

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162714 B

Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1235/80

(51) Int.Cl.5 C 07 C 237/06

(22) Indleveringsdag: 21 mar 1980

(41) Alm. tilgængelig: 23 sep 1980

(44) Fremlagt: 02 dec 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 mar 1979 LU 81068 22 mar 1979 LU 81069

(71) Ansøger: *Continental Pharma Inc.; avenue Louise 135; 1050 Bruxelles, BE

(72) Opfinder: Romeo *Roncucci; FR Claude *Gillet; BE Alexis *Cordi; BE Mark *Martens; BE Joseph *Roba; BE Paul *Niebes; BE George *Lambelin; BE William van *Dorsser; BE

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af glycinamidderivater eller syreadditionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 2728872, 2213557

DE freml.skrift nr. 1162380, 2110169

DE pat. nr. 2638850

FR pat. nr. 5423 M, 2034571

US pat. nr. 2516674, 2523275, 3223700, 2447587, 3657341

CH pat. nr. 486419

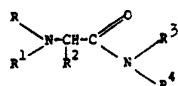
Andre publikationer: J. Chem. Soc., 1952, s. 4637, J. Am.Soc., 1956, s. 4040; Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., 4 Ergänzungswerke. Bd. 4, T.3, 1980, s. 2405.

(57) Sammen drag

1235-80

Fremgangsmåde til fremstilling af glycinamidderivater

Glycinamidderivater med formlen



hvor R er alkyl, alkenyl, alkynyl, acyl, eller alkyl substitueret med fenoxyl, hydroxy, acetoxy, karboxy, alkoxykarbonyl, karbonyl, karboxaldehyd, en acetalgruppe, en ketalgruppe, eller en eller flere fenylgrupper, der eventuelt er substitueret med halogen, R¹ er hydrogen, alkyl, acyl, benzoyl, alkoxykarbonyl eller karboxamidometyl, R² er hydrogen, alkyl eller fenyl, R³ er hydrogen, alkyl eller fenyl, der eventuelt er substitueret med halogen, og R⁴ er hydrogen eller alkyl, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

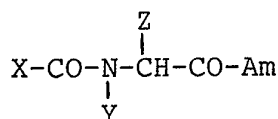
Forbindelserne I er virksomme mod epilepsi, dyskinesi, såsom Parkinsons sygdom, samt hukommelsesbesvær. De kan også anvendes til behandling af psykiske lidelser, såsom depression.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte derivater af 2-aminoacetamid, som regel betegnet glycinamid, eller syre-additionssalte deraf.

5 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har den i krav 1's indledning viste almenformel I og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

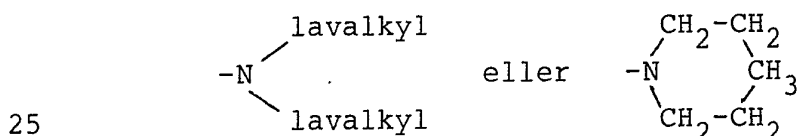
10 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har generel virkning mod epilepsi, mod dyskinesier såsom Parkinsons syge og ved behandling af hukommelsesforstyrrelser. Dette belyses nærmere i den sidste del af nærværende beskrivelse.

15 Fra USA-patentskrift nr. 2.447.587 kendes der acylglycinamider med den almene formel



20

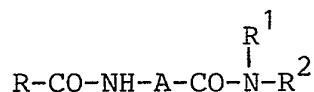
hvor Am betegner resten af en sekundær amin med formelen



30 XCO- er en acylrest af en alifatisk eller cykloalifatisk karboxylsyre med højst 7 kulstofatomer, Y betegner metyl, ætyl, propyl, butyl, allyl, cyklopentyl eller cyklohexyl og Z betegner en lavere alkylgruppe. Disse forbindelser oplyses i skriftet at være nyttige som analeptika, må altså have stimulerende virkning på centralnervesystemet. Ud fra den oplysning er det ikke muligt at forudse at de her omhandlede forbindelser med formel I har de ovenfor anførte

35 virkninger.

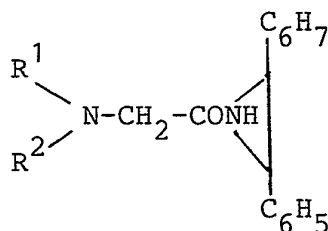
Fra USA-patentskrift nr. 3.657.341 kendes der forbindelser med den almene formel



hvor A betegner en eventuelt substitueret divalent gruppe,
 5 fx alkylen, R betegner fenyl eller en eventuelt substitue-
 ret alifatisk gruppe, R^1 og R^2 hver for sig betegner en
 eventuelt substitueret kulbrintegruppe eller heterocyklisk
 gruppe, idet dog R^1 tillige kan være hydrogen og R^1 og R^2
 10 tilsammen danne en ring sammen med nitrogenatomet. Disse
 forbindelser oplyses at have bl.a. krampeløsende eller
 -forhindrende virkning og dermed virkninger beslægtede med
 virkningerne af forbindelserne med formel I men deres
 struktur er så væsentforskellige som disses, især på grund
 af de to -CON-grupper i lige kæde, blot adskilt af fx en
 15 alkylengruppe.

Også nogle fra tysk fremlæggeskrift nr. 21 10 169 kend-
 te forbindelser oplyses at have antikonvulsiviske egenska-
 ber. De er N-(2,3-difenylcyklopropyl)-glycinamider med den
 almene formel

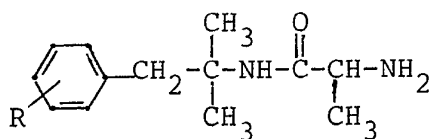
20



25

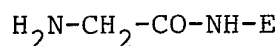
hvor R^1 og R^2 hver for sig kan være hydrogen eller alkyl
 eller tilsammen danne en ringstruktur sammen med nitrogen-
 atomet. Den med to fenylgrupper substituerede cyklopropyl-
 gruppe betegner en så væsentlig strukturforskelle fra de ved
 30 fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser,
 at man ikke kan slutte noget om disse egenskaber ud fra
 kendskabet til de i det tyske fremlæggeskrift beskrevne
 forbindelser.

Fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 26 38 850 kendes
 35 der amino- N^1 -fenylalkyl-propionsyreamider med den almene
 formel



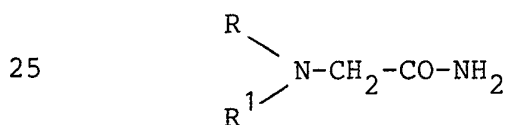
5 hvor R betegner hydrogen, halogen, metyl, trifluormetyl eller metoxy. Forbindelserne angives at have antidepressiv virkning med nedsatte bivirkninger. Der findes ingen oplysninger om at forbindelserne skulle have antikonvulsivisk virkning.

10 Fra tysk offentliggørelsesskrift nr. 27 28 872 kendes der forbindelserne med den almene formel



15 hvor E bl.a. kan være forgrenet alkyl, alkylcykloalkyl eller cykloalkylalkyl. Forbindelserne skal dels bruges som mellemprodukter til fremstilling af andre forbindelser med antidepressiv virkning og har dels selv antidepressiv virkning. Der foreligger ikke oplysninger om at de skulle have
20 antikonvulsivisk virkning.

Endelig kendes fra fransk patentskrift nr. M 5423 N-disubstituerede aminoacetamider med den almene formel



hvor R og R¹ er alkyl eller cykloalkyl. Disse forbindelser har centrale depressive egenskaber fx som sovemidler
30 og er antagonist til reserpin. Der foreligger ingen oplysninger om at forbindelserne skulle have antikonvulsive egenskaber.

Hvis en vundet forbindelse med den almene formel I er et syreadditionssalt kan det ved almindeligt kendte fremgangsmåder omdannes til den frie base eller til et salt med en anden syre. Omvendt kan en vunden ikke-saltforbin-

5 delse om ønsket omdannes til et syreadditionssalt deraf på kendt måde.

De mest almindeligt anvendte salte er syreadditionssalte, nærmere bestemt ikke-giftige, farmaceutisk anvendelige additionssalte med passende uorganiske syrer, fx saltsyre, svovlsyre eller fosforsyre eller med passende organiske syrer, såsom alifatisk, cykloalifatisk, aromatiske, aralifatisk eller heterocykliske karboxylsyrer eller sulfonsyrer, fx myresyre, eddikesyre, dialkyleddikesyrer, såsom dipropyleddikesyre, propionsyre, ravsyre, glykolsyre, glukonsyre, mælkesyre, æblesyre, vinsyre, citronsyre, askorbinsyre, glukuronsyre, maleinsyre, fumarsyre, pyrodruesyre, asparaginsyre, glutaminsyre, benzoesy-

10 re, antranilsyre, hydroxybenzoesyre, salicylsyre, fenyleddikesyre, mandelsyre, embonsyre, metansulfonsyre, ætansulfonsyre, pantotensyre, toluensulfonsyre, sulfanilsyre, cyklohexylamino-

15 sulfonsyre, stearinsyre, algininsyre, β -hydroxypropionsyre, β -hydroxysmørsyre, oxalsyre, malonsyre, galaktarsyre eller galakturonsyre. Disse salte kan også være afledt af naturlige el-

25

30

35

ler ikke naturlige aminosyrer, såsom lysin, glycin, arginin, ornitin, asparagin, glutamin, alanin, valin, treonin, serin, leucin eller cystein.

Eksempler på ifølge opfindelsen fremstillede derivater

5 er:

- 2-n-pentylaminoacetamid,
- 2-n-oktylaminoacetamid,
- metyl-6-[bis-(dikarboxamidometyl)]-aminohexanoat,
- 2-n-decylaminoacetamid,
- 10 metyl-8-[bis-(dikarboxamidometyl)]-aminooktanoat,
- 2-n-hexylaminoacetamid,
- 2-(2-fenylætyl)-aminoacetamid,
- 2-n-octadecen-9-ylaminoacetamid,
- 2-(N-karboxamidometyl-N-n-hexyl)-aminoacetamid,
- 15 2-(1,1-dimetylpropyn-2-yl)-aminoacetamid,
- ætyl-N-n-hexyl-N-karboxamidometylkarbamat,
- 2-n-pentylaminobutyramid,
- 2-(3-fenylpropyl)-aminoacetamid,
- 2-okten-7-ylaminoacetamid,
- 20 8-karboxamidometylaminooktansyre,
- 2-(4-fenylbutyl)-aminoacetamid,
- N-n-butyl-2-[N-acetyl-N-(4-fenoxybutyl)]-aminoisovaleramid.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan omfatte et eller flere asymmetriske centre. Forbindelser som har et asymmetrisk center kan forekomme som optiske antipoder eller som en racemisk eller ikke-racemisk blanding. Adskillelsen deraf til enantiomerer kan gennemføres ved dannelse af diastereoisomere salte. For de forbindelser som har to asymmetriske centre kan der vindes to racemater svarende til erytro- og

30 treo-konfigurationerne; disse to racemater kan opspaltes ved traditionelle metoder, fx dannelse af diastereoisomere salte ved omsætning med optisk aktive syrer, såsom vinsyre, diacetyl-vinsyre, tartranilsyre, dibenzoylvinsyre og ditoluylvinsyre og adskillelse af diastereoisomererne ved krystallisation, de-

35 stillation eller kromatografi hvorefter man frigør de optisk aktive baser fra disse salte.

De ifølge opfindelsen fremstillede derivater kan således anvendes enten som blandinger som indeholder flere diastereoiso-

merer i hvilke som helst relative andele, eller som enantiomere par i lige store mængder (racemisk blanding) eller i ulige store blandinger, eller som optisk rene forbindelser.

5 De omhandlede forbindelser kan anvendes som aktiv bestanddel i farmaceutiske præparater indeholdende mindst en forbindelse med den almene formel I og/eller et salt deraf med en farmaceutisk excipiens. Sådanne præparater formuleres til indgift oralt, rektalt eller parenteralt.

