



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



(21) Patentansøgning nr.: 0424/80

(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 233/13

(22) Indleveringsdag: 31 jan 1980

(41) Alm. tilgængelig: 06 aug 1980

(44) Fremlagt: 24 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 feb 1979 US 009207

(71) Ansøger: *Schering Corporation; 2000 Galloping Hill Road; Kenilworth; New Jersey 07033, US

(72) Opfinder: Tattanahalli Lakshminarayan *Nagabhushan; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af D-(threo)-1-aryl-2-acylamido-3-fluor-1-propanolforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

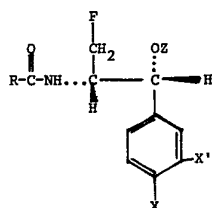
$R_1(A)_n$, hvor n er 0 eller 1, A er oxygen, svovl, carbonyl, sulfinyl eller sulfonyl, og R_1 er alkyl, amino eller alkylamino, og Z er hydrogen eller en acylgruppe, eller salte heraf fremstilles ved en række fremgangsmåder.

Forbindelserne I har antibakteriel virkning.

Forbindelser svarende til forbindelserne med formlen I, men som i stedet for 2-acylamidogrupper indeholder en eventuelt beskyttet aminogruppe, er hidtil ukendte mellemprodukter.

424-80

D-(Threo)-1-aryl-2-acylamido-3-fluor-1-propanoler med formelen



I

hvor R betegner alkyl, halogenalkyl, halogendeuteroalkyl, azidomethyl eller methylsulfonylmethyl, X og X' hver især er hydrogen, halogen, nitro, cyano eller substitueret eller usubstitueret phenyl eller en gruppe

Den foreliggende opfindelse angår en analogi-
fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte
D-(threo)-1-aryl-2-acylamido-3-fluor-1-propanolforbin-
delser. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav
5 1's kendetegnende del angivne.

Der kendes visse bredspektrede antibiotika, der
kan klassificeres som D-(threo)-1-p-substituerede phenyl-
2-dihalogenacetamido-1,3-propandiol, og eksempler på
denne klasse af antibiotika er chloramphenicol (D-(threo)-
10 1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-1,3-propandiol), thi-
amphenicol (D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichlor-
acetamido-1,3-propandiol), fluor-thiamphenicol (D-(threo)-
1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-1,3-propandi-
ol), tevenel (D-(threo)-1-p-aminosulfonylphenyl-2-di-
15 chloracetamido-1,3-propandiol) og fluortevenel, der er
difluoracetamido-analogen af tevenel. Desuden kendes der
forskellige estere af de ovenstående forbindelser, som
eksempler på hvilke estere der kan nævnes palmitatet og
hemisuccinatet.

20 Det er kendt, at der i almindelighed kan foreta-
ges strukturelle ændringer i 2-halogenacetamido-sidekæ-
den og i phenyldelen i det grundlæggende chlorampheni-
col-molekyle for den ovenstående klasse, uden at der op-
træder signifikant tab i biologisk virkning. Imidlertid
25 er det hidtil blevet konstateret, at strukturelle ændrin-
ger ved den primære hydroxygruppe i stilling 3 i propan-
dioldelen, herunder udskiftning med chlor eller brom,
ødelægger eller i betydelig grad nedsætter den biologi-
ske virkning. Se f.eks.:

- 30 F.E. Hahn, Antibiotics, Ed. Gottlieb og Shaw, Springer-
Verlag, New York, (1967), side 308,
F.E. Hahn et al., Antibiotics and Chemotherapy, 6, nr. 9,
531 (1956),
L. Cima og A. Illecto, Il Farmaco, Ed. Sc. 12, nr. 6, 535
35 (1957),
S. Mitsuhasi et al., Jap. J. Microbiol. 13, nr. 2, 177-
180 (1969), og
M. Kono et al., Jap. J. Microbiology 15 (3), 219-227

(1971).

Det har nu overraskende vist sig, at 3-hydroxy-gruppen i propandioldelen i det grundlæggende chloramphenicol-molekyle kan erstattes med fluor uden at øde-
5 lægge den biologiske virkning af molekylet. Faktisk kan der på denne måde opnås hidtil ukendte 3-fluor-derivater, der er bredspektrede antibakterielle midler, som er nyttige til behandling af gram-positive, gram-negative og rickettsielle infektioner, og som også kan være dræben-
10 de over for bakterier, der er resistente over for chloramphenicol og beslægtede kendte antibiotika fra denne gruppe.

Ifølge den foreliggende opfindelse fremstilles der hidtil ukendte D-(threo)-1-aryl-2-acylamido-3-fluor-
15 1-propanolforbindelser med den almene formel I (se krav 1), i hvilken formel:

R betegner en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer, hvilken gruppe kan være substitueret med ét eller flere halogenatomer, eller betegner methylsulfo-
20 nylmethyl.

X betegner hydrogen, nitro eller en gruppe R_1A , hvori A er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, og R_1 er alkyl med 1-3 carbonatomer, og

Z er hydrogen eller en acylgruppe fra en carboxylsyre
25 med op til 16 carbonatomer,

eller farmaceutisk acceptable salte af de forbindelser med formlen I, hvor Z er en acylgruppe afledet af en dicarboxylsyre eller aminosyre.

30 Gruppen R kan være methyl, ethyl eller

methylsulfonylmethyl, eller mere foretrukket en methyl- eller ethylgruppe substitueret med ét eller flere halogenatomer.

Blandt de halogensubstituerede alkylgrupper er de
35 foretrukne grupper halogensubstituerede methylgrupper,

idet halogensubstituenten fortrinsvis er en fluor- eller
chlorsubstituent. Specielt kan der nævnes gruppen
(Hal)₂·CH-, hvor Hal, der kan være ens eller forskellige,
betegner et fluor- eller chloratom, dvs. F₂CH-, Cl₂CH-
5 og FClCH-. Andre eksempler på halogensubstituerede me-
thylgrupper er mono- og trifluormethyl, mono- og tri-
chlormethyl, mono- og dibrommethyl og mono- og diiodme-
thyl. Som eksempler på blandede halogensubstituerede me-
thylgrupper kan der nævnes bromchlormethyl, bromfluorme-
10 thyl, dichlorfluormethyl og difluorchlormethyl.

De foretrukne halogensubstituerede ethylgrupper
er α- og β-monohalogensubstituerede ethyl- og α,α- og
α,β-dihalogensubstituerede ethylgrupper. Også her kan
halogensubstituenterne i de polyhalogensubstituerede
15 grupper være ens eller forskellige. Halogensubstituenten
er fortrinsvis fluor eller chlor.

Under definitionerne for X i formel I omfatter
gruppen R₁A -SO₂R₁, -SOR₁ og -SR₁, hvor R₁ har den for
formel I anførte betydning og er isopropyl, n-propyl,
20 ethyl eller fortrinsvis methyl.

Selv om den nøjagtige art af X ikke betrag-
tes som væsentlig, for så vidt angår den foreliggende
opfindelse, er en foretrukken gruppe forbindelser sådan-
ne, hvori X er -SOCH₃ og navnlig -SO₂CH₃ og nitro.

25 De to asymmetriske centre i forbindelserne med
formel I giver anledning til fire stereoisomere, af hvil-
ke de omhandlede forbindelser som vist har den absolut-
te konfiguration D og den relative konfiguration threo.
Dvs., de omhandlede forbindelser har samme konfigurat-
30 ion som de kendte antibiotika chloramphenicol, dets di-
fluoracetyl-analog thiamphenicol, fluorthiamphenicol og
tevenel.

For forbindelserne med formlen I er Z hydrogen
eller, som angivet, en acylgruppe fra en carboxylsyre
35 med op til 16 carbonatomer. Acylgrupperne fra carboxyl-
syrerne med op til 16 carbonatomer kan være mættede el-
ler umættede, ligekådede eller forgrenede, alifatiske,
alicycliske, alicyclisk-alifatiske, aromatiske, aryl-

alifatiske, alkyl-aromatiske eller heterocycliske og indbefatter sådanne grupper afledet af aminosyrer og hydroxysyrer, og endvidere kan de være substitueret med ét eller flere halogenatomer eller med alkoxygrupper indeholdende 1-5 carbonatomer.

Typiske acylgrupper er sådanne, der er afledet af carbonhydridcarboxylsyrer, såsom alkansyrer, f.eks. de alifatiske syrer myresyre, eddikesyre, propionsyre, smørsyre, isosmørsyre, valerianesyre, isovalerianesyre, pivalinsyre, hexansyre, t-butyleddikesyre, heptansyre, octansyre, decansyre, undecylsyre, laurinsyre og palmitinsyre; substituerede alifatiske syrer, f.eks. phenoxy-eddikesyre, trifluoredikesyre, β -chlorpropionsyre og pantothenesyre; alicycliske og alicyclisk-alifatiske syrer, såsom cyclopentylpropionsyre og adamantancarboxylsyre; aromatiske og substituerede aromatiske syrer, såsom benzoesyre, toluylsyre, p-chlorbenzoesyre, p-fluorbenzoesyre, p-methoxybenzoesyre og 3',5'-dimethylbenzoesyre; aryl-alifatiske syrer, såsom phenyleddikesyre, phenylpropionsyre og β -benzoylamino-isosmørsyre; umættede syrer, såsom acrylsyre, kanelisyre og sorbinsyre, og fortrinsvis dibasiske syrer, såsom phthalsyre og ravsyre, og dibasiske hydroxysyrer, såsom vinsyre.

De aminosyrer, hvoraf den af Z repræsenterede acylgruppe kan være afledet, er aminosyrer indeholdende op til 12 carbonatomer, f.eks. tryptophan, threonin, serin, hydroxyprolin, prolin, tyrosin, phenylalanin, isoleucin, valin, alanin, glycin, ornithin, lysin og diaminosmørsyre.

Foretrukne estere med den almene formel I er sådanne, der er i stand til at danne farmaceutisk acceptable salte, navnlig vandopløselige farmaceutisk acceptable salte, idet sådanne estere er dem, hvor Z i den almene formel I er en acylgruppe afledet af en dicarboxylsyre eller en aminosyre.

