H, m), 2,16 (1H, br d, J = 16,6 Hz), 2,30-2,35 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,58 (1H, dd, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,89-2,96 (1H, m), 3,29 (1H, br s), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,46 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,59 (1H, br s), 6,89 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9,8 Hz).</p>
18(18-e)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,42-1,46 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,50-2,57 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,06 (1H, br s), 3,35 (1H, dd, J = 6,3, 13,9 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 6,7, 13,9 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,99 (1H, br s), 5,67 (1H, br s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz).</p>
18(18-f)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,43-1,47 (1H, m), 1,45 (18H, s), 2,04-2,13 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,43-2,53 (1H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,07 (1H, br s), 3,35 (1H, dd, J = 6,3, 14,1 Hz), 3,43 (1H, dd, J = 6,3, 14,1 Hz), 4,25 (2H, br s), 4,99 (1H, br s), 5,65 (1H, br s).</p>
18(18-g)	<p>1H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,54 (1H, dd, J = 7,8, 12,5 Hz), 2,06 (3H, s), 2,06-2,17 (2H, m), 2,48 (2H, s), 2,55 (1H, br dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,88-2,96 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,15-3,20 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,69 (2H, s), 5,71 (1H, br s).</p> <p>MS (FAB): m/z: 254 (M + 1)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₃H₁₉N₀₄: C 61,64; H 7,56; N 5,53.</p> <p>Funnet: C 60,66; H 7,32; N 5,62.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2904, 1742, 1567, 1524, 1381, 1242.</p> <p>Smp. 175-176 °C.</p>
19(19-a)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,03 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,10-2,17 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 3,59 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,73 (3H, s), 5,00-5,08 (2H, m), 5,67-5,78 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 16,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 16,3 Hz).</p>
19(19-b)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,12-2,</p>

	19 (1H, m), 2-28-2-36 (1H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 3,59 (1H, dd, J=5,9, 9, 8 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 5,9, 9,8 Hz), 5,02-5,09 (2H, m), 5,73 (1H, dddd, J = 7,0, 7,0, 10,2, 17,2 Hz), 5,86 (1H, dd, J = 1,2, 15,6 Hz), 6,97 (1H, dd J = 8,2, 15,6 Hz).
--	--

[Tabell 9]

19(19-c)	1H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): Større isomer: δ 0,07 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,18-2,25 (1H, m), 2,59-2,73 (2H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,31 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,88-3,94 (1H, m), 4,21 (2H, br s), 5,46-5,50 (2H, m). Mindre isomer (detek. tabelltopper): δ 1,48 (9H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 4,23 (2H, br s), 5,35-5,36 (1H, m), 5,69-5,71 (1H, m).
19(19-d)	1H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): Større isomer: δ 1,45 (9H, s), 2,28 (1H, br d, J = 16,4 Hz), 2,64-2,74 (2H, m), 2,93-3,04 (1H, m), 3,33 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,91-3,96 (1H, m), 4,23 (2H, br d, J = 4,3 Hz), 5,47-5,49 (1H, m), 5,52-5,55 (1H, m). Mindre isomer (detek. tabelltopper): δ 1,49 (9H, s), 2,45-2,54 (1H, m), 4,33-4,38 (1H, m), 5,37-5,39 (1H, m), 5,74-5,77 (1H, m).
19(19-e)	1H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,56-1,62 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,33 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,9 Hz), 2,49 (2H, s), 2,51-2,59 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,27-3,31 (1H, m), 3,37 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,56-5,59 (1H, m).
19(19-f)	1H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 1,43-1,46 (1H, m), 1,44 (18H, s), 2,03-2,12 (2H, m), 2,23 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,29 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,47-2,55 (1H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J=6,3, 13,7 Hz), 3,42 (1H, dd, J=6,3, 13,7 Hz), 4,02 (2H, s), 4,99 (1H, br s), 5,64 (1H, br s).

19(19-g)	<p>1H-NMR (CD30D, 400 MHz): δ 1,53 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12, 5 Hz), 2,10-2,16 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 2,50 (2H, s), 2,87-2,95 (1H, m), 3, 16 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3, 16-3, 20 (1H, m), 3, 22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3, 33 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,68 (1H, br s).</p> <p>MS (FAB): m/z: 226 (M + 1)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉N₀₃: C 63,98: H 8,50: N 6,22.</p> <p>Funnet: C 62,83: H 8,37: N 6,21.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2903, 1565, 1525, 1397, 1382, 1103.</p> <p>Smp. 160-162 °C</p>
20 (20-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,87 (1,5H, d, J= 7 Hz), 0,92 (1,5H, d, J = 1,5 Hz), 1,16 (1,5H, s), 1,20 (1,5H, s), 1,60-1,72 (2H, m), 2,38-2,60 (3H, m), 3, 51 (0,5H, s), 3, 54 (0,5H, s), 3,73 (3H, s), 4,98-5,05 (2H, m), 5,73-5,82 (1H, m).</p>
20(20-c)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,60 (3H, br. s), 1,64 (3H, br. s), 2,59-2,84 (4H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 5,38-5,40 (0,1H, m), 5,45-5,50 (0,9H, m).</p>
20(20-d)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1, 44 (9H, s), 1,58 (3H, br. s), 1,54-1,60 (2H, m), 1,68 (3H, br. s), 2,05-2,21 (2H, m), 2,44 (1H, d, J = 17 Hz), 2,52 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65-2,74 (1H, m), 3,16-3,23 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 12Hz), 4,88 (1H, d, J = 12Hz).</p>
20(20-e)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,52-1,56 (1H, m), 1,53 (9H, s), 1,56 (9H, s), 1,61 (3H, br. s), 1,66 (3H, br. s), 2,15-2,30 (2H, m), 2,40-2,70 (2H, m), 2,90-2,98 (1H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 4,94-5,05 (81H, br. s).</p>
20(20-f)	<p>1H-NMR (400MHz, CD30D): δ ppm: 1,45-1,55 (1H, m), 1,62 (3H, br. s), 1, 70 (3H, br. s), 2,05-2,20 (2H, m), 2, 35 (3H, br. s), 2,50-2,57 (3H, m), 2,68-2,74 (1H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,68-7,72 (2H, m).</p> <p>Anal. beregnet for C₁₉H₂₇N₀₅S: C, 59,58; H, 7,19: N, 3,75: S, 8,59. Funnet: C, 59,82: H, 7,13: N, 3,67: S, 8,41.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 1725, 1516, 1235, 1162, 1120</p> <p>MS (EI): m/z: 210 (M)+.</p> <p>Smp. 186-189 °C.</p>

21 (21-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,08(3H, t, J=7,6Hz), 1,39 (1H, dd, J=7,6, 12,1Hz), 1,44 (18H, s), 1,98-2,02(2H, m), 2,12 (2H, q, J=7,6Hz), 2,22(1H, d, J=14,5Hz), 2,27(1H, d, J=14,5Hz), 2,46-2,50(1H, m), 2,80-2,88(1H, m), 2,99-3,00(1H, m), 3,33(1H, dd, J=6,2, 13,7Hz), 3,41(1H, dd, J=6,2, 13,7Hz), 5,00(1H, bred), 5,33(1H, d, J=1,6Hz).</p> <p>[α] 25D-90,6° (c=1,37, CHCl₃).</p>
21(21-c)	<p>Smp. 182-183 °C</p> <p>[α] 25D -110,3° (c=0,85, MeOH).</p> <p>1H-NMR (400MHz CD₃OD): δ ppm: 1,10(3H, t, J=7,4Hz), 1,48(1H, dd, J=7,5, 12,5Hz), 2,03-2,08(2H, m), 2,14(2H, q, J=7,4Hz), 2,46(1H, d, J=16,2Hz), 2,46-2,55(1H, m), 2,51(1H, d, J=16,2Hz), 2,85(1H, quint, J=7,5Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14(1H, d, J=13,0Hz), 3,18(1H, d, J=13,0Hz), 5,38(1H, dd, J=1,7, 3,7Hz).</p> <p>IR (KBr): cm-1: 2962, 2928, 2897, 2877, 1559, 1527, 1403.</p> <p>MS (FAB): m/z: 210 (M+1)+, 232 (M+Na)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉N₀₂= C, 68,87; H, 9,15; N, 6,69.</p> <p>Funnet: C, C, 65,55; H, 9,16; N, 6,45.</p>

[Tabell 10]

22	<p>Smp. 171-172 °C</p> <p>[α]25D -59,6° (c=1,02, MeOH)</p> <p>1H-NMR (40MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,11(3H, t, J=7,4Hz), 1,51(1H, dd, 7,4, 12,7Hz), 2,06-2,20 (4H, m), 2,37(3H, s), 2,49-2,56(1H, m), 2,51(2H,s), 2,87(1H, quint, J=7,4Hz), 3,12-3,14(1H, m), 3,28(1H, d, J=13,5Hz), 3,33(1H, d, J=13,5Hz), 5,31-5,32(1H, m), 7,21-7,25(2H, m), 7,69-7,72(2H, m),</p> <p>IR (KBr): cm-1: 3155, 2963, 1707, 1497, 1410, 1236, 1163, 1037, 812, 687, 567.</p> <p>MS (FAB+): m/z: 210 (fri+H)+: (FAB-): m/z: 208 (fri-H)-, 171 (Ts0H-H)-, Anal. beregnet for C₁₉H₂₇N₀₅S: C, 59,82; H, 7,21; N, 3,67; S, 8,41. Funnet: C, 59,16; H, 7,21; N, 4,10; S, 8,53.</p>
----	--

23 (23-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,08(3H, t, J=7,6Hz), 1,39(1H, dd, J=7,6, 12,1Hz), 1,44(18H, s), 1,98-2,02(2H, m), 2,12 (2H, q, J=7,6Hz), 2,22(1H, d, J=14,5Hz), 2,27(1H, d, J=14,5Hz), 2,46-2,50(1H, m), 2,80-2,88(1H, m), 2,99-3,00(1H, m), 3,33(1H, dd, J=6,2, 13,7Hz), 3,41(1H, dd, J=6,2, 13,7Hz), 5,00(1H, bred), 5,33(1H, d, J=1,6Hz), $[\alpha]_{21D} +68,1^\circ$ (c=1,37, CHCl₃)</p>
23(23-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,10(3H, t, J=7,4Hz, Et), 1,48(1H, dd, J=7,5, 12,5Hz), 2,03-2,08(2H, m), 2,14(2H, q, J=7,4Hz, Et), 2,46(1H, d, J=16,2Hz), 2,46-2,53(1H, m), 2,51(1H, d, J=16,2Hz), 2,85(1H, quint, J=7,5Hz), 3,09-3,10(1H, m), 3,14 (1H, d, J=13,0Hz), 3,18(1H, d, J=13,0Hz), 5,38(1H, dd, J=1,7, 3,7Hz), Smp. 163-166 °C IR (KBr): cm⁻¹: 2963, 2926, 2877, 1560, 1527, 1402 MS (FAB): m/z: 210 (M+H)⁺, 232 (M+Na)⁺. Anal. beregnet for C₁₂H₁₉NO₂ 0,7H₂O: C, 64,95; H, 9,30; N, 6,30. Funnet: C, 64,97; H, 9,08; N, 6,41, $[\alpha]_{21D} +96,2^\circ$ (c=1,0, MeOH)</p>
21(24-a)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,56-1,61 (1H, m), 2,15 (1H, br d, J = 17,2 Hz), 2,34 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,5 Hz), 2,49 (2H, s), 2,58 (1H, br dd, J = 7,8, 17,2 Hz), 2,90-2,99 (1H, m), 3,28 (1H, br s), 4,28 (2H, s), 4,78 (1H, d, J= 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,58 (1H, br s).</p>
24 (24-b)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,45 (9H, s), 1,55-1,60 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,20 (1H, br d, J = 16,4 Hz), 2,34 (1H, ddd, J=2,7, 9,0, 12,9 Hz), 2,49 (2H, s), 2,64 (1H, br dd, J=7,8, 16,4 Hz), 2,89-2,98 (1H, m), 3,24 (2H, s), 3,28 (1H, br s), 4,77 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,48 (1H, br s).</p>
24(24-c)	<p>1H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1,41-1,48 (1H, m), 1,44 (18H, s), 2,03 (3H, s), 2,05-2,09 (1H, m), 2,17 (1H, br d, J = 16,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,28 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,57 (1H, br dd, J = 8,8, 16,1 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,07 (1H, br s), 3,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,26 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 5,9, 13,7 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 5,9, 13,7 Hz), 5,00 (1H, br s), 5,55 (1H, br s).</p>

