

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 163300 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3709/82

(22) Indleveringsdag: 18 aug 1982

(41) Alm. tilgængelig: 20 feb 1983

(44) Fremlagt: 17 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 aug 1981 GB 8125354 19 aug 1981 GB 8125361

(51) Int.Cl.5

C 07 C 211/24

C 07 C 225/06

C 07 C 229/22

C 07 C 229/30

(71) Ansøger: *MERRELL TORAUDE ET COMPAGNIE; 16 Rue d'Ankara; 67084 Strasbourg, FR

(72) Opfinder: Charles *Danzin; FR, Fritz *Gerhart; DE, Viviane van *Dorselaer; FR

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af fluorerede alkandiaminderivater eller pharmaceutisk acceptable salte deraf

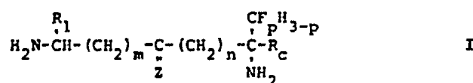
(56) Fremdragne publikationer

GB off.g.skrift nr. 2001960, 2003876

(57) Sammendrag

3709-82

Fluorerede diaminderivater med formlen



hvor R_C er hydrogen eller carboxy,

R_1 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,

Z er methylen eller oxygen,

m og n hver er 0, 1 eller 2, men $m + n = 1$ eller 2, og

p er 1 eller 2,

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formlen I er inhibitorer af decarboxylaseenzymer, der indgår i polyamindannelse.

DK 163300 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, terapeutisk anvendelige, fluorerede diaminderivater med formel I, der in vivo er inhibitorer af et decarboxylaseenzym, der indgår i polyamiddannelsen i levende organismer.

5

Decarboxylering af ornithin til putrescin, en reaktion, der katalyseres af enzymet ornithindecaboxylase (ODC), er det første trin i biosyntesen af de polyaminer, der er kendte som spermidin og spermin. Spermidin dannes ved overføring af en aktiveret aminopropylmolekyldel fra S-adenosyl-S-methylhomocysteamin til putrescin, medens spermin dannes ved overføring af en anden aminopropylgruppe til spermidin. S-Adenosyl-S-methyl-homocysteamin dannes ved decarboxylering af S-adenosylmethionin (SAM), en reaktion, der katalyseres af enzymet S-adenosylmethionindecaboxylase (SAM-DC).

15

Polyaminerne, der findes i dyrevæg og mikroorganismer, er kendt for at spille en vigtig rolle ved cellevækst og celleproliferering. Igangsætningen af cellevækst og celleproliferering er forbundet med både en udpræget forøgelse af ODC-aktivitet og en forøgelse i putrescin- og polyaminniveauerne. Selv om man ikke kender den nøjagtige mekanisme ved polyaminernes rolle ved cellevækst og celleproliferering, ser det ud til, at polyaminerne kan lette makromolekylære processer, såsom DNA-, RNA- eller proteinsyntese. Det er kendt, at polyaminniveauer er høje i fostervæv, i testikler, i ventralprostata og thymuskirtel, i tumorvæv, i psoriasishudlæsioner og i andre celler, hvori der foregår hurtig vækst eller proliferering.

25

Eftersom putrescin er forstadiet til både spermidin og spermin, skulle en blokering af omdannelsen af ornithin til putrescin, såsom ved inhibering af ODC, kunne forhindre ny biosyntese af disse polyaminer og således give gavnlige fysiologiske virkninger.

30

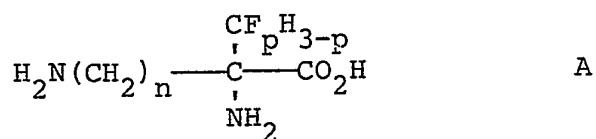
I GB offentliggørelsesskrift nr. 2.001.960A omtales, at bl.a. forbindelser med følgende formel er inhibitorer af

35

0

visse decarboxylaseenzymer, der indgår i polyamindannelse

5



hvor n er 3 eller 4, og

p er 1 eller 2.

10

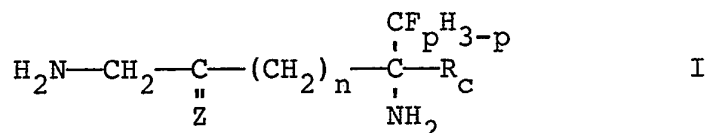
Når n er 3, rapporteres det, at forbindelserne med ovenstående formel er ornithin-decarboxylase-inhibitorer, og når n er 4, anføres det, at de er lysin-decarboxylase-inhibitorer.