10 Således kan præparater til oral indgift fx være væsker eller faste stoffer og de kan foreligge som tabletter, sukkerbelagte piller, belagte tabletter, kapsler, granulater, pulvere, sirupper eller suspensioner. De tørre orale præparater omfatter additiver og excipiens der normalt anvendes inden for den galeniske farmaci, inaktive fortyndingsmidler, desintegreringsmidler, bindemidler og smøremidler, såsom laktose, stivelse, talkum, gelatine, stearinsyre, cellulose og derivater deraf, 15 kiselsyre, magniumstearat, polyvinylpyrrolidin, kalciumfosfat eller kalciumkarbonat.

20 Sådanne præparater kan fremstilles til forlængelse af desintegreringen og derfor forlængelse af den aktive bestanddels aktive varighed.

De vandige suspensioner, emulsioner og de olieagtige opløsninger fremstilles i nærværelse af sødemidler, såsom dextrose eller glycerol, smagsstoffer som fx vanilin og de kan også indeholde fortykningsmidler, befugtningsmidler og konserveringsmidler. 25

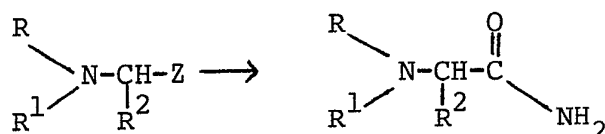
De olieagtige emulsioner og opløsninger fremstilles i en olie af vegetabilsk eller animalsk oprindelse og kan indeholde emulgeringsmiddel, smagsstoffer, dispergeringsmidler, 30 sødemidler og antioxidanter. Til parenteral indgift anvendes som vehicle fx sterilt vand, en vandig polyvinylpyrrolidonopløsning, jordnøddeolie, eller ætyloleat. Disse vandige eller

olieagtige injicerbare opløsninger kan indeholde fortykningsmidler, befugtningsmidler, dispergeringsmidler og geleringsmidler.

De omhandlede forbindelser fremstilles ved de i krav 5 1 angivne fremgangsmåder.

Metode A

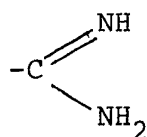
Ifølge denne metode omdannes en amin med formel II til glycinamid med formel I



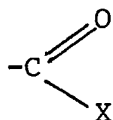
II

I

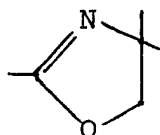
- 10 hvor R, R¹ og R² har de ovenfor angivne betydninger og Z er en gruppe som ved indvirkning af et passende reagens kan omdannes til en amidgruppe, fx en karboxylgruppe (-COOH), en nitrilgruppe (-CN), en estergruppe (-COOR⁵, hvor R⁵ er en alkylgruppe med 1-3 kulstofatomer eller en substitue-
- 15 ret fenylgruppe således at den aktiverer esteren med hensyn til angreb på en nukleofil), en anhydridgruppe, en amidingruppe med formlen



eller en syrehalogenidgruppe med formlen



- 20 hvor X er et halogenatom såsom klor eller brom eller en yderligere anhydridgruppe. Z kan også repræsentere en karboxylsyreprækursor som fx triklormetyl eller en oxazolingruppe med formlen



Overgangen fra et produkt med formelen II til et produkt med formelen I, dvs. omdannelsen af en amidprækursor til amid, foretages ved traditionelle reaktioner som er velkendte inden for kemien, som fx:

- 5 a) Omdannelse af en karboxylsyre til amid.

Flere fremgangsmåder gør det muligt at gennemføre denne kemiske omdannelse. Fx kan karboxylsyren bringes i kontakt med aminen, pyrolyse af det således dannede salt fører til amidet, ligesom indvirkning af et dehydreringsmiddel, såsom P_2O_5 .
10 En anden måde at gå frem på består i at omdanne karboxylsyren til et syrehalogenid, og derpå til et amid ved indvirkning af en amin. Omdannelsen af syren til et syrehalogenid foretages meget ofte uden opløsningsmiddel med tionylklorid, fosforpentaklorid eller fosforoxyklorid. Der kan også anvendes tilsvarende
15 bromider. For at føre reaktionen til ende er det ofte nyttigt at opvarme reaktionsblandingen til en temperatur mellem 50 og $150^{\circ}C$. Hvis et opløsningsmiddel er nyttigt til udvikling af reaktionen vil det være et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom kulbrinter, fx benzen, toluen eller petroleumsæter eller
20 ætere såsom diætylæter.

Omsætningen mellem syrehalogenidet og aminen gennemføres ved at afkøles reaktionsblandingen til en temperatur mellem $0^{\circ}C$ og $-50^{\circ}C$, tilsætning af en amin i overskud (mindst 2 ækvivalenter, eller mindst 1 ækvivalent amin og mindst 1
25 ækvivalent af en tertiær organisk base, som fx triætylamin). Traditionelt sættes syrekloridet til aminen som en opløsning i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom dem der er defineret ovenfor eller også som en opløsning i vand.

En anden måde at gå frem på består i at en karboxylsyre
30 omsættes med en amin i nærværelse af et koblingsmiddel som fx dem der anvendes ved peptidsyntese. Der findes et stort antal koblingsmidler som fx dicyklohexylkarbodiimid, N-ætyl-N',3-dimetylaminopropylkarbodiimid, fosfiner, fosfiter, siliciumtetraklorid eller titantetraklorid.

- 35 b) Omdannelse af en nitril til et amid.

Nitrilerne kan hydrolyseres til amider enten i surt medium eller i basisk medium.

Hydrolyseres der under sure betingelser kan man anvende koncentreret svovlsyre, vandigt koncentreret saltsyre, myresyre i fravær af opløsningsmiddel eller eddikesyre i nærværelse af bortrifluorid. I de fleste tilfælde er det fordelagtigt at opvarme reaktionsblandingen ved temperaturer som kan nå 200°C. En anden vej til omdannelse af en nitril til amid i surt medium består i at behandle nitrilen med saltsyre i en alkohol såsom ætanol. Derved dannes en iminoæter som mellemprodukt som termisk omdannes til amid.

Foretages der hydrolyse under basiske betingelser kan der i et sådant tilfælde anvendes en vandig opløsning af et alkalimetahydroxyd eller et jordalkalimetahydroxyd. Med fordel kan tilstedeværelsen af hydrogenperoxyd forbedre hydrolysereaktionen. Der er i forbindelse med den foreliggende opfindelse tilpasset en original fremgangsmåde til hydrolysering af nitril, hvilken fremgangsmåde går ud på at der sættes 1 ækvivalent kupriklorid til 1 ækvivalent nitril hvorved udførelse af reaktionen i en vandig opløsning af et alkalimetahydroxyd ved pH = 10 fortrinsvis ved stuetemperatur. Også her er det ofte fordelagtigt at gennemføre hydrolysereaktionen ved en temperatur mellem normal temperatur og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur. En anden meget traditionel metode til basisk hydrolyse af nitriler forløber under anvendelse af alkalimetahydroxyd, fortrinsvis kaliumhydroxyd i t-butanol.

c) Omdannelse af en ester til amid.

Aminolyse af en ester foretages traditionelt enten i vand eller i et inaktivt organisk opløsningsmiddel. Som eksempel på et anvendeligt opløsningsmiddel kan man nævne en aromatisk kulbrinte, såsom benzen eller toluen, en alifatisk kulbrinte såsom hexan eller petroleumsæter, en halogeneret kulbrinte såsom diklormetan eller kloroform. Tilstedeværelsen af en kraftig base kan være essentiel i tilfælde af reaktion med ikke meget basiske eller sterisk hindrede aminer. Den nævnte reaktion kan gennemføres ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur.

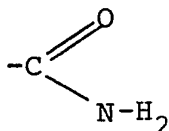
d) Omdannelse af et amidin til amid.

Denne reaktion gennemføres hovedsageligt ved sur hydrolyse i vandigt eller alkoholisk medium. Syren kan være uorga-

nisk såsom saltsyre eller svovlsyre eller organisk såsom eddikesyre. Reaktionen foregår ved en temperatur mellem stuetemperatur og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Når gruppen Z i den almene formel er en karboxylsyreprækursor, foretages omdannelsen til karboxylsyre enten i vand eller i et inaktivt organisk opløsningsmiddel i nærværelse af syre. Med et inaktivt organisk opløsningsmiddel menes et opløsningsmiddel såsom en aromatisk eller alifatisk kulbrinte der eventuelt er kloreret, fx benzen, toluen, kloroform eller diklormetan eller en æter såsom diætylæter, tetrahydrofuran eller dioxan. Som syre kan der generelt anvendes en mineralsyre såsom halogenbrintesyre, koncentreret eller fortyndet svovlsyre, koncentreret eller fortyndet salpetersyre eller fosforsyre eller en organisk syre såsom eddikesyre. Reaktionstemperaturen ligger mellem 0 og 150°C og fortrinsvis mellem 50 og 100°C.

I nogle tilfælde kan det være fordelagtigt ikke at foretage direkte omdannelse af Z til amid:



men at omdanne en værdi af Z til en anden værdi før der fremkaldes en amidgruppe. De metoder som gør det muligt at foretage sådanne omdannelser er velkendte og skal nævnes i en kort oversigt.

Omdannelse af en syre til en ester og omvendt.

Forestring af en syre er en meget generel reaktion som kan gennemføres på forskellige måder. Traditionelt omsættes syre og alkohol i nærværelse af en sur katalysator såsom saltsyre eller svovlsyre eller p-toluensulfonsyre. Denne reaktion gennemføres fordelagtigt under vandfrie betingelser og den ene af reaktanterne anvendes i et stort overskud. Opløsningsmidlet kan enten være den ene af reaktanterne eller et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom klorerede kulbrinter, fx kloroform eller kulstoftetraklorid eller en aromatisk eller alifatisk kulbrinte, såsom benzen, toluen eller petroleumsæter. Tem-

peraturen ligger mellem normal temperatur og reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

En anden måde at gå frem på består i at afdestillere vand så snart det dannes under anvendelse af et passende apparat. Reaktionsbetingelserne er de samme som dem der er beskrevet ovenfor med den undtagelse at man ikke skal anvende den ene af reaktanterne i et stort overskud.

Hydrolyse af esteren foretages under tilsvarende betingelser som for forestringsreaktionen men i dette tilfælde anvendes den ene af reaktanterne, i dette tilfælde vand, i et meget stort overskud. Katalysebetingelserne og temperaturbetingelserne er de samme som for forestringen.

Omdannelse af en nitril til en ester.

Omdannelsen af en nitril til en ester foretages ved at omsætte nitrilen med en alkohol i surt medium. Mange katalysatorer er blevet beskrevet såsom saltsyre, brombrintesyre, jodbrintesyre, svovlsyre, p-toluensulfonsyre og naftalensulfonsyre. Alkoholen kan anvendes som opløsningsmiddel eller man kan anvende et andet inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom klorerede kulbrinter eller alifatiske eller aromatiske kulbrinter. Reaktionen forløber ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Der dannes herved en iminoæter som mellemprodukt, som omdannes til ester ved hydrolyse.

Omdannelse af en nitril til en syre.

Hydrolysen af en nitril til karboxylsyre gennemføres i et surt medium eller i et basisk medium. Som syre anvendes der generelt en halogenbrintesyre såsom saltsyre eller brombrintesyre, eller en oxygenholdig syre såsom svovlsyre eller salpetersyre. Som base anvendes et alkalimetahydroxyd såsom natriumhydroxyd eller kaliumhydroxyd. Denne hydrolyse foregår i vand og under tilbagesvaling i flere timer.

Omdannelse af en nitril til amidin.