For sure estere, dvs. hvor Z er en monovalent acylgruppe afledet af en dicarboxylsyre, såsom ravsyre, er egnede salte kationiske salte, såsom alkalimetal-

ler jordalkalimetalsalte, f.eks. natrium-, kalium- og calciumsalte og desuden aluminiumsalte. Andre egnede kationiske salte er dem, der dannes med aminer, såsom trialkylaminer, procain, dibenzylamin, N-benzyl- β -phen-
5 ethylamin, N,N'-dibenzylethyldiamin, N,N'-bis-dehydroabietylethyldiamin, N-(lavere)alkylpiperidiner (f.eks. N-ethylpiperidin) og N-methyl-glucamin.

Disse kationiske salte kan fremstilles på kendt måde, såsom ved at behandle den sure ester, f.eks. hemi-
10 succinatet, i vandig opløsning med en ækvimolær mængde af den nødvendige base, f.eks. natriumhydroxid eller trimethylamin, og lyofilisere den opnåede opløsning.

Når Z er en acylgruppe afledet af en aminosyre, er egnede salte syreadditionssalte dannet med mineral-
15 syrer eller organiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre, hydrogenbromidsyre, eddikesyre, propionsyre, æblesyre, ascorbinsyre, citronsyre eller ravsyre. Fortrinsvis er den aminosyre, af hvilken Z er afledet, en α -aminosyre, såsom glycin. Foretrukne
20 ester-syreadditionssalte er glycinat-hydrochloridsaltet og -sulfatsaltet. Syreadditionssaltene kan fremstilles på kendt måde ved at neutralisere den basiske aminosyre-ester, f.eks. glycinatesteren, med en passende mængde af den nødvendige syre, f.eks. saltsyre, til opnåelse af en
25 pH-slutværdi på ca. 4,5 til 5.

Foretrukne forbindelser blandt de omhandlede indbefatter:

- D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol,
- D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 30 D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol,
- D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-(R,S-chlorfluoracetamido)-
35 3-fluor-1-propanol, og
- D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-(R,S-chlorfluoracetamido)-3-fluor-1-propanol,

samt de tilsvarende 2-dihalogendeuterio-analoge af de ovenstående såsom:

- D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichlordeuterioacetamido-3-fluor-1-propanol,
5 D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-difluordeuterioacetamido-3-fluor-1-propanol,
D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichlordeuterioacetamido-3-fluor-1-propanol, og
D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluordeuterio-
10 acetamido-3-fluor-1-propanol.

Andre forbindelser, der specielt kan nævnes, er:

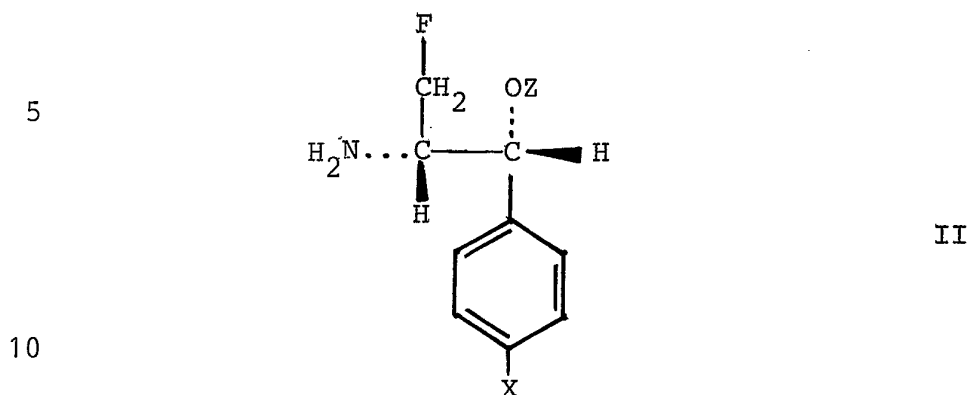
- D-(threo)-1-p-methylsulfinylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol, og
D-(threo)-1-p-methylsulfinylphenyl-2-difluoracetamido-3-
15 fluor-1-propanol.

Foretrukne esterderivater af de omhandlede forbindelser er hemisuccinatesterne, navnlig i form af de kationiske natrium- og trimethylaminsalte, og glycinat-esteren, navnlig i form af dens hydrochlorid- eller sulfat-syreadditionssalt. Som specielt foretrukne esterderivater kan der nævnes natrium- og trimethylaminsaltet af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propyl-hemisuccinat og hydrochlorid- og sulfat-syreadditionssaltet af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propyl-glycinat. De farmaceutisk acceptable salte af de nærmere angivne forbindelser med den almene formel I, såsom de ovennævnte salte, er sædvanligvis hvide eller næsten hvide faste stoffer, der almindeligvis er opløselige i vand, tungtopløselige i polare
20 opløsningsmidler og uopløselige i ikke-polare opløsningsmidler.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I.

- 35 En første generel fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I består i, at man

A) N-acylerer en amin med den almene formel II



hvor X og Z har de for formel I anførte betydninger, idet Z mest foretrukket er hydrogen, med en fri syre eller med et reaktivt derivat af en syre med formlen

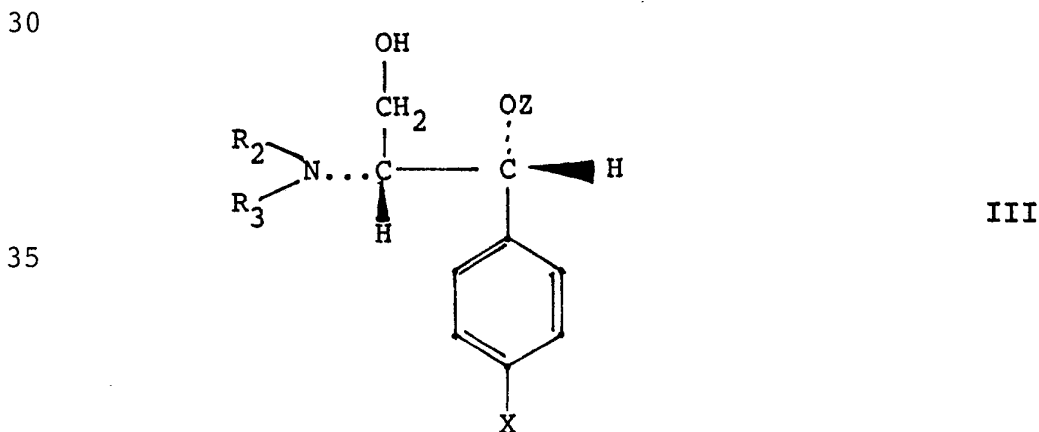
15 R.COOH, hvor R har den i krav 1 anførte betydning.

N-Acyleringen kan udføres på i og for sig kendt måde, idet det reaktive derivat af syren R.COOH passende er et syreanhydrid, et syrehalogenid (f.eks. syrechloridet) eller, navnlig når R er en halogensubstitueret methyl- eller ethylgruppe, et lavere-alkylesterderivat (f.eks. en methylester).

20

2-(Usubstitueret amino)-3-fluor-1-propanolforbindelserne med den almene formel II, samt de tilsvarende N-beskyttede-amino-forbindelser, er

25 hidtil ukendte forbindelser, der kan fremstilles ved en fremgangsmåde, som indbefatter det trin, at man erstatter hydroxygruppen med et fluoratom i 3-stillingen i en tilsvarende 2-N-beskyttet-amino-1,3-propandiolforbindelse med den almene formel III



hvorved den primære 3-hydroxygruppe erstattes med fluor, i hvilken formel III X og Z har de for formel I anførte betydninger, idet Z mest foretrukket er hydrogen, og R_2 og R_3 hver for sig eller tilsammen betegner amino-beskyttende grupper. Selv om der kan benyttes vilkårlige egnede beskyttelsesgrupper, er foretrukne grupper sådanne, der er afledet af dicarboxylsyrer, såsom phthalsyre og ravsyre, hvor gruppen R_2R_3N - da repræsenterer henholdsvis phthalimido og succinimido. De frie aminoforbindelser svarende til forbindelserne med formlen III er kendte forbindelser, der kan beskyttes ved aminofunktionen på konventionel måde.

Fluoreringstrinnet kan udføres ved, at man som fluoreringsmiddel anvender et svovl-trifluorid-sekundær-amin-addukt, såsom svovl-trifluorid-morpholin, svovl-trifluorid-piperidin eller fortrinsvis et dialkylamin-svovl-trifluorid, såsom diethylamin-svovl-trifluorid.

Fluoreringen kan typisk udføres under anvendelse af ækvimolære mængder af svovl-trifluorid-sekundær-amin-adduktet og udgangsmaterialet med den almene formel III i et indifferent opløsningsmiddel og ved en temperatur, der ligger i området fra ca. -10 til $+50^{\circ}\text{C}$, fortrinsvis fra ca. 0°C og op til stuetemperatur. Den opnåede forbindelse svarende til 2-N-beskyttet-amino-3-fluor-1-propanolforbindelser kan derefter behandles til fjernelse af disse beskyttelsesgrupper under anvendelse af kendte metoder til opnåelse af den ønskede frie aminoforbindelse med den almene formel II. Når f.eks. 2-N-beskyttet-aminogruppen er phthalimido, kan den tilsvarende beskyttelsesgruppe passende fjernes ved behandling i ethanol med hydrazinhydrat eller hydroxylamin.

En anden generel fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I består i, at man B) foretager ringåbning, under samtidig fluorering i propandelens 3-stilling, af en oxazolidin med den almene formel IV (se krav 1), hvori R, X og Z har de for formel I anførte betydninger, idet Z mest foretrukket er hydrogen. Ringåbningen kan passende gennemføres ved at behandle oxazoli-

dinen med hydrogenfluorid i nærværelse af en fluoridion, f.eks. lithiumfluorid, og fortrinsvis i nærværelse af en sur katalysator, navnlig bortrifluorid-dietherat. Reaktionen kan udføres under anvendelse af flydende hydrogenfluorid som reaktionsmedium, idet man træffer passende forsigtighedsforanstaltninger, såsom anvendelse af en teflonforet bombe som reaktionsbeholder.

Oxazolidin-udgangsmaterialerne kan fremstilles på kendt måde. Således kan et udgangsmateriale svarende til det ønskede slutprodukt med den almene formel I, bortset fra at det har en 3-hydroxygruppe i stedet for 3-fluor-substituenten (f.eks. chloramphenicol selv), omdannes til den tilsvarende trifluormethylsulfonat- eller 3-p-toluensulfonatester, som derefter cycliseres ved behandling med en base. Omdannelsen til den krævede sulfonatester kan bekvemt udføres ved anvendelse af trifluormethylsulfonylchlorid i pyridin eller p-toluensulfonylchlorid i pyridin.