24(24-d)	<p>Smp. 165-167 °C.</p> <p>¹H-NMR (D30D, 500 MHz): δ 1,51 (1H, dd, J = 7,3, 12,2 Hz), 2,02 (3H, s), 2,09 (1H, ddd, J = 2,4, 8,8, 12,2 Hz), 2,21 (1H, br d, J = 16,6 Hz), 2,51 (2H, s), 2,58 (1H, br dd, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,87-2,94 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,15-3,19 (1H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,23 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,58 (1H, br s), MS (FAB): m/z: 242 (M + 1)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉N₀₂S: C 59,72; H 7,93; N 5,80; S 13,29.</p> <p>Funnet: C 58,72; H 8,03; N 5,71; S 13,12.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2906, 2632, 1542, 1398, 1283.</p>
25(25-b)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm:</p> <p>1,40-1,50(1H, m), 1,43(9H, s), 1,51(9H,s), 1,81(3H, s), 1,96-2,08(2H, m), 2,27(2H, dd, J=23Hz, 14Hz), 2,43-2,52(1H, m), 2,81-2,91(1H, m), 3,0(1H, s), 3,31-3,46(2H, m), 5,0(1H, br. s), 5,34(1H, m)</p>
25(25-c)	<p>¹H-NMR (400MHz, CD₃ OD): δ ppm:</p> <p>1,46-1,53(1H, m), 1,80(3H, s), 2,1-2,17(2H, m), 2,42-2,54(3H, m), 2,78-2,90(1H, m), 3,07-3,15(1H, m), 5,25-5,30(1H, m), 7,37-7,44(3H, m), 7,78-7,84(2H, m)</p>
25(25-d)	<p>¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm:</p> <p>1,40 (1H, dd J=7,6, 12,3Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J=16,2Hz), 2,51 (1H, d, J=16,2Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,6Hz), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J=13,0Hz), 3,17 (1H, d, J=13,0Hz), 5,36 (1H, t, J=1,6Hz).</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384.</p> <p>MS (FAB): m/z: 196 (M+H)⁺, 218 (M+Na)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₁H₁₇N₀₂: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17.</p> <p>Funnet: C, 67,53; H, 8,90; N, 7,28.</p> <p>[α]_D²¹-140,4° (c=1,23, MeOH)</p>

[Tabell 11]

26(26-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,40-1,50(1H, m), 1,43(9H, s), 1,51(9H,s), 1,81(3H, s), 1,96-2,08(2H, m), 2,27(2H, dd, J=23Hz, 14Hz), 2,43-2,52(1H, m), 2,81-2,91(1H, m), 3,0(1H, s), 3,31-3,46(2H, m), 5,0(1H, br. s), 5,34(1H, m)</p>
26(26-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CD₃ OD): δ ppm: 1,46-1,53(1H, m), 1,80(3H, s), 2,1-2,17(2H, m), 2,42-2,54(3H, m), 2,78-2,90(1H, m), 3,07-3,15(1H, m), 5,25-5,30(1H, m), 7,37-7,44(3H, m), 7,78-7,84(2H, m)</p>
26 (26-c)	<p>1H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,40 (1H, dd, J=7,6, 12,3Hz), 1,79 (3H, s), 2,02-2,08(2H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,45 (1H, d, J=16,2Hz), 2,51 (1H, d, J=16,2Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,6Hz), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13 (1H, d, J=13,0Hz), 3,17 (1H, d, J=13,0Hz), 5,36 (1H, t, J=1,6Hz). IR (KBr): cm⁻¹: 2946, 2927, 2905, 2832, 1564, 1525, 1396, 1384. MS (FAB): m/z: 196 (M+H)⁺, 218 (M+Na)⁺. Anal. beregnet for C₁₁H₁₇N₂: C, 67,66; H, 8,78; N, 7, 17. Funnet: C, 67,46; H, 8,89; N, 7,25. [α]_D²¹ +130,71° (c=1,41, MeOH)</p>
27(27-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 0,90(1,5H, d, J=6,4Hz), 0,95(1,5H, d, J=6,4Hz), 1,18(1,5H, s), 1,23(1,5H, s), 1,63-1,78(1H, m), 2,39-2,64(4H, m), 4,98-5,08(2H, m), 5,72-5,86(1H, m)</p>
27(27-b)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: Større isomer 1,42(9H, s), 1,56(3H, s), 1,60(3H, s), 2,07-2,20(1H, m), 2,51-2,67(2, m), 2,69-2,83(1H, m), 3,17-3,31(1H, m), 3,59-3,70(1H, m)</p>
27(27-d)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,47(9H, s), 1,61(3H, s), 1,71(3H, s), 2,04-2,27(2H, m), 2,51-2,78(2H, m), 2,51(2H, dd, J=16,6, 43,5Hz), 2,65-2,79(2H, m), 4,87(2H, dd, J=11,7, 39,6Hz)</p>
27(27-e)	<p>1H-NMR (40MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,56(9H, s), 1,58(3H, s), 1,68(3H, s), 2,00-2,35(3H, m), 2,46-2,56(1H, m), 2,62-2,78(1H, m), 2,95-3,02(1H, m), 3,25-3,35(1H, m), 3,46-3,57(1H, m), 4,96-5,08(1H, m)</p>

27(27-f)	<p>¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,47(1H, dd, J=7,2, 12,3Hz), 1,64(3H, s), 1,68(3H, s), 2,06-2,1(1H, m), 2,1-2,18(1, m), 2,46-2,55(1H, m), 2,48(2H, dd, J=16,3, 39,5Hz), 2,66-2,77(1H, m), 2,87-2,93(1H, m), 3,18(2H, dd, 12,7, 32,9Hz) MS (FAB): m/z: 210 (M+H)⁺.</p>
28(28-a)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,28(3H, t, J=7,1Hz), 1,50-1,63(1H, m), 1,72-1,83(1H, m), 2,11-2,25(2H, m), 2,42-2,51(1H, m), 3,54-3,7(2H, m), 4,17(2H, q, J=7,2Hz), 4,99-5,07(2H, m), 5,64-5,77(1H, m), 5,81(1H, d, J=15,6Hz), 6,77(1H, dd, J=6,77, 15,6Hz).</p>
28(28-b)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,30 (3H, t, J=7,2Hz), 1,58-1,76(1H, m), 1,86-2,03(1H, m), 2,15-2,30(2H, m), 2,44-2,57(1H, m), 4,19(2H, q, J=7,1Hz), 5,00-5,11(2H, m), 5,64-5,77(1H, m), 5,85(1H, d, J=15,6Hz), 6,77(1H, dd, J=6,77, 15,6Hz).</p>
28(28-c)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,45(9H, s), 2,08-2,17(1H, m), 2,26-2,37(1H, m), 2,42-2,63(4H, m), 2,83-2,95(1H, m), 3,17-3,29(1H, m), 4,52(1H, t, J=6,3Hz), 4,64(1H, t, J=6,1Hz), 4,76(1H, d, J=11,7Hz), 4,84(1H, d, J=11,7Hz), 5,4-5,44(1H, m).</p>
28(28-d)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,44(18H, s), 1,50-1,60(2H, m), 2,01-2,10(2H, m), 2,21(1H, d, J=14,1Hz), 2,27(1H, d, J=14,7Hz), 2,45-2,60(3H, m), 2,78-2,92(1H, m), 3,00-3,07(1H, m), 3,33(1H, dd, J=6,1, 13,9Hz), 3,41(1H, dd, J=6,4, 13,9Hz), 4,52(1H, t, J=6,3Hz), 4,63(1H, t, J=6,3Hz), 4,92-5,03(1H, m).</p>
28(28-e)	<p>¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,50(1H, dd, J=7,4, 12,1Hz), 2,03-2,16(2H, m), 2,44-2,61(5H, m), 2,81-2,92(1H, m), 3,15(1H, d, J=12,9Hz), 3,20(1H, d, J=12,9Hz), 3,10-3,17(1H, m), 4,50(1H, t, J=6,3Hz), 4,64(1H, t, J=6,3Hz), 5,46-5,53(1H, m). IR (KBr): cm⁻¹:1627, 1564, 1524, 1398, 1382, MS (FAB): m/z: 228 (M+H)⁺. Anal. beregnet for C₁₂H₁₈NF₀2: C, 63,42; H, 7,98; N, 6,16; F, 8,36. Funnet: C, 62,85; H, 8,04; N, 6,22; F, 8, 39.</p>

[Tabell 12]

29(29-a)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,30 (3H, s), 1,63-1,71 (1H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,52 (1H, d, J=15,9Hz), 2,59 (1H, d, J=15,9Hz), 3,50 (1H, q, J=7,4Hz), 4,97 (1H, d, J=10,3Hz), 5,50 (1H, d, J=17,1Hz), 5,79-5,87 (1H, m).
29 (29-b)	MS (FAB): m/z: 155(M+H)+. 1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,76 (3H, s), 2,35-2,41 (2H, m), 2,76-2,84 (3H, m), 4,02 (1H, s), 5,46 (1H, s).
29(29-c)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: Større isomer 1,46 (9H, s), 1,71 (3H, s), 2,22-2,27 (1H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,65-3,68 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,49-5,50 (1H, m): Mindre isomer 1,49 (9H, s), 1,77 (3H, s), 2,18-2,27 (1H, m), 2,47-2,97 (2H, m), 2,78-2,85 (1H, m), 2,88-2,97 (1H, m), 4,31-4,32 (1H, m), 5,41-6,42(1H, m), 5,49-5,50(1H, m).
29(29-d)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,65 (1H, dd, J=7,4, 12,9Hz), 1,70 (3H, s), 2,12 (1H, dd, J=1,6, 17,2Hz), 2,20-2,25 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,49 (1H, d, J=17,2Hz), 2,55 (1H, d, J=17,2Hz), 2,85 (1H, quint, J=7,8Hz), 3,15-3,17 (1H, m), 4,82(1H, d, J=12,1Hz), 4,90(1H, d, J=12,1Hz), 5,55(1H, s).
29(29-e)	Smp. 160 °C (dekomponer). 1H-NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,53 (1H, dd, J=6,9, 12,9Hz), 1,75 (3H, d, J=1,8Hz), 2,08-2,17 (2H, m), 2,46 (1H, d, J=16,2Hz), 2,47-2,54 (1H, m), 2,56 (1H, d, J=16,2Hz), 2,84 (1H, quint, J=6,9Hz), 2,86-2,88 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J=1,2, 13,2Hz), 3,23 (1H, dd, J=1,2, 13,2Hz), 5,54 (1H, s). IR (KBr): cm ⁻¹ : 3029, 2950, 2937, 2910, 1889, 2842, 1631, 1589, 1500, 1396, 1188, 1024, 680, 603. MS (FAB): m/z: 196(M+H)+, 218(M+Na)+. Anal. beregnet for C ₁₁ H ₁₇ N ₀₂ : C, 67,66; H, 8,78; N, 7,11. Funnet: C, C, 66,43; H, 8,77; N, 7,11.
30	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J=7,8Hz), 1,44 (9H, s), 1,44-1,46 (1H, m), 1,97-2,05 (2H, m), 2,13 (2H, q, J=7,8Hz), 2,28 (1H, d, J=14, 1Hz), 2,35 (1H, d, J=14, 1Hz), 2,43-2,51 (1H, m), 2,76 (1H, quint, J=7,6Hz), 2,92 (2H, s), 2,98-2,99 (1H, m), 5,35-5,35 (1H, m), MS (FAB+): m/z: 296 (M+H)+, 334 (M+K)+.

