

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 159148 B

(21) Patentansøgning nr.: 5093/82

(22) Indleveringsdag: 16 nov 1982

(41) Alm. tilgængelig: 18 maj 1983

(44) Fremlagt: 10 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 nov 1981 SE 8106818

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 229/46

C 07 C 235/06

C 07 D 307/89

(71) Ansøger: *Kabivitrum AB; 112 87 Stockholm, SE

(72) Opfinder: Carl Magnus Erik *Svahn; SE, Ferenc *Merenyi; SE, Lennart Elof *Karlsson; SE, Gunnar *Hanshoff; SE

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af tranexamsyrederivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

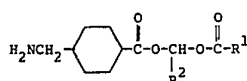


fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne har som tranexamsyre antifibrinolytisk virkning men absorberes bedre i organismen end nævnte modersyre. De har ikke bivirkninger forårsaget af lokalirritation i mave-tarmkanalen sådan som tranexamsyre har det på grund af dens dårlige absorption.

5093-82

Fremgangsmåde til fremstilling af antifibrinolytisk virksomme forbindelser

Antifibrinolytisk aktive derivater af tranexamsyre (trans-4-aminometylcyclohexanecarboxylsyre) og med formlen



I

eller terapeutisk acceptable salte deraf, i hvilken formel R¹ er C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy,

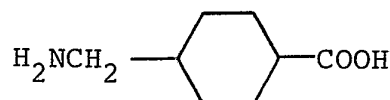
-CH₂NH₂ eller -CH₂NH₂, og R² er hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -COOR³, hvor R³ er C₁₋₄ alkyl, -CONR⁴R⁵, hvor R⁴ og R⁵ er ens eller forskellige C₁₋₃ alkylgrupper, eller hvor R¹ og R² tilsammen betegner gruppen

DK 159148 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte derivater af tranexamsyre, egnet til anvendelse i medicinen, og terapeutisk acceptable salte deraf. Forbindelserne kan oparbejdes til farmaceutiske præparater hvori de indgår som den virksomme bestanddel, og forbindelserne og sådanne farmaceutiske præparater kan anvendes i medicinen, navnlig til behandling af sygdomme som skyldes forøget fibrinolyse, og til behandling af arveligt angioneurotisk ødem. Fremgangsmåden er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Tranexamsyre eller trans-4-aminometylcyklohexankarboxylsyre med formlen

15



i

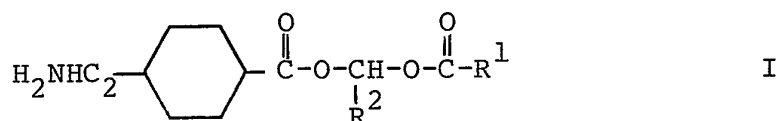
20 bruges klinisk som antifibrinolytisk lægemiddel. Trans-isomeren er biologisk aktiv, mens cis-isomeren er praktisk talt inaktiv. Den normale indgiftvej for tranexamsyre er den orale, men forbindelsen kan også indgives parenteralt, ved infusion eller ved injektion. På grund af den begrænsede absorption af tranexamsyre efter indgift ad oral vej - normalt absorberes 35-40% af den indgivne tranexamsyre - må der imidlertid foreskrives temmelig høje doser, typisk fra ca. 3 til ca. 6 g pr. døgn (24 timer). En så stor indgift fremkalder hos nogle patienter uønskede bivirkninger i mave-tarmkanalen, sandsynligvis på grund af lokal irritation fremkaldt af ikke-absorberet lægemiddel.

Der er behov for oralt virksomme antifibrinolytiske lægemidler med forbedrede absorptionsegenskaber efter oral indgift og med nedsat grad af uønskede gastrointestinale virkninger. Ved den foreliggende opfindelsen er der tilvejebragt en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte estere af tranexamsyre, der har sådanne egenskaber.

Tranexamsyre er fx beskrevet i britisk patentskrift nr. 949.512. Estere af tranexamsyre er angivet fx i Journal

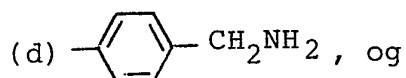
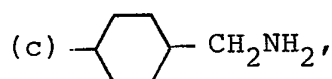
of Medicinal Chemistry 1972, bind 15, nr. 3, side 247-255,
og i Derwent abstracts 27462 F, 31374 F, 67786 R, 06434 V,
80109 X, 56916 Y og 46818 A.

Det har i forbindelse med den foreliggende opfindelse
vist sig at forbindelser med den almene formel



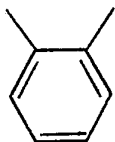
og terapeutisk acceptable salte deraf, i hvilken formel R^1
er

- (a) en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,
- (b) en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer,



R^2 betegner

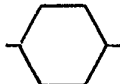
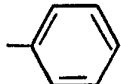
- (a) hydrogen,
 - (b) en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,
 - (c) gruppen $-\text{COOR}^3$, hvor R^3 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,
 - (d) gruppen $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, hvor R^4 og R^5 er ens eller forskellige alkylgrupper med 1-3 kulstofatomer,
- eller hvor R^1 og R^2 tilsammen betegner gruppen



er antifibrinolytisk virksomme forbindelser som efter oral
indgift absorberes i betydelig højere grad end tranexamsyre
som sådan. Forbindelserne med formel I hydrolyseres hurtigt
i organismen, hvorved tranexamsyre frigives og udøver sin bio-
logiske aktivitet.

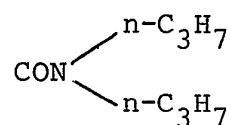
Særlige eksempler på grupperne R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er

R^1 : CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, OCH_3 , OC_2H_5 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy,

5 t-butoxy,  CH_2NH_2 ,  CH_2NH_2 .

R^2 : H , CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, COOCH_3 , COOC_2H_5 , $\text{COO-n-C}_3\text{H}_7$,

10 $\text{COO-n-C}_4\text{H}_9$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$, $\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$,



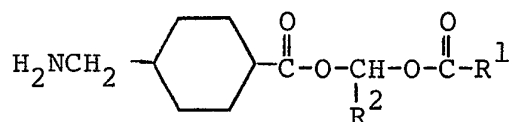
15

R^3 : CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-butyl, isobutyl, s-butyl og t-butyl.

R^4 og R^5 : CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

20 Særlige eksempler på forbindelser som omfattes af den almene formel I fremgår af nedenstående tabel, hvor der vises kombinationer af R^1 og R^2 :

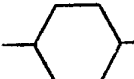
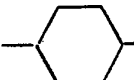
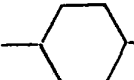
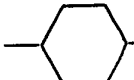
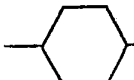
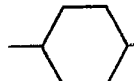
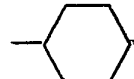
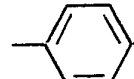
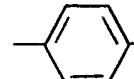
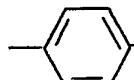
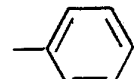
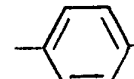
25



30

R^1	R^2
CH_3	H
C_2H_5	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
n-butyl	H
35 isobutyl	H
s-butyl	H
t-butyl	H
CH_3	CH_3

forts.

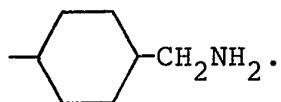
	R^1	R^2
5	C_2H_5	CH_3
	$CH_2CH_2CH_3$	CH_3
	$CH(CH_3)_2$	CH_3
	n-butyl	CH_3
	isobutyl	CH_3
	s-butyl	CH_3
	t-butyl	CH_3
10	CH_3	C_2H_5
	C_2H_5	C_2H_5
	$CH(CH_3)_2$	C_2H_5
	t-butyl	C_2H_5
15		H
		CH_3
		C_2H_5
20		$CON(CH_3)_2$
		$CON(C_2H_5)_2$
		$COOCH_3$
		$COOC_2H_5$
30		H
		CH_3
		$CON(CH_3)_2$
		$COOCH_3$
		$COOC_2H_5$
35		

forts.

	R^1	R^2
	OCH_3	H
	OC_2H_5	H
5	$OCH_2CH_2CH_3$	H
	$OCH(CH_3)_2$	H
	O-n-butyl	H
	O-isobutyl	H
	O-s-butyl	H
10	O-t-butyl	H
	OCH_3	CH_3
	OC_2H_5	CH_3
	$OCH_2CH_2CH_3$	CH_3
	$OC(CH_3)_2$	CH_3
15	O-n-C ₄ H ₉	CH_3
	O-isobutyl	CH_3
	O-s-butyl	CH_3
	O-t-butyl	CH_3
	OCH_3	C_2H_5
20	OC_2H_5	C_2H_5

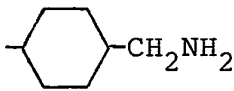
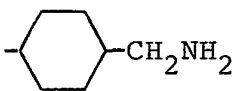
Foretrukne betydninger af grupperne R^1 og R^2 er:

- R^1 :
- 1) alkylgrupper med 1-4 kulstofatomer,
 - 2) alkoxygrupper med 1-4 kulstofatomer,
 - 3) gruppen

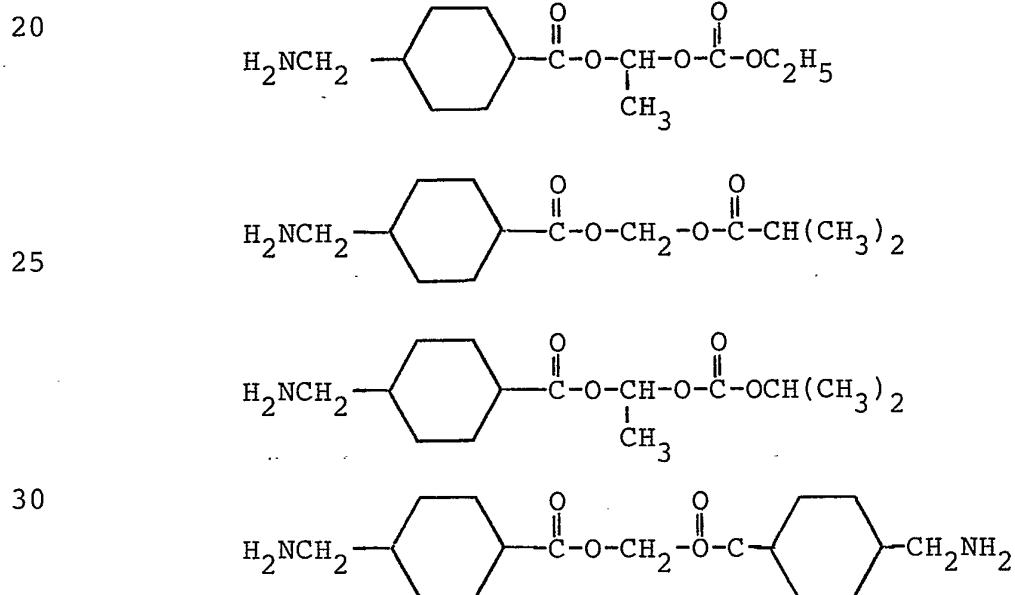


- R^2 :
- 1) H
 - 2) CH_3 .