En yderligere fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med den almene formel I består i, at man C) oxiderer et udgangsmateriale med den almene formel IIA (se krav 1), hvori R har den for formel I anførte betydning, og X' er en tilsvarende gruppe R_1S- eller R_1SO- , der kan omdannes til henholdsvis den ønskede gruppe R_1SO- eller R_1SO_2- .

Denne fremgangsmåde kan udføres under anvendelse af oxidationsmidler og -betingelser, der almindeligvis anvendes til omdannelse af en arylthioethergruppe til sulfinyl og til omdannelse af en arylsulfinylgruppe til sulfonyl. F.eks. til omdannelse af thioether til sulfinyl er der benyttet natriummetaperiodat som oxidationsmiddel.

De ved de ovenstående fremgangsmåder opnåede forbindelser kan underkastes forskellige fakultative sluttrin, nemlig esterificering eller hydrolyse ved 2-hydroxyfunktionen og dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt. Disse sluttrin kan udføres under anvendelse af kendte metoder.

Forbindelser med den almene formel I, hvori Z er en acylgruppe, fremstilles fortrinsvis ved passende esterificering af den tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor Z er hydrogen, idet den således opnåede ester isoleres som sådan eller, hvis det er hensigtsmæssigt, i form af et farmaceutisk acceptabelt salt.

Fremstillingen af forbindelserne med den almene formel I belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

A. D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-1,3-propan-
5 diol.

21,2 g (0,1 mol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-1,3-propandiol, 15 ml triethylamin og 14,8 g (0,1 mol) phthalsyreanhydrid sættes til 600 ml toluen i en kolbe forsynet med en ovenover anbragt omrører og en Dean-
10 Stark-vandkollektor. Reaktionsblandingen omrøres ved tilbagesvalingstemperatur i 4 timer og afkøles under omrøring til ca. 50°C, hvorefter der tilsættes 300 ml ethanol. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 1 time, hvorefter man lader den forblive ved stuetemperatur
15 i 18 timer. Det dannede hvide bundfald fraskilles ved filtrering, og remanensen vaskes med ethanol og tørres til opnåelse af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol, udbytte 28,4 g (83% af det teoretiske), smp. 228-229°C (dekomp.). Massespektrum: (M⁺+1) 343.
20 PMR (dms_o-d₆): δ 6,93-8,33 (aromatiske hydrogenatomer), 5,93 (d, J=4,0 Hz, benzyrisk OH), 5,27 (m, H-1), 4,83 (bred t, primær OH), 3,77-4,62 (m, CH₂), 3,5 (m, H-2).

B. D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

25 Til en omrørt opløsning af 42,76 g (0,125 mol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol i 800 ml tørt tetrahydrofuran, holdt ved 0°C, sættes dråbevis 17,5 ml diethylaminosvovltrifluorid. Reaktionsblandingen omrøres ved 0°C i 30 minutter, hvorefter man la-
30 der den opvarme til stuetemperatur og omrører den ved stuetemperatur i yderligere 5 timer. Tetrahydrofuranet afdampes i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på en silicagelsøjle (2 kg), idet man eluerer med en blanding af chloroform og ethanol (99:1 på volumenba-
35 sis). De homogene eluater, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen og indampes i vakuum til opnåelse af en remanens af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-

propanol, udbytte 32 g (74,4% af det teoretiske). Man renser yderligere ved omkrystallisation af ethylacetat: petroleumsether, smp. 188-190°C, $[\alpha]_D^{26} = -55,6^\circ$ (1% i dimethylformamid). Massespektrum: ($M^+ + 1$) 345, M^+ 344.

5 PMR (dms o -d $_6$): δ 7,70-8,42 (aromatiske hydrogenatomer), 6,20 (d, $J=4,0$ (d, 4,0 Hz, benzyrisk OH), 5,3 (m, H-1), 4,1-4,95 (m, CH $_2$ F, H-2). Analyse:

Beregnet for C $_{17}$ H $_{13}$ N $_2$ O $_5$ F: C=59,29%, H=3,80%, N=8,13%, F=5,52%. Fundet: C=59,17%, H=3,93%, N=7,80%, F=5,40%.

10 C. D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol.

En blanding af 25,8 g (5 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol, 4 g (99%, 80 mmol) hydrazinhydrat og 460 ml ethanol opvarmes til tilbagesvalingstemperaturen i 4 timer, hvorefter man lader
15 reaktionsblandingen henstå ved stuetemperatur i 18 timer. Det faste materiale fraskilles ved filtrering og vaskes med en lille smule ethanol. Det samlede filtrat og ethanolvaskevæske koncentrerer i vakuum, og den opnåede remanens ekstraheres med 700 ml af en chloroform/
20 ethanol-blanding (90:10 på volumenbasis). Chloroform/ethanol-ekstrakterne hældes sammen og inddampes i vakuum til opnåelse af 18,1 g af en remanens omfattende D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol, der kan anvendes uden yderligere rensning ved den i det ef-
25 terfølgende eksempel beskrevne fremgangsmåde.

Til fremstilling af en analytisk prøve chromatograferes den ovennævnte remanens på silicagel, idet man eluerer med en blanding af chloroform, methanol og ammoniumhydroxid (30:5:0,1 på volumenbasis). De ens frak-
30 tioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen, og de samlede eluater inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol, smp. 145-147°C, $[\alpha]_D^{26} = -59^\circ$ (0,3% i dimethylformamid). Mas-
35 sespektrum: ($M^+ + 1$) 215. PMR (dms o -d $_6$): δ 7,42-8,30 (aromatiske hydrogenatomer), 4,78 (d, $J=4,0$ Hz, H-1), 3,8-4,78 (m, CH $_2$), 2,8-3,3 (m, H-2). Analyse:

Beregnet for $C_9H_{11}N_2O_3F$: C=50,47%, H=5,18%, N=13,08%.
 Fundet: C=50,86%, H=5,53%, N=12,70%.

D. D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-
 1-propanol.

- 5 Til 18,1 g D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol, fremstillet som beskrevet i eksempel 1C, sættes 80 ml af en opløsning indeholdende methyldichloracetat og 7 ml methanol. Reaktionsblandingen opvarmes til 100°C i 4 timer. Reaktionens fremadskriden kon-
- 10 trolleres ved tyndtlagschromatografi, idet man langsomt tilsætter ca. 1 ml triethylamin, efterhånden som reaktionen skrider frem. Opløsningsmidlerne fjernes i vakuum, og den opnåede remanens vaskes med 200 ml petroleums-
- 15 ether. Den vaskede remanens opløses i ca. 700 ml chloroform, opløsningen koncentrerer i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på en silicagelsøjle (2 kg), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (98:2 på volumenbasis). De ens fraktioner, der inde-
- 20 holder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen, og de samlede fraktioner indampes i vakuum til en remanens bestående af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol, udbytte 19,9 g (81,5% af det teoretiske). Der renses
- 25 yderligere ved opløsning af remanensen i 200 ml chloroform (koncentrering til et rumfang på ca. 100 ml) og tilsætning af ca. 300 ml petroleumsether. Det dannede bundfald fraskilles ved filtrering til opnåelse af rens-
- 30 et D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol, udbytte 16,6 g, smp. 103-104,5°C, $[\alpha]_D^{26} = -23,4^\circ$ (0,3% i dimethylformamid). Massespektrum: M^+ 325. PMR (dmso- d_6): δ 8,62 (d, J=9,0 Hz, NH), 7,54-8,30 (aromatiske hydrogenatomer), 6,5 (s, $CHCl_2$), 6,2 (d, J=4,0 Hz, benzyrisk OH), 4,0-5,2 (m, CH_2F , H-1 og H-2). Analyse: Beregnet for $C_{11}H_{11}N_2O_4FCl_2$: C=40,64%, H=3,41%, N=8,62%, Cl=21,81%, F=5,84%. Fundet: C=41,27%, H=3,74%, N=8,51%, Cl=21,06%, F=6,07%.

Eksempel 2

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol.

Til 0,428 g (2 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-
 5 2-amino-3-fluor-1-propanol, fremstillet som i eksempel
 1C, sættes 5 ml ethanol og 0,5 g ethyldifluoracetat.
 Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstempera-
 tur i 2 timer, hvorefter opløsningsmidlet fjernes i va-
 kuum, og den opnåede remanens chromatograferes på sili-
 10 cagel (50 g), idet der elueres med en blanding af chlo-
 roform og ethanol (95:5 på volumenbasis). De ens frak-
 tioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt
 ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen, og de samlede
 fraktioner inddampes i vakuum til en remanens bestående
 15 af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-
 1-propanol, udbytte 0,47 g (80% af det teoretiske), smp.
 97-98°C. Massespektrum: (M^+ +1) 293. PMR (dmsO- d_6): δ 8,8
 (d, J=8,0 Hz, NH), 7,49-8,32 (aromatiske hydrogenatomer),
 6,12 (t, J=54,0 Hz, CHF_2), 6,10 (d, J=4,0 Hz, benzyrisk
 20 OH), 4,05-5,05 (m, CH_2F , H-1 og H-2).

Eksempel 3

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-trifluoracetamido-3-fluor-
 1-propanol.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2 be-
 25 handles D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-pro-
 panol i ethanol med ethyltrifluoracetat. Det dannede
 produkt isoleres og renses på lignende måde som beskrevet
 i eksempel 2 til opnåelse af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-
 2-trifluoracetamido-3-fluor-1-propanol, smp. 123-124°C.

30 Massespektrum: m/e 152 ($\text{HOHC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$), 158

+
 $\text{F}_3\text{CCONH}=\text{CHCH}_2\text{F}$). PMR (dmsO- d_6): δ 9,5 (d, J=9,0 Hz, NH),
 7,5-8,3 (aromatiske hydrogenatomer), 6,1 (d, J=4,0 Hz,
 benzyrisk OH), 4,1-5,3 (m, $-\text{CH}_2$, H-1 og H-2).

Eksempel 4

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-acetamido-3-fluor-1-propanol.
Fremgangsmåde A.