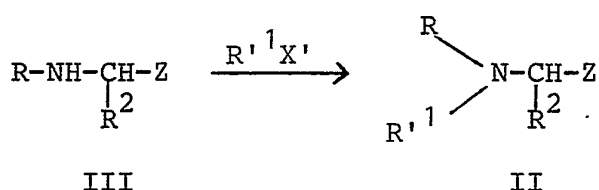
Omdannelsen af en nitril til amidin foretages ved at omsætte nitrilen med en amin. Det er ofte fordelagtigt at aktivere det ene af reagenserne således at amidinen opnås i et bedre udbytte. En aktiveret form af nitril kan være en iminoæter eller endog et iminohalogenid. Aminen kan aktiveres som et salt

med et alkalimetall eller et jordalkalimetall. Under disse betingelser vindes amidinerne i gode udbytter.

Til bedre forståelse af fremgangsmåden skal den vigtigste vej til fremstilling af derivaterne med formel II beskrives i det følgende.

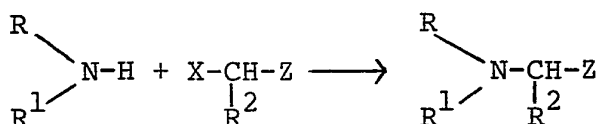
I. Syntese af forbindelse II

1. Derivatet II kan vindes ud fra produktet med formel III ved alkylering eller acylering



- 10 R, R¹ og R² har de tidligere angivne betydninger
 og R'¹=R¹ undtagen hydrogen. X' betegner en god kerne-
 afvisende gruppe, såsom et halogen, fx klor, brom eller jod,
 en tosylgruppe eller mesylgruppe eller en acyloxygruppe. Reak-
 tionen kan foretages i et organisk opløsningsmiddel såsom kloro-
 15 roform, diklormetan, i en alkohol såsom metanol eller ætanol,
 i en mættet eller aromatisk kulbrinte, såsom petroleumsæter,
 benzen eller toluen. Reaktionen forløber enten ved stuetempera-
 tur eller ved en temperatur mellem 0°C og opløsningsmidlets
 tilbagesvalingstemperatur. Reaktionen kan med fordel gennemfød-
 20 res i nærværelse af en organisk base såsom triætylamin, pyridin
 eller N-dimetylanilin, eller i nærværelse af en uorganisk base
 såsom hydroxyder, karbonater eller bikarbonater af alkalimetall-
 ler eller jordalkalimetaller eller i nærværelse af fint pulve-
 riseret kalk.

25 En variant af denne metode er vist i det følgende:



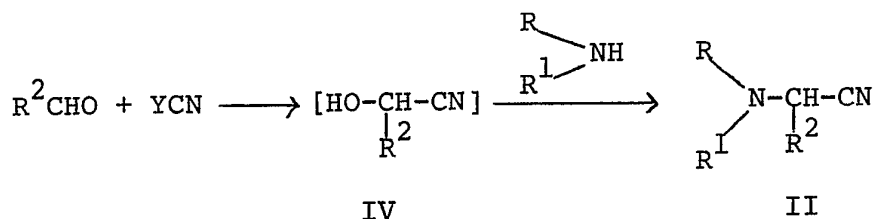
Det vil forstås at den ovennævnte reaktion og den foregående er to reaktioner til alkylering eller acylering af en sekundær amin til en tertiær amin. Det er klart at operations-

betingelserne for disse to reaktioner er helt sammenlignelige.

Hvis ^{det i} det ifølge opfindelsen fremstillede produkt ønskes at R og R¹ repræsenterer en alkylgruppe og hvis substituenten R¹ er blevet frembragt ved acylering af aminen skal det således
 5 dannede amid reduceres til en amin. Der er beskrevet talrige metoder til at gennemføre en sådan reduktion; som eksempler kan nævnes hydrogenering i nærværelse af raney-nikkel eller kuprikromit i inaktive opløsningsmidler såsom lavere alkoholer, fx metanol eller ætanol, eller også eddikesyre; og desuden re-
 10 duktion med litiumaluminiumhydrid i ætere såsom diætylæter, tetrahydrofuran eller dioxan.

Det er klart at man ved udvælgelsen af reduktionsbetingelserne må drage omsorg for at det er nødvendigt at bibeholde funktionen af gruppen Z.

2. En variant som kun gælder når Z repræsenterer en nitril (-CN) kan skematisk opstilles på følgende måde:



R, R¹ og R² har de ovenfor angivne betydninger og Y repræsenterer en kation som nærmere defineret nedenfor.

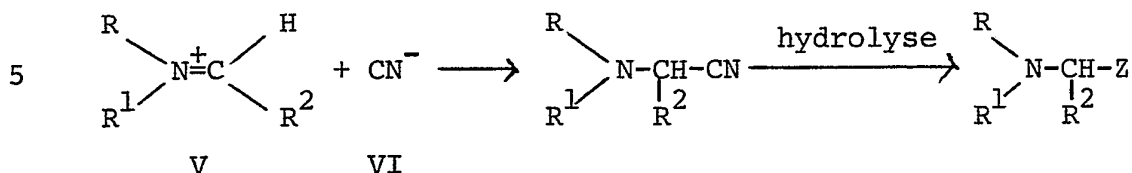
20 Cyanohydrin med formel IV, der anvendes som en co-reagens, kan syntetiseres i forvejen eller dannes in situ fra et aldehyd (R²CHO) eller et uorganisk eller organisk cyanid, såsom natriumcyanid eller kaliumcyanid eller trimetylsilylcyanid eller også alkylaluminiumcyanid eller alkylammoniumcyanid.

25 Kondensationen af aminen på cyanohydrin foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom klorerede kulbrinter, fx kloroform eller diklormetan, eller en aromatisk eller alifatisk kulbrinte såsom benzen, toluen eller petroleumsæter eller også en æter såsom diætylæter eller dioxan. For at opnå et godt
 30 udbytte er det i visse tilfælde fordelagtigt at arbejde ved en temperatur mellem 20°C og 120°C.

En syre katalyserer reaktionen: der vil fx kunne vælges en halogenbrintesyre såsom saltsyre, eller en oxygenholdig syre,

såsom svovlsyre, eller en organisk syre såsom p-toluensulfonsyre.

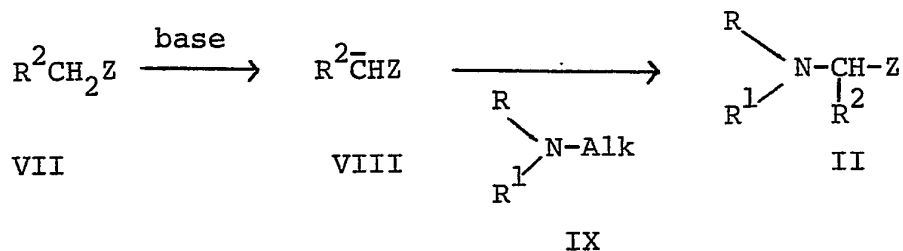
Reaktionen mellem et iminiumsalt med formlen V og et cyanid med formlen VI sker på samme måde.



R, R¹, R² og Z har de ovenfor angivne betydninger.

Tilsætningen af cyanidet med formel VI til iminiumsaltet med formlen V foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom klorerede kulbrinter, fx kloroform eller diklormetan, eller en aromatisk eller alifatisk kulbrinte såsom benzen, toluen eller petroleumsester. Det er fordelagtigt at arbejde ved en temperatur mellem 0°C og opløsningsmidlet tilbagesvalingstemperatur. I overensstemmelse med hydrolysebetingelserne vil Z være en karboxylsyre, en amid, en ester eller et amidin.

3. En tredje variant som gør det muligt at vinde derivatet med formel II repræsenteres med følgende reaktionsskema:



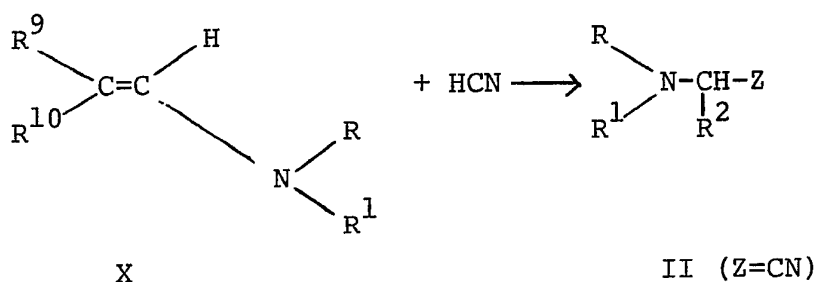
R, R¹, R² og Z er som defineret for den almene formel og ved de tidligere beskrevne fremgangsmåder mens Alk betegner en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer.

Derivatet med formel VII omdannes til en anion med formel VIII med en kraftig base i et inaktivt organisk opløsningsmiddel. Den anvendte base kan være et alkoxyd, såsom kaliumt-butoxyd, eller en amid såsom natriumamid eller litiumamid eller også en kompleks base, der betegnes Caubere's base, og som er en blanding af amid og alkoxyd. Det organiske opløsningsmiddel er en aromatisk eller alifatisk kulbrinte såsom benzen,

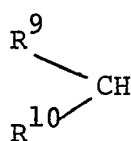
toluen eller petroleumsæter. Reaktionstemperaturen kan ligge mellem -20°C og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur i overensstemmelse med substratets reaktionsdygtighed.

Anionen i derivatet VII bringes derpå sammen med et O-alkyleret derivat af hydroxylamin med formel IX til dannelsen af produktet med formel II. Denne substitutionsreaktion foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel og ved en temperatur mellem -20°C og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur.

4. Ifølge denne fremgangsmåde, som kun gælder i det tilfælde hvor Z repræsenterer en nitrilgruppe ($-\text{CN}$), vindes derivatet med formel II ud fra en enamin med formel X ved tilsætning af blåsyre.



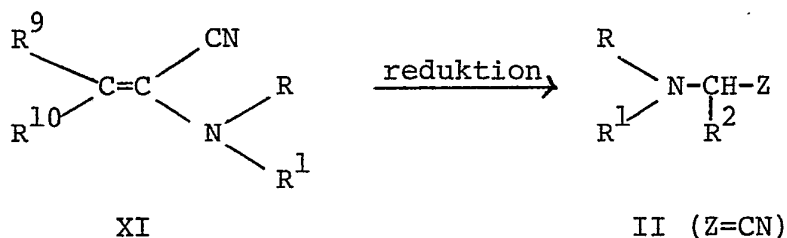
R, R^1 og R^2 har de tidligere definerede betydninger, idet



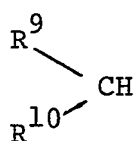
betegner substituenten R^2 .

Blåsyren kan tilsættes som sådan eller den kan dannes in situ. Denne tilsætningsreaktion kan foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis et svagt polært opløsningsmiddel, såsom klorerede kulbrinter, fx kloroform eller diklormetan eller også i acetonitril og ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlet tilbagesvalingstemperatur.

5. Denne fremgangsmåde består i reduktion af kulstof-kulstof-dobbelbindingen i α -cyanoenamin med formel XI:



R, R¹ og R² har de for den almene formel definerede betydning og



5 repræsenterer substituenten R².

Reduktionen af kulstof-kulstof-dobbelbindingen foretages traditionelt ved hydrogenering i nærværelse af en katalysator af den gruppe der omfatter overgangsmetaller, deres oxyder eller deres sulfider på en inaktiv bærer. Som katalysatorer 10 kan nævnes kan/raney-nikkel, platin, platinoxyd eller palladium-på-kulstof. Tilstedeværelsen af et opløsningsmiddel er ønsket og det vælges fra den gruppe der omfatter lavere alkoholer såsom metanol eller ætanol eller også fra den gruppe som omfatter iseddikesyre eller simple estere deraf. Reduktionen foretages ved almindeligt tryk eller ved forhøjet tryk. Reaktionen kan også foretages 15 med hydrider såsom natriumborhydrid, med fordel i nærværelse af en Lewis-syre eller med diboran i sådanne opløsningsmidler som metanol, ætanol, diglym, tetrahydrofuran eller dioxan. Reduktionsbetingelserne må udvælges på passende måde således at 20 nitrilgruppen bevares.