15

Desuden er det anført i GB offentliggørelsesskrift nr. 2.003.876A, at analoge af forbindelserne med ovenstående formel, hvor hydrogen erstatter carboxygruppen, ligeledes er decarboxylase-inhibitorer.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af fluorerede diaminderivater med den almene formel

20



25

hvor R_c er hydrogen eller carboxy,

Z er methylen eller oxygen,

n er 1 eller 2, og

p er 1 eller 2,

eller pharmaceutisk acceptable salte deraf.

30

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er karakteriseret ved det i den kendetegnende del af krav 1 anførte.

Opfindelsen omfatter ligeledes fremstillingen af pharmaceutisk acceptable salte og/eller individuelle optiske isomere af forbindelserne med formlen I.

35

Forbindelserne med formel I inhiberer ornithinde-carboxylaseenzym (ODC) in vitro og in vivo og frembringer en nedgang i putrescin- og spermidinkoncentrationer i celler, hvor den aktive biosyntese af polyaminer finder sted.

- 5 De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med formel I afviger fra de fra ovennævnte GB offentliggørelses-skrifter kendte ved, at de i stillingen ($\omega-1$) i pentan- og hexanderivaterne indeholder $=CH_2$ eller $=O$ i stedet for $=H_2$.

- 10 Imidlertid er det velkendt, at det på området enzym-inhibering er praktisk taget umuligt at forudsige noget som helst om en forbindelsestypes aktivitet, selv om aktiviteten af en beslægtet type er kendt. Derfor har der ud fra ovennævnte, kendte teknik intet kunnet forudsiges om virkningen af en indføring af CH_2 eller O i ($\omega-1$)-stillingen.

- 15 Denne uforudsigelighed skyldes muligvis det, der kan være den teoretiske forklaring på, at de kendte forbindelser er enzyminhiberende. Denne teori er baseret på en begrundet formodning om, at inhiberingen indledes med, at 2-aminogruppen (nabo til $CF_{(1-2)}$ -gruppen) under indvirkning af pyridoxalphosphat danner en Schiff-base. Denne åbner på sin side
20 via sin elektronfordeling mulighed for, at et H-atom kan afgå fra fluormethylgruppen til dannelse af en Michael-acceptor på det sted i molekylet, som er enzymaktivt. Den resulterende forbindelse er elektrophil og kan som sådan reagere
25 med en nucleophil rest i enzymet, som derved inaktiveres.

- Selv om en tilsvarende mekanisme måske kunne betragtes som en teoretisk mulighed i forbindelse med forbindelser med formel I, må man imidlertid huske på det velkendte forhold, at enzymer i et meget stort antal tilfælde udøver
30 deres virkning qua deres evne til at erkende en særdeles specifik (for det enkelte enzym) stereokonfiguration på deres substrat. Her kan forskellen mellem H_2 (kendt teknik) og O/CH_2 (formel I) komme til at spille en væsentlig rolle, idet der ikke alene i givet fald kan blive tale om manglende
35 stereospecificitet over for enzymet; men der kan også opstå steriske problemer i forbindelse med den indledende pyri-

doxalphosphatindvirkning.

Derfor må det på baggrund af den påpegede struktur-
forskkel mellem de kendte og de omhandlede forbindelser, når
henses til de for enzymer lidt specielle omstændigheder,
5 betragtes som overraskende, at også forbindelserne med formel
I har ODC-inhiberende virkning.

Forbindelserne med formlen I er anvendelige til hos
pattedyr at regulere uønsket cellevækst eller celleprolifere-
ring. Forbindelserne med formlen I er anvendelige pharmakolo-
10 giske midler til behandling af sådanne sygdomme og tilstande,
der på området er kendte for at være karakteriseret ved høj
ODC-aktivitet. Især er forbindelserne anvendelige til syste-
misk at regulere vækst af tumurvæv hos pattedyr, til behand-
ling af godartet prostatahypertrofi og til regulering af
15 væksten af patogene parasitprotozoer i inficerede husdyr og
hos mennesker.