31	<p>Smp. 172-173 °C. $[\alpha]_{20D} -68,1^\circ$ (c 0,98, MeOH). ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,11 (3H, t, J=7,4Hz), 1, 50 (1H, dd, J=7,5, 12, 6Hz), 2, 08 (1H, d, 16,5Hz), 2,10-2,20 (3H, m), 2,46-2,56 (3H, m), 2,87 (1H, quint, J=7,5Hz), 3,12-3,13 (1H, m), 3,28 (1H, d, J=13,4Hz), 3,33 (1H, d, J=13,4Hz), 5,31 (1H, d, J=1,8Hz), 7,39-7,45 (3H, m), 7,80-7,85 (2H, m). IR (KBr): cm⁻¹:3197, 3149, 3054, 2964, 2927, 2878, 2831, 1714, 1495, 1445, 1410, 1220, 1164, 1123, 1019, 730. MS (FAB⁺): m/z: 210 (firi+H)⁺, (FAB⁻): m/z: 157 (benzensulfonsyre-H)⁻. Anal. beregnet for C₁₈H₂₅N₀₅S: C, 58,83; H, 6,86; N, 3,81; S, 8,73. Funnet: C, 58,69; H, 6,94; N, 3,99; S, 8, 73.</p>
32(32-a)	¹ H-NMR (40MHz, CDCl ₃): δ ppm: 2,06-2,31 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,11-3,15 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,59-5,61 (1H, m).
32 (32-b)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,94-2,03 (2H, m), 2,65-2,75 (4H, m), 4,00-4,02 (2H, m), 5,31-5,35 (1H, m).
32 (32-c)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,81-2,05 (6H, m), 3,59 (2H, t, J=7, 1Hz), 3,73-3,77 (3H, m), 5,03-5,07 (2H, m), 5,88-5,95 (1H, m).
32(32-d)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm:1,66 (1H, dd, J=4,2, 14,0Hz), 1,82-1,88 (4H, m), 1,94-2,08 (3H, m), 2,42-2,44 (2H, m), 2,67 (1H, d, J=3,9Hz), 3,70 (3H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 5,11-5,14 (2H, m), 5,94 (1H, dd, J=10,3, 17,6Hz). MS (FAB): m/z: 199 (M+H) ⁺ .
32 (32-e)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,70 (1H, dd, J=3,9, 14,8Hz), 1, 83-2, 11 (7H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 5,13-5,17 (2H, m), 5,95 (1H, dd, J=10,2, 17,6Hz). MS (FAB): m/z: 185 (M+H) ⁺ , 207 (M+Na) ⁺ .
32(32-f)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: Større isomer 1,45 (9H, s), 1,79-2,19 (7H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 3, 10-3, 18 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 5,36-5,91 (3H, m): Mindre isomer 1,47 (9H, s), 1,79-2,19 (7H, m), 2,49-2,54 (1H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 4,28-4,10 (1H, m), 5,36-5,91 (3H, m). MS (FAB): m/z: 247 (M+H) ⁺ , 285 (M+K) ⁺ .

32(32-8)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,57 (1H, dd, J=7,6, 12,9Hz), 1,76-2,05 (6H, m), 2,15 (1H, ddd, J=2,7, 9,0, 12,9Hz), 2,42 (2H, s), 2,80 (1H, q, J=7,8Hz), 3,25 (1H, d, 7,8Hz), 4,75 (1H, d, J=11,5Hz), 4,85 (1H, d, J=11,5Hz), 5,52 (1H, dd, J=2,4, 5,5Hz), 6,01 (1H, d, J=5,5Hz).</p> <p>MS (FAB): = m/z: 308 (M+H)⁺, 346 (M+K)⁺.</p>
----------	--

[Tabell 13]

32 (32-h)	<p>Smp. 180-190 °C</p> <p>¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,53 (1H, dd, J=7,7, 12,4Hz), 1,75-2,07 (7H, m), 2,40 (1H, d, J=16,1Hz), 2,45 (1H, d, J=16,1Hz), 2,80 (1H, quint, J=7,5Hz), 3,12-3,14(1H, m), 3,14 (1H, d, J=13,2Hz), 3,19 (1H, d, J=13,2Hz), 5,63 (1H, dd, J=2,3, 5,7Hz), 6,00 (1H, dd, J=0,6, 5,7Hz). IR (KBr): cm⁻¹: 3029, 2969, 2943, 2925, 1740, 1617, 1510, 1394, 748.</p> <p>MS (FAB): m/z: 222 (M+H)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₃H₁₉NO₂: C, 70,56: H, 8,65: N, 6,33.</p> <p>Funnet: C, 69,82: H, 8,80: N, 6,34.</p>
33 (33-a)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,63-1,70 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,42-2,46 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,69 (3H, s), 5,80-5,82 (1H, m).</p>
33 (33-b)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,59-1,72 (MH, m), 2,24-2,32 (4H, m), 4,11-4,15 (2H, m), 5,49-5,54 (1H, m).</p>
33 (33-c)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,40-1,45 (2H, m), 1,59-1,74 (8H, m), 3,65 (2H, t, J=7,2Hz), 4,96-5,02 (2H, m), 5,10(1H, s), 5,10 (1H, dd, J=10,6, 17,2Hz).</p>
33(33-d)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,40-1,74 (10H, m), 2,44-2,26 (2H, m), 2,71 (1H, d, J=7,5Hz), 3,70 (3H, s), 4,10-4,15 (1H, m), 5,03 (1H, d, J=17,2Hz), 5,07 (1H, d, J=10,7Hz), 5,86 (1H, dd, J=10,7, 17,2Hz).</p> <p>MS (FAB): m/z: 212 (M+H)⁺.</p>
33(33-e)	<p>¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,40-1,79 (10H, m), 2,49-2,51 (2H, m), 4,11-4,17 (1H, m), 5,06 (1H, d, J=17,6Hz), 5,10 (1H, d, J=10,8Hz), 5,88 (1H, dd, J=10,8, 17,6Hz).</p> <p>MS (FAB): m/z: 199 (M+H)⁺, 221 (M+Na)⁺.</p>

33 (33-f)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: Større isomer: 1,46 (9H, s), 1,43-1,76 (7H, m), 2,70-2,58 (2H, m), 2,90-2,93 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,87-3,88 (1H, m), 5,49-5,52 (2H, m), 5,62-5,52 (1H, m): Mindre isomer: 1,48 (9H, s), 1,43-1,76 (7H, m), 2,70-2,58 (2H, m), 2,85-2,88 (1H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 5,37-5,38 (1H, m), 5,62-5,65 (1H, m), 5,69-5,71 (1H, m). MS (FAB): m/z: 261 (M+H)+.</p>
33(33-g)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,37-1,66 (8H, m), 1,45 (9H, s), 1,75 (1H, dd, J=8,0, 12, 9Hz), 2,07 (1H, ddd, J=3,1, 8,6, 12,5Hz), 2,46 (2H, s), 2,54-2,60 (1H, m), 3,27-3,28 (1H, m), 4,75 (1H, d, J=11,3Hz), 4,85 (1H, d, J=11,3Hz), 5,52 (1H, dd, J=2,4, 5,5Hz), 5,75 (1H, d, J=5,5Hz).</p>
33(33-h)	<p>Smp. 178-180 °C 1H-NMR (400MHz, CD₃SO): δ ppm: 1,37-1,46 (2H, m), 1,53-1,87 (9H, m), 2,44 (1H, d, J=16,3Hz), 2,49 (1H, d, J=16,3Hz), 2,57 (1H, dd, J=8,1, 14,5Hz), 2,85(1H, quint, J=7,5Hz), 3,14 (1H, d, J=13,1Hz), 3,20 (1H, d, J=13,1Hz), 5,62-5,64 (1H, m), 5,72-5,74 (1H, m). IR (KBr): cm⁻¹: 3504, 3448, 3020, 2940, 2864, 1557, 1511, 1405, 1291, 1260, 757. MS (FAB): m/z: 236 (M+H)+. Anal. beregnet for C₁₄H₂₁NO₂: C, 71,46: H, 8,99: N, 5,95. Funnet: C, 68,84: H, 9,81: N, 5,80.</p>
31(34-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,3Hz), 1,68-1,92 (4H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2,43 (1H, ddd, J=4,9, 6,8, 11,7Hz), 2,47-2,54 (1H, m), 4,14 (2H, dq, J=2,9, 7,3Hz), 5,01 (1H, d-quint, J=9,8, 1,0Hz), 5,07 (1H, dt, J=17,1, 1,5Hz), 5,76 (1H, ddt, J=9,8, 17,1, 7,3Hz).</p>
34(34-d)	<p>1H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,48 (isomerA9H, s), 1,52 (isomerB9H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 1,90-2,23 (6H, m), 2,45-2,72 (2H, m), 2,91-2,99 (isomerB1H+1H, m), 3,00-3,06 (1H, m), 3,33 (isomerA1H, ddt, J=8,8, 19,0, 2,9Hz), 3,90 (isomerA1H, br), 4,33 (isomerB1H, br), 5,24 (isomerA1H, br), 5,38 (isomerB1H, br), 5,45-5,48 (isomerB1H, m), 5,48-5,51 (isomerA1H, m).</p>
34(34-e)	<p>1H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,49 (9H, s), 1,79-1,89 (1H, m), 1,92-2,23 (6H, m), 2,33 (1H, ddd, J=2,9, 8,8, 12,7Hz), 2,46-2,54 (3H, m), 2,90 (1H, quint, J=7,3Hz), 3,01-3,09 (1H, m), 3,25 (1H, br), 4,78 (1H, d, J=12,2Hz), 4,88 (1H, d, J=12,2Hz), 5,28 (1H, br).</p>

34(34-f)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,33-1,42(10H, m), 1,73-1,80(1H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,21 (1H, d, J=13,7Hz), 2,28 (1H, d, J=13,7Hz), 2,40 (1H, ddd, J=1,2, 7,8, 16,4Hz), 2,70 (1H, quint, J=7,8Hz), 2,81 (2H, s), 2,91 (1H, br), 2,95-3,03 (1H, m), 5,32 (1H, br).
34(34-g)	Smp. 157-159 °C; 1H-NMR (500MHz, CD ₃ OD): δ ppm: 1,50 (1H, dd, J=7,8, 12, 2Hz), 1,83-2,20 (8H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 2,52 (2H, d, J=4,9Hz), 2,89 (1H, quint, J=7,8Hz), 3,08 (1H, quint, J=8,3Hz), 3,14 (1H, br), 3,17 (1H, d, J=12, 7Hz), 3,21 (1H, d, J=12,7Hz), 5,40 (1H, br). IR (KCl): cm ⁻¹ : 1616, 1503, 1395. MS (ESI ⁺): m/z: 274 (M+K) ⁺ , 258(M+Na) ⁺ , 236(M+H) ⁺ . HRMS(ESI ⁺) beregnet for (M+H) ⁺ : 258,14700. Funnet: 258,14669 (-0,31 mmu).
35(35-a)	1H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,02-1,09 (3H, m), 2,14-2,26 (4H, m), 2,61 (isomerA2H, q, J=7,4Hz), 2,68 (isomerB2H, dd, J=7,4, 8,2Hz), 3,67 (3H, s), 4,92-5,07 (2H, m), 5,61 (isomerA1H, s), 5,64 (isomerB1H, s), 5,73-5,89 (1H, m).