Foretrukne kombinationer af grupperne R^1 og R^2 er:

	R^1	R^2
	alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer	H
5	alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer	CH_3
	alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer	H
10	alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer	CH_3
		H
15		CH_3

Blandt foretrukne forbindelser som kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan nævnes:



Et ganske særligt vigtigt træk ved de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er at forbindelsernes trans-form foretrækkes.

Forbindelserne med formel I vil optræde i cis- og trans-

konfiguration. Forbindelser med begge disse konfigurationer såvel som blandinger deraf indgår blandt de forbindelser der sigtes til med den foreliggende fremgangsmåde. Forbindelser med trans-konfiguration foretrækkes. cis- og trans-isomererne kan adskilles ved kendte metoder.

Anvendelsesområdet for de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er det samme som for tranexamsyre. Det betyder at forbindelserne vil blive anvendt som antifibrinolytiske midler, dvs. til bekæmpelse sygdomme hos pattedyr og mennesker, der skyldes forøget fibrinolyse. Forøget fibrinolyse kan fx forekomme under menstruationer og også som resultat af kirurgiske indgreb.

Et andet anvendelsesområde for de omhandlede forbindelser er ved behandling af mave- og tolvfingertarmsår. Ved sådanne behandlinger kan forbindelserne indgives i mængder på fra 100 til 2000 mg om dagen.

Endnu et anvendelsesområde for forbindelserne som fremstilles ved den foreliggende fremgangsmåde er til behandling af arveligt angio-neurotisk ødem.

I klinisk praksis vil de omhandlede forbindelser normalt blive indgivet oralt, ved injektion eller lokalt (topisk) i form af et farmaceutisk præparat indeholdende den aktive bestanddel i form af den oprindelige forbindelse eller eventuelt i form af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, i kombination med en farmaceutisk acceptabel bærer som kan være fast, halvfast eller flydende fortyndingsmiddel eller en oralt indgivelig kapsel. Forbindelserne kan også bruges uden bæremateriale. Som eksempler på farmaceutiske præparater kan nævnes tabletter, dråber, geler, salver, cremer, øjendråber, næsesprøjtepræparater og lignende. Sædvanligvis vil det virksomme stof andrage mellem 0,05 og 99% eller især mellem 0,1 og 99 vægt% af præparatet, fx mellem 0,5 og 20% for præparater beregnet til injektion og mellem 10 og 90% for præparater beregnet til oral indgift.

De omhandlede forbindelser kan indgives i form af salte med fyskologisk acceptable syrer. Egnede syrer der kan bruges er fx saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, fumarsyre, citronsyre, vinsyre, maleinsyre og ravsyre.

De farmaceutiske præparater kan være udformet til oral, topisk, rektal eller parenteral administration. Præparaterne er mest hensigtsmæssigt udformet som dosisenheder. Dosisenheder til rektal indgift kan være i form af suppositorier som indeholder det virksomme stof sammen med en karbovoks eller andre polyætylenglykolvokser. Hver dosisenhed indeholder fortrinsvis 50-500 mg af det virksomme stof.

Flydende præparater til oral indgift kan være i form af saft, suspensioner eller emulsioner, fx indeholdende omkring 0,1-20 vægt% virksomt stof og tillige om ønsket sådanne adjuvanter som stabiliseringsmidler, suspenderingsmidler, dispergeringsmidler, aromastoffer og/eller sødemidler.

Flydende præparater til rektal indgift kan være i form af vandige opløsninger indeholdende fra 0,1-2 vægt% virksomt stof og tillige kan der indgå stabiliseringsmidler og/eller pufferstoffer.

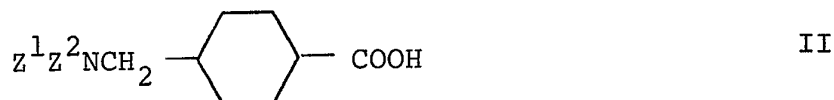
Til parenteral indgift ved injektion kan bæreren være en steril, parenteral acceptabel væske såsom pyrogenfrit vand eller en vandig opløsning af polyvinylpyrrolidon, eller en parenteral acceptabel olie som fx jordnøddeolie, og eventuelt kan der indgå stabiliseringsmidler og/eller pufferstoffer. Dosisenheder af opløsninger kan med fordel indgå i ampuller, og hver dosisenhed indeholder fortrinsvis fra 0,1-10 mg virksomt stof.

Den dosis med hvilken de virksomme stoffer indgives varierer inden for vide grænser og afhænger af forskellige faktorer som fx den enkelte patients individuelle behov. Et hensigtsmæssigt oralt dosisområde kan være fra 0,5-5 g om dagen.

Farmaceutiske præparater indeholdende den virksomme bestanddel kan hensigtsmæssigt oparbejdes på en sådan måde at de giver doser inden for disse områder, enten i form af enkelte dosisenheder eller som et antal eller multiple dosisenheder.

Ifølge opfindelsen kan de omhandlede forbindelser fremstilles ved i og for sig kendte metoder. Således kan man

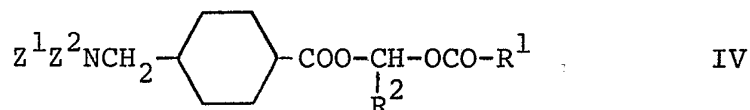
a) omsætte en forbindelse med den almene formel



hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formlen

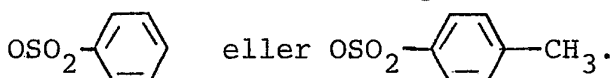


eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, hvor R^1 og R^2 har de foran angivne betydninger, hvorved den eventuelle aminsubstituent i R^1 også kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , hvorved der dannes en forbindelse med den almene formel



fra hvilken man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I.

Funktionelt ækvivalente derivater med hensyn til hydroxygruppen i forbindelse med den almene formel III er fx halogen såsom klor, brom eller jod, eller sulfonater såsom OSO_2CH_3 ,

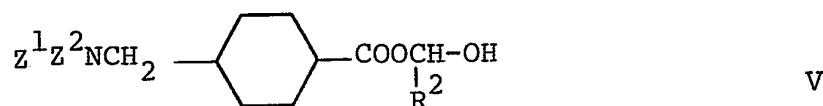


Funktionelt ækvivalente derivater med hensyn til karboxylgruppen i forbindelse med den almene formel II er fx karboxylsyresalte såsom metalsalte, ammoniumsalte eller et salt med en substitueret ammoniumgruppe, fx med natrium, kalium, $(C_2H_5)_3N$, $(C_4H_9)_4N^+$ eller pyridinsalte, eller en aktiveret karboxylgruppe som fx et syreklorid, en alkylester, et syreanhydrid eller et blandet anhydrid med myresyreester eller karboxylsyrer, sulfonsyreester eller uorganiske estere, eller derivater vundet ved

reaktion mellem en karboxylsyre og et karbodiimid eller på lignende måde fungerende forbindelser såsom N,N^1 -karbonyldiimidazol eller N-ætyl-5-fenylisoxazolium-3'-sulfonat, idet derivatet af karboxylgruppen er et karboxylsyresalt som defineret ovenfor når gruppen OH i forbindelse med III er udskiftet med halogen.

Beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 fjernes på kendt måde. Beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 er fortrinsvis grupper som kan fjernes under neutrale eller sure betingelser ved hydrogenering, navnlig katalytisk hydrogenering. Eksempler på sådanne grupper er t-butoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, dibenzyl, triphenylmetyl, alkylkarbonyl og arylkarbonyl.

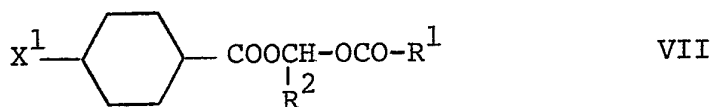
b) Man kan også omsætte en forbindelse med formlen



hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formlen HOOC-R^1 (VI), hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller et ækvivalent funktionelt derivat deraf, hvorved den eventuelle aminsubstituent i R^1 tillige kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , hvorved der dannes en forbindelse med den almene formel IV, fra hvilken man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 til frembringelse af en forbindelse med den almene formel I.

Eksempler på funktionelt ækvivalente derivater af forbindelserne V og VI er de samme slags derivater som er beskrevet i forbindelse med forbindelserne II og III i metode a).

c) Man kan reducere en forbindelse med formlen

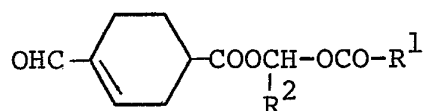


hvor R^1 og R^2 har de foran angivne betydninger og X^1 betegner $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, til dannelse af en forbindelse med formel I.

Reduktionen udføres på kendt måde, fx ved katalytisk hydrogenering.

d) Om ønsket kan man reducere en forbindelse med formlen

10



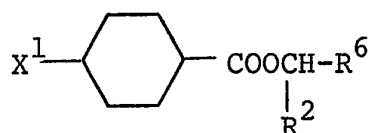
VIII

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, i nærværelse af NH_3 til dannelse af en forbindelse med den almene formel I. Reduktionen kan udføres på kendt måde, fx ved katalytisk hydrogenering. NH_3 -gruppen kan være til stede i form af NH_4OH .