Det skal også bemærkes at den nyeste kendte teknik beskriver nogle meget generelle metoder til fremstilling af α-cyanoenaminer med formelen XI.

II. Syntese af forbindelser med formel III

25 Reagenset med formel II, der er udgangsforbindelse til anvendelse ved den første syntesemetode til fremstilling af de her omhandlede glycinamider kan vindes ved forskellige metoder.

1. En første syntesemethode og dens varianter kan sammenlignes med alkylering eller acylering af den sekundære amin til en tertiær amin som beskrevet i afsnit I, 1:



5

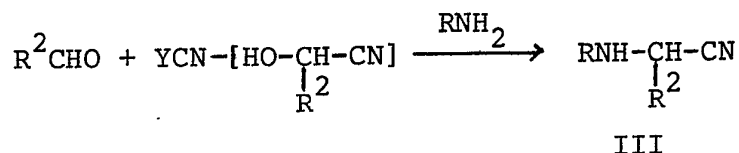
eller



R, R² og Z har de tidligere definerede betydninger mens X har samme betydning som angivet ved beskrivelsen af metoden I, 1.

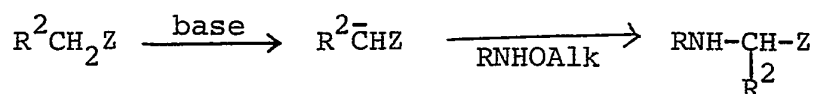
Alkylering eller acylering af en primær amin til en sekundær amin forløber på samme måde og i det væsentlige under samme betingelser som alkylering og acylering af en sekundær amin til en tertiær amin; de forsøgsbetingelser der er beskrevet i afsnit I.1 kan let og med held anvendes i den nærværende reaktion.

2. En værdifuld variant, der kun kan anvendes når Z er en nitrilgruppe CN, er vist med følgende reaktionsskema:



R og R² har de ovenfor angivne betydninger og Y har samme betydning som beskrevet i afsnit I.2. Denne fremgangsmåde ligner meget den fremgangsmåde der er beskrevet i afsnit I.2, med den eneste forskel at den involverede amin i det nærværende tilfælde er en primær amin i stedet for en sekundær amin. Denne ene forskel er ikke kritisk for definitionen af operationsbetingelserne således at de betingelser der er beskrevet i afsnit I.2 med held kan anvendes til gennemføring af nærværende fremgangsmåde.

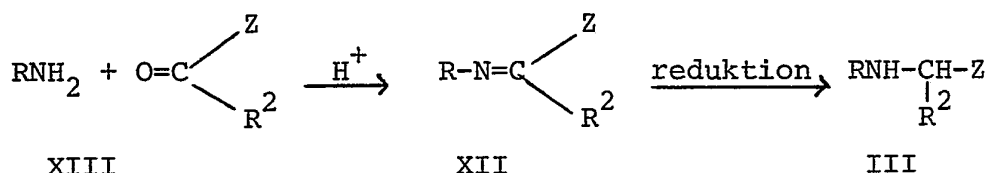
3. En tredje metode til fremstilling af derivater med formel III, som ligner den der er beskrevet i afsnit I.3, kan skematiseres på følgende måde:



hvor R, R² og Z har de tidligere definerede betydninger mens Alk har samme betydning som defineret i afsnit I.3 og er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer.

5 Kravene med hensyn til opløsningsmiddel, base og temperatur er for denne reaktion sådan som defineret i afsnit I.3.

4. En anden metode til fremstilling af derivater med formel III er karakteriseret ved dannelsen af en imin med formel XII som mellemprodukt, hvilken imin vindes fra en amin og en
10 karbonylforbindelse med formel XIII. Reduktion af iminen fører til derivatet med formel III.

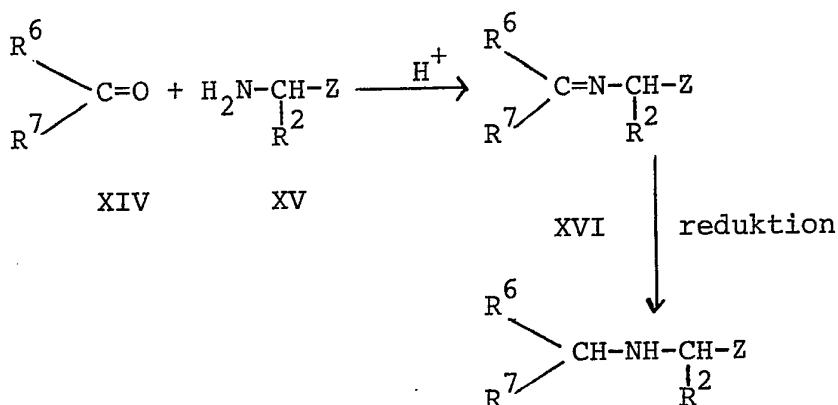


Kondensationen mellem aminen og karbonylderivatet med formel XIII foretages traditionelt i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, der fortrinsvis ikke er blandbart med vand,
15 såsom benzen eller toluen. Med fordel katalyseres reaktionen med en organisk eller uorganisk syre. Det er meget almindeligt at anvende p-toluensulfonsyre til at spille denne katalytiske rolle. Den således vundne imin reduceres på konventionel måde
20 til en amin.

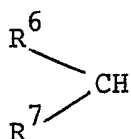
Reduktionen foretages i nærværelse af hydrogen og en hydrogeneringskatalysator, såsom platin, platinoxid eller palladium-på-kulstof i et opløsningsmiddel såsom metanol, ætanol, ætylacetat eller iseddikesyre, ved normalt tryk eller fortrinsvis ved forhøjet tryk eller også med et alkalimetallhydrid såsom
25 natriumborhydrid i et opløsningsmiddel såsom metanol eller lithiumaluminiumhydrid i et opløsningsmiddel såsom en æter eller tetrahydrofuran.

Det er klart at metoden til reduktion af iminen vil blive valgt således at funktionen af gruppen Z bibeholdes intakt.
30 Ved at vælge forskellige reagenser kan der illustreres en va-

riant af fremgangsmåden, som gør det muligt at vinde produktet med formel III gennem mellemprodukter som bærer de samme kemiske funktioner som beskrevet ovenfor.



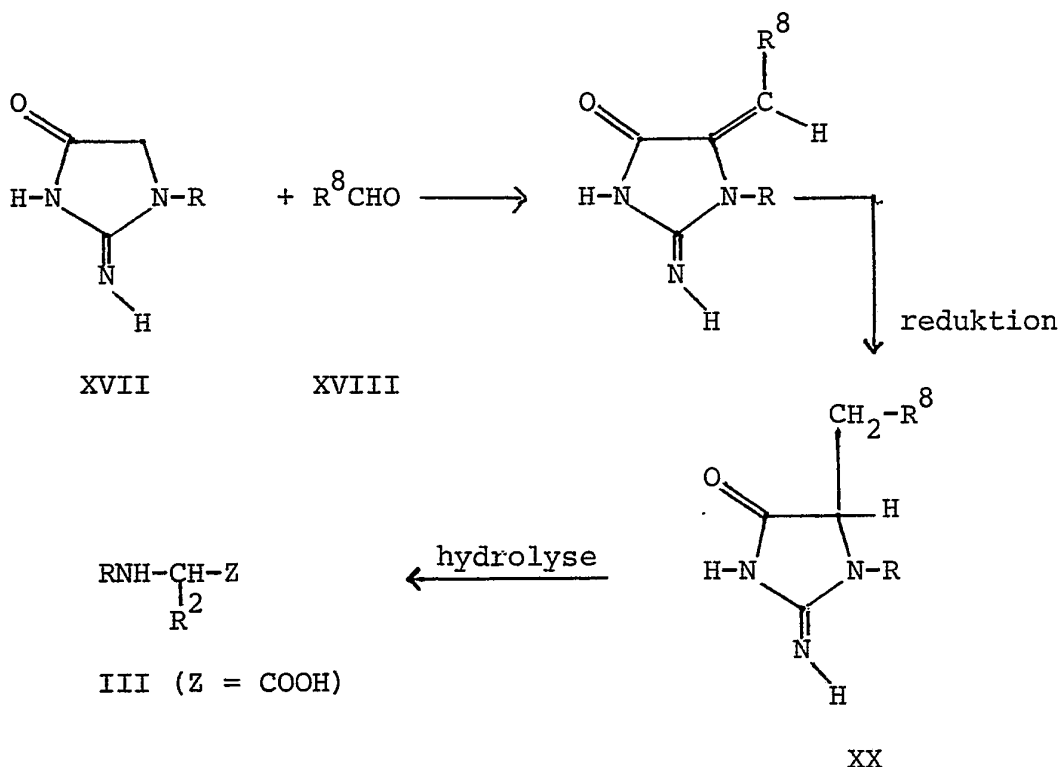
- 5 R^2 og Z har de ovenfor angivne betydninger mens grupperne R^6 og R^7 har sådanne værdier at gruppen



er ækvivalent med R.

- 10 Kondensationen af karbonylderivater med formelen XIV på aminen XV og reduktionen af iminen XVI foretages under sådanne betingelser som er beskrevet ovenfor.

5. Ifølge denne syntesemetode, som kun er acceptabel når Z repræsenterer en karboxygruppe ($-\text{COOH}$), bringes et derivat af kreatinin med formel XVII i kontakt med et aldehyd med formel XVIII, og det således vundne produkt XIX reduceres derpå og hydrolyseres til et derivat med formel III.
- 15



I dette skema har R , R^2 og Z de ovenfor angivne betydninger, mens substituenten R^8CH_2 repræsenterer samme værdier som gruppen R^2 .

5 Kondensationen af aldehydet XVIII på den heterocykliske forbindelse XVII foretages i et inaktivt organisk opløsningsmiddel såsom klorerede kulbrinter, fx kloroform eller diklormetan, lavere alkoholer såsom metanol eller ætanol, aromatiske eller alifatiske kulbrinter såsom benzen, toluen eller petroleumse-

10 ter, alifatiske eller cykliske ætere eller også dimetylformamid.

Reaktionstemperaturen kan udvælges fra et bredt temperaturområde men denne reaktion gennemføres sædvanligvis ved en temperatur mellem stuetemperatur og 100°C .

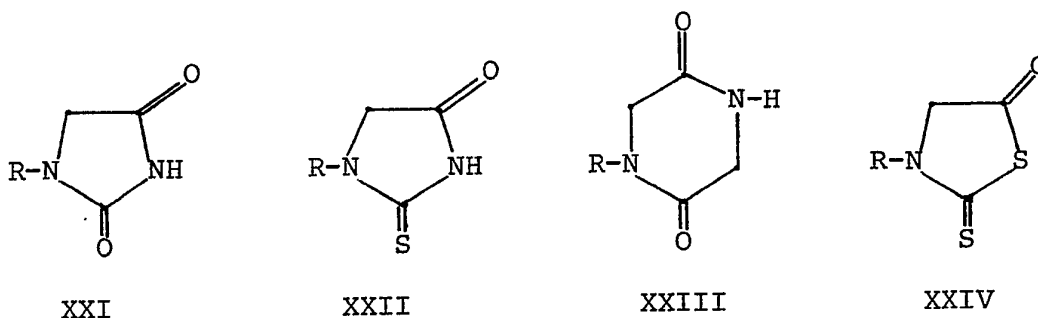
15 Tilstedeværelsen af en base er essentiel for at fremkalde reaktionerne. Denne base kan være en uorganisk base såsom hydroxyder af alkalimetall eller jordalkalimetall, eller en organisk base såsom pyridin, triætylamin eller et salt af en carboxylsyre såsom natriumacetat.