Til 0,428 g (2 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-
5 amino-3-fluor-1-propanol, fremstillet som i eksempel 1C,
sættes 5 ml ethanol, hvorefter der under omrøring tilsæt-
tes 0,3 g (3 mmol) acetanhydrid. Efter 30 minutter ved
stuetemperatur fjernes opløsningsmidlet i vakuum, rema-
nensen chromatograferes, og produktet isoleres på lig-
10 nende måde som beskrevet i eksempel 2 til opnåelse af
D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-acetamido-3-fluor-1-propanol.
Fremgangsmåde B.

Til 0,428 g (2 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-
amino-3-fluor-1-propanol, fremstillet som i eksempel 1C,
15 sættes 5 ml ethanol og 0,202 g (2 mmol) triethylamin.
Opløsningen afkøles til 5°C under omrøring, hvorefter
der dråbevis tilsættes 0,157 g (2 mmol) acetylchlorid.
Efter 30 minutter ved stuetemperatur isoleres og renses
det dannede produkt på lignende måde som beskrevet under
20 fremgangsmåde A til opnåelse af den i overskriften an-
førte forbindelse.

Eksempel 5

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-(R,S-chlorfluoracetamido)-3-
fluor-1-propanol.

25 0,2 ml triethylamin sættes til en opløsning af
1,1 g D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propa-
nol (fremstillet som beskrevet i eksempel 1C) og 0,5 ml
ethylchlorfluoracetat i 14 ml ethanol. Der opvarmes
til tilbagesvalingstemperatur under et beskyttelseslag
30 af nitrogen i 2 timer. Der tilsættes en yderligere mæng-
de på 0,5 ml ethylchlorfluoracetat, og opvarmningen fort-
sættes, indtil reaktionen er i det væsentlige fuldendt
som angivet ved fraværelse af udgangsforbindelse som
bestemt ved tyndtlagschromatografi under anvendelse af
35 en blanding af chloroform og methanol (9:1 på volumen-
basis) som opløsningsmiddelsystem. Opløsningsmidlerne
afdampes i vakuum, og den opnåede remanens chromogra-

feres på silicagel (40 g) under anvendelse af chloroform som elueringsmiddel. De ens fraktioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, opsamles og inddampes til tørhed i vakuum til opnåelse af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-(R,S-chlorfluoracetamido)-3-fluor-1-propanol (udbytte 0,97 g). Massespektrum: M^+ 309, m/e 157, 156, 153, 152, 139, 137, 136, 122, 106, 105, 102, 94, 78, 77, 76, 70, 67, 62, 60, 52, 51 og 50.

10 Eksempel 6

Andre D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-acylamido-3-fluor-1-propanoler.

A. 2-Polyhalogenacetamido- og 2- α,α -dihalogenpropionamidoderivater.

15 På lignende måde som beskrevet i eksempel 2 behandles D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol i methanol eller ethanol med hver af følgende substituerede eddikesyre- eller propionsyreestere.

- 1) Methyl-trichloracetat,
- 20 2) Methyl-dibromacetat,
- 3) Methyl-dichlorfluoracetat,
- 4) Methyl- α,α -difluorpropionat,
- 5) Methyl- α,α -dichlorpropionat,
- 6) Methyl-chlordifluor-acetat.

25 Hvert af de dannede produkter isoleres og renses på lignende måde som beskrevet i eksempel 2 til opnåelse af henholdsvis

- 1) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-trichloracetamido-3-propanol,
- 30 2) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dibromacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 3) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichlorfluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 4) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α,α -difluorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 35 5) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α,α -dichlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,

6) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-chlordifluoracetamido-3-fluor-1-propanol.

B. 2-Monohalogenalkanoylamino- og 2- α,β -dihalogenpropionamidoderivater.

5 På lignende måde som beskrevet i eksempel 4 (fremgangsmåde B) behandles D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol i methanol eller ethanol med hver af følgende substituerede eddikesyre- eller propionsyrechlorider:

- 10 7) Fluoracetylchlorid,
- 8) Chloracetylchlorid,
- 9) Bromacetylchlorid,
- 10) Iodacetylchlorid,
- 11) Propionylchlorid,
- 15 12) α -Fluorpropionylchlorid,
- 13) α -Chlorpropionylchlorid,
- 14) α -Brompropionylchlorid,
- 15) α -Iodpropionylchlorid,
- 16) β -Chlorpropionylchlorid,
- 20 17) β -Brompropionylchlorid,
- 18) β -Iodpropionylchlorid,
- 19) α,β -Dichlorpropionylchlorid,
- 20) α,β -Difluorpropionylchlorid.

Hvert af de dannede produkter isoleres og renses
25 på lignende måde som beskrevet i eksempel 2 til opnåelse af henholdsvis

- 7) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-fluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 8) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-chloracetamido-3-fluor-
30 1-propanol,
- 9) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-bromacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 10) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-iodacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 35 11) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-propionamido-3-fluor-1-propanol,
- 12) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α -fluorpropionamido-3-fluor-1-propanol,

- 13) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α -chlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 14) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α -brompropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 5 15) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α -iodpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 16) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- β -chlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 17) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- β -brompropionamido-3-
- 10 fluor-1-propanol,
- 18) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- β -iodpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 19) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α,β -dichlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 15 20) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2- α,β -difluorpropionamido-3-fluor-1-propanol.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 6A og 6B ovenfor kan der fremstilles andre polyhalogenpropionamidoderivater, ligesom der kan fremstilles de tilsvarende blandede polyacylderivater af de ovenstående.

C. Azidoacetamido- og methylsulfonylacetamidoderivater.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2 behandles D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol i methanol eller ethanol med methyl- eller ethyl-azidoacetat og methyl- eller ethyl-methylsulfonylacetat til opnåelse af henholdsvis:

D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-azidoacetamido-3-fluor-1-propanol, og

D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-methylsulfonylacetamido-3-fluor-1-propanol. For sidstnævnte forbindelses vedkommende opnåedes der følgende data: PMR (dmso- d_6):

δ 2,91 (3H, s, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2$), 4,04 (2H, s, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2$), 6,08 (1H, d, $J=5,0$ Hz, benzyrisk OH), 7,86 (4H, center af AA', BB' quartet, aromatiske hydrogenatomer).

Eksempel 7

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichlordeuterioacetamido-3-fluor-1-propanol.

0,7 ml triethylamin sættes til en omrørt opløsning af 0,75 g D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol i 7 ml methylalkohol-d (dvs. CH_3OD), og opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Der koncentrerer i vakuum, og den opnåede remanens tørres natten over i vakuum over phosphorpentoxid.

10 Remanensen opløses i 5 ml methanol, og der inddampes til tørhed. Denne proces gentages endnu 1 gang. Det opnåede produkt omkrystalliseres af en blanding af ethylacetat og n-hexan til opnåelse af D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichlordeuterioacetamido-3-fluor-1-propanol (udbytte

15 0,59 g). Massespektrum: ($\text{M}^+ + 1$) 326. PMR ($\text{dmso}-d_6$): δ 8,6 (d, $J=8\text{Hz}$, NH), 7,96 (ABq, $J=10\text{Hz}$, aromatiske hydrogenatomer), 6,15 (d, $J=5\text{Hz}$, benzyrisk OH).

Eksempel 8

Natrium-D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propyl-hemisuccinat.

Til 1,3 g (4 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol i 12 ml dioxan sættes 0,92 g (8 mmol) ravsyreanhydrid og 2,4 ml triethylamin. Man lader opløsningen henstå ved stuetemperatur i

25 6 timer, inddamper derefter til et lille rumfang og opløser den opnåede remanens i 200 ml chloroform. Chloroformopløsningen vaskes med fortyndet saltsyre og derefter med vand, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes. Den opnåede remanens omkrystalliseres af di-

30 ethylether til opnåelse af D-(threo)-1-p-nitro-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propyl-succinat, udbytte 950 mg (56% af det teoretiske).

850 mg (2 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol-succinat opløses i

35 vand, opløsningen tilsættes 168 mg (2 mmol) natriumhydrogencarbonat, omrøres i 15 minutter og filtreres, og filtratet tilsættes vand og inddampes derefter til en

remanens bestående af natrium-D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propyl-hemisuccinat, udbytte 800 mg. PMR (D_2O): δ 2,68 (4H, m, $\underline{CH}_2$ fra hemisuccinatet), 6,1 (1H, d, $J=3,0$ Hz, benzyrisk H) 6,28 (1H, s, 5 $\underline{CHCl}_2$), 7,8 (4H, center af AA, BB quartet, aromatiske hydrogenatomer).

Eksempel 9

D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

- 10 A. D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol.

71 g (200 mmol) thiamphenicol suspenderes i 300 ml vand indeholdende 25 ml koncentreret saltsyre. Reaktionsblandingen omrøres ved tilbagesvalingstemperatur i 15 6 timer og inddampes derefter til tørhed i vakuum. Til den opnåede remanens sættes 100 ml toluen, og der inddampes. Denne proces gentages, og man tørrer remanensen, der består af 1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-1,3-propandiol-hydrochlorid. Den ovennævnte tørrede remanens 20 omrøres i 1400 ml toluen, hvorefter der under omrøring tilsættes 29,9 g triethylamin og 44 g phthalsyreanhydrid. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 6 timer i en kolbe forsynet med en Dean-Stark-vandfjerner. Reaktionsblandingen afkøles, opløsningsmid- 25 let afdampes i vakuum, den opnåede remanens opløses derefter i 1,5 liter ethylacetat, ethylacetatopløsningen vaskes med 800 ml 1 N saltsyre, saltsyrevaskevasken ekstraheres 2 gange med ethylacetat (500 ml), og ethylacetatekstrakterne hældes derefter sammen med den oprinde- 30 lige ethylacetatopløsning. De samlede ethylacetatopløsninger tørres over natriumsulfat og inddampes til tørhed. Den opnåede remanens omrøres i 300 ml ethanol og sættes derefter til side i 2 timer. Det dannede faste stof fraskilles ved filtrering, og remanensen vaskes med 35 en lille mængde ethanol og tørres til opnåelse af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol (udbytte 35 g).

Til opnåelse af yderligere produkt inddamper man de samlede ethanolfiltrater i vakuum, opløser den opnåede remanens i ethylacetat, vasker ethylacetatopløsningen med 5%'s vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og tør-
 5 rer ethylacetatet over natriumsulfat og inddamper det derpå i vakuum. Den opnåede remanens tritureres med ethanol, og der filtreres til opnåelse af yderligere D-(threo)-1-p-methyl-sulfonylphenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol (yderligere udbytte 7,3 g), smp. 209-211°C.
 10 Massespektrum m/e 190 ($\text{PhtN}=\text{CHCH}_2\text{OH}$), 186 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$).