[Tabell 14]

35(35-b)	1H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,11 (3H, t, J=7,8Hz), 2,22-2,33 (4H, m), 2,66 (isomerA2H, q, J=7,8Hz), 2,74 (isomerB2H, t, J=7,8Hz), 4,98-5,13 (2H, m), 5,67 (isomerA1H, s), 5,71 (isomerB1H, s), 5,79-5,91 (1H, m).
35 (35-c)	1H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,09 (3H, t, J=7,3Hz), 1,48 (9H, s), 1,95-2,03 (1H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 2,26-2,33 (1H, m), 3,63-2,73 (2H, m), 2,96 (1H, quint, J=7,3Hz), 3,34 (1H, ddt, J=8,3, 18,1, 2,4Hz), 3,78 (1H, br), 5,42 (1H, br), 5,51 (1H, ddd, J=1,5, 2,0, 3,4Hz).
35 (35-d)	1H-NMR (500MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,08 (3H, t, J=7,3Hz), 1,46 (9H, s), 1,68 (1H, dd, J=7,3, 12,7Hz), 1,87-1,96 (1H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,24 (1H, ddd, J=2,4, 8,8, 12,7Hz), 2,50 (1H, d, J=17,1Hz), 2,53-2,60 (1H, m), 2,87 (1H, quint, J=7,8Hz), 3,28-3,32 (1H, m), 4,83 (1H, d, J=12,2Hz), 4,95 (1H, d, J=12,2Hz), 5,60 (1H, br).
35(35-e)	1H-NMR (600MHz, CDCl ₃): δ ppm: 1,09 (3H, t, J=7,3Hz), 1,45 (9H, s), 1,70 (1H, dd, J=6,8, 12,2Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 1,96 (1H, ddd, J=2,4, 9,3, 12,2Hz), 2,09-2,19 (2H, m), 2,29 (1H, d, J=13,7Hz), 2,35 (1H, d, J=13,7Hz), 2,49-2,58 (1H, m), 2,75 (1H, quint,

	J=7,8Hz), 2,90 (2H, s), 2,93-2,97 (1H, br), 5,54 (1H, s).
35 (35-f)	<p>Smp. 152-155 °C:</p> <p>¹H-NMR (500MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,10 (3H, t, J=7,3Hz), 1,54 (1H, dd, J=7,3, 12,7Hz), 1,68 (1H, m), 2,15-2,28 (3H, m), 2,47 (1H, d, J=16, 1Hz), 2,54 (1H, ddt, J=2,0, 2,9, 8,3Hz), 2,57 (1H, d, J=16, 1Hz), 2,86 (1H, quint, J=7,8Hz), 2,97-3,01 (1H, m), 3,19 (1H, d, J=13,2Hz), 3,26 (1H, d, J=13,2Hz), 5,61 (1H, s).</p> <p>IR (KCl): cm⁻¹: 1624, 1499, 1394, 1296, 1197, 1025.</p> <p>MS (ESI⁺): m/z: 254(M+2Na-H)⁺, 232(M+Na)⁺, 210(M+H)⁺.</p> <p>HRMS (ESI⁺) beregnet for (M + H)⁺: 210,14940.</p> <p>Funnet: 210, 14898 (-0,42 mmu).</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87: H, 9,15: N, 6,69: 0, 15,29. Funnet: C, 68,22: H, 9,04: N, 6,88: 0, 16, 05.</p>
36	<p>Smp. 98-99 °C:</p> <p>¹H-MM (500MHz, CDCl₃): δ ppm:</p> <p>1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1, 55 (1H, dd, J = 7,8, 12, 7 Hz), 2,12 (1H, d, J = 16,6 Hz), 2,20 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,26 (1H, ddd, J = 3,4, 7,8, 12,7 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 7,8, 16,6 Hz), 2,60 (2H, d, J = 3,4 Hz), 2,94 (1H, quint, J = 7,8 Hz), 3,24 (1H, br), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,32 (1H, s).</p> <p>IR(KCl): cm⁻¹: 1700, 1443, 1246.</p> <p>MS(ESI⁺): m/z: 226 (M + H)⁺.</p> <p>HRMS(ESI⁺): beregnet for (M + H)⁺: 226,14932.</p> <p>Funnet: 226, 14259 (-1,72 mmu).</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₂₀N₃OCl: C, 55,06: H, 7, 70: N, 5,35: 0, 18,34: Cl, 13,54. Funnet: C, 53,67: H, 7,71: N, 5,36: 0, 18,09: Cl, 13,50.</p>
37	<p>Smp. 167-169 °C:</p> <p>¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,54 (1H, dd, J = 7,3, 11,7Hz), 2,06-2,14 (2H, m), 2,20 (1H, q, J = 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 7,3, 17,1 Hz), 2,71 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,81 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,95 (2H, s), 2,96 (1H, m), 3, 04 (1H, br), 5,42 (1H, s).</p> <p>MS(ESI⁺): m/z: 254 (M + 2Na -H)⁺, 232 (M + Na)⁺, 210 (M + H)⁺.</p> <p>HRMS (ESI⁺) beregnet for (M + H)⁺: 210,14940.</p> <p>Funnet: 210,14842 (-0,98 mmu).</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉NO₂: C, 68,87: H, 9,15: N, 6,69: 0, 15,29. Funnet: C, 67,32: H, 9,05: N, 6,53: 0, 16,30.</p>

38 (38-a)	<p>1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm: E/Z-blanding 1,31 (isomerB3H, s), 1,31 (isomerA3H, s), 1,46 (isomerA9H, d, J=1,2Hz), 1,49 (isomerB9H, d, J=0,8Hz), 2,34-250 (2H, m), 2,54 (isomerB1H, dt, J=17,6, 2,7Hz), 2,67 (isomerB1H, dt, J=17,6, 2,7Hz), 2,91 (isomerA1H, dt, J=18,0, 2,3Hz), 2,93 (isomerA1H, dt, J=18,0, 2,3Hz), 3,45 (isomerA1H, br), 3,87 (isomerB1H, br), 5,53-5,55 (isomerB1H, m), 5,57-5,61 (isomerA1H, m), 5,57-5,60 (isomerB2H, m), 5,74-5,82 (isomerA2H, m).</p>
38(38-b)	<p>1H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ ppm: 1, 31 (isomerB3H, s), 1,35 (isomerA3H, s), 1, 45 (isomerA9H, s), 1,46 (isomerB9H, s), 1,73 (isomerB1H, d, J=13,2Hz), 1,86 (isomerA1H, d, J=13,2Hz), 1,94 (isomerA1H, dd, J=2,0, 13,2Hz), 2,10 (isomerB1H, dd, J=2,4, 13,2Hz), 2,24-2,38 (2H, m), 2,47 (isomerA2H, s), 2,75 (isomerB2H, s), 2,86 (isomerB1H, br), 2,89 (isomerA1H, br), 4,55 (isomerA1H, d, J=12,7Hz), 4,62 (isomerA1H, d, J=12,7Hz), 4,81 (isomerB1H, d, J=11,7Hz), 4,94 (isomerB1H, d, J=11,7Hz), 5,06 (isomerA1H, dt, J=7,8, 2,4Hz), 5,72 (isomerB1H, dt, J=7,8, 2,4Hz), 5,90 (isomerA1H, dq, J=7,8, 2,0Hz), 5,92 (isomerB1H, dq, J=7,8, 2,0Hz).</p>
38 (38-c)	<p>1H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ ppm: 1, 29 (isomerA3H, s), 1,31 (isomerB3H, s), 1,44 (isomerA9H, s), 1,46 (isomerB9H, s), 1, 57 (isomerB1H, d, J=12,2Hz), 1, 67 (isomerA1H, d, J=12,2Hz), 1,76 (isomerA1H, d, J=12, 2Hz), 1,90 (isomerB1H, d, J=12,2Hz), 2,19-2,35 (2H+isomerA2H, m), 2,55-2,77 (1H+isomerB1H, m), 2,92 (isomerA1H, d, J=13,2Hz), 2,94 (isomerA1H, d, J=13,2Hz), 5,70 (1H, br), 5,82-5,83 (1H, m).</p>

[Tabell 15]

38(38-d)	<p>Smp. 177-178 °C:</p> <p>¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ ppm: 1,33 (isomerA3H, s), 1,36 (isomerB3H, s), 1,71 (isomerA1H, d, J=12,5Hz), 1,76 (isomerB1H, d, J=12,5Hz), 1,89 (isomerA1H, d, J=12,5Hz), 2,21-2,23 (isomerB1H, m), 2,25-2,28 (isomerA1H, m), 2,33-2,37 (isomerA1H, m), 2,38-2,41 (isomerB1H, m), 2,48 (isomerB2H, s), 2,70 (isomerB1H, br), 2,76 (isomerB1H, d, J=15,6Hz), 2,79 (isomerA1H, br), 2,85 (isomerB1H, d, J=15,6Hz), 2,92 (isomerB2H, s), 3,18 (isomerA1H, d, J=12,9Hz), 3,27 (isomerA1H, d, J=12,9Hz), 5,68-5,74 (1H, m), 5,88 (isomerA1H, ddd, J=2,0, 3,5, 5,9Hz), 5,93 (isomerB1H, ddd, J=2,0, 3,5, 5,9Hz).</p> <p>IR (KCl): cm⁻¹: 1632, 1508, 1397, 711.</p> <p>MS (ESI⁺): m/z: 250(M+Na+MeOH)⁺, 240(M+2Na-H)⁺, 218(M+Na)⁺, 196(M+H)⁺.</p> <p>HRMS(ESI⁺) beregnet for (M + H)⁺: 196, 13375.</p> <p>Funnet: 196,13106 (-2,69 mmu).</p> <p>Anal. beregnet for C₁₁H₁₇NO₂: C, 67,66: H, 8,78: N,7,17.</p> <p>Funnet: C, 67,31; H, 8,97: N, 7,16.</p>
39(39-a)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): To isomerer:</p> <p>δ 1,16 (1,5H, d, J = 7, 4 Hz) og 1,34 (1,5H, d, J = 7,0 Hz), 1, 46 (4,5H, s) og 1, 49 (4,5H, s), 1,61-1, 72 (1H, m), 2, 30-2, 38 (1H, m), 2,43-2,51 (1H, m), 2,62-2,73 (1H, m), 3,85-3,93 (0,5H, m) og 4,30-4,34 (0,5H, m), 5,38-5,39 (0,5H, m) og 5,4-5,46 (0,5H, m), 5,59-5,65 (0,5H, m) og 5,77-5,89 (1,5H, m).</p>
39(39-b)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): Tre isomerer:</p> <p>δ 0,93 (0,9H, d, J = 7,8 Hz) og 0,97 (1,2H, d, J = 7,0 Hz) og 1,04 (0,9H, d, J = 7,4 Hz), 1,44 (2,7H, s) og 1, 46 (2,7H, s) og 1, 47 (3,6H, s), 2,02-2,22 (1H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,44-2,49 (2H, m), 2,62-2,59 (1H, m), 2,65-2,67 (1H, m), 3,05-3,12 (0,3H, m) og 3, 18-3,22 (0,4H, m) og 3, 33-3,37 (0,3H, m), 4, 61 (0,4H, d, J = 12, 1 Hz) og 4,71 (0,3H, d, J = 12, 1 Hz) og 4, 81 (0,3H, d, J = 11,7 Hz), 4,76 (0,4H, d, J = 12,1 Hz) og 4,92 (0,3H, d, J = 11,7 Hz) og 4, 98 (0,3H, d, J = 12,1 Hz), 5,65-5,69 (0,6H) og 5,71-5,74 (0,410, 5,90-5,96 (1H, m).</p>

