



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 405/12

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

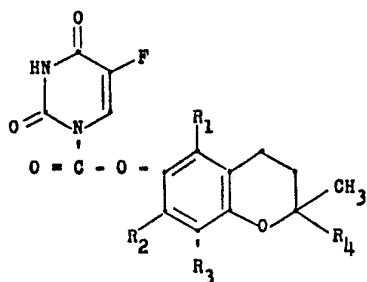
(11)

636 874

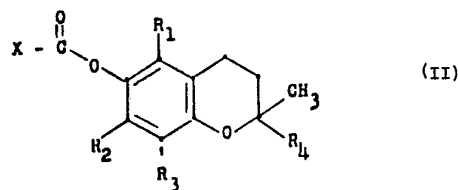
(21) Gesuchsnummer:	15813/77	(73) Inhaber:	Eisai Co., Ltd., Bunkyo-ku/Tokyo (JP)
(22) Anmeldungsdatum:	21.12.1977	(72) Erfinder:	Shizumasa Kijima, Itabashi-ku/Tokyo (JP) Hiroshi Shionoya, Niiza-shi/Saitama Pref. (JP) Kimio Hamamura, Kashiwa-shi/Chiba Pref. (JP) Haruyoshi Arai, Kokubunji-shi/Tokyo (JP) Nozomu Koyanagi, Niiza-shi/Saitama Pref. (JP)
(30) Priorität(en):	24.12.1976 JP 51-154941	(74) Vertreter:	Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
(24) Patent erteilt:	30.06.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.06.1983		

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluoruracilderivaten und nach dem Verfahren hergestellte 5-Fluoruracilderivate.

(57) Neue 5-Fluoruracilderivate der Formel (I)



(I)



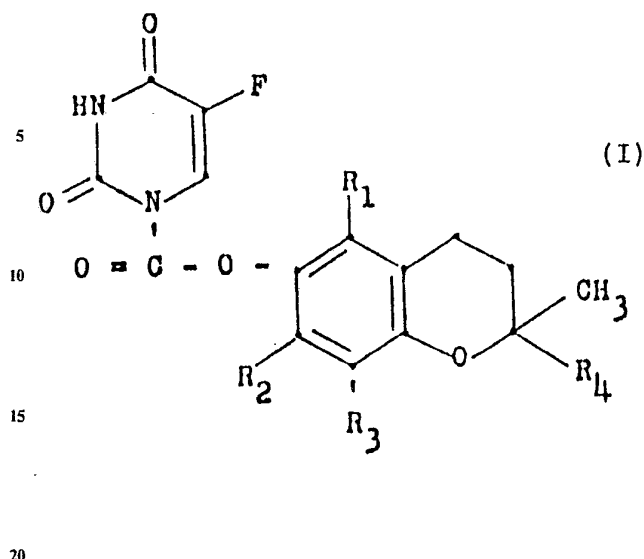
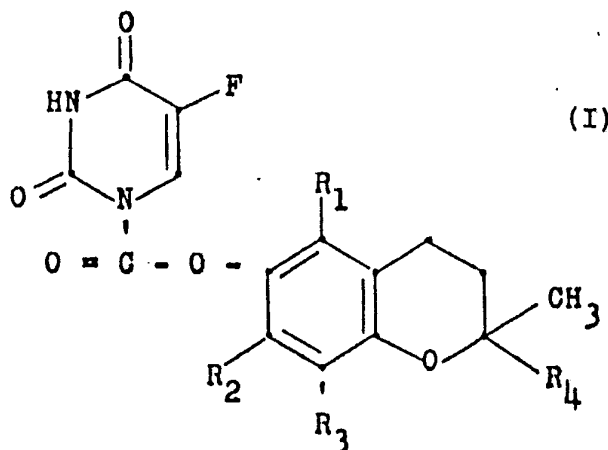
(II)

erhalten. X steht dabei für Halogen oder Niederalkoxy.
Die Verbindungen zeigen geringe Toxizität und hohe Antitumorstärke.