B. D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

25 ml diethylamin-svovltrifluorid sættes dråbevis
 15 til en omrørt suspension af 66 g (0,176 mmol) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-1,3-propandiol i 750 ml tetrahydrofuran holdt ved 0°C ved udvendig køling. Efter endt tilsætning omrøres der i 30 minutter ved 0°C og derefter i 6 timer ved stuetemperatur. Blanden
 20 dingens stilles i et køleskab natten over. Opløsningsmidlet fjernes ved afdampning i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på en silicagelsøjle (4 kg), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (99:1 på volumenbasis). Ens fraktioner, der indeholder
 25 det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen, og de samlede fraktioner inddampes i vakuum til opnåelse af en remanens af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol, udbytte 24 g, smp. 166-168°C. Massespektrum: m/e 192
 30 ($\text{Pht N}=\text{CHCH}_2\text{F}$), 186 ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$). PMR (dmso-d_6): δ 7,6-8,3 (aromatiske hydrogenatomer), 6,1 (d, $J=4,0$ Hz, benzyrisk OH), 3,95-5,4 (m, H-1, H-2 og CH_2F), 3,23 (s, SO_2CH_3).

C. D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol.

0,16 g 99%'s hydrazinhydrat sættes til en opløsning af 1,14 g (3 mmol) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol i 20 ml ethanol. Der opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 4 timer og afkøles til stuetemperatur, og det dannede faste stof fjernes ved filtrering. Filtratet inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol.

D. D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

Det i eksempel 9C fremstillede D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol opløses i 5 ml methanol, og der tilsættes 1 g methyl-dichloracetat. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 2 timer, opløsningsmidlerne fjernes ved af-dampning i vakuum, og den opnåede remanens ekstraheres med 100 ml af en blanding af chloroform og ethanol (75:25 på volumenbasis). Ekstrakterne med de organiske opløsningsmidler inddampes i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på en silicagelkolonne (90 g), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (93:7 på volumenbasis). De ens eluater, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen og inddampes i vakuum til en remanens af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol, udbytte 0,5 g, smp. 146-147°C.

Massespektrum: M^+ 358. PMR (dmso- d_6): δ 8,3 (d, J=8,0 Hz, NH), 7,18-7,75 (aromatiske hydrogenatomer), 6,43 (s, COCHCl₂), 6,07 (d, J=4,0 Hz, benzyrisk OH), 3,9-5,1 (m, H-1, H-2 og -CH₂F), 3,14 (s, SO₂CH₃).

Eksempel 10

D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl -2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol.

Det i eksempel 9C fremstillede D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol opløses i 5 ml

ethanol, og der tilsættes 1 g ethyl-difluoracetat. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 2 timer, opløsningsmidlerne fjernes ved afdampning i vakuum, og den opnåede remanens ekstraheres med 100 ml af 5 en blanding af chloroform og ethanol (75:25 på volumenbasis). De samlede ekstrakter inddampes i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på silicagel (90 g), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (93:7). De ens fraktioner, der indeholder det ønske-

10 de produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen og inddampes i vakuum til opnåelse af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol, smp. 141-142°C. Massespektrum: ($M^+ + 1$) 326. PMR (dms o -d $_6$): δ 8,88 (d, J=8,0 Hz, NH), 7,5-8,1

15 (aromatiske hydrogenatomer), 6,2 (t, J=54 Hz, COCH $_2$ F), 6,07 (d, J=4,0 Hz, benzyllisk OH), 3,7-5,1 (m, H-1, H-2 og CH $_2$ F), 3,2 (s, SO $_2$ CH $_3$).

Eksempel 11

Andre D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-acylamino-3-fluor-1-propanoler.

20

A. På lignende måde som beskrevet i eksempel 9D behandles D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol i methanol med methyl-trifluoracetat og med hver af de substituerede eddikesyreester og substituerede propionsyreester-udgangsforbindelser ifølge eksempel 6A. Hvert af de dannede produkter isoleres og renses på lignende måde som beskrevet til opnåelse af henholdsvis

25

- 1) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-trifluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 30 2) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-trichloracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 3) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dibromacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 35 4) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichlorfluoracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 5) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α,α -difluorpro-

- pionamido-3-fluor-1-propanol,
- 6) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α , α -dichlorpropionamido-3-fluor-1-propanol, og
- 7) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-chlordifluoracet-
5 amido-3-fluor-1-propanol.
- B. På lignende måde som beskrevet i eksempel 4 (fremgangsmåde B) behandles D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol i methanol eller ethanol med hver af de substituerede eddikesyrechlorid-
10 og substituerede propionsyrechlorid-udgangsforbindelser ifølge eksempel 6B. Hvert af de dannede produkter isoleres og renses på lignende måde som beskrevet til opnåelse af henholdsvis
- 8) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-fluoracetamido-
15 3-fluor-1-propanol,
- 9) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-chloracetamido-3-fluor-1-propanol,
- 10) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-bromacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 20 11) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-iodacetamido-3-fluor-1-propanol,
- 12) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-propionamido-3-fluor-1-propanol,
- 13) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α -fluorpropion-
25 amido-3-fluor-1-propanol,
- 14) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α -chlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 15) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α -brompropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 30 16) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α -iodpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 17) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- β -chlorpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 18) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- β -brompropion-
35 amido-3-fluor-1-propanol,
- 19) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- β -iodpropionamido-3-fluor-1-propanol,
- 20) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α , β -dichlorpro-

pionamido-3-fluor-1-propanol, og
 21) D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2- α,β -difluorpropionamido-3-fluor-1-propanol.

Eksempel 12

5 D-(Threo)-1-p-methylthiophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

A. D-(Threo)-1-p-aminophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

En opløsning af 11 g (32 mmol) D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol opløses i en opløsning af 120 ml dioxan, 60 ml isopropanol og 10 ml vand i en 500 ml hydrogeneringskolbe. Der tilsættes 1 g 10% palladium-på-kul og 3 ml koncentreret saltsyre og hydrogeneres ved et tryk på 3,4 atmosfærer. Hydrogeneringen følges, indtil alt udgangsmaterialet er omdannet til det tilsvarende p-aminophenylderivat ($R_F=0,49$, tyndtlagschromatografi på silicagel, blanding af dichlormethan og acetone (90:10 på volumenbasis)). Katalysatoren fjernes ved filtrering og vaskes med 20 ml isopropanol. Det samlede filtrat og isopropanolvaskevæske koncentrerer i vakuum, og den opnåede remanens opløses i 30 ml 1 molært natriumhydroxid. Den vandige opløsning ekstraheres flere gange med dichlormethan, og de samlede ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat og koncentrerer. Den opnåede remanens omkrystalliseres af vandfri ethanol:diethylether, og det dannede bundfald frafiltreres og tørres til opnåelse af D-(threo)-1-p-aminophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol, udbytte 6,2 g (19,7 mmol, 62% af det teoretiske), smp. 145,5-147°C.

30 Massespektrum: M^+ 314. Analyse: Beregnet for $C_{17}H_{15}O_3N_2F$: C=64,97%, H=4,81%, N=8,91%, F=6,05%. Fundet: C=65,23%, H=4,96%, N=8,79%, F=5,75%.

B. D-(Threo)-1-p-methylthiophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

35 Til en opløsning af 3 g (9,6 mmol) D-(threo)-1-p-aminophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol i 60 ml methylenchlorid afkølet til 0°C sættes en opløsning af

nitrosylchlorid i methylenchlorid (11 ml, 70 mg pr. ml). Der omrøres ved 0°C i 20 minutter. Der tilsættes 0,8 g natriumthiomethylat og 10 ml ethanol og omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Der tilsættes yderligere 0,2 g
 5 natriumthiomethylat og omrøres i 1 time. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-p-methylthiophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol, der anvendes uden yderligere rensning i fremgangsmåden i eksempel 12C.

10 C. D-(Threo)-1-p-methylthiophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol.

Det i eksempel 12C fremstillede D-(threo)-1-p-methylthiophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol opløses i 20 ml absolut ethanol, og der tilsættes 0,55 ml hydrazinhydrat. Der
 15 opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 3 timer og filtreres derpå.

Filtratet, der indeholder D-(threo)-1-p-methylthiophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol, anvendes uden yderligere rensning ved fremgangsmåden i det følgende
 20 eksempel 12D.

D. D-(Threo)-1-p-methylthiophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

1,4 ml methyl-dichloracetat sættes til det i eksempel 12C fremstillede filtrat, der indeholder D-
 25 (threo)-1-p-methylthiophenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 2 timer og inddampes i vakuum, og den opnåede remanens chromatograferes på en silicagelsøjle (90 g), i det der elueres med en blanding af methylenchlorid, 2-propanol og koncentreret ammoniumhydroxid (28%) (90:6:0,1 på volumenbasis). De ens fraktioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen, og de samlede ens eluater inddampes til en remanens af D-(threo)-1-p-methylthiophenyl-2-dichlor-
 35 acetamido-3-fluor-1-propanol, udbytte 1,1 g. Massespektrum: M^+ 325, 153 ($CH_3SC_6H_4CH_2OH$).

Eksempel 13

D-(Threo)-1-phenyl-2-dichlor-acetamido-3-fluor-1-propanol.

A. D-(Threo)-1-phenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

5 Til en opløsning af 800 mg D-(threo)-1-p-amino-phenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol, fremstillet som beskrevet i eksempel 12A, i 40 ml methylenchlorid afkølet til 0°C sættes en opløsning af nitrosylchlorid i methylenchlorid (3 ml, 70 mg pr. ml). Der omrøres ved 0°C
10 i 20 minutter, hvorefter det dannede bundfald fraskilles ved filtrering og vaskes med methylenchlorid til opnåelse af diazoniumchloridsaltet af D-(threo)-1-p-aminophenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol.