15

e) Til fremstilling af forbindelser med den almene formel I hvor R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$, kan man reducere en forbindelse med formlen

20



IX

25

hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, R^6 er $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}^1$ eller $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{X}^1$ og X^1 er $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, CH_2N_3 , $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, til dannelse af en forbindelse med den almene formel I hvor R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$.

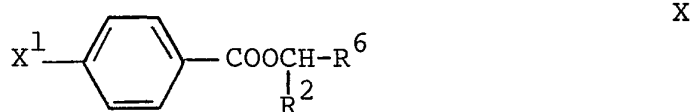
30

Reduktionen udføres på i og for sig kendt måde.

f) Til fremstilling af forbindelser med den almene formel

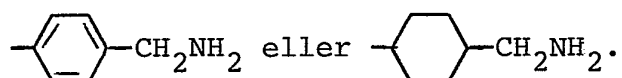
I, hvor R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{NH}_2$ kan man reducere en forbindelse med formlen

35



5

hvor R^2 , R^6 og X^1 har de ovenfor angivne betydninger, hvorved der dannes en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er

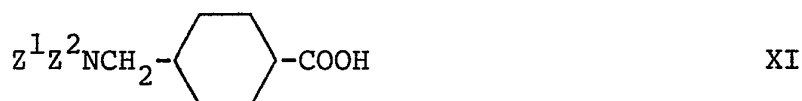


10

Reduktionen udføres på kendt måde.

g) Til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10} - \text{CH}_2\text{NH}_2$, kan man omsætte en forbindelse med formlen

15



20

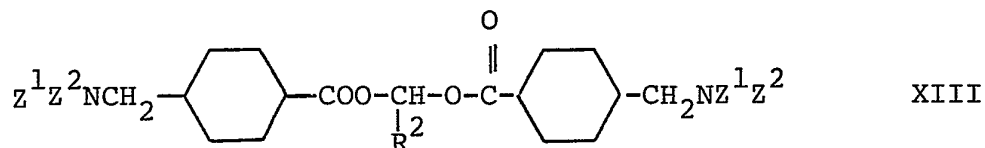
hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som defineret foran, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formlen



25

hvor R^2 har den foran angivne betydning, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, til dannelsen af en forbindelse med formlen

30



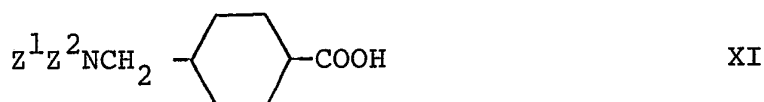
fra hvilken man derpå om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 .

35

Eksempler på grupper som er funktionelt ækvivalente med hensyn til karboxyl- og hydroxygrupper i formel XI og XII er fx de grupper der er nævnt foran under metode a).

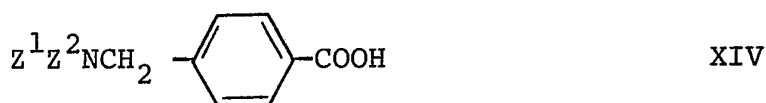
h) Til fremstilling af forbindelser med formel I, hvor R^1 er -CH₂NH₂, kan man omsætte en forbindelse med formlen

5



og en forbindelse med formlen

10



15

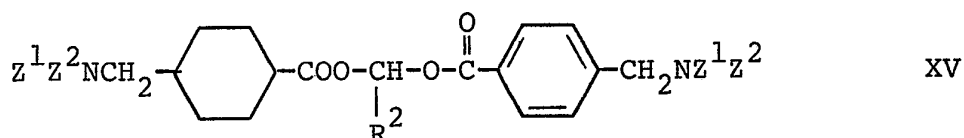
i hvilke formlen Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som defineret foran, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formlen



20

hvor R^2 har den foran angivne betydning, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, til frembringelse af en forbindelse med formlen

25



fra hvilken man derpå om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 .

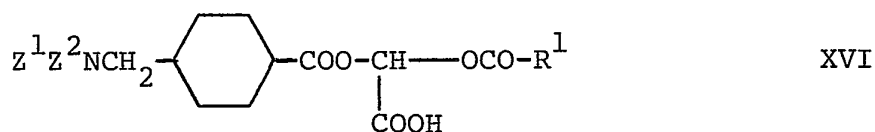
30

Eksempler på grupper som er funktionelt ækvivalente med karboxyl- og hydroxygrupper i formel XI, XIV og XII er fx de grupper der er nævnt foran under metode a).

Ved udøvelse af fremgangsmåde h) er beskyttelsesgrupperne Z i forbindelserne XI og XIV hensigtsmæssigt forskellige.

35

i) Til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er COOR³, kan man omsætte en forbindelse med formlen



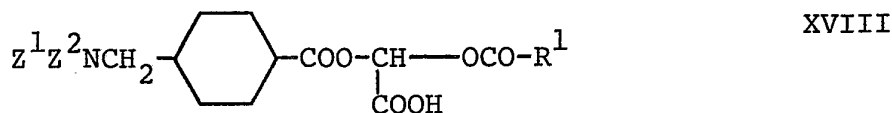
5 hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som de-
fineret i fremgangsmåde a) og R^1 har den foran angivne betyd-
ning, hvorved den eventuelle amins substituent i gruppen R^1 også
kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller et
funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med
10 formelen



15 hvor R^3 har den foran angivne betydning, eller et funktionelt
ækvivalent derivat deraf, hvorpå man om nødvendigt fjerner be-
skyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 til dannelsen af en forbindelse med
den almene formel I, hvor R^2 er COOR^3 .

20 Eksempler på grupper som er funktionelt ækvivalente med
karboxyl- og hydroxygrupperne i forbindelserne med formlerne
XVI og XVII kan fx nævnes de grupper der er nævnt foran under
metode a).

j) Til fremstilling af en forbindelse med den almene formel
I, hvor R^2 er CONR^4R^5 , kan man omsætte en forbindelse med den
25 almene formel



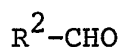
30 hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller et funktionelt
ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med den almene
formel



hvor R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, hvorpå man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er CONR^4R^5 .

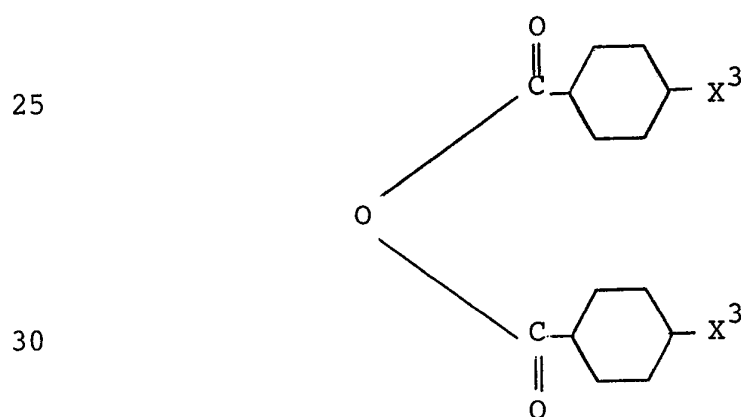
5 Funktionelt ækvivalente derivater af karboxylgruppen i forbindelsen med den almene formel XVIII er fx en aktiveret karboxylgruppe såsom et syrehalogenid, en alkylester, et syreanhydrid, et blandet anhydrid med en myresyreester eller karboxylsyreestere, sulfonsyre eller uorganiske syrer eller derivater vundet ved omsætning mellem en karboxylsyre og et karbo-
10 diimid eller på lignende måde fungerende forbindelser såsom N,N'-karbonyldiimidazol eller N-ætyl-5-fenyl-izoxazolium-3'-sulfonat.

15 k) Til fremstilling af forbindelser hvor R^1 er -CH₂NH₂ omsætter man hensigtsmæssigt en forbindelse med den almene formel



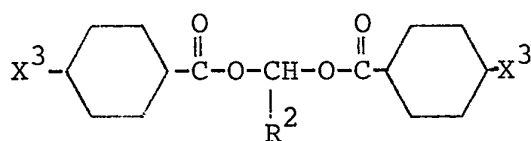
XX

20 hvor R^2 har den foran angivne betydning, med en forbindelse med formelen



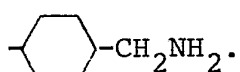
XXI

30 hvor X^3 er
 (i) CH₂NZ¹Z², hvor Z^1 og Z^2 er beskyttelsesgrupper som de-
 35 fineret i forbindelse med fremgangsmåde a), eller
 (ii) CN, CH₂NO₂, CH₂N₃, CONH₂ eller CH=N-OH,
 til dannelse af en forbindelse med formelen

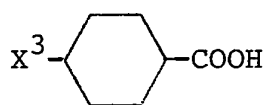


XII

5 hvorefter hver af grupperne X^3 omdannes til CH_2NH_2 ved fjernelse af beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 eller ved reduktion af grupperne CN , CH_2NO_2 , CH_2N_3 , CONH_2 eller CH=N-OH til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er

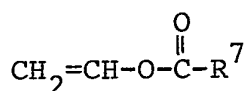


10 1) Til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer og R^2 er CH_3 , kan man omsætte en forbindelse med den almene formel



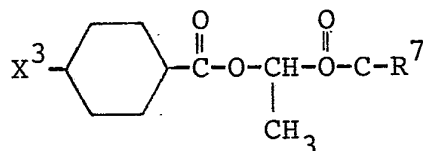
XXIII

15 hvor X^3 er som defineret ved fremgangsmåde k), med en forbindelse med den almene formel



XXIV

20 hvor R^7 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, til dannelse af en forbindelse med formlen



XXV

30 hvor X^3 og R^7 har de foran angivne betydninger, hvorefter X^3 omdannes til CH_2NH_2 som beskrevet i forbindelse med fremgangsmåde k) til dannelse af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer og hvor R^2 er CH_3 .

35 m) Til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R^1 er $\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ og R^2 er CH_3 , kan man omsætte en

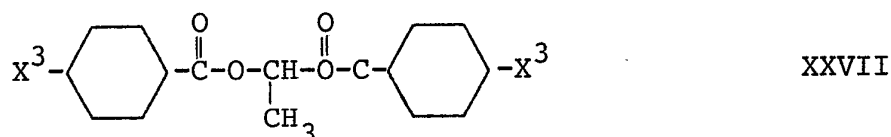
forbindelse med formlen



hvor X^3 har den ved fremgangsmåde k) angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel



til dannelsen af en forbindelse med formlen



hvor X^3 har den ovenfor angivne betydning, hvorpå X^3 omdannes til CH_2NH_2 som beskrevet under fremgangsmåde k) til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I.