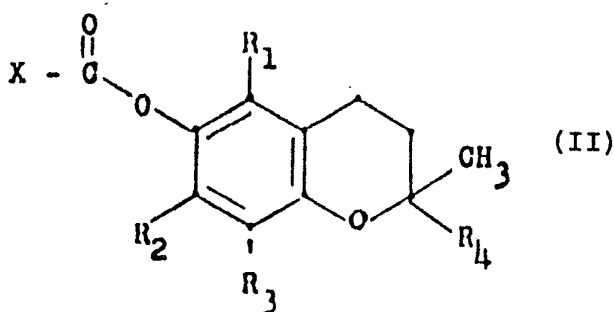
worin R₁, R₂, und R₃ je für Wasserstoff oder Methyl und R₄ für eine gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe stehen, werden durch die Umsetzung von 5-Fluoruracil mit einem Derivat des 6-Chromanols der Formel (II)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluorurazildervativen der Formel (I)



worin R₁, R₂ und R₃ alle entweder für Wasserstoff oder Methyl und R₄ für ein gesättigtes oder ungesättigtes geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, dadurch gekennzeichnet, dass 5-Fluorurazil mit einem Derivat des 6-Chromanols der Formel (II)



in der R₁ bis und mit R₄ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X für Halogen oder Niederalkoxy stehen, zur Reaktion gebracht wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass 5-Fluorurazil in Form eines seiner Alkalimetaltsalze eingesetzt wird.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid ausgeführt wird.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung zwischen etwa äquimolaren Mengen Reaktanden ausgeführt wird.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1 bis und mit 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C ausgeführt wird.

6. 5-Fluorurazildervative der Formel (I), hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1.

worin R₁, R₂ und R₃ alle für entweder Wasserstoff oder Methyl und R₄ für ein gesättigtes oder ungesättigtes, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen. Die Erfindung betrifft auch die derart erhaltenen Verbindungen.

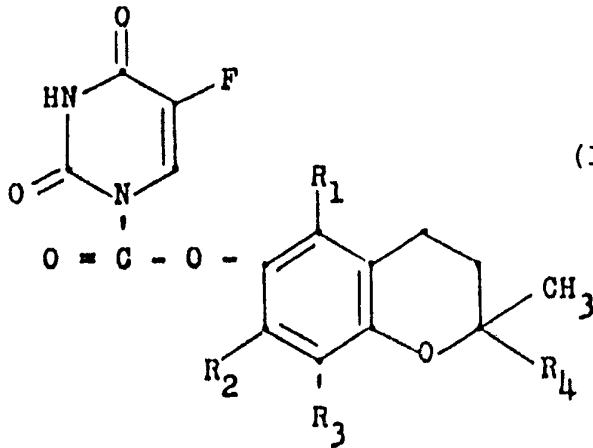
In der Tumorchemotherapie werden heute schon verschiedene alkylierende Wirkstoffe eingesetzt, wie z.B. Busulfan, Chorambutyl, Merphalan und ähnliche. Speziell als Antimetabolitwirkstoffe werden eingesetzt Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 6-Mercaptopurin-ribonukleosid, 5-Fluorurazil und ähnliche Verbindungen. Diese Chemotherapeutika werden gegen verschiedene bösartige Tumoren wie Gastrictumor, Hepatoma, Blasentumor, Seminoma, Leukämie, Lymphosarkom, Brusttumor, Lungentumor, Uterustumor und ähnliche bösartigen Geschwulste.

Unter den genannten Chemotherapeutika weist das 5-Fluorurazil verschiedene klinische Vorteile auf, indem es z.B. gegenüber einer Mehrzahl von Tumoren wirksam ist. Seine Wirksamkeit kann durch Kombination mit anderen Antitumorwirkstoffen noch erhöht werden. Ebenso wird die Wirksamkeit der Radiotherapie durch die Verabreichung von 5-Fluorurazil erhöht. Bei all diesen Anwendungen von 5-Fluorurazil ist es jedoch von grosser Wichtigkeit, auf die Nebenwirkungen des Mittels zu achten. Diese sind auf die relativ hohe Toxizität der Verbindung zurückzuführen. Es sind daher verschiedene Versuche unternommen worden, 5-Fluorurazildervative zu finden, welche ebensogute Antitumorwirkung, jedoch geringere Toxizität aufweisen. Beispielsweise ist die Verbindung N₁-(2'-Tetrahydrofurfuryl)-5-fluorurazil (FT-207) gefunden worden. Diese Verbindung wird im folgenden als FT-207 bezeichnet. Das FT-207 zeigt eine erstaunlich verringerte Toxizität gegenüber 5-Fluorurazil per se (1/2 bis 1/3) es weist aber geringere Antitumorwirkung auf. Bei der klinischen Anwendung muss der Wirkstoff verglichen mit 5-Fluorurazil wesentlich länger verabreicht werden, bis eine Remission festgestellt wird.