Det ovennævnte diazoniumchloridsalt opløses i 6
15 ml koldt vand, og opløsningen sættes hurtigt til 1,6 g 50%'s hypophosphorsyrling, der på forhånd er blevet afkølet i et vandbad. Man lader reaktionsblandingen opvarme til 25°C og omrører den derefter i 3 timer ved 25°C. Reaktionsblandingen ekstraheres med methylenchlorid (i
20 alt 75 ml), de samlede methylenchloridekstrakter vaskes med fortyndet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, og methylenchloridopløsningen tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-phenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol (ud-
25 bytte 0,7 g), der anvendes uden yderligere rensning ved fremgangsmåden i eksempel 13B.

B. D-(Threo)-1-phenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol.

Det i eksempel 13A fremstillede D-(threo)-1-phenyl-2-phthalimido-3-fluor-1-propanol opløses i 10 ml ab-
30 solut ethanol, og der tilsættes 0,12 ml hydrazinhydrat og opvarmes til tilbagesvalingstemperatur i 3 timer, hvorefter der filtreres, og filtratet inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-phenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol, der anvendes uden yderligere rensning
35 ved fremgangsmåden i det nedenstående eksempel 13C.

C. D-(Threo)-1-phenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

Det i eksempel 13B fremstillede D-(threo)-1-phenyl-2-amino-3-fluor-1-propanol opløses i 6 ml methanol, 5 og der tilsættes 1,4 ml methyl-dichloracetat og opvarmes til tilbagesvalingstemperatur, idet reaktionsblandingen holdes ved pH 8 ved tilsætning af triethylamin. Tilbagesvalingen fortsættes, indtil alt udgangsmaterialet er blevet forbrugt som vist ved tyndtlagschromatografi på 10 silicagel under anvendelse af en blanding af chloroform og ethanol (97:3 på volumenbasis) som opløsningsmiddel, hvorefter reaktionsblandingen koncentrerer. Den opnåede remanens renses ved chromatografi på en silicagelsøjle (2,8 x 30 cm), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (99:1 på volumenbasis), og idet der 15 tages 4 ml-fraktioner, 2 minutter pr. reagensglas. De ens fraktioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen og inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-phenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol, udbytte 0,4 g, 20 (1,43 mmol, 56% af det teoretiske). Massespektrum: 280 ($M^+ + 1$), 282 ($M^+ + 1$), 107 ($\text{HO}=\text{CH}-\text{phenyl}$). PMR ($\text{dms}-d_6$): δ 5,86 (benzylisk OH), 6,51 $\text{Cl}_2\text{CH}-$, 7,31 (phenyl).

Eksempel 14

25 D-(Threo)-1-p-methylsulfinylphenyl-2-dichlor-acetamido-3-fluor-1-propanol.

Til en opløsning af 910 mg (2,8 mmol) D-(threo)-1-p-methylthiophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol (forbindelse ifølge eksempel 12) i 10 ml 95%'s dioxan ved 0°C sættes 600 mg natriummetaperiodat, og der 30 omrøres i 30 minutter. Eventuelt overskud af natriummetaperiodat sønderdeles ved tilsætning af ethylenglycol, indtil reaktionsblandingen giver negativ reaktion på stivelse-iodid-papir. Man tilsætter dioxan (2 gange reaktionsblandingsens rumfang) og frafiltrerer de dannede 35 salte. Dioxanfiltratet inddampes, og til den opnåede remanens sættes 50 ml af en blanding af chloroform og e-

thanol (3:1 på volumenbasis), hvorefter det dannede faste stof frafiltreres og vaskes med blandingen af chloroform og ethanol (3:1). Filtratet og vaskevæsken hældes sammen og inddampes, og den opnåede remanens chromatograferes på en 15 grams silicagelsøjle (1,8 x 30 ml), idet der elueres med en blanding af chloroform og ethanol (99:1 på volumenbasis). De ens fraktioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, hældes sammen og inddampes til en remanens bestående af D-(threo)-1-p-methylsulfinylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol (udbytte 247 mg). Massepektrum: 342 ($M^+ + 1$), 344 ($M^+ + 3$), 169 ($\text{HO}=\text{CHC}_6\text{H}_5\text{SOCH}_3$). PMR($\text{dmso}-d_6$): δ 5,98 (d, $J=3,0$ Hz, benzyrisk OH), 6,45 (s, $\text{Cl}_2\text{CHCO-}$), 7,58 (s, aromatisk), 2,67 (s, CH_3SO_2).

15 Eksempel 15

D-(Threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

En blanding af 1 g D-(threo)-2-dichlormethyl-4-para-nitrophenyl-hydroxymethyl- Δ^2 -oxazolin, 0,5 g lithiumfluorid, 0,1 g bortrifluorid-etherat og flydende hydrogenfluorid omrøres i en teflonforet bombe i 24 timer. Det gasformige hydrogenfluorid afdampes til en passende fælde, hvorefter den opnåede remanens opløses i chloroform, og chloroformopløsningen vaskes to gange med vand og derpå tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den opnåede remanens chromatograferes på silicagel under anvendelse af chloroform som elueringsmiddel. Ens fraktioner, der indeholder det ønskede produkt som bestemt ved tyndtlagschromatografi, opsamles og inddampes i vakuum til opnåelse af en remanens bestående af D-(threo)-1-para-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol.

Eksempel 16

D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propyl —glycinat-trifluoreddikesyresalt.

1,29 g D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol, fremstillet som i ek-

sempel 10, 1,1 g N-p-methoxybenzyloxycarbonylglycin, 1,1 g N,N-dicyclohexylcarbodiimid og 0,5 ml pyridin opløses i 50 ml acetonitril. Der omrøres i 4 timer og indampes derpå i vakuum ved 50°C, og den opnåede remanens chroma-
 5 tograferes på silicagel (200 mg), idet der elueres med 1 vol-%'s ethanol i chloroform. Ens fraktioner, der indeholder rent D-(threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-l-propanol-N-p-methoxybenzyloxycarbonylglycinat som bestemt ved tyndtlagschromatografi,
 10 hældes sammen og indampes. Den opnåede remanens opløses under vandfri betingelser i 20 ml trifluoreddikesyre. Der sættes 100 ml diethylether til opløsningen, og det dannede bundfald fraskilles ved filtrering. Bundfaldet opløses i vand, og den vandige opløsning filtreres og
 15 lyofiliseres til opnåelse af D-(threo)-l-p-methylsulfonylphenyl 2-difluoracetamido-3-fluor-l-propanol-glycinat-trifluoreddikesyresalt, udbytte 1,23 g,; PMR (dms_o-d₆): δ 7,84 (ABq, J=8Hz, aromatisk hydrogen), 6,25 (d, J= 3Hz, H-1), 6,05 (t, J=53Hz, CH₂F), 4,07 (s, glycy_l CH₂), 3,17 (s,
 20 SO₂CH₃).

Eksempel 17

D-(Threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-l-propyl —ornithat-trifluoreddikesyresalt.

D-(Threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracet-
 25 amido-3-fluor-l-propanol behandles på lignende måde som beskrevet i eksempel 16, idet der dog anvendes 2,3 g di-N-p-methoxybenzyloxycarbonylornithin i stedet for p-methoxybenzyloxycarbonylglycin, til opnåelse af D-(threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-l-
 30 propanol-ornithat-trifluoreddikesyresalt, udbytte 0,84 g, PMR (dms_o-d₆): δ= 7,87 (ABq, J=8Hz, aromatisk hydrogen), 6,19 (d, J=3Hz, H-1), 6,07 (t, J=53Hz, CH₂F), 3,2 (s, SO₂CH₃), 1,92 (bred, ornithin CH₂-CH₂), 3,0 (bred, ornithin CH).

Eksempel 18

Svovlsyresaltet af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol-glycinat og af D-(threo)-1-p-methylsulfonyl-2-difluoracetamido-3-fluor-5 propanol-ornithat.

(1) Trifluoreddikesyresaltproduktet fra eksempel 16 opløses i tetrahydrofuran, og der tilsættes 0,5 mol-ækvivalenter svovlsyre. Tetrahydrofuranet afdampes i vakuum, hvorefter den opnåede remanens genopløses i te-10 trahydrofuran, og der inddampes igen. Denne proces gentages, indtil alt trifluoreddikesyren er erstattet af svovlsyre, som eftervist ved NMR-data til opnåelse af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol-glycinat-svovlsyresalt.

15 (2) Trifluoreddikesyresaltet fra eksempel 17 behandles på lignende måde som beskrevet ovenfor til opnåelse af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol-ornithat-svovlsyresalt.

Eksempel 19

20 D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propyl —lysinat-trifluoreddikesyresalt.

D-(Threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol behandles på lignende måde som beskrevet i eksempel 16, idet der dog anvendes 3,06 g 25 di-N-p-methoxybenzyloxycarbonyllysin i stedet for p-methoxybenzyloxycarbonylglycin, til opnåelse af D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol-lysinat-trifluoreddikesyresalt, udbytte 3,1 g, PMR (dmso-d₆): δ = 7,81 (ABq, J=8Hz, aromatiske hydrogenato-30 mer), 6,19 (d, J=3Hz, H-1), 6,08 (t, J=53Hz, CH₂F), 3,23 (s, SO₂CH₃), 2,90 (bred, lysin CH), 1,90 (bred, lysin (CH₂)).

Som tidligere omtalt udviser forbindelserne med den almene formel I antibakteriel virkning og er i al-35 mindelighed bredspektrede antibiotika, der er nyttige til behandling af gram-negative, gram-positive og rik-

ettsielle infektioner og desuden kan være dræbende over for bakterier, som er resistente over for de tilsvarende 3-hydroxy-analoge, f.eks. chloramphenicol. I denne sammenhæng er tilvejebringelsen af forbindelser, som mangler den primære 3-hydroxyfunktion, særlig nyttig, når den pågældende organisme inaktiverer ved hjælp af en mekanisme, der indebærer O-acetylering af den primære hydroxyfunktion.

Den antibakterielle virkning og toksiciteten af de omhandlede forbindelser kan belyses ved henvisning til data opnået med følgende forbindelser:

Forbindelse A: D-(threo)-l-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol,

Forbindelse B: D-(threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol,

Forbindelse C: D-(threo)-l-p-methylsulfonylphenyl-2-difluoracetamido-3-fluor-1-propanol.