Om ønsket kan en forbindelse med den almene formel I, vundet ved en hvilken som helst af processerne a)-m), omdannes på i og for sig kendt måde til et terapeutisk acceptabelt salt deraf. Forbindelsen med formel I eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf kan også om nødvendigt opdeles på i og for sig kendt måde i cis- og trans-isomeren deraf.

Som nævnt foran vil hoveddelen af den biologiske aktivitet befinde sig hos trans-isomeren.

De forbindelser der bruges som udgangsmaterialer ved fremgangsmåderne a)-m) kan fremstilles ved i og for sig kendte fremgangsmåder.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle eksempler.

Eksempel 1

Pivaloyloxymetyl-trans-4-aminometylcyclohexancarboxylat-hydroklorid (fremgangsmåde a))

33,2 g (0,22 mol) klormetylpivalat sættes til en suspension af 22,4 g (0,22 mol) natriumbromid i dimetylformamid. Ef-

ter 2 timer tilsattes der en opløsning af trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylsyre i triætylamin (24 g; 0,24 mol) og der tilsattes dimetylformamid. Blandingen omrørtes natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleredes og der tilsattes 1 liter vand samt diklormetan. Det organiske lag fraskiltes, vaskedes, tørredes og indampedes og gav 55 g produkt. Dette produkt opløstes i ætylacetat og afkøledes. Der tilsattes en opløsning af saltsyre i ætylacetat. Efter 1 time tilsattes der æter. Bundfaldet filtreredes, vaskedes og tørredes og gav et udbytte på 30,2 g med smp. 165°C efter krystallisation fra acetone.

Beregnet for $C_{14}H_{26}ClNO_4$: C 54,5 H 8,51 N 4,55 O 20,8 Cl 11,5
Fundet: C 54,7 H 8,38 N 4,51 O 21,1 Cl 11,7%.

15 Eksempel 2

Ftalidyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat-hydroklorid (fremgangsmåde a))

En opløsning af 70,5 g (0,33 mol) 3-bromftalid i 65 ml dimetylformamid sættes dråbevis til en kold opløsning af 77,1 g (0,3 mol) trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylsyre i 36,4 g (0,36 mol) triætylamin og 195 ml dimetylformamid. Efter 18 timer afdampedes opløsningsmidlet og der tilsattes 1,5 l vand og 1,5 l ætylacetat. Ætylacetatekstrakten vaskedes, tørredes og indampedes og gav 122 g produkt. Dette produkt opløstes i 400 ætylacetat og tilsattes ætylacetat/saltsyre ved isbadstemperatur. Efter 2 timer ved stuetemperatur frafiltreredes bundfaldet og det vaskedes og tørredes hvorved der fremkom 63,8 g. Denne substans opløstes i metanol, filtreredes gennem trækul og udfældedes ved diætylæter. Udbytte 54,4 g (56%), smp. 212°C.

Beregnet for $C_{26}H_{20}ClNO_4$: C 59,0 H 6,19 N 4,30 O 19,64 Cl 10,88
Fundet: C 59,1 H 6,18 N 4,13 O 19,65 Cl 11,15%

35 Eksempel 3

1-(Ætyloxykarbonyloxy)-ætyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat-hydroklorid (fremgangsmåde a))

En opløsning af 25,7 g (0,1 mol) trans-4-(t-butoxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylsyre og 34 g (0,1 mol) tetra-

butylammoniumhydrogensulfat i 100 ml 2N natriumhydroxyd ekstraheredes med ætanolfri kloroform. Kloroformopløsningen tørredes og inddampedes og gav 50 g produkt. Dette opløstes i 200 ml triklorætylen og der tilsattes 16,8 g (0,11 mol) ætyl-(1-klorætylkarbonat). Efter tilbagesvaling i 3 timer vaskedes opløsningen med fortyndet svovlsyre, natriumbikarbonatopløsning og vand. Efter afdampning af kloroformen opløstes remanensen i ætylacetat der var afkølet til 0°C. Til denne opløsning sættes der en kold opløsning af saltsyre i ætylacetat. Efter 3 timer ved isbadstemperatur afdampedes opløsningsmidlet og gav 23 g produkt. Dette opløstes i isopropylalkohol og udfældedes med diisopropylæter. Udbytte 15 g (49%), smp. 139°C.

Beregnet for $C_{13}H_{24}ClNO_5$: C 50,4 H 7,81 N 4,51 O 25,8 Cl 11,5
 Fundet: C 50,4 H 7,82 N 4,80 O 25,4 Cl 11,7%.

Eksempel 4

1-(Isopropoxykarbonyloxy)-ætyl-trans-4-aminometylcyklohexan-karboxylat-hydroklorid (fremgangsmåde a)

22 g (0,3 mol) isopropyl-(1-klorætyl)-karbonat sættes til 13,5 g (0,13 mol) natriumbromid i 120 ml dimetylformamid. Denne blanding omrørtes i 3 timer og sættes derpå til 30,8 g (0,12 mol) trans-4-(t-butoxykarbonylaminometyl)-cyklohexan-karboxylsyre opløst i 450 ml dimetylformamid og 24 g (0,24 mol) triætylamin. Denne blanding omrørtes ved 120°C i 60 timer. Opløsningsmidlet afdestilleredes og remanensen fordeltes mellem æter og vand. Æterlaget vaskedes, tørredes og inddampedes og gav 9 g af en olie. Denne olie opløstes i ætylacetat og behandles med saltsyre i ætylacetat. Efter afdampning af opløsningsmidlet og omkrystallisation fra acetone vandtes der 3,3 g produkt, smp. 158°C.

Beregnet for $C_{14}H_{26}ClNO_5$: C 51,9 H 8,09 N 4,33 O 24,7 Cl 11,0
 Fundet: C 51,8 H 8,09 N 4,13 O 24,2 Cl 11,1%.

Det som udgangsmateriale anvendte isopropyl-(1-klorætyl)-karbonat fremstilledes på følgende måde.

28,5 g (0,2 mol) 1-klorætylchlorformiat blandedes med 13,2 g (0,22 mol) isopropylalkohol og opvarmedes til 90°C.

Efter afkøling til stuetemperatur vaskedes produktet med vand og natriumbikarbonatopløsning og tørredes. Der vandtes 30 g. NMR-spektrum (CDCl_3) δ 1,40 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$; δ 1,85 CH_3C ; δ 5,10 $\text{C}-\text{CH}-\text{C}$; δ 6,45 $\text{OCH}(\text{C})\text{Cl}$.

5

Eksempel 5

1-(Acetyloxy)-ætyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat
(fremgangsmåde a))

10 24,5 g (0,2 mol) 1-(acetyloxy)-ætylchlorid blandedes med 21 g (0,2 mol) natriumbromid i 400 ml dimetylformamid. Til denne blanding sattes der efter 2 timers omrøring 64,3 g (0,25 mol) trans-4-(t-butoxykarbonylaminometyl)-cyklohexan-
 15 karboxylsyre og 50 g (0,5 mol) triætylamin. Denne blanding omrørtes i 24 timer ved 35°C . Der tilsattes vand og diætyl-
 æter. Den organiske vaskedes, tørredes og inddampedes og gav 8,5 g produkt. Dette produkt opløstes i ætylacetat, afkølede
 og blandedes med ætylacetat indeholdende saltsyre. Der tilsat-
 20 tes diætylæter efter 3 timers forløb og bundfaldet frafiltre-
 redes, vaskedes og tørredes. Der vandtes 5 g produkt som
 efter omkrystallisation fra en blanding af isopropylalkohol
 og isopropylæter gav 4,5 g med smp. 126°C .
 Beregnet for: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$: C 51,5 H 7,93 N 5,01 O 22,9 Cl 12,7
 Fundet: C 51,4 H 7,93 N 4,41 O 23,2 Cl 12,8%.

25

Eksempel 6

Isobutyryloxymetyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat
(fremgangsmåde a))

30 3,8 g (0,037 mol) natriumbromid og 5,1 g (0,037 mol) isobutyryloxymetylchlorid blandedes med 40 ml dimetylformamid og omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Der tilsattes 15,4 g (0,06 mol) trans-4-(t-butoxykarbonylaminometyl)-cyklohexan-
 karboxylsyre opløst i 100 ml dimetylformamid og 12 g (0,12 mol)
 35 triætylamin, og omrøringen fortsattes i 100 timer ved stuetem-
 peratur. Opløsningsmidlet afdampedes og der tilsattes vand og
 diætylæter. Æterlaget vaskedes, tørredes og inddampedes og
 gav 6,1 g. Dette produkt opløstes i ætylacetat og der tilsattes

ætylacetat/saltsyre. Efter 3 timer ved stuetemperatur tilsættes der æter og bundfaldet opsamledes. Udbytte 3,5 g, smp. 100°C.

Produktet opløstes i kloroform. Noget uopløst materiale frafiltreredes og opløsningen inddampedes. Smp. 104°C.

5 Beregnet for $C_{13}H_{24}ClNO_4$: C 53,2 H 8,23 N 4,77 O 21,8 Cl 12,1
Fundet: C 53,5 H 7,78 N 4,65 O 21,2 Cl 12,1%.

Det som udgangsmateriale anvendte isobutyryloxymetylklorid fremstilledes på følgende måde.

10 53 g (0,5 mol) isobutyrylchlorid blandedes med 15 g (0,5 mol) paraformaldehyd og opvarmedes til 90°C. Reaktionen sættes i gang ved tilsætning af en katalytisk mængde zinkklorid. Efter 3 timer ekstraheredes blandingen med pentan. Pentanopløsningen vaskedes, tørredes og inddampedes til at frembringe
15 44 g. Dette produkt destilleredes ved 44-48°C/0,5 kPa.