Es wurden nun neue 5-Fluorurazildervative gefunden, welche eine kleinere Toxizität als 5-Fluorurazil und als FT-207 aufweisen und dennoch eine sehr hohe Antitumoraktivität zeigen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluorurazildervativen der Formel (I)

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluorurazildervativen der Formel (I)



worin R₁, R₂ und R₃ alle für entweder Wasserstoff oder Methyl und R₄ für ein gesättigtes oder ungesättigtes, gerad-

kettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, ist im Patentanspruch 1 charakterisiert.

Neben dem Verfahren werden erfindungsgemäss auch die derart hergestellten Verbindungen beansprucht.

Bei der Umsetzung ist es von Vorteil, das 5-Fluorurazil in Form eines Alkalimetallsalzes einzusetzen. Die Reaktion läuft mit Vorteil in organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid und ähnlichen Stoffen ab. Die Umsetzung verläuft zwischen äquimolaren Mengen und mit Vorteil bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und etwa 50°C.

Die folgende Tabelle 1 zeigt Daten betreffend die akute Toxizität und die Antitumorwirksamkeit des N₁-d, l- α -Tocopheryl Carbonyl-5-fluoruracils, eine Verbindung gemäss dieser Erfindung. Diese Verbindung wird im folgenden Verbindung A genannt werden. Als Vergleichssubstanzen werden FT-207 und 5-Fluorurazil (im folgenden 5-FU) angegeben.

Tabelle 1

1. Akute Toxizität

LD₅₀ (mg/kg)

Beobachtungen nach drei Wochen bei CDF₁-Mäusen (Weibchen, 8–10 Wochen alt)

	Intravenöse Verabreichung	Intraperitoneale Verabreichung	Subkutane Verabreichung	Orale Verabreichung
Verbindung A	–	4000	4000	4000
FT-207	750	800	830	930
5-FU	135	150	175	120

Aus den Angaben in Tabelle 1 folgt, dass die Verbindung A eine tiefere akute Toxizität, verglichen mit denjenigen von FT-207 und 5-FU aufweist.

Ähnliche Resultate wurden bei der Bestimmung der akuten Toxizität (LD₅₀) bei ICR/JCL-Mäusen erhalten.

2. Antitumorwirksamkeit gegen Sarkoma-180 (S-180)

1. Inhibitorische Effekte auf die Vermehrung von S-180 Ascites (Intraperitoneale Verabreichung)

Implantation:

10⁶ Zellen von S-180 intraperitoneal in ICR/JCL-Mäusen (Weibchen, 8–10 Wochen alt) implantiert.

Verabreichung:

– An Untersuchungsgruppe: Die Verbindung A wurde gelöst in Sojabohnenöl und die Verbindung 5-FU in einer Salzlösung verabreicht. Beide Verabreichungen geschahen 24 Stunden nach der Implantation.

– Vergleichsgruppe: Anstelle der Lösung mit der Verbindung A wurde nur Sojabohnenöl und anstelle der Lösung mit 5-FU wurde nur Salzlösung verabreicht.

Beobachtungen:

10 Tage nach der Implantation der Tumorzellen wurde das totale agglomerierte Zellvolumen (TPCV) bestimmt. Die Bestimmung von TPCV wurde gemäss Hoshi, A. et al., Chemical Pharmaceutical Bulletin 17 (4), S. 848–850 (1969) ausgeführt. Die erhaltenen Resultate sind in der Tabelle 2 zusammengestellt. In der Tabelle bezeichnet T/C % das Verhältnis von TPCV der Untersuchungsgruppen zu demjenigen der Kontrollgruppen.