Ved standard-fortyndingsprøver udviste forbindelserne A-C in-vitro-virkning mod gram-positive bakterier (såsom *Staphylococcus aureus*) og mod gram-negative bakterier (såsom *Escherichia coli*, *Hemophilus influenzae*, *Klebsielle*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter* og *Serratia*, herunder visse bakterier som er resistente over for de 3-hydroxy-analoge antibiotika.

In-vivo-virkningen af forbindelserne A-C bestemtes på mus under anvendelse af musebeskyttelsesprøver, ved hvilke forbindelserne administreredes oralt ca. 1 time efter infektion, og musene derefter holdtes under observation i 7 dage for overlevelse. Resultaterne udtryktes som PD_{50} -værdier og er anført i tabel A nedenfor. Til sammenligning er der også anført resultater opnået med chloramphenicol (forbindelse D) og thiamphenicol (forbindelse E).

Tabel A
In-vivo-virkning

<u>Bakteriestamme</u>	<u>PD₅₀ (mg/kg)</u>				
	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>
5 <u>Enterobacter</u>					
-Charlott	130	25	20	350	300
<u>Providencia</u>					
0828508	70	55	30	220	200
<u>Serratia</u>					
10 -Brooke 1	120	15	30	230	>200
<u>Staphylococcus</u>					
0413717	75	45	45	160	160

Af tabel A ses det, at forbindelse A, 3-desoxy-3-fluorderivatet af chloramphenicol, var betydeligt mere aktivt end chloramphenicol selv (forbindelse D). Tilsvarende var forbindelse B, 3-desoxy-3-fluorderivatet af thiamphenicol, betydelig mere aktiv end thiamphenicol selv (forbindelse E), ligesom forbindelse C, 2-difluoracetamido-analogen af forbindelse B, var det.

Toksicitetsdata for forbindelserne A til C er anført i tabel B nedenfor. Bestemmelserne af den akutte toksicitet udførtes med grupper på 5 til 7 hanlige CF-1 mus. LD₅₀-værdierne beregnedes på basis af overlevende dyr fundet 18 og 48 timer efter dosering.

Tabel B
Akut toksicitet

<u>Forbindelse</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
	(Oral)
A	1650
30 B	>3000
C	880

Ved deres anvendelse som antibakterielle midler kan forbindelserne med den almene formel I anvendes alene eller sammen med andre antibiotika.

Forbindelserne med den almene formel I finder i-
midlertid deres anvendelse ved, at de fremkalder en
antibakteriel respons hos et varmblodet dyr med en på-
virkelig bakterieinfektion. De er således indicerede som
5 værende nyttige ved oral administrering eller injektion
til terapeutisk behandling af infektionssygdomme, herun-
der sygdomme i de øvre åndedrætsveje, f.eks. pneumonia
og bakteriel septicemia, og infektioner i den urogenita-
le region og i mave-tarm-kanalen og til topisk behand-
10 ling af øjen-, øre- og hudinfektioner.

Forbindelserne med den almene formel I kan admi-
nistreres i vilkårlig passende form, såsom i form af op-
løsninger eller suspensioner til otisk og optisk anven-
delse, og de kan også administreres parenteralt ved in-
15 tramuskulær injektion.

Injektionsopløsningen eller -suspensionen admini-
streres sædvanligvis i en dosis på fra ca. 1 mg til 15
mg af forbindelsen pr. kg legemsvægt pr. dag, delt i ca.
2 til ca. 4 doser. Den nøjagtige dosis afhænger af in-
20 fektionens stadium og alvorlighed, den inficerende orga-
nismes følsomhed over for det antibakterielle middel og
de individuelle karakteristika for den dyreart, der be-
handles.

Til oral administrering kan forbindelserne med
25 den almene formel I oparbejdes i form af tabletter, kaps-
ler eller eliksirer, eller de kan endog blandes med dy-
refoder. Det er i disse doseringsformer, at forbindelser-
ne anses for mest effektive til behandling af diarré-
fremkaldende bakterieinfektioner i mave-tarm-kanalen.

30 Forbindelserne med den almene formel I kan også
anvendes topisk i form af salver, både hydrofile og hy-
drofobe, i form af lotioner, der kan være vandige, ikke-
vandige eller af emulsionstypen, eller i form af cremer.
Farmaceutiske bærere, der er nyttige til fremstilling af
35 sådanne formuleringer, indbefatter sådanne stoffer som
vand, olier, smørefedter, polyestere, polyoler og lignen-
de.

Almindeligvis indeholder de topiske præparater

fra ca. 0,1 til ca. 3 g af forbindelsen med den almene formel I pr. 100 g salve, creme eller lotion. De topiske præparater påføres sædvanligvis på læsioner ca. 2 til 5 gange om dagen.

- 5 Typiske farmaceutiske præparater, der indeholder en forbindelse med den almene formel I som aktive bestanddele, belyses ved hjælp af de efterfølgende formuleringseksempler.

Formuleringseksempler

- 10 De følgende formuleringseksempler er baseret på, at den aktive bestanddel er en af følgende forbindelser:
D-(threo)-1-p-nitrophenyl-2-dichloracetamido-3-fluor-1-propanol,
D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-dichloracetamido-3-
15 fluor-1-propanol og
D-(threo)-1-p-methylsulfonylphenyl-2-difluor-acetamido-3-fluor-1-propanol,
men der kan dog anvendes ækvivalente mængder af andre forbindelser med formel I.

- 20 Formulering 1
Oral suspension

	<u>mg/ml</u>
Aktiv bestanddel, mikroniseret	20,0
Sorbitolopløsning, USP	250,0
25 Methylparaben, USP	0,5
Propylparaben, USP	0,1
Propylenglycol, USP	50,0
Kolloidt magnesiumaluminiumsilicat (Veegum HU kvalitet specielt anvendt)	10,0
30 Natriumcarboxymethylcellulose	5,0
Overfladeaktivt middel (Pluronic kvalitet F-68 specielt anvendt)	0,2
Smagsstof (om ønsket)	
Renset vand, USP q.s. ad	1 ml

Fremstillingsmåde

Det kolloide magnesiumaluminiumsilicat og natriumcarboxymethylcellulosen dispergeres i varmt vand (80°C). Sorbitolopløsningen tilsættes under omrøring efterfulgt af den mikroniserede aktive bestanddel. Det overfladeaktive middel tilsættes efter først at være opløst i en portion varmt vand (80°C). Blandingen afkøles til 30°C. Methyl- og propylparabenet opløses i propylenglycolet. Opløsningen sættes til blandingen. Smagsstoffet sættes til blandingen. Man blander, indtil den er homogen.

Formulering 2

Salve

	<u>mg/g</u>
15 Aktiv bestanddel, mikroniseret	20,0
Mineralolie, USP	50,0
Hvid vaseline, USP q.s. ad	1,0 g

Fremstillingsmåde

Den aktive bestanddel dispergeres i en del af mineralolien og underkastes derefter formalning. Det hvide vaseline og resten af mineralolien opvarmes til 65°C og blandes, indtil det er ensartet. Blandingen afkøles til 50-55°C under omrøring. Man tilsætter mineraloliedispersionen af den aktive bestanddel under omrøring og lader derefter den opnåede salve afkøle til stuetemperatur.

Formulering 3

Crème

	<u>mg/g</u>
Aktiv bestanddel, mikroniseret	20,0
30 Hvid vaseline, USP	150,0
Mineralolie, USP	50,0
Emulgeringsmiddel (en polyethylenglycol-monocetyletter forhandlet under betegnelsen Cetomacrogol 1000 anvendtes)	22,0
35 Cetylalkohol	40,0
Stearylalkohol, USP	40,0

Formulering 3 (fortsat)

Creme

	<u>mg/g</u>
Natriumphosphat, monobasisk	4,0
5 Propylenglycol, USP	50,0
Renset vand q.s. ad	1 g

Fremstillingsmåde

Propylenglycolet og det monobasiske natriumphosphat opløses i rensset vand ved 80-90°C. Det hvide vaseli-
10 ne, Cetomacrogol 1000, cetylalkoholen og stearylalkoholen opvarmes til 70-75°C og blandes, indtil det er ensartet. Den smeltede voksblending sættes til den vandige blanding under omrøring og under afkøling til 45-50°C. Den aktive bestanddel opslemmes og formales i en i for-
15 vejen tilbageholdt portion af Cetomacrogol 1000 opløst i en portion af vandet, der også i forvejen er holdt tilbage. Den den aktive bestanddel indeholdende opslemning sættes under omrøring til blandingen af de øvrige bestanddele, og man lader derefter den opnåede creme af-
20 køle til stuetemperatur.

Formulering 4

Lotion

	<u>mg/g</u>
Aktiv bestanddel	20,0
25 Propylenglycol, USP	350,0
Alkohol, USP	350,0
Hydroxypropylcellulose	2,5
Renset vand q.s. ad	1 g

Fremstillingsmåde

30 Den aktive bestanddel opløses i det til 50-60°C opvarmede propylenglycol. Man afkøler til 30-35°C. Alkoholen og det rensede vand tilsættes under omrøring. Hydroxypropylcellulosen dispergeres under omrøring. Man afkøler til stuetemperatur.

Formulering 5
Injektionsopløsning

	<u>mg/ml</u>
Aktiv bestanddel	250,0
5 Natriumtartrat	1,0
Vinsyre	4,0
N,N-dimethylacetamid	500,0
Vand til injektion q.s. ad	1,0 ml

Fremstillingsmåde

- 10 Natriumtartratet og vinsyren opløses i en portion vand til injektion. Den aktive bestanddel opløses i N,N-dimethylacetamidet. Opløsningerne blandes og indstilles til det krævede slutrumfang med vand til injektion. Opløsningen filtreres aseptisk gennem en steril teflon-
15 milliporemembran med en porestørrelse på 0,22 mikron.

Formulering 6
Sterilt pulver

- Det sterile pulver er beregnet til rekonstitution med vand til injektion eller normal saltopløsning til
20 opnåelse af en opløsning, der er egnet til parenteral anvendelse og har en koncentration på 100 mg af den aktive bestanddel pr. ml opløsning.

Aktiv bestanddel, lyofiliseret: 1,0 g

Fremstillingsmåde

- 25 Man fremstiller en passende opslemning af det aktive stof med vand til injektion og lyofiliserer den derefter.