Eksempel 7

20 1-(Isobutyryloxy)-ætyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat
(fremgangsmåde a)

13,5 g (0,132 mol) natriumbromid og 19,9 g (0,132 mol) 1-(isobutyryloxy)-ætylchlorid sættes til 120 ml dimetylformamid. Efter 3 timer ved stuetemperatur tilsættes der en opløsning af 30,8 g (0,12 mol) trans-4-(t-butoxykarbonylaminometyl)-cyklohexan-
25 karboxylsyre og 24 g (0,24 mol) triætylamin i 200 ml dimetylformamid. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 60 timer og derefter afdampedes opløsningsmidlet. Der tilsættes vand og diætylæter og æterlaget fraskiltes, vaskedes, tørredes og inddampedes og gav 13 g af en olie. Olien opløstes i ætylacetat og
30 der tilsættes ætylacetat/saltsyre. Der tilsættes diætylæter efter 3 timers forløb og bundfaldet opsamledes. Udbytte 2,5 g, smp. 100°C.

Beregnet for $C_{14}H_{26}ClNO_4$: C 54,6 H 8,51 N 4,55 O 20,8 Cl 11,5
Fundet: C 54,4 H 8,53 N 4,31 O 20,1 Cl 11,7%.

35

Eksempel 8

1-(Pivaloyloxy)-ætyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat-
hydroklorid (fremgangsmåde c))

En opløsning af 4,4 g (1,5 mmol) (1-pivaloyloxy)-ætyl-

trans-4-cyanocyklohexankarboxylat i ætylalkohol og kloroform hydrogeneredes ved hjælp af 0,5 g platinoxid som katalysator. Efter 20 timer ved stuetemperatur frafiltreredes katalysatoren og opløsningsmidlet afdampedes. Produktet omkrystalliseredes fra en blanding af isopropylalkohol og diisopropylæter. Udbytte 1,7 g, smp. 85°C.

Beregnet for $C_{15}H_{28}ClNO_4$: C 56,0 H 8,77 N 4,35 O 19,9 Cl 11,0
Fundet: C 56,0 H 8,94 N 4,45 O 19,7 Cl 11,3%.

På samme måde som beskrevet i eksempel 8 fremstilledes følgende forbindelser:

Eksempel 9

1-(Ætyloxykarbonyloxy)-ætyl-trans-4-aminomethylcyklohexankarboxylat-hydroklorid

Denne forbindelse, hvis smp. var 139°C, vandtes ud fra 1-(ætyloxykarbonyloxy)-ætyl-trans-4-cyanocyklohexankarboxylat.

Eksempel 10

Isobutyryloxymethyl-trans-4-aminomethylcyklohexankarboxylat

Denne forbindelse, hvis smp. var 104°C, vandtes ud fra isobutyryloxymethyl-trans-4-cyanocyklohexankarboxylat med smp. 33-35°C.

Eksempel 11

Metandiol-bis-(trans-4-aminomethylcyklohexankarboxylat)-dihydroklorid (fremgangsmåde e)

Til en opløsning af 8,5 g metandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat) i 200 ml iseddikesyre sættes der 1 g katalysator (5% palladium på kul), og denne blanding hydrogeneredes i et Parr-apparat i 5 timer ved 0,4 MPa. Katalysatoren frafiltreredes og opløsningsmidlet afdampedes. Resanen op- løstes i en blanding af ætylacetat og isopropylalkohol og der tilsattes saltsyre opløst i ætylacetat. Det krystallinske bund- fald krystalliseredes fra isopropylalkohol. Udbytte 3,2 g, smp. 270°C.

Beregnet for $C_{17}H_{32}N_2O_4Cl$: C 51,2 H 8,08 N 7,02 O 16,0 Cl 17,8
 Fundet: C 49,4 H 8,09 N 7,11 O 15,8 Cl 17,9%.

Det som udgangsmateriale anvendte metandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat) fremstilledes på følgende måde:

5 En opløsning af 7,7 g (0,05 mol) trans-4-cyanocyklohexan-
 karboxylat og tetrabutylammoniumhydrogensulfat i 2N natrium-
 hydroxyd ekstraheredes tre gange med metylendiklorid. De forenede
 organiske opløsninger tørredes og tilbagesvaledes i 120 timer.
 Opløsningen vaskedes med fortyndet svovlsyre, vand og fortyndet
 10 natriumhydrogenkarbonatopløsning, tørredes og indampedes.
 Udbytte 6,8 g, smp. $94^{\circ}C$ efter krystallisation fra isopropyl-
 alkohol.

Beregnet for $C_{17}H_{22}N_2O_4$: C 64,1 H 6,97 N 8,80 O 20,1
 Fundet: C 64,2 H 6,97 N 8,66 O 20,5%.

15 Eksempel 12

1,1-Ætandiol-bis-(4-aminometylcyklohexankarboxylat)-dihydro-
 klorid (fremgangsmåde f))

20 En opløsning af 4,4 g (0,0134 mol) 1,1-ætandiol-trans-
 4-cyanocyklohexankarboxylat-4-cyanobenzoat i absolut ætanol og
 kloroform hydrogeneredes i 20 timer ved $22^{\circ}C$ i et Parr-apparat
 ved 3,4 MPa med platinoxid som katalysator. Katalysatoren fra-
 filtreredes og opløsningsmidlet afdampedes og gav 5,0 g produkt.
 25 Efter omkrystallisation fra 2-propanol indeholdende metanol
 vandtes der 2,5 g af den i overskriften angivne forbindelse
 med smp. $260^{\circ}C$.

Beregnet for $C_{18}H_{34}N_2O_4Cl_2$: C 52,3 H 8,29 N 6,78 O 15,5 Cl 17,2
 Fundet: C 52,1 H 8,22 N 6,55 O 15,5 Cl 16,9%.

30 Det i eksempel 12 anvendte udgangsmateriale fremstille-
 des på følgende måde:

i) 1-(trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-ætylchlorid

7,7 g (0,05 mol) trans-4-cyanocyklohexankarboxylsyre
 og 8,0 g (0,066 mol) tionylchlorid blandedes og tilbagesvaledes
 35 i 30 minutter. Overskydende tionylchlorid afdampedes i vakuum.
 Der tilsattes 2,5 g (0,062 mol) paraldehyd og en katalytisk
 mængde zinkchlorid og blandingen opvarmedes til $90^{\circ}C$ i 1,5 timer

under omrøring. Den afkølede blanding ekstraheredes med æter, vaskedes med natriumbikarbonatopløsning, tørredes og inddampedes; produktet destilleredes ved 112°C/1 Pa. Udbytte 6,5 g af en olie.

5 ii) 1,1-Ætandiol-trans-4-cyanocyklohexylkarboxylat-4-cyanobenzoat

En opløsning af 11 g (0,075 mol) 4-cyanobenzoesyre og 25,5 g (0,075 mol) tetrabutylammoniumhydrogensulfat opløst i 80 ml 2 M natriumhydroxyd ekstraheredes med ætanolfri kloroform. Opløsningsmidlet tørredes og afdampedes. Remanensen opløses i 600 ml triklorætylen og der tilsættes 10,8 g (0,05 mol) 1-(trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-ætylchlorid hvorpå opløsningen tilbagesvales i 8 timer. Opløsningen vaskedes og tørredes og opløsningsmidlet afdampedes til frembringelse af 15,8 g af en forbindelse med smp. 105°C efter krystallisation fra ætanol.

Beregnet for $C_{18}H_{18}N_2O_4$: C 66,2 H 5,36 N 8,59 O 19,6

Fundet: C 66,2 H 5,54 N 8,46 O 20,0%.

20 Eksempel 13

1,1-Ætandiol-bis-(trans-4-aminometylcyclohexankarboxylat)-dihydroklorid (fremgangsmåde f)

6 g 1,1-ætandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat) opløstes i en blanding af vandfri ætanol og kloroform. Der tilsættes 1 g platinoxid og blandingen hydrogeneredes ved 3,1 MPa ved 22°C i 15 timer. Katalysatoren frafiltreredes og opløsningsmidlet afdampedes. Produktet krystalliseredes fra en blanding af 2-propanol og metanol. Udbytte 5,5 g, smp. 260°C.

Beregnet for $C_{18}H_{34}N_2O_4Cl_2$: C 52,3 H 8,29 N 6,78 O 15,5 Cl 17,2

Fundet: C 51,6 H 8,33 N 6,97 O 15,6 Cl 17,4%.

Det i eksempel 13 anvendte udgangsmateriale fremstilledes på følgende måde.

35 1,1-Ætandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat)

11,5 g (0,075 mol) trans-4-cyanocyklohexankarboxylsyre og 25,5 g (0,075 mol) tetrabutylammoniumhydrogensulfat opløstes i 2M natriumhydroxyd og ekstraheredes med ætanolfri kloroform. Kloroformopløsningen tørredes og opløsningsmidlet afdampedes.

Remanensen opløstes i 600 ml triklorætylen og tilsattes 10,8 g (0,05 mol) 1-(trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-ætylchlorid. Opløsningen tilbagesvales i 8 timer. Derefter vaskedes den og tørredes og inddampedes. Udbytte 17,1 g med smp. 75-76°C.

5

Eksempel 14

1,1-Propandiol-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat)-dihydroklorid (fremgangsmåde f))

10 Den i overskriften angivne forbindelse med smp. 270°C vandtes ud fra 1,1-propandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat) i analogi med eksempel 13. Smp. 270°C. NRM-spektret var i overensstemmelse med den forventede og her angivne struktur.

15 Beregnet for $C_{19}H_{36}Cl_2N_2O_4$: C 53,4 H 8,49 N 6,56 O 15,3 Cl 16,6
Fundet: C 52,5 H 8,51 N 6,46 O 14,8 Cl 16,0%.

Det i eksempel 14 anvendte udgangsmateriale, 1,1-propan-
diol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat) var en olie som
vandtes ud fra 1-(trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-propylchlorid
20 som for 1,1-ætandiol-bis-(trans-4-cyanocyklohexankarboxylat).

1-(Trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-propylchlorid var en
olie som vandtes på samme måde som 1-(trans-4-cyanocyklohexanoyloxy)-ætylchlorid i eksempel 12 i).