20 Reduktionen af kulstof-kulstof-dobbeltbindingen i forbindelse XIX foretages på konventionel måde ved hydrogenering i nærværelse af en katalysator fra gruppen af overgangsmetaller,

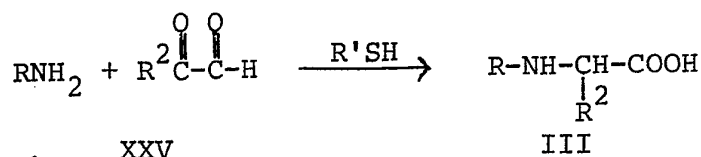
deres oxyder eller deres sulfider på en inaktiv bærer. Som katalysatorer kan nævnes raney-nikkel, platin, platinoxid og endvidere palladium-på-kulstof. Tilstedeværelsen af et opløsningsmiddel er tilrådelig og udvælges blandt lavere alkoholer såsom metanol eller ætanol eller også blandt gruppen omfattende iseddikesyre og simple estere deraf. Denne reaktion kan foretages ved almindeligt tryk eller ved forhøjet tryk. Reduktion kan også foretages med hydrider såsom natriumborhydrid, med fordel i nærværelse af en Lewis-syre, eller med diboran i opløsningsmidler såsom metanol, ætanol, diglym, tetrahydrofuran eller dioxan.

Hydrolysen af derivatet XX foretages i et vandigt medium eller i et inaktivt organisk opløsningsmiddel. Tilstedeværelsen af en syre er essentiel for denne reaktion. Syren kan være uorganisk såsom saltsyre eller svovlsyre, eller organisk såsom eddikesyre eller p-toluensulfonsyre.

Ved at modificere den som udgangsmateriale anvendte heterocykliske forbindelse kan man vinde derivater med formel III mens man bibeholder reaktionsforløbet og forsøgsbetingelserne. Man kan således starte ud fra hydantoin med formel XXI, et tiidihydantoin med formel XXII, et dioxopiperazin med formel XXIII eller et 2-tiono-5-oxatiazolidin med formel XXIV.



6. En anden metode til fremstilling af produktet med formel III, som også kun gælder når Z er en karboxygruppe (-COOH), benytter en amin og et α -karbonylaldehyd med formel XXV efter følgende skema:

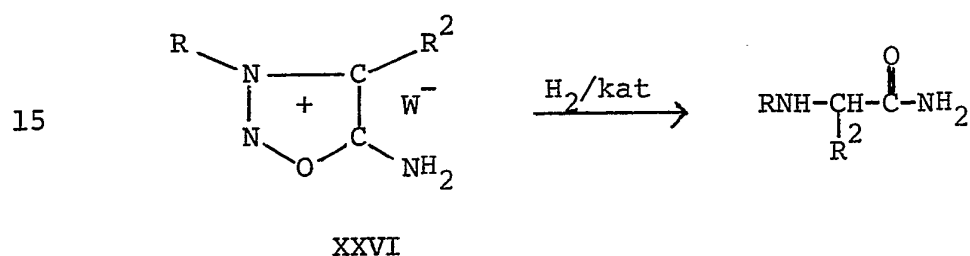


Oxyderings-reducerings-amineringen af glyoxalforbindelsen XXV foretages enten i vandig opløsning, eller i et inaktivt organisk opløsningsmiddel valgt fx blandt klorerede kulbrinter, såsom kloroform eller diklormetan, eller fra lavere alkoholer såsom metanol eller ætanol, eller også fra aromatiske eller alifatiske kulbrinter, såsom benzen, toluen eller petroleumsæter. Reaktionen foretages almindeligvis ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur.

Der sættes fortrinsvis en tiol (R'SH) til reaktionsblandingen som katalysator (R' betegner en alkylgruppe med en 1-4 kulstofatomer eller en fenyling).

Metode B

Denne metode består i hydrogenolyse af en sydnonimin med formel XXVI ifølge følgende reaktionsskema:



I reaktionsskemaet har R den ovenfor angivne betydning og W⁻ betegner en anion såsom halogenid, sulfat, nitrat, fosfat eller en anion afledt fra en organisk gruppe såsom acetat.

Sydnoniminen syntetiseres ifølge metoder som er veldokumenteret i litteraturen; hydrogenolysen heraf fører til 2-aminoacetamid.

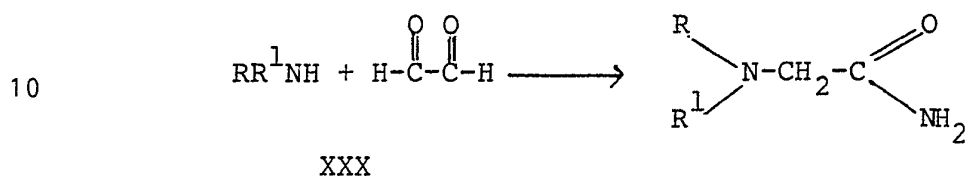
Den anvendte katalysator kan være palladium på aktivt kulstof, nikkel eller platinoxid. Generelt er katalysatoren fra gruppen af overgangsmetaller, oxyder deraf eller sulfider deraf.

Reaktionsopløsningsmidlet kan fortrinsvis være metanol, ætanol, petroleumsæter eller et hvilket som helst organisk opløsningsmiddel som er inaktivt under de anvendte reaktionsbetingelser. Reaktionen forløber sædvanligvis ved stuetemperatur, men temperaturen kan tilpasses reaktionsdygtigheden af molekyl-

let enten ved at temperaturen forøges eller sænkes.

Metode C

5 Ifølge denne fremgangsmåde omsættes en sekundær amin RR^1NH med glyoxal med formlen XXX til dannelse af et glycinamid.



15 hvor R og R^1 har de ovenfor angivne betydninger og R^2 er hydrogen.

Denne reaktion forløber i to trin. Først sker der en exo-
term reaktion når reagenserne bringes i kontakt med hinanden.
For at opnå det ønskede glycinamid må man derefter hæve tempe-
raturen af reaktionsblandingen eller af det resulterende faste
20

25

30

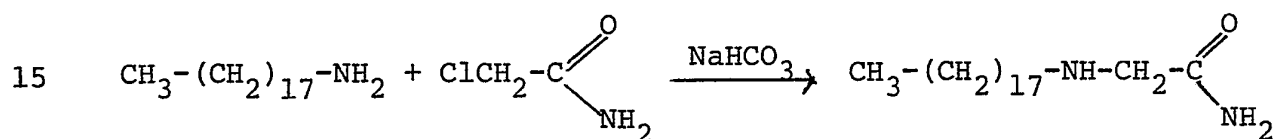
35

stof til ca. 150°C, fortrinsvis til tilbagesvalingstemperatur. Reaktionen forløber uden opløsningsmiddel eller i et inaktivt organisk opløsningsmiddel, såsom aromatiske eller alifatiske kulbrinter, såsom benzen, toluen eller petroleumsæter, eller
 5 også i klorerede opløsningsmidler såsom kloroform eller kulstoftetraklorid. Hvis anvendelse af en base er nødvendig vil der fortrinsvis blive anvendt en uorganisk base såsom hydroxyder eller oxyder af alkalimetall eller jordalkalimetall, såsom kalciumoxyd eller natriumhydroxyd, eller også karbonater af
 10 alkalimetall eller jordalkalimetall såsom kaliumkarbonat.

Opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

2-n-Oktadecylaminoacetamid

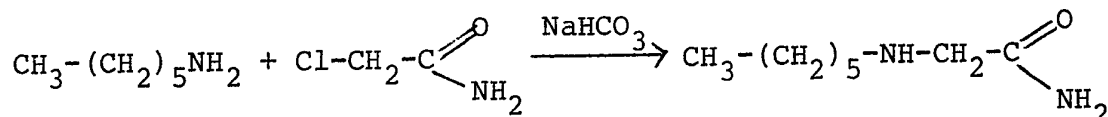


I en Erlenmeyer-kolbe på 500 ml forsynet med et kølesystem og en magnetisk omrører blandedes 21,6 g (0,08 mol) okta-
 decylamin, 7,48 g (0,08 mol) kloracetamid og 7,4 g natriumbi-
 karbonat i 350 ml metanol ved stuetemperatur. Denne blanding
 20 kogtes under tilbagesvaling i 16 timer. Efter afkøling af opløs-
 ningen filtreredes det faste stof og opløsningen inddampedes.
 Inddampningsremanensen og det tidligere frafiltrerede faste
 stof bragtes sammen og omkrystalliseredes fra cyklohexan. Ved
 sublimering ved 120-140°C ved et tryk på 5×10^{-3} mm Hg efter-
 25 fulgt af fornyet omkrystallisation fra cyklohexan vandtes et
 analytisk rent produkt med smp. 102,5-103,5°C.

Beregnet: C 73,56 H 12,96 N 8,57

Fundet: C 73,4 H 12,7 N 8,55%.

Eksempel 2

2-n-Hexylaminoacetamid

I en 500 ml Erlenmeyer-kolbe forsynet med et kølesystem og en magnetisk omrører blandedes 11 g (0,11 mol) hexylamin, 10 g (0,107 mol) kloracetamid og 9,9 g (0,118 mol) natriumbi-

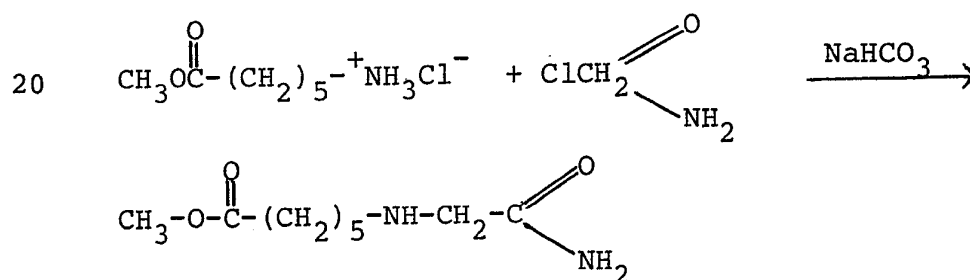
karbonat i 200 ml ætanol ved stuetemperatur. Blandingen kogtes under tilbagesvaling i 24 timer. Efter afkøling filtreredes natriumklorid fra og produktet vaskedes med 50 ml ætanol.

De forenede filtrater inddampedes og det vundne hvide faste stof omkrystalliseredes en gang fra 140 ml cyklohexan, en gang fra 120 ml acetone og til sidst fra en lille mængde ætylacetat. Det således vundne produkt sublimeredes ved 120°C ved et tryk på 3×10^{-3} mm Hg og omkrystalliseredes atter fra 110 ml cyklohexan. Smp. 62-63°C.

Beregnet: C 60,72 H 11,46 N 17,71

Fundet: C 60,60 H 11,2 N 17,4%.

Eksempel 3

Metyl-5-(karboxamidometyl)-aminohexanoat

I en Erlenmeyer-kolbe på 250 ml forsynet med et kølesystem og en magnetisk omrører blandedes 22 g (0,121 mol) 6-aminokapronsyremetylester-hydroklorid og 21 g (0,250 mol) natriumbikarbonat i 200 ml isopropanol. Blandingen kogtes under tilbagesvaling i 1 time og derefter tilsattes der 11,22 g (0,120 mol) kloracetamid ved stuetemperatur. Suspensionen omrørtes

- kraftigt i 4 dage ved stuetemperatur, det vundne bundfald filtreredes og vaskedes med 50 ml kogende ætanol og de forenede filtrater indampedes. Remanensen kromatograferedes i 1000 g silika ved eluering med en blanding af metanol og æter i forholdet 4:6. Produktet opsamledes mellem den 25. og den 58. fraktion af 50 ml. Til sidst rensedes produktet ved at det opløstes i isopropanol og mætning af den således vundne opløsning med HCl. En yderligere omkrystallisation fra isopropanol gav et analytisk rent produkt med smp. 160°C.
- 10 Beregnet: C 45,28 H 8,02 N 11,73
Fundet: C 45,00 H 8,05 N 11,73%.