39(39-c)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): To større isomerer: δ 0,89 (1,8H, d, J = 7,8 Hz) og 0,99 (1,2H, d, J = 7,4 Hz), 1,42-1,47 (19H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,40-2,47 (2H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 3,13-3,22 (0,4H, m) og 3,31 (0,6H, dt, J = 11,3, 13,7 Hz), 3,40-3,54 (1H, m), 4,89 (0,4H, br s) og 5,01 (0,6H, br s), 5,71-5,86 (2H, m).</p>
39 (39-d)	<p>1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): To større isomerer: δ 0,99 (1,5H, d, J = 7,8 Hz) og 1,03 (1,5H, d, J = 7,0 Hz), 1,81-1,92 (0,5H, m) og 2,13-2,20 (0,5H, m), 2,26-2,51 (4H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,08-3,24 (2H, m), 5,77-5,81 (1H, m), 5,88-5,95 (1H, m). MS (EI): m/z: 195 (M⁺). Anal. beregnet for C₁₁H₁₇NO₂: C 67,66: H 8,78: N 7,17. Funnet: C 67,00: H 8,83: N 7,18. IR (KBr): cm⁻¹: 2951, 2651, 1628, 1540, 1399, 652.</p>
40(40-a)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46 (9H, s), 1,51-1,58 (1H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,31 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,39 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,76-2,84 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,32 (1H, dd, J = 6,3, 14,5 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 6,3, 14,5 Hz), 2,72 (1H, br s), 5,31-5,33 (1H, m).</p>
40(40-b)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,47 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,98-2,00 (1H, m), 2,02-2,04 (1H, m), 2,09-2,16 (2H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,19-2,83 (1H, m), 3,02 (3H, s), 3,18-3,20 (1H, m), 3,35-3,44 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 5,32-5,34 (1H, m).</p>
40(10-c)	<p>Smp. 177-179 °C. 1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,11 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,08-2,12 (1H, m), 2,15-2,21 (3H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,54 (2H, s), 2,77 (3H, s), 2,87-2,95 (1H, m), 3,19-3,19 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,40 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,30-5,33 (1H, m). MS (FAB): m/z: 224 (M(fri) + H)⁺. Anal. beregnet for C₁₃H₂₂NO₂Cl: C 60,11: H 8,54: N 5,39: Cl 13,65: Funnet: C 58,70: H 8,43: N 5,32: Cl 15,67, IR (KBr): cm⁻¹: 2965, 1714, 1467, 1208, 1020, 788.</p>

41(41-a)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 0,04 (6H, s), 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (9H, s), 1,17-1,30 (1H, m), 1,51-1,60 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 3,49 (1H, dd, J = 6,3, 9,8 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 6,3, 9,8 Hz), 5,00-5,03 (1H, m), 5,05-5,06 (1H, m), 5,57-5,66 (1H, m).</p>
----------	--

[Tabell 16]

41 (41-b)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,29-1,36 (1H, m), 1,41-1,51 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,97-5,05 (2H, m), 5,53-5,62 (1H, m), 5,81 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,91 (1H, dt, J = 7,4, 15,6 Hz),</p>
41 (41-c)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):</p> <p>δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25-1,35 (1H, m), 1,42-1,50 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 4,98-5,06 (2H, m), 5,53-5,60 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,03 (1H, dt, J = 7,8, 15,6 Hz).</p>
41(41-d)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (2H, m), 1,45 (9H, s), 2,45-2,51 (1H, m), 2,4-2,62 (1H, m), 2,97-3,07 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,86-3,90 (1H, m), 5,48-5,50 (1H, m), 5,57-5,63 (1H, m), 5,79-5,84 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,38 (2H, m), 1,49 (9H, s), 2,40-2,43 (1H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,78-2,86 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 4,30-4,33 (1H, m), 5,36-5,38 (1H, m), 5,65-5,68 (1H, m), 5,79-5,84 (1H, m).</p>

41(41-e)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,83 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,34 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,54 (1H, m), 2,29 (1H, ddd, J = 2,7, 8,9, 12,9 Hz), 2,33-2,38 (1H, m), 2,46 (2H, s), 2,50-2,56 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 4,78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,65-5,67 (1H, m), 5,92-5,95 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33-1,39 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,85 (1H, dd, J = 8,2, 12,9 Hz), 1,97 (1H, ddd, J = 3,1, 8,6, 12,9 Hz), 2,46 (2H, s), 2,69-2,70 (1H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,17-3,21 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,59-5,62 (1H, m), 5,76-5,82 (1H, m).</p>
41(41-f)	<p>1H NMR (CDCl₃, 500 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,83 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,17-1,22 (1H, m), 1,24-1,31 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,44-1,48 (1H, m), 1,95 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,2 Hz), 2,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29-2,32 (1H, m), 2,37-2,42 (1H, m), 2,87 (2H, s), 2,95-2,99 (1H, m), 5,77-5,79 (1H, m), 5,85-5,86 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,31 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,48-1,54 (1H, m), 1,61 (1H, ddd, J = 2,9, 8,3, 12,2 Hz), 1,75 (1H, dd, J = 7,8, 12,2 Hz), 2,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,29-2,32 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,67-2,71 (1H, m), 2,88 (2H, s), 5,69-5,74 (2H, m).</p>

41(41-g)	<p>1H NMR (CD30D, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1, 17-1,28 (1H, m), 1,28-1,36 (1H, m), 1,50 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,15 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,5 Hz), 2,33-2,37 (1H, m), 2, 37 (3H, s), 2,50 (2H, s), 2,53-2,59 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3, 36 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5, 70-5,72 (1H, m), 5,97-5,98 (1H, m), 7,23 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 7,8 Hz).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,36-1,42 (1H, m), 1,56 (1H, dd, J = 6,7, 13,7 Hz), 1,81-1,88 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,49 (2H, s), 2,70-2,77 (1H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 5,64-5,66 (1H, m), 5,81-5,84 (1H, m), 7,23 (3H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (2H, d, J = 7,8 Hz).</p>
41(41-h)	<p>1H NMR (CD30D, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,85 (3H, t, J = 7,4), 1,19-1,27 (1H, m), 1,27-1,35 (1H, m), 1,48 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,05 (1H, ddd, J = 2,7, 9,0, 12,5 Hz), 2,31-2,37 (1H, m), 2,47 (2H, s), 2,51-2,57 (1H, m), 3,12-3,24 (3H, m), 5,76-5,78 (1H, m), 5,92-5,93 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35-1,42 (1H, m), 1,55 (1H, dd, J = 6,7, 13,7 Hz), 1, 72 (1H, ddd, J = 2,7, 8,2, 12,1 Hz), 1,83 (1H, dd, J = 7,8, 12, 1 Hz), 2,46 (2H, s), 2,67-2,75 (1H, m), 2,95-3,02 (1H, d, 3,12-3,25 (3H, m), 5,70-5,72 (1H, m), 5,76-5,78 (1H, m).</p> <p>MS (EI): m/z: 209 (M⁺),</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₉NO₂: C 68,87; H 9,15; N 6,69:</p> <p>Funnet: C 68,52; H 9,24; N 6,68.</p> <p>IR (KHz): cm⁻¹: 2958, 2641, 1621, 1511, 723.</p>

[Tabell 17]

42(42-a)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 2,05 (1H, dd, J=4,7, 12, 5 Hz), 2, 18-2,23 (1H, m), 2, 32 (1H, ddd, J = 2,0, 10,2, 19, 6 Hz), 2,44-2,55 (2H, m), 2,68-2,82 (2H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,80-3,95 (4H, m).</p>
42 (42-b)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 2,25-2,33 (1H, m), 2, 42 (1H, ddd, J = 1,6, 3,9, 16, 8 Hz), 2, 59-2,68 (2H, m), 2, 82-2,89 (1H, m), 3,46-3,51 (1H, m), 3,81-3,99 (4H, m), 5,66-5,68.</p>
42 (42-c)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 2,09 (1H, ddd, J = 1,6, 6,7, 12,9 Hz), 2,31-2,38 (1H, m), 2, 50-2,56 (1H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 3,53-3,56 (1H, m), 3,84-3,89 (2H, m), 3,93-3,97 (2H, m), 5,10-5,14 (2H, m), 5,68 (1H, br s), 6,63 (1H, dd, J = 10,2, 18,0 Hz).</p>
42 (42-d)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 1, 45 (9H, s), 2, 40-2,46 (1H, m), 2, 70-2, 79 (2H, m), 2,96-3, 05 (1H, m), 3, 33 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,95-3,99 (1H, m), 5,11-5,17 (2H, m), 5,48-5,49 (1H, m), 5,60 (1H, br s), 6,56-6,66 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 1,49 (9H, s), 2,40-2,51 (2H, m), 2,65-2,68 (1H, m), 2,96-3,05 (2H, m), 4, 38-4, 42 (1H, m), 5, 11-5,17 (2H, m), 5,38-5,39 (1H, m), 5,83 (1H, br s), 6,56-6,66 (1H, m).</p>
42(42-e)	<p>1H NMR (CDCl₃, 500 MHz):</p> <p>δ 1,45 (9H, s), 1, 45-1, 47 (1H, m), 2,29-2,32 (1H, m), 2,34 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,7Hz), 2,48 (2H, s), 2,63 (1H, dd, J = 7,3, 16,1 Hz), 2,92-2,98 (1H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 4, 78 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,15-5,19 (2H, m), 5,64 (1H, br s), 6,64 (1H, dd, J = 10,7, 17,6 Hz).</p>
42(42-f)	<p>1H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 1,44 (9H, s), 1,44-1,48 (1H, m), 2,01 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,24-2,29 (1H, m), 2,31 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,56-2,63 (1H, m), 2,8-2,86 (1H, m), 2,88 (2H, s), 3,04-3,08 (1H, m), 5,10-5,14 (2H, m), 5,77-5,78 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 10,2, 17,6 Hz).</p>