Forbindelserne med formlen I er også anvendelige
til at undersøge tilstedeværelsen og den fysiologiske funk-
tion af ODC-inhibering i biologiske systemer og disses
20 forbindelse med patologiske processer.

Forbindelsernes ODC-aktivitet kan bestemmes in
vitro ved den metode, der er beskrevet af B. Metcalf m.fl.
i J. Am. Chem. Soc., 100, 2551 (1978). ODC-aktiviteten
af forbindelserne med formlen I kan bestemmes in vivo ved
25 hjælp af den metode, der er beskrevet af C. Danzin i Bio-
chemical Pharmacology, 28, 627 (1979).

I ovennævnte formel I er R_C hydrogen eller carboxy.

I formlen I er Z en methylengruppe eller et oxygen-
atom.

30 I al almindelighed foretrækkes methylderivaterne
(Z er methylen) frem for ketoderivaterne (Z er oxygen).

Når der i den foreliggende beskrivelse med krav
refereres til en alkylgruppe eller -molekyldel, menes der
en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe eller -molekyl-
35 del, og når det drejer sig om en alkylgruppe eller -mole-

0

kyldel med strukturelle isomere, er alle disse isomere og blandinger heraf indbefattet, medmindre en særlig isomer er specificeret eller tydeligt fremgår af sammenhængen.

5

I den almene formel I er n 1 eller 2. Det foretrækkes, at n er 1. Endvidere er p 1 eller 2. Det vil være klart, at forbindelserne, der fremstilles ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen, er monofluormethyl-derivater, når p er 1, difluormethylderivater, når p er 2.

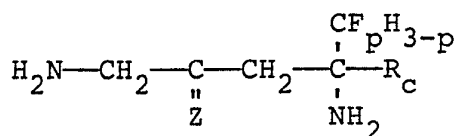
10

Eksempler på pharmaceutisk acceptable salte af de her omhandlede forbindelser omfatter ikke-toksiske syre-additionssalte dannet med uorganiske syrer, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre og phosphorsyre, eller med organiske syrer, såsom organiske carboxylsyrer, f.eks. salicylsyre, maleinsyre, malonsyre, vinsyre, citronsyre og ascorbinsyrer, og organiske sulfonsyrer, f.eks. methansulfonsyre, og ikke-toksiske salte dannet med uorganiske eller organiske baser, såsom hydroxider af alkalimetaller, f.eks. natrium, kalium og lithium, jordalkalimetaller, f.eks. calcium og magnesium, lette metaller i Gruppe IIIA, f.eks. aluminium, organiske aminer, såsom primære, sekundære eller tertiære aminer, f.eks. cyclohexylamin, ethylamin, methylaminoethanolamin og piperidin. Saltene fremstilles ved gængse metoder.

25

Ved den her mest foretrukne udførelsesform for analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen fås forbindelser med nedenstående almene formel

30

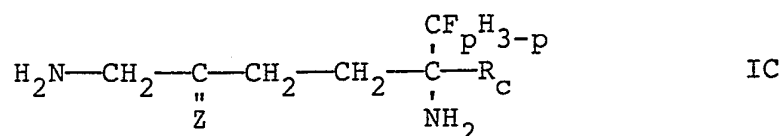


IA

35

Ved en anden udførelsesform for analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen fås forbindelser med nedenstående formel

0



5 I formlerne IA og IC ovenfor er R_C , Z og p som defineret i forbindelse med formlen I.

Særligt foretrukne forbindelser, der kan fremstilles ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen, er følgende:

- 10 1-Fluor-2,5-diamino-4-oxo-pentan,
1-fluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan og
2-fluormethyl-2,5-diamino-4-oxo-pentansyre
(dvs. 2-fluormethyl-2,5-diaminolevulinsyre).