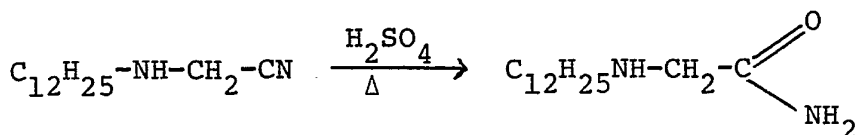
Eksempel 4

a) Dodecylaminoacetonitril



- 15 I en 500 ml kolbe forsynet med en magnetisk omrører blandedes 4,56 g (0,08 mol) hydroxyacetonitril ved stuetemperatur med 16,3 g (0,088 mol) dodecylamin i 250 ml metanol. Blandingen fik lov at stå i 16 timer ved stuetemperatur og metanolen afdampedes. Den vundne væske destilleredes under 10^{-2} mm Hg. Den fraktion som destillerede mellem 106 og 116°C krystalliseredes efter afkøling. Smp. 28-29°C.
- 20

b) 2-n-Dodecylaminoacetamid



- 15,2 g (0,068 mol) dodecylaminoacetonitril opløst i 20 ml ætanol sattes dråbevis til 2,5 ml H₂SO₄ i 25 ml isafkølet ætanol. Det dannede hvide bundfald filtreredes og tørredes (19 g hydrogensulfat af dodecylaminoacetonitril). Dette produkt sattes langsomt i en 250 ml kolbe til 60 ml H₂SO₄. Opløsningen bragtes til 100°C i 1,30 time. Efter afkøling sattes den dråbevis til 400 ml isafkølet ætanol. Det dannede hvide bundfald
- 30

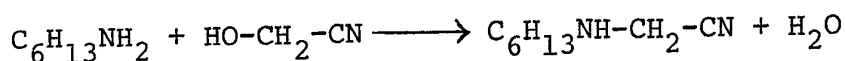
filtreredes og omkrystalliseredes fra ætanol. Smp. 190°C
(sønderdeling).

Beregnet: C 49,38 H 9,47 N 8,22

Fundet: C 49,30 H 9,55 N 8,15%.

5 Eksempel 5

a) Hexylaminoacetonitril



- I en 100 ml kolbe blandedes 5,7 g (0,1 mol) hydroxyacetonitril med 11 g (0,11 mol) hexylamin opløst i 10 ml metanol.
10 Temperaturen steg hurtigt under blandingen. Opløsningen henstilledes i 24 timer. Metanolen afdampedes og den vundne væske destilleredes ved 72°C under et tryk på 0,8 mm Hg.

b) 2-n-Hexylaminoacetamid

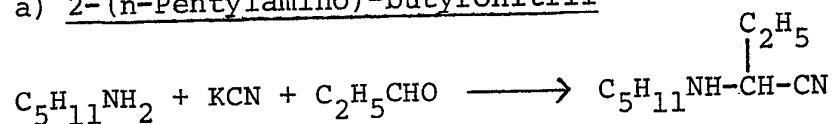
- 11,2 g (0,081 mol) hexylaminoacetonitril sattes dråbevis
15 til 31 ml fortyndet svovlsyre i 30 ml isafkølet ætanol. Efter at tilsætningen var tilendebragt afdampedes ætanolen og der sattes 40 ml svovlsyre til det vundne hvide faste stof. Denne opløsning opvarmedes i 1 time til 100°C hvorefter den afkøledes og dråbevis sattes til 200 ml isafkølet ætanol. Det dannede
20 hvide bundfald filtreredes og vaskedes med 50 ml ætanol. Smp. 151-152°C.

Beregnet: C 37,49 H 7,87 N 10,93

Fundet: C 37,80 H 7,80 N 10,90%.

Eksempel 6

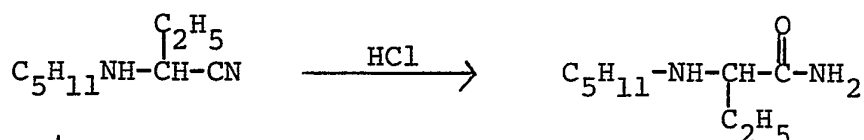
25 a) 2-(n-Pentylamino)-butyronitril



I en 250 ml kolbe forsynet med en magnetisk stang opløstes 35 g Na₂S₂O₅ i 95 ml vand. Til den isafkølede opløsning sattes 14,9 g (0,2 mol) propionaldehyd og den vundne nye opløs-

ning omrørtes ved 0°C i 2 timer. Der dannedes et meget let bundfald. Opløsningen fik lov til at komme tilbage til stuetemperatur før der dråbevis tilsattes 23,9 ml (0,2 mol) amylamin. Reaktionen fik lov til at forløbe i 2 timer hvorefter
 5 der tilsattes 13 g (0,2 mol) KCN i én portion. Efter 24 timers reaktion ved stuetemperatur mættedes opløsningen med NaCl og der ekstraheredes med æter. Den æteriske fase tørredes på MgSO₄ og der tilsattes en HCl-opløsning i æter. Det dannede bundfald filtreredes fra og tørredes. Smp. 104-105°C.

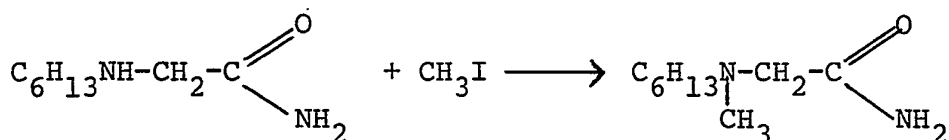
10 b) 2-(n-Pentylamino)-butyramid



I en 50 ml isafkølet kolbe forsynet med en magnetstang sattes 1,9 g (0,01 mol) 2-(n-pentylamino)-butyronitril til 17 ml koncentreret saltsyre. Da det faste stof var fuldstændigt
 15 opløst blev opløsningen opbevaret i et køleskab i 24 timer. Derefter afdampedes saltsyren ved hjælp af en roterende for- dampning og opløsningen neutraliseredes med 1N NaOH-opløsning. Ved pH = 6 vaskedes opløsningen flere gange med benzen. Ved pH = 11-12 ekstraheredes opløsningen med æter; æterekstrakter-
 20 ne forenedes, tørredes i MgSO₄ og indampedes. Den vundne re- manens sublimeredes ved 70°C under 2 x 10⁻² mm Hg, smp. 58-59°C. Beregnet: C 62,75 H 11,7 N 16,26
 Fundet: C 62,7 H 11,65 N 16,05%.

Eksempel 7

25 2-(N-n-Hexyl-N-metylamino)-acetamid



I en 100 ml kolbe blandedes 7,9 g (0,05 mol) 2-(n-hexyl- amino)-acetamid og 7,8 g (0,055 mol) metyljodid i 50 ml meta- nol. Denne opløsning henstod i 1 måned ved stuetemperatur hvor-
 30 efter den indampedes. Remanensen opløstes i 1N NaOH-opløsning

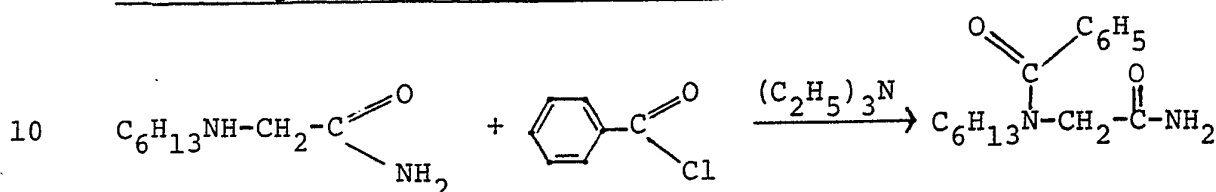
indtil basisk pH og ekstraheredes med æter. Æterfasen tørredes på MgSO_4 og inddampedes. Det vundne faste stof kromatograferedes på en søjle med SiO_2 ved eluering med en blanding af benzen og metanol i forholdet 7:3. Derved vandtes det ønskede produkt med smp. $64-65^\circ\text{C}$.

Beregnet: C 62,75 H 11,70 N 16,26

Fundet: C 63,10 H 11,32 N 16,12%.

Eksempel 8

2-(N-Benzyl-N-n-hexyl)-aminoacetamid



I en trehalset 258 ml kolbe forsynet med magnetisk stang, et termometer, en dråbetragt og en køler med et calciumkloridtoprør blandedes 100 ml kloroform, 6,23 g (0,04 mol) 2-(n-hexylamido)-acetamid og 8 ml (0,055 mol) triætylamin.

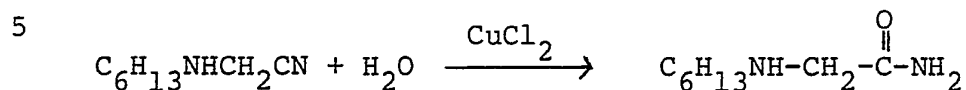
15 Til denne opløsning som afkøledes til 10°C sattes dråbevis 5,1 ml (0,044 mol) benzoylchlorid opløst i 10 ml kloroform. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 timer, afkøledes og vaskedes 3 gange med 1N HCl, 1 gang med vand, 2 gange med 1N NaOH og 2 gange med vand. Kloroformopløsningen

20 tørredes på MgSO_4 og inddampedes, reanensen krystalliseredes fra en blanding af æter og pentan og derpå fra cyklohexan. Smp. $97-98^\circ\text{C}$.

Beregnet: C 68,67 H 8,45 N 10,67

Fundet: C 68,7 H 8,25 N 10,60%.

Eksempel 9

2-(n-Hexylamino)-acetamid

10 Til en 250 ml Erlenmeyer-kolbe sættes 1 g (0,072 mol) n-hexylaminoacetonitril, 1,22 g (0,072 mol) vandfrit kupriklorid og 100 ml vand. Derpå tilsættes der ætanol indtil der blev opnået en homogen fase. Opløsningens pH indstilledes til 10 ved hjælp af 1N NaOH og reaktionsblandingen omrørtes i 4 timer ved stuetemperatur. Der dannedes et purpurfarvet fast stof som filtreredes, gensuspenderedes i ammoniakopløsning og ekstrahe-

15 redes med diklormetan. Den organiske fase vaskedes 3 gange med vand, tørredes på K_2CO_3 og inddampedes. Remanensen omkrystalliseredes fra cyklohexan. Smp. 62-63°C.