Tabelle 2

Verabreichte Verbindungen	Dosis (mg/kg)	Anzahl Tiere	Tumorstudie (TPCV: T/C %)
Sojabohnenöl (Vergleich)	–	16	100
Verbindung A	4000	8	0
	2000	8	0
	1000	8	0
	500	8	3,3
	250	8	30,4
	125	8	64,7
	62	8	77,5
5-FU	500	8	(gestorben)
	250	8	(gestorben)
	125	8	4,3
	62	8	26,4
	34	8	43,3

Aus den Angaben der Tabellen 1 und 2 folgt, dass das ED₅₀ der Verbindung A gemäss dieser Erfindung ungefähr 170 mg/kg beträgt und dass sein Sicherheitsindex (LD₅₀/ED₅₀) über 24 liegt. Der Wert von ED₅₀ für 5-FU ist ungefähr 25 mg/kg und der entsprechende Sicherheitsindex ungefähr 5. Nach diesen Angaben erhellt, dass die Erfindung A eine Antitumorwirkung aufweist und dabei weniger toxisch als 5-FU ist.

2. Überlebensseffekt

Implantation:

10⁶ Zellen von S-180 wurden intraperitoneal in ICR/JCL-Mäusen (Weibchen, 6–8 Wochen alt) implantiert.

Verabreichung:

Untersuchungsgruppe: Die Verbindung A wurde in Sojabohnenöl gelöst 24 Stunden nach der Implantation verabreicht.

Vergleichsgruppe: Dieser Gruppe wurde nur Sojabohnenöl verabreicht.

Beobachtungen:

Gemessen wurden die Überlebenstage nach der Implantation. Diese Erhöhung gegenüber den Überlebenstagen der Vergleichsgruppe ($ILS = T/C \% - 100$) ist in der letzten 5 Kolonne der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Verabreichte Verbindung	Dosis (mg/kg)	Anzahl Tiere	durchschnittliche Anzahl Überlebenstage	ILS (%) verglichen mit Kontrollgruppe
Sojabohnenöl (Vergleich)	–	8	13,8	0
Verbindung A	4000	8	39,0	182,6
	2000	8	36,0	160,9
	1000	8	43,5	215,2
	500	8	33,0	139,1

Die Daten aus der Tabelle 3 bestätigen, dass die Verbindung A bei der Verabreichung von einem Achtel LD₅₀ eine eindeutige Wirkung aufweisen.

3. Einfluss auf Tumorwachstum durch orale Verabreichung

Implantation:

1,8 × 10⁶ Zellen von S-180 wurden subkutan in ICR/JCL-Mäusen (Weibchen, 6–8 Wochen alt) implantiert.

Verabreichung:

Untersuchungsgruppe: Die untersuchten Verbindungen wurden in einer Lösung von Safranöl oral 3 Stunden nach der Implantation verabreicht.

Vergleichsgruppe: Dieser Gruppe wurde nur Safranöl verabreicht.

Beobachtungen:

20 Tage nachher wurde das Gewicht des Tumors bestimmt und das Gewichtsverhältnis von Untersuchungs- zu Kontrollgruppen (T/C %) bestimmt. Die Resultate sind in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Verabreichte Verbindungen	Dosis (mg/kg)	Anzahl Tiere	Tumorwuchs (Gewicht: T/C %)
Safranöl (Vergleich)	–	8	100
Verbindung A	62	8	106
	125	8	87
	250	8	33
	500	8	47
	1000	8	38
	2000	8	36
FT-207	25	8	148
	50	8	269
	100	8	58
	200	8	43
	400	8	34

Tabelle 4 (Fortsetzung)

5-FU	10	8	156
	20	8	55
	40	8	52
	80	8	63

Aus Tabelle 4 folgt, dass die minimale effektive Dosis der 35 Verbindung A bei ungefähr 250 mg/kg liegt, diejenige von FT-207 bei ungefähr 100 mg/kg und diejenige von 5-FU bei ungefähr 20 mg/kg. Die entsprechenden Verhältnisse von minimalen, effektiven Dosen zu toxischen Dosen LD₅₀ für die drei genannten Verbindungen sind: Verbindung A kleiner 40 als 1/16, FT-207 ungefähr 1/10 und 5-FU ungefähr 1/6. Daraus folgt, dass die tatsächliche verfügbare wirksame Dosis der Verbindung A höher liegt als diejenigen der beiden anderen Wirkstoffe.

3. Antitumoraktivität gegen L-1210-Leukämie

1. Überlebenseffekt

Implantation:

10⁵ Zellen von L-1210-Leukämie wurden intraperitoneal in 50 CDF₁-Mäusen (Weibchen, 8–10 Wochen alt) implantiert.