42(42-g)	<p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz):</p> <p>δ 1,51 (1H, dd, J = 7,4, 12,5 Hz), 2,20 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,5 Hz), 2,30-2,34 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,51 (2H, s), 2,63 (1H, dd, J = 7,8, 16,4 Hz), 2,91-2,99 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,16-5,21 (2H, ml, 5,68 (1H, br s), 6,68 (1H, dd, J = 11,0, 17,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz).</p>
42(42-h)	<p>Smp. 183-185 °C.</p> <p>¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz):</p> <p>δ 1,48 (1H, dd, J = 7,4, 12,1 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 2,7, 8,6, 12,1 Hz), 2,27-2,32 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,60 (1H, dd, J = 7,4, 16,0 Hz), 2,90-2,97 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,19-3,24 (1H, m), 3,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,12-5,17 (2H, m), 5,75 (1H, br s), 6,67 (1H, dd, J = 11,0, 17,6 Hz).</p> <p>NS (FAB): m/z: 208 (M+H)⁺.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₇NO₂: C 69,54; H 8,27; N 6,76:</p> <p>Funnet: C 68,74; H 8,10; N 6,76.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 2905, 2648, 1634, 1525, 1397, 896.</p>
43(43-a)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>δ 0,19 (9H, s), 2,17 (1H, ddd, J = 1,2, 6,7, 12,9 Hz), 2,30-2,36 (1H, ml, 2,49-2,55 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,72 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,4 Hz), 3,52-3,57 (1H, m), 3,81-3,96 (4H, m), 6,02 (1H, ddd, J = 2,4, 2,4, 2,4 Hz).</p>
43 (43-b)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):</p> <p>Større isomer:</p> <p>δ 0,20 (9H, s), L 45 (9H, s), 2,39-2,45 (1H, m), 2,76-2,79 (1H, m), 2,80-2,86 (1H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 3,31 (1H, ddt, J = 2,7, 8,6, 18,4 Hz), 3,96-4,01 (1H, m), 5,46-5,48 (1H, m), 5,94-5,96 (1H, m).</p> <p>Mindre isomer:</p> <p>δ 0,20 (9H, s), L 48 (9H, s), 2,38-2,45 (1H, m), 2,51-2,57 (1H, m), 2,71-2,75 (1H, m), 2,91-3,00 (2H, m), 4,37-4,42 (1H, m), 5,37-5,39 (1H, m), 6,16-6,18 (1H, m).</p>
43(43-c)	<p>¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz):</p> <p>δ 1,45 (9H, s), 1,64 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,29-2,34 (1H, m), 2,36 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 13,2 Hz), 2,49 (2H, s), 2,72 (1H, ddt, J = 2,4, 8,3, 16,6 Hz), 2,90-2,98 (1H, m), 3,08 (1H, s), 3,37-3,38 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,04-6,05 (1H, m).</p>

[Tabell 18]

43(43-d)	<p>¹H NMR (CDC13, 400 MHz):</p> <p>δ 1,44 (9H, s), 1,49-1,54 (1H, m), 2,02 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,5 Hz), 2,25 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,25-2,31 (1H, m), 2,32 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,69 (1H, ddt, J = 2, 4, 7,8, 16,0 Hz), 2,76-2,82 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,03 (1H, s), 3,06-3,11 (1H, m), 6,19-6,21 (1H, m).</p>
43 (43-e)	<p>¹H NMR (CD30D, 400 MHz):</p> <p>δ 1, 58 (1H, dd, J = 7,8, 12,9 Hz), 2,20 (1H, ddd, J = 2,4, 8,6, 12,9 Hz), 2,26-2,31 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,51 (2H, s), 2,69 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,4 Hz), 2,89-2,97 (1H, m), 3, 23-3,28 (1H, m), 3, 31 (1H, d, J 13,3 Hz), 3,35 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,48 (1H, s), 6,00-6,02 (1H, m), 7, 23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,2 Hz).</p>
43(43-f)	<p>Smp. 184-186 °C</p> <p>¹H NMR (CD30D, 500 MHz):</p> <p>δ 1,56 (1H, dd, J=7,8, 12,2 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 2,9, 8,8, 12,2 Hz), 2,23-2,28 (1H, m), 2, 49 (2H, s), 2,66 (1H, ddt, J = 2,4, 7,8, 16,1 Hz), 2,88-2,94 (1H, m), 3,16 (1H, d, J 12,7 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,22-3, 26 (1H, m), 3,42 (1H, s), 6,08-6,10 (1H, m).</p> <p>MS (FAB): m/z: 206 (M+H)+.</p> <p>Anal. beregnet for C₁₂H₁₅N₂: C 70,22: H 7,37: N 6,82:</p> <p>Funnet: C 69,00: H 7,49: N 6,77.</p> <p>IR (KBr): cm⁻¹: 3288, 2908, 1525, 1397, 1063, 665.</p>

(Fremstillingseksempel)

- 5 **[0318]** 5 g av forbindelsen fra eksempel 21, 90 g laktose, 34 g maisstivelse, 20 g krystallinsk cellulose, og 1 g magnesiumstearat ble blandet ved hjelp av en mikser og deretter komprimert ved hjelp av en tabletteringsmaskin for å oppnå en tablett.

10 **(Testeksempel 1) Konstruksjon av human kalsiumkanal subenhet $\alpha_2\delta_1$ (heretter referert til human Cacna2d1) genekspresjonsplasmid og fremstilling av human Cacna2d1-uttrykkende cellemembranfraksjon**

a) Konstruksjon av humant Cacna2d1-ekspresjonsplasmid pRK/hCacna2d1

a-1) Fremstilling av DNA-fragment

- 15 **[0319]** Det humane Cacna2d1-genet ble oppnådd som to fragmenter, de første halve og andre halve fragmentene. PCR ble utført ved anvendelse av et cDNA-bibliotek (QUICK-Clone cDNA Human Brain (Clontech Laboratories, Inc.)) som en mal og et KOD-polymeraseenzym (TOYOBE CO., LTD.) Ifølge protokollen tilveiebrakt for dette enzymet. PCR-primere som ble anvendt var for første halve fragmentet, primere

med følgende sekvenser: Primer 1: 5'-agctgctggcc gctagcgcca ccatggctgg ctgctgctg gc-3' (SEQ ID NO: 1), og

Primer 2: 5'-attaggatcg attgcaaagt aataccc-3' (SEQ ID NO: 2); og

for det andre halve fragmentet, primere som har de følgende sekvensene:

5 Primer 3: 5'-aatgggtatt actttgcaat cgatcc-3' (SEQ ID NO: 3), og

Primer 4: 5'-agtcggatcc tcataacagc cgggtgtgctg tg-3' (SEQ ID NO: 4)

kjøpt fra SIGMA GENOSYS.

PCR-reaksjonen ble utført for både de første halve og andre halve fragmentene ved hjelp av en termosyklus (eng. thermal cycler) (GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Inc.)) gjennom en prosess som involverer oppvarming ved 94 °C i 1 minutt, deretter 35 termiske sykluser (94 °C i 15 sek., 60 °C i 30 sek. og 68 °C i 2 min), plassering ved 68 °C i 5 minutter, og avkjøling til 4 °C.

[0320] Disse to reaksjonsproduktene ble rensset ved hjelp av et PCR-produktrensesett (MiniElute PCR Purification Kit (QIAGEN)) ifølge protokollen inkludert i dette settet. Det oppnådde første halve fragmentet ble spaltet med et restriksjonsenzym NotI (TOYOBO., LTD.). Det andre halve fragmentet ble fordøyd med restriksjonsenzymmer ClaI (TOYOBO CO., LTD.) og BamH1 (TOYOBO CO., LTD.). Deretter ble disse fragmentene rensset ved hjelp av et reaksjonsproduktrensesett (MiniElute Reaction Cleanup Kit (QIAGEN)) ifølge protokollen inkludert i dette settet.

a-2) Fremstilling av vektor

[0321] Multiklonesettet (heretter referert til som MCS) til en ekspresjonsvektor pRK5 av dyreceller (BD Pharmingen) ble endret til MCS for en vektor pBluescript 2 (STRATAGENE) for å fremstille en vektor. Nærmere bestemt ble pRK5 behandlet med restriksjonsenzymene ClaI (TOYOBO CO., LTD.) og Hind3 (TOYOBO CO., LTD.), og begge endene til dette DNA-et ble deretter blunt-endet ved anvendelse av Klenow-fragment (TAKARA BIO INC.). Begge disse endene ble videre defosforylert ved å anvende kalvetarmalkalisk fosfatase (heretter referert til som CIAP; TAKARA BIO INC.), og fragmentet ble deretter rensset ved hjelp av MiniElute Reaction Cleanup Kit (QIAGEN). Deretter ble dette enzymbehandlede DNA-et elektroforesebehandlet på 1,0 % agarosegel. Etter elektroforesen ble gelen farget med etidiumbromid. Deretter ble en bånddel tilsvarende omtrent 4,7 kbp separert under UV-bestråling ved anvendelse av et barberblad. DNA ble ekstrahert fra dette ved å anvende et gelekstraksjon/rensesett (MiniElute Gel Extraction Kit (QIAGEN)) ifølge protokollen inkludert i dette settet.

[0322] For å oppnå et DNA-fragment svarende MCS til pBLUESCRIPT 2, ble pBLUESCRIPT 2 behandlet med restriksjonsenzymene SacI (TOYOBO CO., LTD.) og KpnI (TOYOBO CO., LTD.), og begge endene til dette DNA-et ble deretter blunt-endet ved anvendelse av Klenow-fragment (TAKARA BIO INC.). Deretter ble dette

enzym-behandlede DNA-et elektroforesebehandlet på 2,0 % agarosegel. Etter elektroforese ble gelen farget med etidiumbromid. Deretter ble en bånddel som tilsvarte omtrent 100 bp separert under UV-bestråling ved anvendelse av et barberblad. DNA ble ekstrahert fra denne ved å anvende et gelekstraksjons/rencesett (MiniElute Gel
5 Extraction Kit (QIAGEN)) ifølge protokollen inkludert i dette settet.

[0323] Det oppnådde DNA-fragmentet og det allerede kløyvede pRK5 ble ligert ved anvendelse av et DNA-ligeringssett (TAKARA BIO INC.) ifølge protokollen inkludert i settet. Med dette reaksjonsproduktet ble *E. Coli* DH5 α -kompetente celler (TOYOBO CO., LTD.) forvandlet for å oppnå ampicillin-resistente kolonier. Noen av koloniene
10 ble høstet og de høstede koloniene ble deretter dyrket. Fra de oppnådde bakterielle cellene ble et plasmid ekstrahert og analysert med hensyn til dets nukleotidsekvens ved anvendelsen av en DNA-sekvenserer (Model 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) for å bekrefte introduksjonen av MCS-sekvensen i pRK5. I denne sammenheng ble en vektor hvorved, når CMV-promotoren ble ansett å være lokalisert oppstrøms, MCS-
15 sekvensen inkorporert slik at den ble orientert i en nedstrøms retning som følger: 5'-ccaccgcggtggcggccgctctagaactagtgatccccgggctgcaggaattcgatataagcttatcgataaccgctcgacctgagggggggcccg-3' (SEQ ID NO: 5) ble utpekt som pRK-SK, og en vektor hvorved MCS-sekvensen ble inkorporert i en orientering motsatt til denne ble utpekt som pRK-KS.