20

25

30

35

Tabel 1 (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	Smp. (°C)	OmkrySTALLISATIONS- opløSNINGSmiddel
9	n-C ₇ H ₁₅	H	H	69	æter/pentan
10	n-C ₁₈ H ₃₇	H	H	103	æter
11	n-C ₉ H ₁₉	H	H	79	cyklohexan
12	n-C ₆ H ₁₃	H	H	152-153	ætanol (2)
13	n-C ₁₂ H ₂₅	H	H	190 (sønder- deling)	ætanol (2)
14	n-C ₁₀ H ₂₁	H	H	87	cyklohexan
15	CH ₃ OC(=O)(CH ₂) ₇	H	H	70-72	ætylacetat
16	C ₂ H ₅ -OC(=O)(CH ₂) ₇	H	H	139-140	ætanol (2)
17	CH ₃ (CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₈	H	H	85-87	acetone
18	C ₇ H ₁₅ -CH(CH ₃)	H	H	58-59	pentan
19	C ₈ H ₁₇	C ₆ H ₅ -C(=O)-	H	99	cyklohexan
20	C ₅ H ₁₁	H	H	151	ætanol (2)
21	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	H	H	50-51	hexan
22	C ₅ H ₁₁ -CH(CH ₃)	H	H	52-53	pentan

Tabel 1 (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	Smp. (°C)	OmkrySTALLISATIONS- opløsningsmiddel
23	$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_7$	$\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	125	ætanol
24	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	63	pentan
25	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-$	H	97-98	cyklohexan
26	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	H	115-125	æter (3)
27	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	H	207	metanol/æter (1)
28	$\text{C}_4\text{H}_9-\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	127-128	ætanol/æter (1)
29	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	H	142-147	metanol/æter (4)
30	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$	H	68-69	pentan
31	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	H	205-207	metanol (1)
32	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	H	104-105	acetone (3)
33	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	H	H	149-151	metanol (4)
34	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_2$	H	H	90-91	æter/pentan

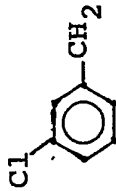
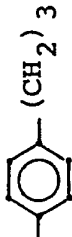
Tabel 1 (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	Smp. (°C)	OmkrySTALLISATIONS- opløSNINGSmiddel
35	n-C ₆ H ₁₃	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	H	183	ætanol (1)
36	CH ₂ =CH(CH ₂) ₅	H	H	51	æter
37	n-C ₅ H ₁₁	H	CH ₃	71-72	sublimation
38	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	H	75	æter
39	n-C ₁₀ H ₂₁	H	H	195-210	ætanol (2)
40	n-C ₆ H ₁₃	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})$	H	15	pentan
41	n-C ₅ H ₁₁	H	C ₆ H ₅	100-101	cyklohexan
42	n-C ₆ H ₁₃	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$	H	52-53	pentan
43	n-C ₅ H ₁₁	H	C ₂ H ₅	58-59	cyklohexan
44		H	H	215-218	metanol (1)

Tabel 1 (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	Smp. (°C)	OmkrySTALLISATIONS- opløsningsmiddel
45	CH ₂ =CH-(CH ₂) ₆	H	H	63	ætylacetat/pentan
46	HOOC(CH ₂) ₇	H	H	144-145	acetone/vand (1)
47		H	H	208-210	ætanol (1)
48	 CH-(CH ₂) ₂ -H	H	H	106	acetone/pentan
49	 O-(CH ₂) ₂	H	H	209-211	ætanol (1)
50	(C ₂ H ₅ O) ₂ CH-(CH ₂) ₃	H	H	kp. 152°/ 2x10 ⁻² mmHg	metanol (1)
51		H		290-292 (sønder- deling)	

Tabel 1 (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	Smp. (°C)	OmkrySTALLISATIONS- opløsningsmiddel
52		H	H	92,5	metanol
53	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\underset{\text{CH}_2}{\text{CH}}-\text{C}=\text{O}$	H	H	138-139	metylætylketon/ metanol (1)
54	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{C}=\text{O}$	H	H	154	ætylacetat
55		H	H	228-230	ætanol (1)
56		H	H	75	hexan/ætylacetat
57	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	46	pentan
58	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$\text{CO}_2n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	H	60	hexan
59		$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	53	pentan/ætanol

(1) = HCl (3) = benzoat

(2) = H₂SO₄ (4) = H₃PO₄

Farmakologiske og biokemiske resultater for de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er vist i omstående tabel 2. I denne tabel svarer numrene i første kolonne til numrene i første kolonne i tabel 1. De i tabellen angivne resultater skal forstås på følgende måde.

Den antikonvulsive virkning undersøgtes på toniske konvulsioner fremkaldt af bicucullin. De under afprøvning værende forbindelser blev indgivet oralt i doser på 10 og 100 mg/kg, hver til 5 mus, 3 timer før intravenøs indsprøjtning af bicucullin i en dosis på 0,6 mg/kg. Antallet af mus, som var beskyttede mod toniske konvulsioner, samt antallet af døde mus blev opnoteret. Resultaterne er angivet som et pointtal som repræsenterer summen af dyr beskyttet ved doser på 10 og 100 mg/kg af forbindelserne.

LD₅₀-værdierne blev beregnet i overensstemmelse med Litchfield og Wilcoxon's metode (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99, 1949) og udtryktes i mg/kg. Produkterne blev indgivet oralt til mus.

Virkningen på adfærden undersøgtes ved at anvende en metode udledt fra S. Irwin's metode (Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 133, 1959). Forbindelserne suspenderet i 1% tragakant gummislim blev indgivet oralt ved hjælp af en intragastrisk slange til grupper på 5 hanmus (CD1, Charles River stamme, fastet i 18 timer). Hvis den tilgængelige mængde af lægemiddel gjorde det muligt blev der indgivet doser på 3000, 1000 og 300 mg/kg. Hvis den sidstnævnte dosis viste sig at være aktiv undersøgtes virkningen ved 100, 30, 10 og om muligt ved 3 mg/kg. Adfærden studeredes 2, 4, 6 og 24 timer efter behandlingen. Observationen blev forlænget hvis symptomerne stadig var til stede på dette tidspunkt. Dødsfald registreredes i 14 dage efter behandlingen. Ingen af de afprøvede produkter har vist unormal adfærd hos mus. Det skal specielt bemærkes at de er fri for sedative virkninger.

Tabel 2

Biologiske resultater efter indgift af bicucullin

	Forb. nr.	Anti- konvul- sivisk virkning	LD ₅₀ , mg/kg	Forb. nr.	Anti- konvul- sivisk virkning	LD ₅₀ , mg/kg
5	1	4	2220	26	3	1950
	2	4	780	27	4	860
	3	7	1925	28	4	1950
10	4	4	>3000	29	4	570
	5	2	>3000	30	5	>3000
	6	6	>3000	31	6	2880
	7	2		32	5	>3000
	8	1	>3000	33	3	>3000
15	9	5	1425	34	7	
	10	1	>3000	35		
	11	2	1950	36	4	
	12	5	2800	37	4	
	13	2	>3000	38	6	
20	14	6	2600	40	3	
	15			41	5	
	16	5	>1000	42	8	
	17	2	>3000	43	6	
	18	2	>1000	44	7	
25	19	2	3000	45	6	
	20	1	>1000	46	6	
	21	3	640	47	7	
	22	5	640	48	4	
	23	7	>1000	49	5	
30	24	5	650			
	25	5	3660			

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har
inhiberende egenskaber over for konvulsioner fremkaldt af bi-
cucullin hos mus. Denne virkning indikerer at forbindelserne
har potentiel virkning som antiepileptisk middel, sandsynlig-
vis ved at virke på GABA-systemet. Således er bicucullin en
5 specifik antagonist mod GABA. Man har desuden undersøgt for-
bindelsernes virkning på aktiviteten af GABA-synteseenzymet,
glutamatdekarboxylase (GAD). Virkningen på GAD bestemtes på
homogenisater af rottehjerne i overensstemmelse med den metode
10 der er beskrevet af L. Parker (Methods in Enzymology, Ed. S.
Fleischer, 1974, bind XXXII, del V., side 779). De afprøvede
produkter tilsattes i en slutkoncentration på 10^{-4} M. De om-
handlede forbindelser viste sig generelt som aktive ved denne
prøve. Produkterne nr. 3, 8, 17 og 33 var særligt bemærkelses-
15 værdige i denne henseende. Generelt forøger de omhandlede for-
bindelser virkningen af GAD-transaminase (GABA-T), GABA-ned-
brydningsenzym, hvilket resulterer i en forøgelse af GABA-
niveauerne på de GABA-ergiske neuroners niveau.

Blandt de omhandlede forbindelser er 2-n-pentylamino-
20 acetamid og hydrokloridet deraf studeret nøjere. Resultaterne
er delvis angivet i tabel 3. Disse produkter inhiberer konvul-
sioner fremkaldt af bicucullin hos mus: ED_{50} -værdierne er
henholdsvis 11,2 og 5,74 mg/kg ved oral indgift. Hydrokloridet
blev også indgivet intravenøst. I dette tilfælde er ED_{50} -vær-
25 dien 2,19 mg/kg. Denne værdi er ikke signifikant lavere end
værdien efter oral indgift, hvilket indikerer en fremragende
adsorption fra tarmkanalen. Tabel 3 angiver også terapeutisk
index (LD_{50}/ED_{50}). Denne terapeutiske index er blandt de om-
handlede forbindelser højere end for valproat, difenylhydanto-
30 in og fenobarbital.

Tabel 3

Mus: Konvulsioner fremkaldt af bicucullin (0,6 mg/kg intravenøst).

Behandling 3 timer før fremkaldelse af konvulsioner.

5	Behandling	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	LD ₅₀ /ED ₅₀
	2-n-pentylaminoacetamid	1925	11,2	172
	2-n-pentylaminoacetamid,HCl	2240	5,74	390
	Na-valproat	1250	89,1	14
10	Na-difenylhydantoin	320	2,63	122
	Na-fenobarbital	185	2,11	88

15 Ligesom valproat er 2-n-pentylaminoacetamid inaktiv mod konvulsioner fremkaldt af stryknin. Dets antikonvulsive virkning synes ikke at angå rygmarven men er en central virkning.

Desuden synes 2-n-pentylaminoacetamid og hydrokloridet deraf at indvirke specifikt på niveauet af GABA-receptorer. Dette indiceres af følgende resultater.

1) Dets antagonistiske virkning mod konvulsioner fremkaldt af bicucullin kan overvindes ved en forøgelse af bicucullin-doserne.

2) 2-n-Pentylaminoacetamid inhiberer kun svagt konvulsioner fremkaldt af leptazol hos mus.

25 3) 2-n-Pentylaminoacetamid-hydroklorid har ingen virkning på konvulsioner fremkaldt af pikrotoxin.

Leptazol har ikke nogen indvirkning på niveauet af GABA-receptorer og pikrotoxin indvirker på stedet ved siden af GABA-receptoren, men ikke direkte på den. Desuden konkurrerer 2-n-pentylaminoacetamid med bicucullin, nemlig den specifikke GABA-antagonist. Indvirkning af 2-n-pentylaminoacetamid-hydroklorid på GABA-systemet er bekræftet af den kendsgerning, at denne forbindelse ved indgift i en mængde på 200 mg/kg p.o. hos rotte potentierer GAD-aktiviteten med 26% uden at modificere aktiviteten af GABA-T; GABA-indholdet af den sorte substans, en struktur som er rig på GABA-ergiske ender, forøges med henholdsvis 28, 33 og 38% 2, 3 og 4 timer efter behandlingen.

2-n-Heptylaminoacetamid har egenskaben at beskytte mus mod dødelighed fremkaldt af KCN. Denne virkning forklarer sandsynligvis sig selv med en virkning på den cerebrale energetiske metabolisme under anoxi. Denne virkning på den cerebrale energetiske metabolisme er bekræftet for 2-n-pentylaminoacetamid-hydroklorid i en række forsøg med cerebral anoxi fremkaldt ved dekapitering af rotte. Det er også blevet vist at denne forbindelse modvirker akkumulering af laktat i hjernen under de første sekunder af anoxien.

Desuden potentierer n-2-pentylaminoacetamid virkningerne af l-tryptofan hos mus, hvilket indicerer en lettelse af det centrale serotoninergiske system og dermed forekomsten af psykotropiske egenskaber, navnlig antidepressive egenskaber.

Desuden er 2-n-oktylaminoacetamid (50 mg/kg i.p.) undersøgt i et forsøg med passiv undgåen hos mus, hvor forbindelsen har forsinket adfærdens bortfald. Denne forbindelse og højst sandsynlig andre af de omhandlede forbindelser forbedrer således den mneseiske tilbageholdelse.

Nogle af de omhandlede forbindelser inhiberer blodpladeagglutination i menneskeplasma. Målingen af inhiberingen af blodpladeagglutination foretages ifølge den turbidimetriske metode ifølge G.V.R. Born og M.J. Cross (J. Physiol. 168, 178, 1973). Blodpladerig plasma forinkuberes i 3 minutter før indføring af induktionsmidlet, Trombofax. Inhiberingen af den maximale amplitude af agglutination måles ved hjælp af et Upchurch agglutometer. Ved denne prøve har forbindelserne 1, 11, 14 og 18 vist sig at være aktive.