25 Eksempel 15

Metandiol-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat)-dihydroklorid (fremgangsmåde g))

30 53,6 g (0,2 mol) diiodmetan, 51,4 g (0,2 mol) trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylsyre og 44 g (0,44 mol) triætylamin opløstes i 400 ml dimetylformamid og omrørtes ved 45°C i 144 timer. Der tilsattes yderligere 44 g (0,44 mol) triætylamin og omrøringen fortsattes ved 70°C i endnu 96 timer. Opløsningsmidlet afdampedes på vakuum. Udbytte
35 te 163 g produkt. 5,4 g af dette råmateriale opløstes i 100 ml ætylacetat og der tilsattes saltsyre i ætylacetat (150 ml). Efter tilsætning af 2,5 l æter vandtes der 3,7 g af et bundfald. Dette opløstes i metanol og fældedes med acetone. Udbytte 2,7 g, smp. 270°C.

Beregnet for $C_{17}H_{32}N_2Cl_2O_4$: C 51,1 H 8,08 N 7,02 O 16,0 Cl 17,8

Fundet: C 51,1 H 7,99 N 6,89 O 15,9 Cl 17,1%.

Eksempel 16.

5

2,2-Dihydroxy-N,N-dimetylacetamid-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat) (fremgangsmåde g))

i) 2,2-Dihydroxy-N,N-dimetylacetamid-bis-[trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylat]

10

10,2 g (0,1 mol) natriumbromid og 7,8 g (0,05 mol) 1,1-diklor-N,N-dimetylacetamid sættes til 100 ml tørt dimetylformamid og blandingen omrørtes i 4 timer. Der tilsattes 20,7 g (0,2 mol) triætylamin og 25,7 g (0,1 mol) trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylsyre opløst i dimetylformamid. Blandingen omrørtes i 84 timer ved 50°C. Opløsningsmidlet afdampedes og remanensen blev optaget i diætylæter og vasket, tørret og inddampet. Den olieagtige remanens omrørtes med pentan. Udbytte 7 g, smp. 110°C.

Beregnet for $C_{30}H_{51}N_3O_9$: C 60,3 H 8,60 N 7,03 O 24,0

20

Fundet: C 59,8 H 8,49 N 7,06 O 23,8%.

ii) 2,2-Dihydroxy-N,N-dimetylacetamido-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat)

3 g 2,2-dihydroxy-N,N-dimetylacetamido-bis-[trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylat] opløstes i 50 ml ætylacetat og der tilsattes ætylacetat indeholdende saltsyre (50 ml). Efter 2 timer afdampedes opløsningsmidlet og remanensen opløstes i metanol hvorpå der tilsattes æter. Det dannede bundfald, 0,9 g, havde smp. 220°C.

30

Beregnet for $C_{20}H_{37}Cl_2N_3O_5$: C 51,1 H 7,93 N 8,93 O 17,0 Cl 15,1

Fundet: C 50,0 H 7,93 N 8,61 O 17,0 Cl 15,1%.

Eksempel 17

35

2,2-Dihydroxy-N,N-diætylacetamid-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat) (fremgangsmåde g))

Den i overskriften angivne forbindelse vandtes ud fra 1,1-dibrom-N,N-diætylacetamid og trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexan-karboxylsyre i analogi med eksempel 16.

Smp. 220°C.

Beregnet for $C_{22}H_{41}Cl_2N_3O_5$: C 53,0 H 8,29 N 8,43 O 16,1 Cl 14,2

Fundet: C 52,9 H 8,36 N 8,19 O 16,3 Cl 14,2%.

5 Eksempel 18

Ætyl-bis-(trans-4-aminometylcyklohexankarbonyloxyacetat (fremgangsmåde g))

10 Den i overskriften angivne forbindelse, der har smp. 150°C, vandtes ud fra ætyl-bis-[trans-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarbonyloxy]-acetat med smp. 126°C på samme måde som beskrevet i eksempel 16.

Beregnet for $C_{20}H_{36}N_2O_6Cl_2$: C 51,0 H 7,10 N 5,94 O 20,4 Cl 15,0

Fundet: C 50,0 H 7,65 N 6,09 O 19,9 Cl 15,1%

15

Eksempel 19

Bis-(pivaloyloxymetyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat)-fumarat

20 Til en opløsning af 1 g (4 mmol) pivaloyloxymetyl-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat i 200 ml ætylacetat sættes der en opløsning af 0,35 g (3 mmol) fumarsyre i 10 ml metanol. Opløsningsmidlerne afdampedes og remanensen behandledes med diisopropylæter. Der vandtes et krystallinsk produkt med smp. 25 158°C.

Beregnet for $C_{32}H_{54}N_2O_{12}$: C 58,3 H 8,26 N 4,25 O 29,1

Fundet: C 57,9 H 8,18 N 4,33 O 28,9%.

Eksempel 20

30 Metandiol-bis-(4-aminometylcyklohexankarboxylat)-dihydroklorid (fremgangsmåde f))

2 g (0,014 mol) metandiol-4-bis-cyanobenzoat opløstes i en blanding af absolut ætanol og kloroform og hydrogeneredes i 5 timer ved 40°C og 3,5 MPa i nærværelse af 0,3 g platin-oxyd. Katalysatoren frafiltreredes og opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen blev optaget i isopropanol og filtreredes. 35 Der tilsattes diisopropylæter og bundfaldet opsamledes. Udbyt-

te 1,3 g, smp. 250°C.

Beregnet for $C_{17}H_{32}N_2O_4Cl$: C 51,2 H 8,08 N 7,02 Cl 17,8

Fundet: C 50,3 H 7,92 N 7,01 Cl 17,8%.

- 5 Det i eksempel 20 anvendte udgangsmateriale fremstilles på følgende måde:

Metandiol-bis-4-cyanobenzoat

- 29,4 g (0,2 mol) 4-cyanobenzoesyre opløstes i 400 ml 1M natriumhydroxyd og ekstraheredes med diklormetan. Diklor-
10 metanopløsningen tilbagesvales i 96 timer. Opløsningen vaskedes med fortyndet svovlsyre, vand og natriumbikarbonatopløsning og tørredes. Ved afdampning af opløsningsmidlet vandtes der 20,1 g produkt med smp. 208°C.

Beregnet for $C_{17}H_{10}N_2O_4$: C 66,7 H 3,29 N 9,15 O 20,9

- 15 Fundet: C 66,5 H 3,31 N 8,95 O 21,2%.

Eksempel 21

- 20 Metandiol-trans-4-aminometylcyklohexankarboxylat-4-aminometylbenzoat-dihydroklorid (fremgangsmåde h))

- 42,5 g (0,08 mol) tetrabutylammonium-trans-4-(benzyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylat og 39,4 g (0,08 mol) tetrabutylammonium-4-(t-butyloxykarbonylaminometyl)-benzoat tilbagesvales i 800 ml diklormetan i 120 timer. Efter vask,
25 tørring og afdampning af opløsningsmidlet vandtes der 31 g af en olie. Denne olie opløstes i iseddikesyre og der tilsattes saltsyre opløst i eddikesyre. Efter 3 timer opsamledes der 11,7 g af et bundfald med smp. >270°C. Dette bundfald kasseredes.

- 30 Til moderluden sættes der 11,7 g diætylæter og der opsamledes 7,0 g af et bundfald. Dette produkt omkrystalliseredes flere gange fra 2-propanol, hvorved der fremkom 2,3 g metandiol-trans-4-(benzyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexankarboxylat-4-aminometylbenzoat-hydroklorid med smp. 162°C. 0,7 g af dette
35 produkt opløstes i 50 ml eddikesyre og hydrogeneredes ved atmosfæretryk under anvendelse af 10% palladium på kul som katalysator. Efter 20 timer frafiltreredes katalysatoren og der tilsattes saltsyre opløst i ætylacetat. Opløsningsmidlet afdampedes.

Produktet krystalliseredes fra blandinger af isopropylalkohol og diisopropylæter. Udbytte 0,3 g, smp. 240°C.

Beregnet for $C_{17}H_{26}N_2O_4Cl_2$: C 51,9 H 6,66 N 7,12 Cl 18,0

Fundet: C 50,1 H 6,87 N 7,19 Cl 17,5%

5

Biologiske forsøg

10 I de biologiske forsøg som er beskrevet i de efterfølgende afsnit A, B og C blev testforbindelserne anvendt i trans-form og i form af hydrokloridsalte. De i tabletterne 1 og 2 anførte forsøgsresultater er gennemsnitsværdier.

15 A. Forsøg in vivo - absorption af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser hos rotter efter oral indgift

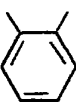
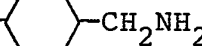
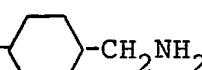
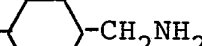
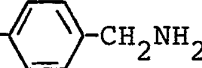
Man valgte rotter til at undersøge absorptionen efter oral indgift af forbindelser fremstillet ved den foreliggende fremgangsmåde, hvilke forbindelser er estere af tranexamsyre.
20 Absorption af selve forbindelsen tranexamsyre er meget dårlig hos rotter.

Bestemmelsen af absorptionen hos rotterne udførtes på følgende måde: hanrotter i grupper med tre eller fire i hver modtog testforbindelsen ved hjælp af mavesonde (1 mmol/kg -
25 0,1 mmol/kg, 2 ml/kg). Urinen blev opsamlet med mellemrum med 0-6, 6-24, 24-48 og 48-72 timer. Ved afslutning af hvert tidsinterval blev burene skyllet med 20 ml destilleret vand, der også opsamledes og analyseredes. Urinprøverne blev derpå analyseret for indhold af tranexamsyre ved en gaskromatografisk
30 metode ifølge J. Wessman og S. Strömberg i Anal. Chem. 49 (1977), 369. Resultaterne fremgår af tabel 1, hvor den samlede absorption er anført som den molære mængde af tranexamsyre, der udvandt i urinprøverne i sammenligning med mængden af indgiven testforbindelse, ligeledes beregnet som tranexamsyre.

35

Tabel 1

Absorption af ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser efter oral indgift.