20 a-3) Konstruksjon av plasmid

[0324] Den pRK-SK oppnådd i eksempel A-2) ble behandlet med et restriksjonsenzym Xba1 (TOYOBO CO., LTD.) og begge endene av DNA-et ble gjort blunt-endede ved anvendelse av Klenow-fragment (TAKARA BIO INC). Det blunt-
25 endede DNA-et ble videre fordøyd med et restriksjonsenzym Not1 (TOYOBO CO., LTD.) og renses på samme måte som i eksempel a-2). Dette pRK-SK fremstilles således lineært og det første halve DNA-fragmentet av det humane Cacna2d1-genet oppnådd i eksempel a-1) ble elektroforesebehandlet på 1,0 % agarosegel, og DNA-er på omtrent 4,7 kbp og omtrent 1,5 kbp ble ekstrahert fra gelen og renses på samme
30 måte som i eksempel a-2). De oppnådde to DNA-ene ble ligert på samme måte som i eksempel a-2), og *E. coli* ble transformert med ligeringsproduktet. Fra de oppnådde *E. coli*-klonene ble et plasmid ekstrahert og analysert med hensyn til dets nukleotidsekvens ved hjelp av en DNA-sekvenseringsmaskin (Model 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) for å bekrefte introduksjonen av sekvensen representert av SEQ ID
35 NO: 6 deri. Deretter ble det oppnådde plasmidet behandlet med restriksjonsenzymene Cla1 (TOYOBO CO., LTD.) og BamH1 (TOYOBO CO., LTD.), og CIAP-behandling og rensing ble utført på samme måte som i eksempel a-2). Dette plasmid-DNA-et ble således linearisert og det andre halve DNA-fragmentet av det humane Cacna2d1-genet oppnådd i eksempel a-1) ble elektroforesebehandlet på 1,0 % agarosegel, og DNA-er

på omtrent 6,2 kbp og omtrent 1,8 kbp ble ekstrahert fra gelen og rensert på samme måte som i eksempel a-2). De oppnådde to DNA-ene ble ligert på samme måte som i eksempel a-2), og *E. coli* ble transformert med ligeringsproduktet. Fra de oppnådde *E. coli*-klonene ble et plasmid ekstrahert og analysert med hensyn til dets nukleotidsekvens ved hjelp av en DNA-sekvensmaskin (Model 3700 (Applied Biosystems, Inc.)) for å bekrefte introduksjonen av sekvensen representert av SEQ ID NO: 7 i vektoren pRK-SK. Det oppnådde plasmidet ble utpekt som pRK/hCacna2d1.

b) Oppnåelse av human Cacna2d1-uttrykkende 293-cellelinje

[0325] 293-celler ble transfektert med det humane Cacna2d1-ekspressjonsplasmidet pRK/hCacna2d1 konstruert i eksempel a), og en cellelinje som stabilt uttrykte human Cacna2d1 ble oppnådd med humant Cacna2d1-proteinekspressjon som en indeks. Nærmere bestemt ble 2×10^6 293-celler inokulert på en ϕ 6 cm plate og dyrket i 12 timer. Deretter ble cellene kotransfektet med 5 μ g pRK/hCacna2d1 og 0,5 μ g av et neomycin-resistent genekspressjonsplasmid pSV2neo (Clontech) ved anvendelse av en transfeksjonsreagens Lipofectamin Plus (Invitrogen Corp.) ifølge protokollen tilveiebrakt for reagensen.

[0326] Cellene som ble transfektet på denne måten ble samlet, deretter inokulert på en ϕ 15 cm plate etter fortykning, og dyrket i 2 uker i DMEM (Invitrogen Corp.) supplert med 10 % føtalt bovint serum (Cansera International, Inc.) og 500 μ g/ml G418 (Invitrogen Corp). De neomycin-resistente cellene som med suksess dannet kolonier ble isolert. Etter ekspansjonskultur ble cellene samlet og cellelysatet ble evaluert ved hjelp av Western-analyse for å oppnå en human Cacna2d1-uttrykkende 293-cellelinje. I Western-analysen ble anti-hCacna2d1-antistoffer (Chemicon Inc.) anvendt som primære antistoffer.

c) Fremstilling av cellemembranfraksjon av humant Cacna2d1-uttrykkende 293-celle

[0327] De humane Cacna2d1-uttrykkende 293-cellene oppnådd i (eksempel b) ble dyrket i stor skala i DMEM (Invitrogen Corp.) supplert med 10 % føtalt bovint serum (Cansera International, Inc.) og 500 μ g/ml G418 (Invitrogen Corp), og cellene ble oppsamlet. En proteaseinhibitor (Complete EDTA free (Roche Applied Science)) ble tilsatt i en mengde som anbefales for reagenset for en bindingsanalysebuffer (10 mM MOPS (pH 7,4), 10 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl) for å fremstille en membranfraksjonfremstillingsbuffer. De samlede cellene ble vasket med membranfraksjonfremstillingsbufferen og deretter homogenisert ved hjelp av en ultrasonikator. Deretter ble homogenatet sentrifugert i 12 000 rpm ved 4 °C i 1 time ved hjelp av en sentrifuge. Supernatanten ble kastet, og bunnfallet ble suspendert i membranfraksjonfremstillingsbufferen. Prosedyren fra ultrasonikeringen ved hjelp av

en ultrasonikator for suspensjonen av bunnfallet etter sentrifugering ble videre gjentatt tre ganger, og den oppnådde suspensjonen ble anvendt som en human Cacna2d1-uttrykkende cellemembranfraksjon. Det totale proteinnivået som inneholdes i membranfraksjonen ble beregnet fra UV-absorbans ved en bølgelengde på 280 nm.

5

(Testeksempel 2) Konstruksjon av deteksjonssystemet for bindingsreaksjon mellom Cacna2d1 og Gabapentin (heretter referert til som GBP), og påvisning av Cacna2d1/GBP-bindingsreaksjonsinhiberende aktiviteter av forbindelsene i eksemplene

10 **a) Konstruksjon av deteksjonssystem for bindingsreaksjon mellom Cacna2d1 og GBP**

[0328] Den humane Cacna2d1-uttrykkende cellemembranfraksjonen og GBP merket med en radioisotop ^3H (heretter referert til som ^3H -GBP; Tocris Cookson Ltd). ble fortynnet med en bindingsanalysebuffer (10 mM MOPS (pH 7,4), 10 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl) ved en endelig konsentrasjon på 2,5 mg/ml med hensyn til det totale proteinnivået og en endelig ^3H -GBP-konsentrasjon på henholdsvis 4,5 nM for å fremstille 120 μl av en reaksjonsløsningen som i sin tur ble hensatt ved 4 °C i tre timer. Dette reaksjonsproduktet ble tilsatt til brønner i en filterplate (UniFilter 350 GF/B (Whatman)) og filtrert gjennom filteret. Deretter ble en vaskeprosedyre som involverte tilsetning av 350 μl av en bindingsanalysebuffer (10 mM MOPS (pH 7,4), 10 mM HEPES (pH 7,4), 100 mM NaCl) og filtrering gjennom filteret gjentatt tre ganger. Filterplaten ble grundig tørket, og undersiden ble forseglet. Etter tilsetning av 50 μl Microscint 20 (PerkinElmer Inc.), ble den øvre overflaten også forseglet, og stråling avledet fra radioisotop ^3H som var igjen på filteret ble tellet ved hjelp av TopCount (PerkinElmer Inc.). Fra den oppnådde verdien ble en verd oppnådd ved å tilsette umerket GBP (SIGMA-ALDRICH INC.) ved en sluttkonsentrasjon på 20 μM til foreliggende analyse trukket fra som den avledet fra ikke-spesifikk adsorpsjon, og den oppnådde verdien ble anvendt som det spesifikke bindingsnivået for ^3H -GBP til Cacna2d1 (enhet: "teller").

30

b) Deteksjon av Cacna2d1/GBP-bindingsreaksjonsinhiberende aktiviteter av testforbindelsene

[0329] Hver testforbindelse ble tilsatt ved forskjellige konsentrasjoner til Cacna2d1/GBP-bindingsreaksjonsdeteksjonsanalysen konstruert i eksempel a), og bindingsnivået ble målt ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel a). Deretter ble inhiberingsgraden (%) bestemt med det Cacna2d1/GBP-spesifikke bindingsnivået oppnådd ved tilsetning av forbindelsen i en konsentrasjon på x nM definert som "bindingsnivå [x]" og Cacna2d1/GBP-bindingsinhiberingsgraden mot denne definert

35

som "inhiberingsgrad [x]", basert på følgende ligning:

$$\text{Inhibitorgrad [x] (\%)} = (1 - (\text{bindingsnivå} [x] / \text{bindingsnivå}$$

- 5 hvori bindingsnivået [0] refererer til bindingsnivået til ³H-GBP oppnådd uten tilsetning av forbindelsen. Inhiberingsgraden ble plottet mot konsentrasjonen. Fra dette resultatet ble en "IC₅₀" beregnet som var konsentrasjonen av testforbindelsen som var nødvendig for inhibering av 50 % av Cacna2d1/GBP-binding. Testresultatene av testforbindelsene i eksemplene er vist i tabell 19.

10 **[0330]**

[Tabell 19]

Eksempel	IC ₅₀ (nM)
1	51
2	27
5	24
6	26
7	36
8	28
9	32
10	28
11	89
12	32
13	200
14 **	55
15 **	73
16 **	65
17 **	120
18 **	670
20 **	100
21	14
22	10
23	41
24 **	85
31	14

Eksempel	IC ₅₀ (nM)
** Indikerer referanseeksempel	

(Testeksempel 3) Mekanisk hyperalgesianalyse

[0331] Det har blitt rapportert at dyr med perifer nerveskade og diabetiske modelldyr utviser hyperalgesi- og allodynisyntomer på mekanisk eller termisk stimulering. I den foreliggende oppfinnelsen ble mus som led av mekanisk hyperalgesi anvendt i evalueringen. Musene ble akklimatisert i 30 minutter i et plastbur for måling. Deretter ble testforbindelsen oralt administrert til musene som i sin tur ble evaluert for mekanisk hyperalgesi ved en forhåndsbestemt måletid av en person som har ansvar for testen. Evalueringen av mekanisk hyperalgesi ble utført av en delvis modifikasjon av fremgangsmåten ifølge Takasaki et al. (Pain 86 95-101, 2000) for å bekrefte effekten av testforbindelsen på mekanisk hyperalgesi. Nærmere bestemt ble mekanisk hyperalgesi evaluert ved vurdering, basert på scoringer ifølge følgende kriterier, oppførsel forårsaket av pressing 1,4 g av von Frey-filament inn i sålen på dyret: 0: ingen respons, 1: tilbaketrekking fra von Frey-filament, og 2: risting eller slikking av bakpoten umiddelbart etter stimulering. I en måling ble det gitt 6 stimuleringer til musen og den totale poengsummen ble anvendt som en smertepoengsum. Testforbindelsen ble evaluert ved beregning av ID₅₀, som er dosen av forbindelsen som gir 50 % forbedring i forhold til smertepoengsummen av en vehikkel-administrert gruppe. I disse modellene viste for eksempel forbindelsen beskrevet i eksempel 2 ID₅₀ på 10,4 mg/kg.

(Testeksempel 4) Termisk hyperalgesianalyse

[0332] I den foreliggende oppfinnelsen ble mus og rotter som led av termisk hyperalgesi anvendt i evalueringen.

[0333] Testforbindelsen ble oralt administrert til dyrene, som i sin tur ble evaluert for termal hyperalgesi ved en forhåndsbestemt målingstid av en person som ledet testen. Nærmere bestemt ble sålen til bakpoten til dyret termisk stimulert og latenstiden til tilbaketrekningsoppførsel slik som slikking eller risting av poten ble målt.

(Testeksempel 5) Kuldeplatetest

[0334] I den foreliggende oppfinnelsen ble mus og rotter som led av kuldeallodyni anvendt i evalueringen.