2-n-Pentylaminoacetamid og dets hydroklorid indvirker således på det GABA-ergiske system ved at fremskynde GABA-omdannelsen som vist ved antagonismen mod bicucullin-virkningen. Denne virkning kunne være et resultat af en aktivering af GAD. Disse forbindelser synes således at være særligt velegnede til behandling af epilepsi og dyskinesi såsom parkinsons sygdom, idet dette syndrom højst sandsynligt er et resultat af en utilstrækkelighed i GABA-systemet. Virkningen på den cerebrale energetiske metabolisme og anoxi antyder også muligheden for at anvende denne forbindelse mod cerebrale iskæmiske sygdomme. 2-n-Oktolaminoacetamids virkning ved hukommelses-

prøven og 2-n-pentylaminoacetamids virkning på det serotoninergiske system gør det desuden muligt at foreslå, som yderligere anvendelsesmuligheder for de omhandlede forbindelser, behandling af mnesiske problemer og nogle psykiatriske lidelser, såsom depression.

Til indgift af de omhandlede forbindelser vil den daglige dosis være 10 mg til 2 g idet en enhedsdosis er 10-300 mg. Som følge af de omhandlede forbindelsers meget lave toxicitet kan doser som de nævnte forøges uden risiko.

De omhandlede forbindelser kan anvendes i forskellige galeniske former. Følgende eksempler er ikke begrænsende og angår galeniske præparater som indeholder en aktiv forbindelse betegnet med A.

Denne aktive forbindelse er en af følgende forbindelser:

- 15 2-n-pentylaminoacetamid,
- 2-n-oktylaminoacetamid,
- metyl-6-(dikarboxamidometyl)-aminohexanoat,
- 2-n-decylaminoacetamid,
- metyl-8-(dikarboxamidometyl)-aminooktanoat,
- 20 2-n-hexylaminoacetamid,
- 2-(2-fenylætyl)-aminoacetamid,
- 2-n-oktadecen-9-ylaminoacetamid,
- 2-(N-karboxamidometyl-N-n-hexyl)-aminoacetamid,
- 2-(1,1-dimetylpropyn-2-yl)-aminoacetamid,
- 25 ætyl-N-n-hexyl-N-karboxamidometylkarbamat,
- 2-n-pentylaminobutyramid,
- 2-(3-fenylpropyl)-aminoacetamid,
- 2-okten-7-ylaminoacetamid,
- 8-karboxamidometylaminooktansyre,
- 30 2-(4-fenylbutyl)-aminoacetamid,
- N-butyl-2-[N-acetyl-N-(4-fenoxybutyl)]-aminoisovaleramid.

Tabletter

A	300 mg
stivelse Sta-Rx 1500	180 mg
35 kalciumfosfat	100 mg
aerosil	5 mg
magniumstearat	15 mg

	A	100 mg
	majsstivelse	100 mg
	laktose	80 mg
	aerosil	5 mg
5	talkum	5 mg
	magniumstearat	10 mg
	<u>Kapsler</u>	
	A	50 mg
	laktose	110 mg
10	majsstivelse	20 mg
	gelatine	8 mg
	magniumstearat	12 mg
	A	200 mg
	polyvinylpyrrolidon	10 mg
15	majsstivelse	100 mg
	Cutina HR	10 mg
	<u>i.m. eller i.v. injektionspræparater</u>	
	A	100 mg
	natriumklorid	20 mg
20	natriumacetat	6 mg
	destilleret vand til injektion	5 ml
	<u>i.m. injektionspræparat</u>	
	A	200 mg
	benzylbenzoat	1 g
25	olie til injektion til	5 ml
	<u>Sirup</u>	
	A	5 g
	ammoniumglycyrrhizinat	0,5 g
	citronsyre	0,5 g
30	nipasept	0,1 g
	sakkarose	70 g
	smagsmiddel	0,1 g
	vand til	100 ml

Opløsning

	A		2 g
	sorbitol		50 g
	glycerol		10 g
5	anisessens		0,1 g
	propylenglykol		10 g
	demineraliseret vand	til	100 mg

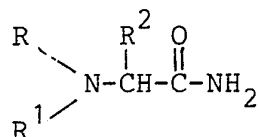
Suppositorie

	A		250 mg
10	butylhydroxyanisol		10 mg
	semisyntetiske glycerider	til	3 g

P a t e n t k r a v

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

5



I

10 hvor R er en ligekædet eller forgrenet C₅₋₁₈ alkyl- eller alkenylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C₄₋₁₀ alkynylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C₄₋₁₈ alkanoylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C₁₋₁₀ alkylgruppe som er substitueret med en fenox-, hydroxy-, acetoxy- eller karboxy-

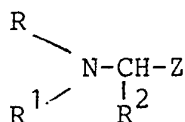
15 gruppe, eller med en ligekædet eller forgrenet C₁₋₄ alkoxykarbonylgruppe, eller en karbonyl-, karboxaldehyd-, acetal- eller ketalgruppe eller med en eller flere fenylgrupper som eventuelt er substitueret med et fluor-, klor- eller bromatom,

20 R¹ er hydrogen, en ligekædet eller forgrenet C₁₋₆ alkanoylgruppe, en benzoylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C₁₋₈ alkoxykarbonylgruppe eller en karboxamidometylgruppe og

25 R² er hydrogen, en ligekædet eller forgrenet C₁₋₃ alkylgruppe eller en fenylgruppe,

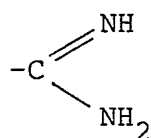
eller salte deraf med ikke-toxiske, farmaceutisk acceptable syrer, dog undtaget forbindelserne n-heptylglycinamid, dodecylaminoacetamid, tetradecylaminoacetamid, hexadecylaminoacetamid, octadecylaminoacetamid, N-1,1,3-tetrametylbutylglycinamid, N-[2-ætylbuturyl]-glycinamid, [(trifluormetyl-3-fenyl)-1-propyl-2]-aminoacetamid og (s)(-)-[(s)-(α-fenylætyl)-amino]-smørsyreamid og deres salte, k e n d e t e g n e t ved at man

35 a) til dannelselse af en forbindelse med den almene formel I hvor R, R¹ og R² har de ovenfor angivne betydninger omdanner en tertiær amin med formlen



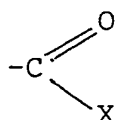
hvor R , R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger og Z er en funktion som kan omdannes til en amidfunktion $-\text{CONH}_2$ såsom en karboxygruppe eller er en amidinfunktion af typen

5



10

an anhydridgruppe, en syrehalogenidgruppe med formelen

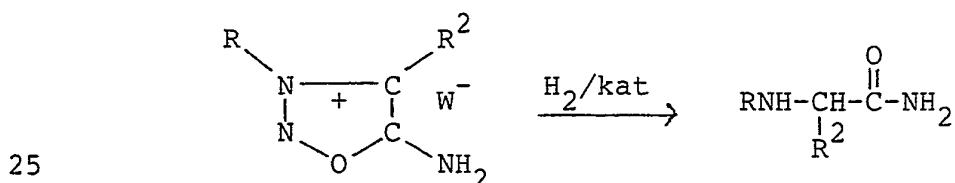


15

hvor X er et halogenatom, eller en prækursorgruppe til en karboxylsyre, eller

b) til dannelsen af en forbindelse med den almene formel I hvor R^1 er hydrogen og R og R^2 har de ovenfor angivne betydninger katalytisk hydrogenerer en sydnonimin efter følgende reaktionsskema:

20



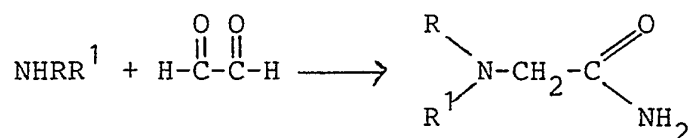
25

hvor R og R^2 har de ovenfor angivne betydninger og W^- er en anion såsom halogenid, sulfat, nitrat, fosfat eller en anion afledt af en organisk gruppe såsom acetat, eller

30

c) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er hydrogen og R og R^1 har de ovenfor angivne betydninger omsætter en sekundær amin med formelen RR^1NH , hvor R og R^1 har de ovenfor angivne betydninger, med glyoxal efter reaktionsskemaet:

35



hvorefter man om ønsket omdanner den vundne forbindelse til et syreadditionssalt deraf eller frigiver forbindelsen med formelen I fra et syreadditionssalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{5-18} alkylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{5-10} alkenylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{4-6} alkynylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{4-12} alkanoylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{1-8} alkylgruppe substitueret med en eller flere fenylgrupper som eventuelt er substitueret med et fluor-, klor- eller bromatom eller alkylgruppen er substitueret med en fenoxi-, hydroxy-, acetoxy-, karboxy-, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkoxykarbonyl-, eller karbonyl-, karboxaldehyd-, acetal- eller ketalgruppe.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{5-9} alkylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{5-8} alkenylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{4-8} alkanoylgruppe eller en ligekædet eller forgrenet C_{1-10} alkylgruppe som er substitueret med en eller flere fenylgrupper, som eventuelt er substitueret med et fluor-, klor- eller bromatom, eller substitueret med en fenoxi-, hydroxy-, acetoxy-, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkoxykarbonyl-, karbonyl-, karboxaldehyd-, acetal- eller ketalgruppe.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{5-8} alkylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{3-7} alkylgruppe substitueret med en eller flere fenylgrupper der eventuelt er substitueret med et klor-, fluor- eller bromatom, eller C_{3-7} alkylgrupper er substitueret med en fenoxi-, hydroxy-, acetoxy-, karboxy-, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkoxykarbonyl-, karbonyl-, karboxaldehyd-, acetal- eller ketalgruppe.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{8-18} alkylgruppe, en ligekædet eller forgrenet C_{5-18} alkenylgruppe eller
5 en C_{2-10} alkylgruppe substitueret med en eller flere fenylgrupper substitueret med et klor-, brom- eller fluoratom, eller C_{2-10} alkylgruppen er substitueret med en fenox-, hydroxy-, acetox-, karboxy-, ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkoxykarbonyl-, karbonyl-, karboxaldehyd-, acetal-
10 eller ketalgruppe.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med den almene formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{5-9} alkylgruppe, idet fortrinsvis R^1 og R^2 er hydrogenatomer, eller
15 fremstiller en forbindelse med formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{1-10} alkylgruppe substitueret med en eventuelt med et fluor-, brom- eller kloratom substitueret fenylgruppe, eller fremstiller en forbindelse med formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{1-2} eller
20 C_{4-10} alkylgruppe substitueret med en C_{1-4} alkoxykarbonylgruppe, eller fremstiller en forbindelse med formel I, hvor R er en ligekædet eller forgrenet C_{1-10} alkylgruppe substitueret med en eller flere eventuelt med et klor- eller fluoratom, substituerede fenylgrupper eller med en C_{1-2} alkoxykarbonylgruppe.
25

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med formel I, hvor R^1 er en ligekædet eller forgrenet C_{1-4} alkanoylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en C_{1-4} alkoxykarbonylgruppe eller en karboxamidometylgruppe.
30

8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med formel I hvor R^2 er en C_{1-2} alkylgruppe.
35

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved at man fremstiller
2-n-pentylaminoacetamid,
2-n-oktylaminoacetamid,
5 2-n-decylaminoacetamid,
2-n-hexylaminoacetamid,
2-n-oktadecen-9-ylaminoacetamid,
2-(1,1-dimetylpropyn-2-yl)-aminoacetamid,
2-n-pentylaminobutyramid,
10 2-(3-fenylpropyl)-aminoacetamid eller
2-(4-fenylbutyl)-aminoacetamid
eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

15

20

25

30

35