Man mener, at forbindelserne med formlen I er "substrat-inducerede, irreversible inhibitorer" af ornithindecarboxylase. Sådanne inhibitorer er også kendt som "enzym-aktiverede, irreversible inhibitorer", "selvmordsenzym-inhibitorer", K_{kat} -inhibitorer" eller "på mekanisme baserede inhibitorer". For at en forbindelse skal være en substrat-induceret, irreversibel enzyminhibitor, skal forbindelsen være substrat for målenzymet, og forbindelsen skal indeholde en latent reaktionsdygtig gruppe, der i stand til miste sin maskering som et resultat af enzymets normale katalytiske virkning. Afmaskeringen af den latent reaktionsdygtige gruppe ved hjælp af enzymets indvirkning danner en reaktionsdygtig funktion, der alkylerer en nucleophil rest, der er til stede ved enzymets aktivitetssted. Der dannes således en covalent binding mellem inhibitoren og enzymet ved aktivitetsstedet, hvilket resulterer i irreversibel inaktivering af enzymet. Sådanne inhibitorer er yderst specifikke, eftersom inhibitoren skal udgøre et substrat for målenzymet, og eftersom bioomdannelsen af inhibitoren ved hjælp af målenzymet er nødvendig, før enzymet inaktiveres. Selv om man mener, at forbindelserne med formlen I i almindelighed udøver deres virkning

15

20

25

30

35

0

ved hjælp af en substratfremkaldt mekanisme, kan der forekomme inhibering ved hjælp af andre mekanismer, såsom konkurrerende inhibering.

5

10

Som anvendt her betyder "tumorvæv" både godartede og ondartede tumorer eller neoplasmer og indbefatter leukæmi, lymphomer, melanomer og sarcomer. Udtrykket "regulering af vækst af tumorvæv" som anvendt her betyder forhaling, afbrydelse, tilbageholdelse og standsning af væksten af en hurtigt prolifererende tumor hos et varmblodet dyr. Det skal forstås, at indgivelsen af en forbindelse med formlen I ikke udgør nogen "helbredelse" af tumoren i den betydning, at tumorvævet ødelægges eller totalt elimineres fra det dyr, der behandles.

15

20

25

30

35

Til bekæmpelse af vækst af tumorvæv kan en forbindelse med formlen I indgives til patienten kombineret med andre terapeutiske metoder eller kombineret med cytotoxiske præparater, der er kendt som værende anvendelige til cancerkemoterapi. Således kan en forbindelse med formlen I indgives kombineret med kirurgisk fjernelse af tumoren eller med stråleterapi, hormonbehandling, immunoterapi eller lokal varmeterapi. Desuden kan en forbindelse med formlen I indgives til en patient kombineret med et kemisk cytotoxisk middel, der på området er kendt som værende anvendeligt til tumorkemoterapi. Når der benyttes en sådan kombineret terapi til behandling af en tumor, kan det cancer-kemoterapeutiske middel indgives i en dosis, som man ved er effektiv til behandling af tumoren. Imidlertid kan en forbindelse med formlen I frembringe en additiv eller synergistisk virkning sammen med et kemoterapeutisk middel over for en særlig tumor. Når der således anvendes en sådan kombineret antitumorterapi, kan doseringen af det indgivne kemoterapeutiske middel være mindre end den, der indgives, når midlet anvendes alene. Sammen med en forbindelse med formlen I kan det kemoterapeutiske middel derfor indgives i et lavere dosisniveau eller med læn-

0

gere intervaller, end når det kemoterapeutiske middel anvendes alene.

Kombineret med en forbindelse med formlen I kan et hvilket som helst cancer-kemoterapeutisk middel anvendes. Præparater, der almindeligvis anvendes til cancer-kemoterapi, er beskrevet i The Medical Letter, bd. 22, nr. 24 (udgivelse 571), 28. november 1980, offentliggjort af The Medical Letter Inc., New Rochelle, N.Y., 10801. Eksempler på cytotoksiske kemoterapeutiske midler er "Cyclophosphamid", "Methotrexat", "Prednison", "6-Mercaptopurin", "Procarbozin", "Daunorubicin", "Vincristin", "Vindesin", "Vinblastin", "Chlorambucil", "Cytosin-arabinosid", "6-Thioguanin", "Thio-TEPA", "5-Fluoruracil", "5-Fluor-2-deoxyuridin", "5-Azacytidin", nitrogensennep, 1,3-bis-(2-chlorethyl)-1-nitrosourinstof (BCNU), 1-(2-chlorethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourinstof (CCNU), "Busulfan", "Adriamycin", "Bleomycin", "Cycloleucin" eller methylglyoxal-bis(guanylhydrazon) (MGBG). Andre cancer-kemoterapeutiske midler vil være kendt af fagfolk.