Verabreichung:

Untersuchungsgruppe: Die Verbindung A wurde als 55 Lösung in Triglycerid von mittlerer Kettenlänge (MCT) intraperitoneal 24 Stunden nach der Implantation verabreicht.

5-FU und FT-207 wurden in einer Salzlösung, ebenfalls 24 Stunden nach der Implantation, intraperitoneal verabreicht.

Vergleichsgruppe:

Anstelle der Verbindung A wurde nur MCT und anstelle von 5-FU und FT-207 nur Salzlösung verabreicht.

Beobachtungen:

65 Es wurde die mittlere Überlebenszeit in Tagen bestimmt. Daraus wurde die Verlängerung der Lebenserwartung (ILS), verglichen mit der Kontrollgruppe, berechnet. Die entsprechenden Resultate sind in der Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5

Verabreichte Verbindungen	Dosis (mg/kg)	Anzahl Tiere	durchschnittliche Überlebenstage	ILS % verglichen mit Kontrollgruppe
MCT (Vergleich)	–	6	7,0	0
Verbindung A	125	6	7,0	0
	250	6	8,0	14
	500	6	9,8	40
	1000	6	12,1	73
	2000	6	12,5	79
	4000	6	13,5	93
Salzlösung	–	27	7,0	0
5-FU (in Salzlösung)	15	6	8,1	15
	30	6	8,8	25
	60	6	9,7	38
FT-207 (in Salzlösung)	50	6	7,0	0
	200	6	7,1	1

Aus den Daten der Tabelle 5 folgt nicht, dass FT-207 schon in Dosen von ungefähr $\frac{1}{4}$ LD₅₀ wirksam ist. Dagegen kann bestätigt werden, dass die Verbindung A schon in Dosen von ungefähr $\frac{1}{8}$ LD₅₀ wirksam wird.

Zusätzlich zeigen die genannten Daten, dass die tatsächliche Wirksamkeit der Verbindung A, verglichen mit derjenigen von 5-FU in bezug auf ILS % und bezogen auf das LD₅₀ tatsächlich grösser ist.

2. Dauer der Antitumorwirkung

Verabreichung:

Untersuchungsgruppe: Die Verbindung A wurde intraperitoneal CDF₁-Mäusen (Weibchen, 8–10 Wochen alt, in einer Lösung von MCT vor der weiter unten beschriebenen Implantation verabreicht). Die Anzahl Tage zwischen Verabreichung und Implantation sind in der weiter unten folgenden Tabelle 6 angegeben.

Sowohl FT-207 wie auch 5-FU wurden in wässrigen Lösungen intraperitoneal verabreicht, ebenfalls vor der Implantation.

Vergleichsgruppen:

Hier wurden anstelle der Lösung mit der Verbindung A nur MCT und anstelle der Lösungen mit FT-207 oder 5-FU nur Salzlösungen verabreicht.

Implantation:

10⁵-Zellen von L-1210-Leukämie wurden intraperitoneal in die Mäuse implantiert.

Beobachtungen:

Die Anzahl der Überlebenstage nach der Implantation wurden gezählt. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6

Verabreichte Verbindungen	Anzahl Tage zwischen Verabreichung der Wirkstoffe und Tumorzellenimplantation	Anzahl Tiere	durchschnittliche Überlebenstage
Keine Verabreichung	–	7	9,1
MCT (Vergleich)	0	4	9,0
	1	8	10,3
	2	7	10,1
	3	7	10,1
	4	7	9,9
	6	5	9,0
Verbindung A (Dosis: 1000 mg/kg)	0	8	11,6
	1	6	13,0
	2	8	16,4
	3	8	11,8
	4	7	11,2
	6	4	13,5

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Verabreichte Verbindungen	Anzahl Tage zwischen Verabreichung der Wirkstoffe und Tumorzellenimplantation	Anzahl Tiere	durchschnittliche Überlebenstage
Salzlösung	1	5	8,8
	2	5	9,0
	4	5	9,0
FT-207 (in Salzlösung) (Dosis: 200 mg/kg)	1	5	8,8
	2	5	9,0
	4	5	9,0
5-FU (in Salzlösung) (Dosis: 50 mg/kg)	1	5	9,0
	2	5	9,0
	4	5	8,8

Die Tabelle 6 zeigt, dass die Verbindung A die Erhöhung der Überlebenstage sowohl bei der Verabreichung am Implantationstag oder auch 1 bis 6 Tage vor der Implantation bewirkt. Die Erhöhung der Überlebenstage durch die Verbindung A beträgt ungefähr 6 Tage.