Formulering 7

Kapsler

(indeholdende 25, 50 eller 250 mg pr. kapsel)

Nr.	Bestanddel	mg/kap.	mg/kap.	mg/kap.
5	1. Aktiv bestanddel	25	50	250
	2. Lactose, yderst fint pulver	222	197	185
	3. Majsstivelse	50	50	60
	4. Magnesiumstearat	3,0	3,0	5,0
10	I alt	300 mg	300 mg	500 mg

Fremstillingsmåde

Bestanddelene nr. 1, 2 og 3 blandes i et passende blandeapparat. Blandingen formales til at passere gennem en nr. 40 sigte (U.S.standard). Man tilsætter bestanddel
 15 nr. 4 og blander i 3-5 minutter. Blandingen indkapsles i todelte hårde gelatinekapsler under anvendelse af en passende kapselfremstillingsmaskine.

Formulering 8

Tabletter

(indeholdende 25, 50 eller 250 mg/tablet)

Nr.	Bestanddel	mg/tab.	mg/tab.	mg/tab.
20	1. Aktiv bestanddel, mikroniseret	25	50	250
	2. Lactose, yderst fint pulver	202,0	177,0	234
	3. Mikrokrystallinsk cellulose	30,0	30,0	60,0
	4. Majsstivelse (10% pasta i vand)	10,0	10,0	20,0
30	5. Majsstivelse	30,0	30,0	30,0
	6. Magnesiumstearat	3,0	3,0	3,0
	I alt	300 mg	300 mg	600 mg

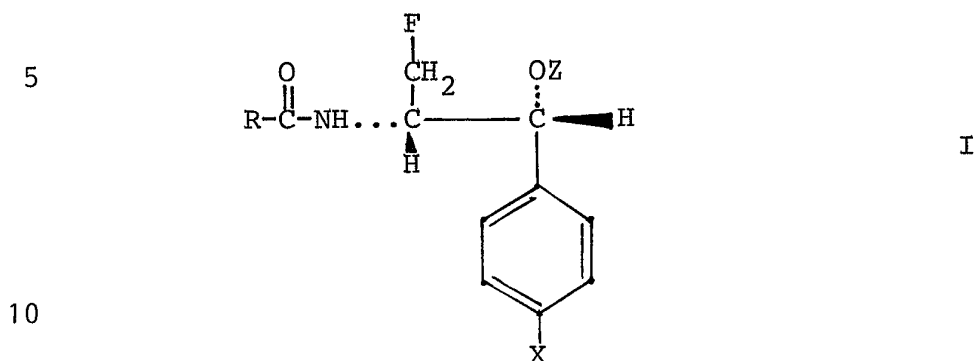
Fremstillingsmåde

Bestanddelene nr. 1, 2 og 3 blandes i et passende
 35 blandeapparat. Man tilsætter bestanddel nr. 4 og blander, indtil der er dannet en fugtig masse. Massen formales til at passere gennem en grov sigte (f.eks. en nr. 6 U.S.

standardsigte) til opnåelse af et granulat. Granulatet tørres i 8-16 timer ved 40-50°C. Det tørrede granulat formales til at passere gennem en nr. 20 sigte (U.S. standard). Bestanddel nr. 5 sættes til det formalede granulat, og der blandes i 5-10 minutter. Bestanddel nr. 6 tilsættes, hvorefter der blandes yderligere i 3-5 minutter. Blandingen presses til tabletter under anvendelse af en passende tabletpresse.

P A T E N T K R A V

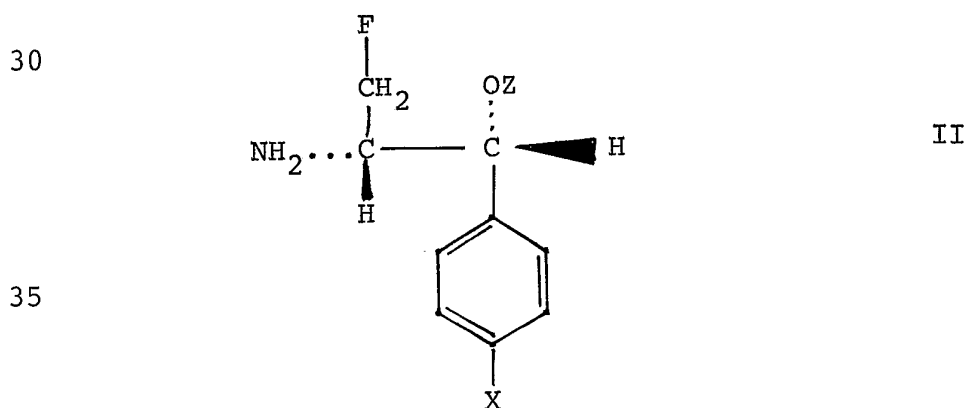
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af
D-(threo)-1-aryl-2-acylamido-3-fluor-1-propanolforbin-
delser med den almene formel I



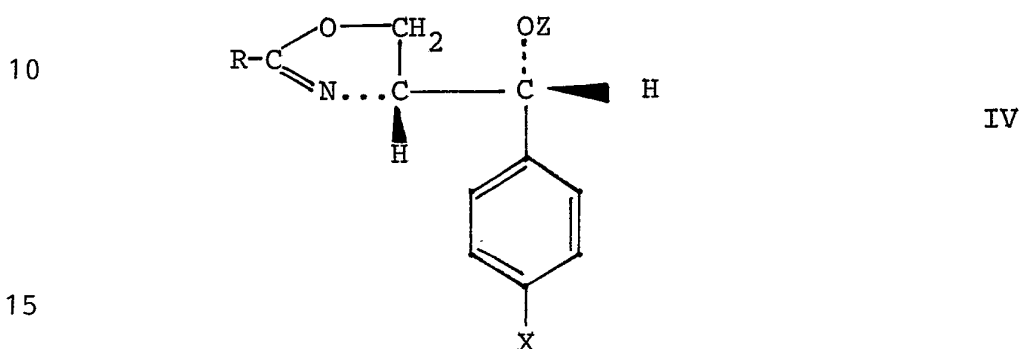
i hvilken formel:

R betegner en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer,
hvilken gruppe kan være substitueret med ét eller flere
15 halogenatomer, eller betegner methylsulfo-
nylmethyl,

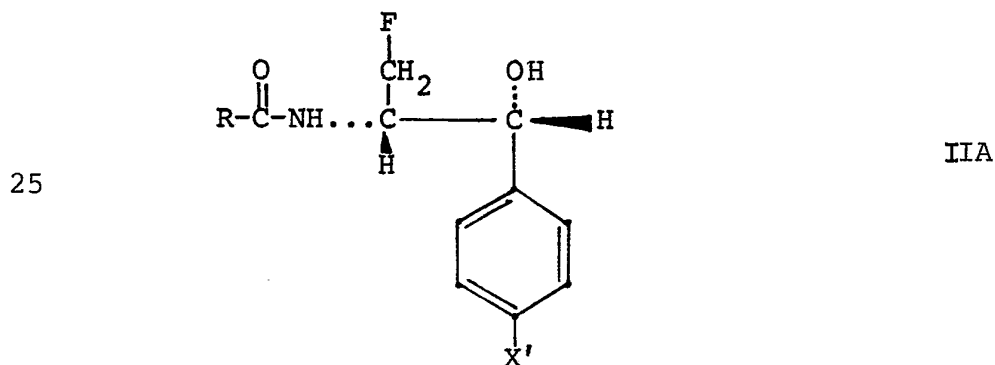
X betegner hydrogen, nitro eller en gruppe R_1A , hvori
A er svovl, sulfinyl eller sulfonyl, og R_1 er alkyl
20 med 1-3 carbonatomer, og
Z er hydrogen eller en acylgruppe fra en carboxylsyre
med op til 16 carbonatomer,
eller farmaceutisk acceptable salte af de forbindelser
med formel I, hvori Z er en acylgruppe afledt af en
25 dicarboxylsyre eller en aminosyre, k e n d e t e g n e t
ved, at man udfører en af følgende fremgangsmåder A til
C, ved hvilke man
A) N-acylerer en amin med den almene formel II



- hvor X og Z har de for formel I anførte betydninger, idet Z mest foretrukket er hydrogen, med en fri syre eller med et reaktivt derivat af en syre med formlen $R.COOH$, hvor R har den for formel I anførte betydning,
- 5 B) foretager ringåbning, under samtidig fluorering i propandelens 3-stilling, af en oxazolidin med den almene formel IV



- hvor R , X og Z har de for formel I anførte betydninger, idet Z mest foretrukket er hydrogen,
- C) oxiderer et udgangsmateriale med den almene formel
- 20 IIA



- 30 hvor R har den for formel I anførte betydning, og X' er en tilsvarende gruppe R_1S- eller R_1SO- , der kan omdannes til henholdsvis den ønskede gruppe R_1SO- eller R_1SO_2- ,
- 35 til opnåelse af den ønskede forbindelse med formlen I, hvorpå man, om ønsket, efter den blandt fremgangsmåderne A til C valgte fremgangsmåde udfører ét eller flere af følgende trin:

- (i) esterificering eller hydrolyse ved 2-hydroxyfunktionen, og
(ii) dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt, når Z er en acylgruppe afledet af en dicarboxylsyre eller en aminosyre.

5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, fremgangsmåde A, k e n d e t e g n e t ved, at i amin-udgangsmaterialet med den almene formel II er Z hydrogen, og X er nitro eller gruppe R_1A , hvor A er sulfinyl eller sulfonyl, 10 og R_1 er alkyl med 1-3 carbonatomer.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at X er nitro eller methylsulfonyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, fremgangsmåde A, eller krav 2 eller krav 3, k e n d e t e g n e t ved, 15 at i det reaktive derivat af syren med formlen $R.COOH$ betegner R $(Hal)_2.CH.$, hvor Hal uafhængigt betegner et chlor- eller fluoratom.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, fremgangsmåde A, eller et vilkårligt af kravene 2-4, k e n d e t e g n e t 20 ved, at det reaktive derivat af syren med formlen $R.COOH$ er en lavere alkylester.

6. Fremgangsmåde ifølge et vilkårligt af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at en således opnået forbindelse med den almene formel I, hvori Z er 25 hydrogen, esterificeres med en aminosyre, og den således opnåede ester isoleres som sådan eller i form af et syreadditionssalt.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at aminosyren er en α -aminosyre valgt blandt 30 ornithin, lysin og glycin.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den således opnåede ester isoleres som sulfatsaltet eller hydrochloridsaltet.