[0335] Evalueringen av kuldeallodyni ble utført ifølge fremgangsmåten til Tanimoto-Mori et al. (Behavioural Pharmacology 19, 85-90, 2008). Nærmere bestemt ble dyret plassert på en metallplate ved en lav temperatur og latenstiden til observerbar bakpoteløftingsoppførsel og varigheten av poteløftingsoppførselen ble målt.

(Testeksempel 6) Eddiksyre-indusert vridningstest hos mus

[0336] Testforbindelsen ble oralt administrert til mus, til hvilke 0,6 % eddiksyre i sin tur ble administrert intraperitonealt ved en målingstid forhåndsbestemt av personen som ledet testen. Det totale antallet vridningsoppførseler ble telt i 10 minutter (fra 5 minutter etter intraperitoneal administrering til 15 minutter deretter).

(Testeksempel 7) Adjuvans-indusert artittsmertetest hos rotter

[0337] En adjuvans ble fremstilt ved å pulverisere varme-drepte bakterieceller fra *Mycobacterium butyricum* ved hjelp av en agatmorter og deretter suspensjon av pulveret i tørr varme-sterilisert flytende parafin, etterfulgt av ultrasonisering.

[0338] Denne adjuvansen (100 µg/0,05 ml/pote i forhold til mengden av de varme-drepte bakteriecellene) ble intradermalt injisert inn i de høyre bakpotene hos rotter for å inducere artritt. På dag 18 etter adjuvansbehandlingen ble smertetesten utført. Nærmere bestemt ble testforbindelsen oralt administrert til dyrene. Deres tarsotibiale ledd ble bøyd fem ganger på en forhåndsbestemt målingstid av personen som er ansvarlig for testen, og antallet vokaliseringer (0-5) ble målt som en smertepoengsum.

(Testeksempel 8) Elektrisk indusert konvulsjonstest

[0339] Testforbindelsen administreres oralt til mus. Deres hornhinner i begge øyne ble elektrisk stimulert (60 Hz, 50 mA, 0,2 sek.) ved hjelp av et elektrisk stimuleringsapparat og en bipolar elektrode ved en forhåndsbestemt måletid av personen som var ansvarlig for testen, og tilstedeværelse eller fravær av tonisk forlengelse av bakpoten blir observert og registrert.

(Testeksempel 9) Pentylentetrazol-indusert konvulsjonstest

[0340] Testforbindelsen ble oralt administrert til mus, til hvilke en pentylentetrazolløsning (85 mg/10 ml/kg, løst i saltløsning) i sin tur ble administrert hypodermalt ved en målingstid forhåndsbestemt av personen som var ansvarlig for testen. Tilstedeværelsen eller fraværet av klonisk konvulsjon ble observert og registrert i løpet av 30 minutter.

(Testeksempel 10)

[0341] I tillegg kan effekten av den foreliggende oppfinnelsen bekreftes ved evaluering ifølge fremgangsmåtene beskrevet på følgende hjemmeside til National Institutes of Health (NIH), US: NIH HP: Antiepileptic Drug Development (ADD) Program ([http://www.ninds.nih.gov/funding/research/asp/addadd_review .pdf](http://www.ninds.nih.gov/funding/research/asp/addadd_review.pdf))

Industriell anvendbarhet

[0342] En forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmakologisk akseptabelt salt derav kan anvendes som en aktiv bestanddel i en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller forebygging av smerte eller forstyrrelser, slik som de som involverer sentralnervesystemet.

Fri tekst for sekvensliste**[0343]**

SEQ ID NO: 1: PCR-senseprimer for det første halve fragmentet av humant Cacna2d1.

SEQ ID NO: 2: PCR-antisenseprimer for det første halve fragmentet av humant Cacna2d1.

SEQ ID NO: 3: PCR-senseprimer for det andre halve fragmentet av humant Cacna2d1.

SEQ ID NO: 4: PCR-antisenseprimer for det andre halve fragmentet av humant Cacna2d1.

SEQ ID NO: 5: Multikloningssete for en vektor pBluescript 2.

SEKVENSLISTE**[0344]**

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> BICYCLIC GAMMA AMINO ACID DERIVATIVE

<130> PN790991EP

<140> EP08833399.2

<141> 2008-09-25

<150> JP2007-255430

<151> 2007-09-28

<160> 7

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> PCR sense primer for human Cacna2d1 front

<400> 1

agctgcggcc gctagcgcca ccatggctgg ctgcctgctg gc

42

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> PCR antisense primer for human Cacna2d1 front

5 <400> 2

attaggatcg attgcaaagt aataccc 27

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

10 <213> Artificial

<220>

<223> PCR sense primer for human Cacna2d1 rear

<400> 3

aatgggtatt actttgcaat cgatcc 26

15 <210> 4

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

20 <223> PCR antisense primer for human Cacna2d1 rear

<400> 4

agtcggatcc tcataacagc cgggtgtgtgc tg 32

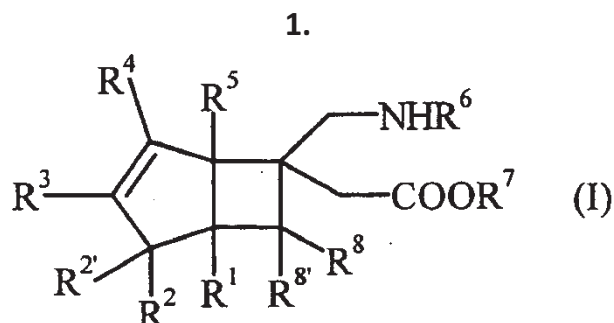
<210> 5

<211> 98

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse, representert ved den generelle formelen (I) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

5



hvor

10 $R^1, R^2, R^{2'}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ og $R^{8'}$ er hver uavhengig et hydrogenatom; og R^3 er et hydrogenatom, en metylgruppe, en etylgruppe, en propylgruppe, eller en butylgruppe.

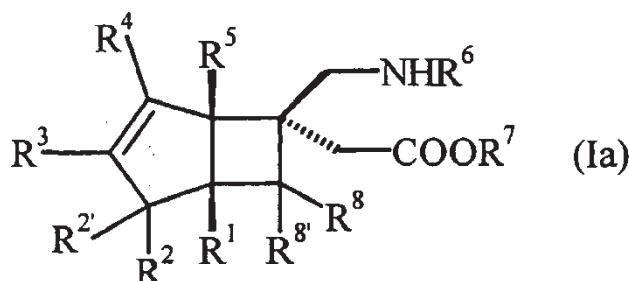
2. Forbindelse ifølge krav 1 eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er et hydrogenatom eller en etylgruppe.

15

3. Et farmakologisk akseptabelt salt av en forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor det farmakologisk akseptable saltet er hydroklorid, benzensulfonat eller p-toluensulfonat.

20

4. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, representert ved den generelle formelen (Ia) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:

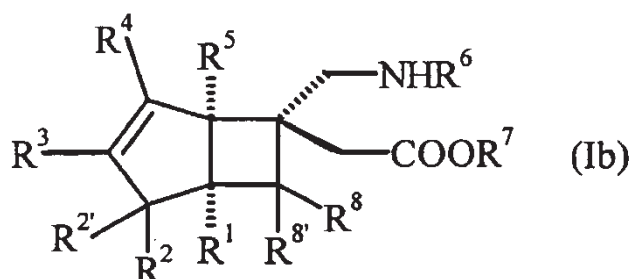


25

hvor

$R^1, R^2, R^{2'}, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ og $R^{8'}$ er som definert i krav 1.

30 5. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, representert ved den generelle formelen (Ib) eller et farmakologisk akseptabelt salt derav:



hvor

5 R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ og R^{8'} er som definert i krav 1.

6. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmakologisk akseptabelt salt derav, valgt blant gruppen bestående av de følgende:

(±)-[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

10 (±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-metylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

(±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

(±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-propylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

(±)-[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-butylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

15 [(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrehydroklorid;

[(1S,5R,6R)-6-(aminometyl)bisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzensulfonat;

[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre;

[(1R,5S,6S)-6-aminometyl-3-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre-p-

20 toluensulfonat;

[(1R,5S,6S)-6-(aminometyl)-3-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyrebenzen-

sulfonat; og

[(1S,5R,6R)-6-aminometyl-3-etylbisyklo[3.2.0]hept-3-en-6-yl]eddiksyre.

25 7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av kravene 1 til 6 som en aktiv bestanddel.

8. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, for anvendelse ved

30 behandling og/eller forebygging av smerte.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, for anvendelse ved behandling av og/eller forebygging av en sykdom valgt blant gruppen bestående av

akutt smerte, kronisk smerte, smerte forårsaket av mykt vev eller perifer skade, postherpetisk neuralgi, okkipital nevralki, trigeminal nevralki, myelomer eller interkostal nevralki, sentral smerte, nevropatisk smerte, migrene, smerte forbundet med osteoartritt eller artikulær revmatisme, smerte forbundet med kontusjon, forstuing eller traumer, spondylalgi, smerte forårsaket av skade i ryggraden eller hjernestammen, smerte i korsryggen, isjiasnervesmerte, tannpine, muskelsmertesyndrom, episiotomismerte, giktisk smerte, smerte forårsaket av brannskade, hjertesmerte, muskelsmerte, øyesmerte, inflammatorisk smerte, orofasiell smerte, magesmerte, smerte forbundet med dysmenoré, arbeidssmerte eller endometriose, somatalgia, smerte forbundet med nerve- eller radikular skade, smerte forbundet med amputasjon, tic douloureux, nevrom eller angiiitis, smerte forårsaket av diabetisk nevropati (eller diabetisk perifer nevropatisk smerte), smerte forårsaket av kjemoterapi-indusert nevropati, atypisk ansiktsnevralki, nevropatisk smerte i nedre del av ryggen, nevralki forbundet med HIV, nevralki forbundet med AIDS, hyperalgesi, brennende smerte, akutt smerte, smerte forårsaket av kjemoterapi, okkipital nevralki, psykogen smerte, smerte forbundet med gallestein, nevropatisk eller ikke-nevropatisk smerte forbundet med kreft, fantomlemsmerte, funksjonell magesmerte, hodepine, akutt eller kronisk spenningshodepine, sinushodepine, clusterhodepine, kjeveleddsmerte, sinus maxillaris-smerte, smerte forårsaket av ankyloserende spondylartritt, postoperativ smerte, arrsmerte, kronisk ikke-nevropatisk smerte, fibromyalgi, amyotrofisk lateral sklerose, epilepsi (delvis epilepsi, voksen-delvise anfall, og delvise anfall hos epilepsipasienter), generalisert angstlidelse, og restless legs syndrom;

10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, for anvendelse ved behandling og/eller forebygging av smerte forårsaket av diabetisk nevropati.

11. Anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av kravene 1 til 6 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for å behandle og/eller forebygge smerte.

12. Anvendelsen ifølge krav 11, hvori den farmasøytiske sammensetningen er en sammensetning for å behandle og/eller forebygge smerte forårsaket av diabetisk nevropati.

13. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, for anvendelse ved behandling av og/eller forebygging av postherpetisk nevralki.

14. Anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av kravene 1 til 6 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling og/eller forebyggelse av postherpetisk nevralgi.

5 **15.** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 7, for anvendelse ved behandling av og/eller forebyggelse av fibromyalgi.

16. Anvendelse av en forbindelse eller et farmakologisk akseptabelt salt derav ifølge ethvert av kravene 1 til 6 for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for
10 å behandle og/eller forebygge fibromyalgi.