Virkningen af forbindelserne med formlen I med hensyn til bekæmpelse af væksthastigheden i hurtigt prolifererende tumurvæv kan bedømmes ved standarddyretumormodeler efter oral eller parenteral indgivelse. Således kan antitumorstofferne påvises ved følgende modeller: (a) L1210 leukæmi hos mus, (b) EMT 6-tumor hos Balb/C-mus, (c) 7,12-dimethylbenzanthracen-fremkaldt (DMBA-fremkaldt) brysttumor hos rotter eller (d) Morris 7288 C eller 5123 hepatom hos Buffalo-rotter. Desuden kan forbindelsernes antitumorstoffer virkninger kombineret med kemoterapeutiske midler påvises ved dyreforsøg.

Når en forbindelse med formlen I til behandling af en malign neoplastisk sygdom indgives kombineret med et kemoterapeutisk middel, kan den terapeutiske virkning af det kemoterapeutiske middel potentiéres derved, at den remission, der fremkaldes af det kemoterapeutiske middel,

35

0

kan forøges, og genvækst af tumorvævet kan forhales eller forhindres. Anvendelse af en sådan kombinationsterapi tillader derfor mindre doser og færre enkeltdoser af det kemoterapeutiske middel, der skal anvendes. På denne måde gøres de skadelige og/eller svækkende bivirkninger af det kemoterapeutiske middel så små som muligt, medens samtidig antitumorvirkningerne forøges. Udtrykket "kombinationsterapi" omfatter indgivelse af en forbindelse med formel I umiddelbart før påbegyndelse af kemoterapi, sideløbende med kemoterapi eller i tidsrummet straks efter ophør eller afbrydelse af kemoterapi.

15 Genvækst af tumoren kan forhindres eller forhales i ubestemt tid ved fortsat behandling med en forbindelse med formel I. Således kan en forbindelse med formel I indgives for at standse eller forhale tumorvæksten i de perioder, hvor kemoterapi med et cytotoxisk middel midlertidig kan være afbrudt.

20 Et foretrukket cytotoxisk middel til kombinationsterapi med en forbindelse med formel I er methylglyoxal-bis(guanylhydrazon), her omtalt som MGBG, der også er inhibitor af S-adenosylmethionindecaboxylase. MGBG's aktivitet som kemoterapeutisk middel ved behandling af neoplastiske sygdomme er veldokumenteret. Således rapporterer W.A. Knight m.fl. i Cancer Treat. Rep., 43, 1933 (1979), at en dosis MGBG, der indgives intravenøst en eller to gange om ugen til patienter i et fremskredet stadium af carcinom i blære, oesophagus, lunge, pancreas, colon, nyre, bryst og prostata, havrecellecarcinom, adenocarcinom, lymphom, hepatom, melanom, leukæmi eller Edwings sarcom fremkalder en målelig regression af tumoren hos mange patienter, der behandles, og fuldstændig forsvinden af sygdommen hos 2 af 65 behandlede patienter.

35 Den mængde MGBG, der skal indgives, kan være den samme som den mængde, man ved er effektiv ved tumorterapi. Effektive og ikke-toksiske doser fastsættes af lægen i

0

hvert tilfælde, idet den enkelte patients tilstand tages i betragtning. Således kan en dosis på $250-500 \text{ mg/m}^2$ krops-overflade gives som infusion en eller to gange ugentlig i 100 ml 5%'s dextroseopløsning i løbet af et tidsrum på 30 minutter. Kombinationsterapi med en forbindelse med form-

5

len I forbedrer tumorvævet's reaktion på MGBG's cytotoxiske virkning og tillader anvendelse af en mindre individuel dosis MGBG og et kortere behandlingsforløb, end hvis der anvendes MGBG alene.

10

Egnede doseringer af forbindelserne med formlen I til anvendelse til kombinationsterapi med MGBG eller andre cancer-kemoterapeutiske midler kan være en hvilken som helst mængde, der er effektiv til tilstrækkelig inhibering af polyaminbiosyntese til at kontrollere tumorens væksthastighed eller opnå forøget reaktion på det cytotoxiske

15

middel, der indgives samtidig hermed.