Wie oben angegeben zeigen die Derivate gemäss dieser Erfindung eine sehr tiefe Toxizität und einen grösseren Bereich zwischen toxischer und effektiver Dosis, verglichen mit den Verbindungen 5-FU und FT-207. Auch die Erhöhung der Anzahl Überlebenstage ist mit den erfindungsgemässen Derivaten eindeutiger als mit 5-FU und FT-207. Von da aus gesehen, stellen die erfindungsgemässen Derivate einen ausgezeichneten Antitumorstoff dar.

Die Dosis der erfindungsgemässen Derivate in Antitumorpräparaten liegen zwischen 1 und 200 mg/kg und Tag, mit Vorteil zwischen 5 und 100 mg/kg und Tag für erwachsene Personen.

Die Derivate der Erfindung können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Die Präparate können in Form von Pulver, Granulaten, Tabletten, Kapseln, Injektionsflüssigkeiten, Suppositorien oder Salben vorliegen. Diese Präparate können mittels bekannter Methoden und konventioneller Verfahren hergestellt werden.

Die folgenden Beispiele erläutern und illustrieren die Erfindung. Sie stellen jedoch keine Einschränkungen derselben dar. Teile und Prozente beziehen sich, ausser wenn es anders angegeben ist, auf Gewichte.

Beispiel 1

Synthese von N1-d,l- α -Tocopherylkarbonyl-5-fluoruracil

Es wurde eine Suspension hergestellt, indem man 10,3 g (0,13 Mol) einer 55%igen Natriumhydridlösung von öligler Konsistenz in 100 ml Dimethylformamid gab. Die Suspension wurde auf unter 5°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wurden langsam und tropfenweise 150 ml einer Lösung von 16,9 g (0,13 Mol) 5-Fluorurazil in 150 ml Dimethylformamid gegeben. Während der Zugabe, die 30 Minuten dauerte, wurde dauernd gerührt. Die gemischte Lösung wurde weiterhin 1 Stunde lang unter den genannten Bedingungen gerührt. Anschliessend wurde zu dieser Lösung eine weitere Lösung aus 64,1 g (0,13 Mol) von d,l- α -Tocopherylchloroformat in 100 ml Dimethylformamid gegeben. Auch diese Zugabe geschah langsam, tropfenweise und dauerte 30 Minuten lang. Die Reaktionslösung wurde anschliessend auf 40°C erwärmt und bei dieser Temperatur eine Stunde lang

gerührt. Nach dem Rühren wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert.

Das Filtrat wurde unter verringertem Druck konzentriert. Der erhaltene Rückstand von 76 g wurde zweimal mit 300 ml Benzol extrahiert. Die beiden Benzolextrakte wurden unter verringertem Druck konzentriert. Der erhaltene Rückstand von 71 g wurde aus Äthanol rekristallisiert. Das erhaltene Material war weiss und kristallin und wies einen Schmelzpunkt von 119 bis 120°C auf. Die Ausbeute betrug 64,7 g, was 85% entspricht.

Die Elementaranalyse der erhaltenen Verbindung der vermutlichen Formel $C_{34}H_{51}FN_2O_5$ ergab die folgenden Daten:

Ber. (%): C 69,59; H 8,76; N 4,77
Anal. (%): C 69,44; H 8,70; N 4,79

Das Infrarot-Absorptionsspektrum (KBr) wies die drei Absorptionsbanden der Karbonylgruppe zwischen 1700 und 1770 cm^{-1} auf.