5	Testforbindelse	Absorption, mol% (gennemsnits- værdier for fire prøver)
$\text{H}_2\text{NCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{COOCH}(\text{R}^2)\text{OCO-R}^1$		
10	$\text{R}^1 \qquad \qquad \qquad \text{R}^2$	
Tranexamsyre (reference)		11 ± 1,4
	CH ₃	59 ± 6
	CH(CH ₃) ₂	53 ± 3
15	CH(CH ₃) ₂	69 ± 3
	C(CH ₃) ₃	60 ± 10
	C(CH ₃) ₃	76 ± 4
	OCH ₂ CH ₃	67 ± 11
	OCH(CH ₃) ₂	87 ± 14
20	 (R ¹ og R ² tilsammen	56 ± 11
		66 ± 11
25		63 ± 8
		55 ± 18
30		34 ± 9

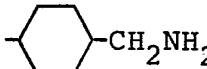
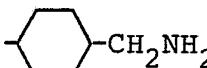
Det ses af tabel 1 at alle de afprøvede forbindelser blev absorberet i langt højere grad end selve forbindelsen tranexamsyre. Specielt blev den forbindelse, hvor R¹ er OCH(CH₃)₂ og R² er CH₃, absorberet i meget høj grad, nemlig 87%. Tranexamsyre blev kun absorberet i en grad på 11%.

B. Forsøg in vitro - hydrolyse af ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser i fosfatpuffer og i humant plasma

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser, der er estere af tranexamsyre, om-
dannes til tranexamsyre in vivo, enten under absorptionen gennem væggene på mave-tarmkanalen eller ved hjælp af enzymer som er til stede i blodet. For at afprøve stabiliteten af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev halveringstiden i humant plasma af et antal sådanne forbindelser sammenlignet med halveringstiden af samme ester i fosfatpuffer med samme pH-værdi. Halveringstiden, dvs. tid i løbet af hvilken mængden af uhydrolyseret testforbindelse nedsættes med 50%, blev beregnet ud fra nedgangen af intakt testforbindelse som funktion af tiden. Denne nedgang i mængden af intakt testforbindelse blev overvåget ved UV-opdagelse ved 210 nm under anvendelse af højtydende væskekromatografi (HPLC) på den reverserede fasemåde med blandinger af metanol og fosfatpuffer som elueringsmidler. Stabiliteten i plasma undersøgtes ved tilsætning af 50-100 ml af en stamopløsning af testforbindelsen til 500-1000 ml plasma termostateret til 37°C. Koncentrationen af testforbindelsen i plasma androg $2,3 \cdot 10^{-3}$ M. Plasmaprøverne blev injiceret direkte i kolonnen efter filtrering. Halveringstiden i pufferopløsning blev bestemt på samme måde, dog med den forskel at der ikke behøvedes nogen filtrering. Resultaterne fremgår af tabel 2.

Tabel 2

Halveringstid for estere af tranexamsyre i fosfatpuffer pH 7,5 og i humant plasma

5	Testforbindelse		Halveringstid i	
	$\text{H}_2\text{NCH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\underset{\text{R}^2}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^1$		Fosfatpuffer pH 7,5 (minutter)	Humant plasma (minutter)
10	R ¹	R ²		
15	CH ₃	CH ₃	4,08 · 10 ³	9
	CH(CH ₃) ₂	H	2,16 · 10 ³	0,5
	C(CH ₃) ₃	H	8,82 · 10 ³	5
	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	5,40 · 10 ³	1,5
20	 -CH ₂ NH ₂	H	1,56 · 10 ³	1,5
	 -CH ₂ NH ₂	CH ₃	4,20 · 10 ³	11

Det ses af tabel 2 at de afprøvede, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser hydrolyseredes meget hurtigt i humant plasma i sammenligning med hydrolyse-
hastigheden i fosfatpuffer.

C. Antifibrinolytisk aktivitet i sammenligning med den hos tranexamsyre

De antifibrinolytiske egenskaber af tranexamsyre og et antal af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev afprøvet i et kunstigt cirkulerende blodsystem, chandler-løkken (A.B. Chandler, In vitro thrombolytic coagulation of blood. A method for producing a thrombus. Lab. Invest. 7, 110, 1958). Menneskeblod blev blandet med ¹²⁵I-mærket fibrinogen, opdelt i portioner på 1,5 ml og indfyldt i plastrør. Efter gen-forkalkning blev løkkerne

roteret i 24 timer i løbet af hvilken periode der dannedes ^{125}I -mærkede klumper. Fibrinolyse som målt ved afgivelse af ^{125}I -mærkede fibrin-nedbrydningsprodukter fra klumpen blev igangsat ved tilsætning af 20 PU/ml svinevævs-aktivator til

5 løkkerne. Lysis af klumperne fulgtes gennem 6 timer og den kumulative frigivelse af ^{125}I FDP blev opstillet mod lysis-tiden. Når tranexamsyre blev sat til systemet før tilsætning af vævsaktivator blev lysis af klumperne inhiberet på dosis-

afhængig måde. Nogle ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

10 fremstillede forbindelsers virkning på lysis af klumperne blev afprøvet i dette system og sammenlignedes med den inhiberende virkning af tranexamsyre. Den gennemsnitlige inhiberende virkning af testforbindelserne ved en koncentration på 1 mikromol/liter er anført i tabel 3. Der konstateredes ikke nogen signi-

15 fikant forskel ($p > 0,05$) mellem den antifibrinolytiske virkning af tranexamsyre og de afprøvede, ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser ved dette testsystem.

Tabel 3.

Antifibrinolytisk virkning af ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser i sammenligning med den antifibrinolytiske virkning af tranexamsyre

20

Testforbindelse		Procent inhibering af fibrinolytisk aktivitet induceret af svinevævs-aktivator
$\text{H}_2\text{NCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{COOCH}(\text{R}^2) - \text{OCO-R}^1$		
R^1	R^2	
Tranexamsyre (reference)		$25,6 \pm 3,9$
CH_3	CH_3	$19,5 \pm 4,7$
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	$32,4 \pm 5,3$
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$23,8 \pm 5,7$
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	$19,3 \pm 4,3$
OCH_2CH_3	CH_3	$23,4 \pm 5,1$
$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$25,8 \pm 5,5$
$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{CH}_2\text{NH}_2$	$\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	$32,2 \pm 4,7$

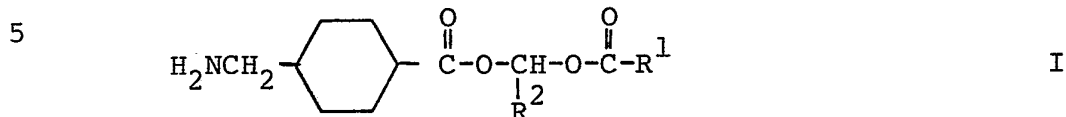
25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af tranexamsyre-derivater med den almene formel

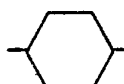


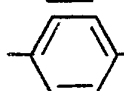
eller terapeutisk acceptable salte deraf, i hvilken formel

10 R^1 betegner

(a) en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,

(b) en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer,

(c)  CH_2NH_2 , eller

15 (d)  CH_2NH_2 , og

R^2 betegner

(a') hydrogen,

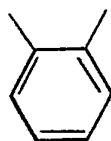
20 (b') en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,

(c') $-\text{COOR}^3$, hvor R^3 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer,

(d') $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, hvor R^4 og R^5 er ens eller forskellige alkyl-grupper med 1-3 kulstofatomer,

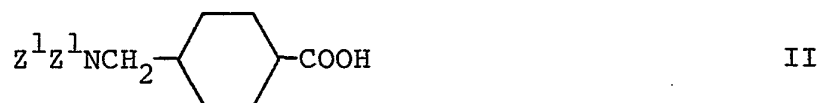
eller hvor R^1 og R^2 tilsammen betegner gruppen

25



k e n d e t e g n e t ved at man

30 a) omsætter en forbindelse med den almene formel

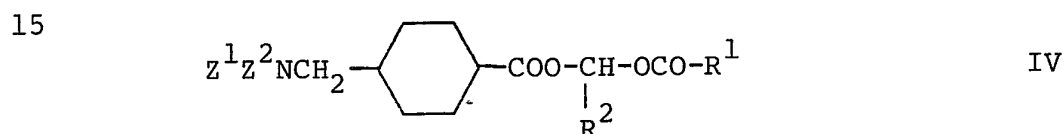


35 hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse

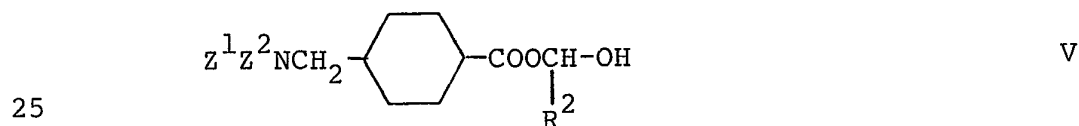
med formlen



hvor R^1 og R^2 har de ovenfor anførte betydninger, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, dog således at den eventuelle aminosubstituent i gruppen R^1 ligeledes kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , til dannelse af en forbindelse med formlen



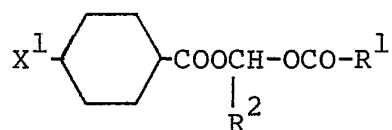
hvorefter beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 om nødvendigt fjernes til dannelse af en forbindelse med formel I, eller
b) omsætter en forbindelse med formlen



hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller beskyttelsesgrupper, og R^2 har de ovenfor anførte betydninger eller et funktionelt derivat deraf, med en forbindelse med formlen



hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, eller et funktionelt derivat deraf, idet en eventuel aminosubstituent i gruppen R^1 ligeledes kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , til dannelse af en forbindelse med formel IV, hvorpå man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 til dannelse af en forbindelse med formel I, eller
c) reducerer en forbindelse med formlen



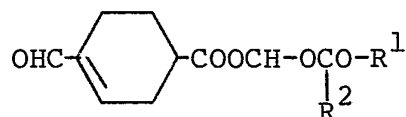
VII

5

hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger og X^1 betegner $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, til dannelse af en forbindelse med formel I, eller

d) reducerer en forbindelse med formlen

10



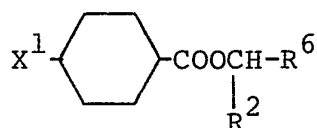
VIII

hvor R^1 og R^2 har de angivne betydninger, i nærværelse af NH_3 til dannelse af en forbindelse med formel I,

15

e) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{NH}_2$, reducerer en forbindelse med formlen

20



IX

hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, R^6 betegner

25

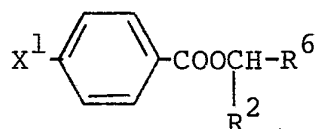
$-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}^1$ eller $-\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{X}^1$ og X^1 betegner $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, eller

f) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor

R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ eller $-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{NH}_2$, reducerer en forbindel-

30

se med formlen



X

hvor R^2 , R^6 og X^1 har de ovenfor angivne betydninger, eller

35

g) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor

R^1 er $-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, omsætter en forbindelse med formlen



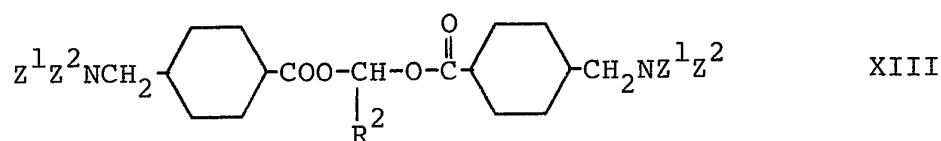
hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som
 5 defineret ovenfor, eller funktionelt ækvivalent derivat deraf,
 med en forbindelse med formlen



10

hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, til dannelse af en forbindelse med formlen

15



20

hvorpå man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller

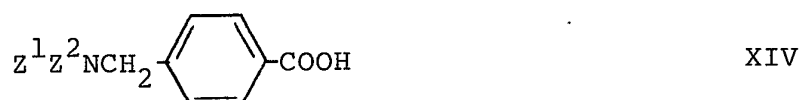
h) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor R^1 er $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2\text{NH}_2$, omsætter en forbindelse med formlen

25



og en forbindelse med formlen

30

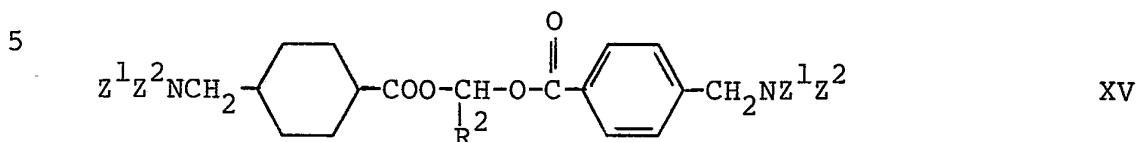


i hvilke formler Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som defineret ovenfor, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formlen

35

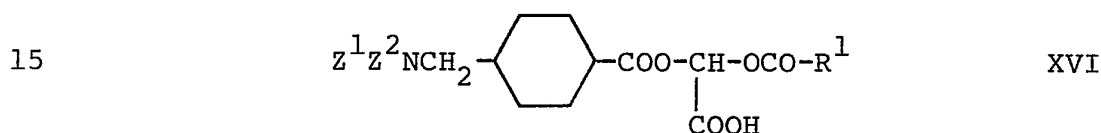


hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, til dannelse af en forbindelse med formelen



10 hvorpå man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller

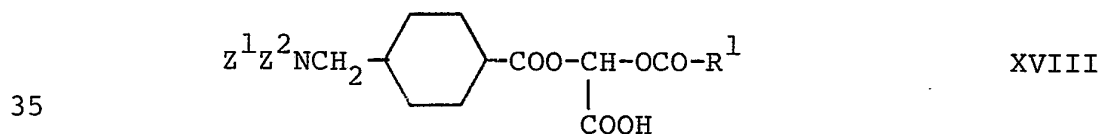
i) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor R^2 er $-COOR^3$, omsætter en forbindelse med formelen



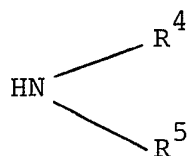
20 hvor Z^1 og Z^2 er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe som defineret ovenfor og R^1 har den ovenfor angivne betydning, idet en eventuel amins substituent i R^1 ligeledes kan være beskyttet med beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formelen



30 hvor R^3 har den ovenfor angivne betydning, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, hvorefter man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller
j) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor R^2 er $-CONR^4 R^5$, omsætter en forbindelse med formelen



hvor R^1 , Z^1 og Z^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, med en forbindelse med formelen

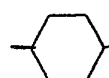


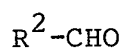
XIX

5

hvor R^4 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, eller et funktionelt ækvivalent derivat deraf, hvorefter man om nødvendigt fjerner beskyttelsesgrupper Z^1 og Z^2 , eller

10

k) til fremstilling af en forbindelse hvor R^1 er , omsætter en forbindelse med formlen

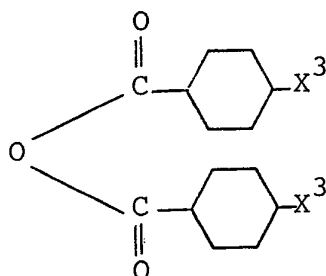


XX

15

hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med formlen

20



XXI

25

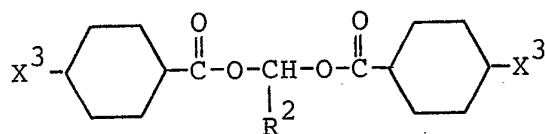
hvor X^3 er

(i) $\text{CH}_2\text{NZ}^1\text{Z}^2$,

hvor Z^1 og Z^2 er beskyttelsesgrupper som defineret under fremgangsmåde a), eller

30

ii) $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, til dannelse af en forbindelse med formlen



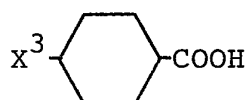
XXII

35

hvorpå hver af grupperne X^3 omdannes til $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ved fjernelse af beskyttelsesgrupperne Z^1 og Z^2 eller ved reduktion af grup-

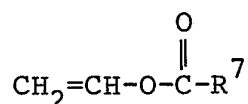
perne $-\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{NO}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}_3$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$, eller
 1) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor
 R^1 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer og R^2 er CH_3 , om-
 sætter en forbindelse med formlen

5



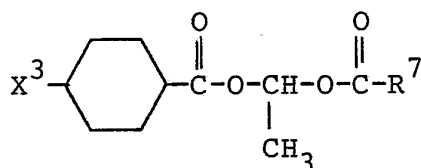
XXIII

hvor X^3 har den under fremgangsmåde k) angivne betydning,
 10 med en forbindelse med formlen



XXIV

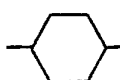
15 hvor R^7 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, til dannel-
 se af en forbindelse med formlen

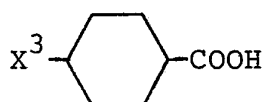


XXV

20

hvor X^3 og R^7 har de ovenfor angivne betydninger, hvorpå X^3
 omdannes til $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ som beskrevet under fremgangsmåde k),
 eller

25 m) til fremstilling af en forbindelse med formel I, hvor
 R^1 er  og R^2 er CH_3 , omsætter en forbindelse med
 formlen



XXIII

30

hvor X^3 har den under fremgangsmåde k) angivne betydning,
 med en forbindelse med formlen

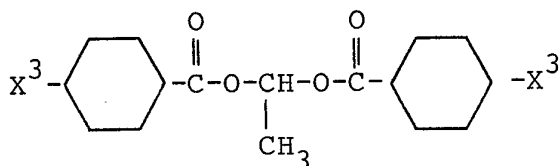


XXVI

35

til dannelsen af en forbindelse med formlen

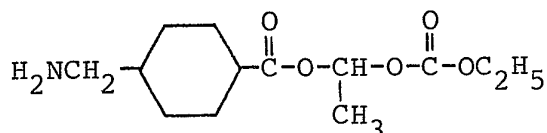
41



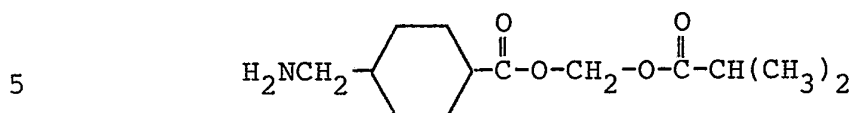
XXVII

- 5 hvor X^3 har den ovenfor angivne betydning, hvorpå X^3 omdannes til $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, hvorpå den således vundne forbindelse med formel I om ønsket isoleres i trans-form og/eller omdannes til et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formel I, hvor R^2 er hydrogen eller metyl, eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formel I, hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer, eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
- 20 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formel I, hvor R^1 er
- $-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
- 25 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formel I, hvor R^1 er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer eller gruppen
- $-\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{CH}_2\text{NH}_2$, og hvor R^2 er hydrogen eller metyl, eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
- 30 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formel I, hvor R^1 er en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer og R^2 er hydrogen eller metyl, eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at der fremstilles en forbindelse med formlen

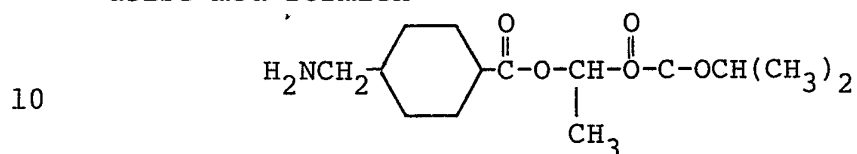
35



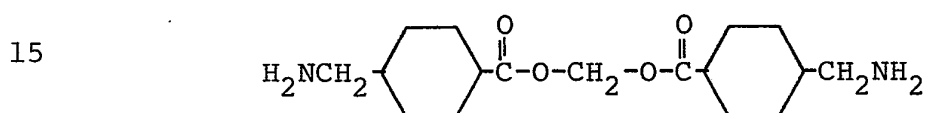
eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf, en forbindelse med formlen



eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf, eller en forbindelse med formlen



eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf, eller en forbindelse med formlen



eller et terapeutisk acceptabelt salt deraf.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved at der fremstilles en forbindelse som defineret i et hvilket som helst af kravene 1-7 i form af trans-isomeren deraf.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt tegnet ved at der fremstilles en forbindelse som defineret i et hvilket som helst af kravene 1-7 i form af hydrokloridet deraf.