Die Daten des kernmagnetischen Resonanzspektrums in $CDCl_3$:

δ : 8,22 (d:1, $J_{5-6} = 8, OH_2 H_6$)
2,60 (t:2, $J = 7 Hz$)
2,09 – 2,04 (s:9 Phenylmethylgruppe)
1,80 (t:2, $J = 7 Hz$)
1,60 – 1,18 (m:18)
0,9 – 0,8 (d:15)
Massenspektrum: $M^+ = 586$

Beispiel 2

Synthese von N1-(2,2,5,7,8-Pentamethylchromanyl-6-karboxyl)-5-fluorurazil

2,47 g (0,019 Mol) 5-Fluorurazil und 5,13 g (0,019 Mol) 2,2,5,7,8-Pentamethylchromanyl-6-chlorformat wurden der Reaktion und den anschliessenden Behandlungen, wie sie in Beispiel 1 beschrieben sind, unterzogen. Das erhaltene Material bildete ein weisses, kristallines Pulver und wies einen Schmelzpunkt von 208 bis 210°C auf.

Die Ausbeute betrug 4,9 g, was 68,5% entspricht.

Die Elementaranalyse der erhaltenen Verbindung der vermutlichen Formel $C_{19}H_{21}FN_2O_5$ ergab die folgenden Daten:

Ber. (%): C 60,63; H 5,60; N 7,40
Anal. (%): C 60,75; H 5,58; N 7,41

Das Infrarot-Absorptionsspektrum (KBr) wies die drei

Absorptionsbanden der Carbonylgruppe zwischen 1700 und 1770 cm^{-1} auf.

Die Daten des kernmagnetischen Resonanzspektrums in Deuteropyridin:

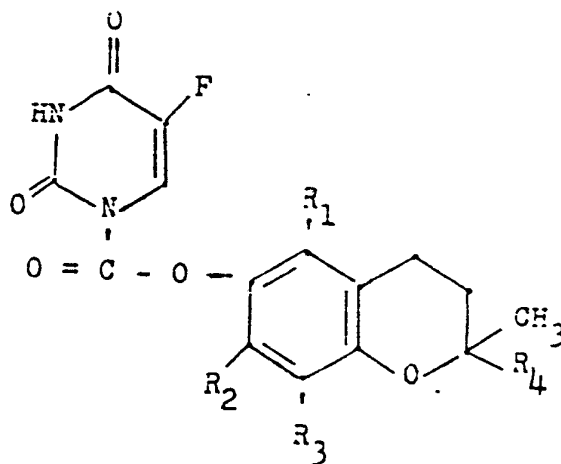
δ : 8,24 (d = 1 J_{5-6} = 8, OH_2 , H_6)
2,62 (t = 2 J = 7 H_2)

2,08 – 2,04 (s = 9 Phenylmethylgruppe)

1,82 (t = 2, J = 7 H_2)

1,32 (s = 6 Methylgruppe)

5 Verschiedene Verbindungen gemäss dieser Erfindung sind als Beispiele in der folgenden Tabelle zusammengestellt.



Beispiel No.	R_1	R_2	R_3	R_4	Molekular-Formel Schmelzpunkt $^{\circ}\text{C}$	Elementaranalyse (%) berechnet/analysiert				Bemerkungen
						C	H	N	F	
3	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$				$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5$ 198–200	$\frac{64.55}{64.71}$	$\frac{6.70}{6.72}$	$\frac{6.28}{6.24}$	$\frac{4.26}{4.13}$	d, l-Form
4	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$				$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_5$ 177–179	$\frac{67.41}{67.29}$	$\frac{8.00}{8.05}$	$\frac{5.42}{5.37}$	$\frac{3.68}{3.49}$	d, l-Form
5	H	CH_3CH_3			$\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_5$ 102–103	$\frac{69.20}{69.35}$	$\frac{8.82}{8.58}$	$\frac{4.89}{4.94}$	$\frac{3.32}{3.20}$	d-Form
6	H	H	CH_3		$\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{FN}_2\text{O}_5$ 89–90	$\frac{68.79}{68.87}$	$\frac{8.48}{8.51}$	$\frac{5.02}{5.10}$	$\frac{3.40}{3.28}$	d-Form
7	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$				$\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{O}_5$ 132–133	$\frac{69.59}{69.71}$	$\frac{8.76}{8.71}$	$\frac{4.77}{4.82}$	$\frac{3.24}{3.34}$	d-Form
8	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$				$\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{FN}_2\text{O}_5$ 147–149	$\frac{70.32}{70.35}$	$\frac{7.81}{7.78}$	$\frac{4.83}{4.90}$	$\frac{3.27}{3.22}$	d, l-Form