20

Udtrykket "bekæmpelse af vækst af patogene parasitiske protozoer", som det anvendes her, betyder forhaling, afbrydelse, bremsning eller standsning af protozoreplikationen hos den inficerede værtsorganisme. Forbindelserne med formlen I er særlig anvendelig over for T.b. brucei (der fremkalder trypanosomiase hos kvæg), T.b.rhodesiense (der fremkalder sovesyge hos mennesker), coccidier, f.eks. Eimeria tenella (der forårsager coccidiose i mavetarmkanalen hos fjerkræ, f.eks. høns, kalkuner og ænder), og den exoerythrocytiske form af plasmodier, f.eks. Plasmodium falciparum (der giver malaria hos mennesker).

25

Den antiprotozoiske aktivitet hos forbindelserne med formlen I kan påvises in vivo eller in vitro ved mikrobiologiske standardprøvemethoder. Således kan forbindelsernes aktivitet over for T.b.brucei og T.b.rhodesiense konstateres hos inficerede mus ved at indgive prøveforbindelsen ad libitum daglig (3-15 dage efter inficering) som en opløsning i drikkevandet. Aktiviteten viser sig som en forøgelse i overlevelsestid (sammenlignet med ubehandlede

30

35

0

kontroldyr) eller ved, at der ikke forekommer parasitter i blodet. Forbindelsernes aktivitet overfor coccidia kan konstateres hos inficerede kyllinger, f.eks. inficeret med *E. tenella*, ved indgivelse af prøveforbindelsen daglig ad libitum (fra en dag før inficering til 5 dage efter inficering) som en opløsning i drikkevandet. De caecale læsioner bedømmes ved en standardlæsionspointmetode (jfr. Reid, Am. J. Vet Res., 30, 447 (1969), og Avian Coccidiosis, P. Long. udg., British Poultry Science, Ltd., Edinburgh).

5

10

Forbindelsernes aktivitet over for malaria (*P. falciparum*) kan konstateres ved en in vitro standardpladedyrkningsprøve (jfr. K. Rieckmann m.fl., Lancet, 1, 22 (1978)). Antimalaria-aktivitet kan også konstateres hos særlige musestammer, der er inficeret med den exoerythrocytiske form af *P. berghei*. Ved denne prøve indgives forbindelsen ad libitum i drikkevand, begyndende to dage før inficering og fortsættende til 28 dage efter inficering. Aktiviteten måles ved en signifikant nedgang i dødsfald sammenlignet med kontroldyrene eller ved en signifikant forøgelse af overlevelsestid.

15

20

25

30

De forbindelser med formlen I, hvor R_C er carboxy, er også i stand til at afbryde fosterudviklingen hos hunpattedyr, når de indgives systematisk. Forbindelserne er således anvendelige som svangerskabsafbrydende midler til hunpattedyr, når det er ønskeligt at afslutte et tidligt svangerskab. Forbindelsernes svangerskabsafbrydende aktivitet kan påvises på mus ved hjælp af den metode, der af J. Fozard er beskrevet i European Journal of Pharmacology, 65, 379 (1980). Almindeligvis er en effektiv daglig dosis af forbindelserne med formlen I, hvor R_C er carboxy, indgivet efter befrugtning i perioden mellem svangerskabets standardstadier 8-16 som defineret af E. Wischi (se tabellerne 26 og 27, side 82-92, i Biology Data Book, Altman & Dittmer, udg., udgivet af Federation of American

35

0

Societies for Experimental Biology, Washington, D.C., 1964). Behandlingstidsrummet varierer afhængigt af arterne. Hos mennesker vil behandlingsperioden strække sig fra svangerskabets 6.-7. dag til den 27. dag.

5

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives på flere forskellige måder for at opnå den ønskede virkning. Forbindelserne kan indgives alene eller i form af pharmaceutiske præparater enten oralt eller parenteralt, f.eks. subcutant, intravenøst eller interperitonealt. Den indgivne mængde forbindelse kan variere og kan være en hvilken som helst effektiv mængde. Afhængigt af patienten, den lidelse, der behandles, og indgivelsesmåden kan den effektive dosis af den indgivne forbindelse variere fra ca. 5 mg/kg til ca. 100 mg/kg legemsvægt af patienten pr. dag. Enhedsdoser af disse forbindelser kan f.eks. indeholde fra ca. 10 mg til 300 mg af forbindelserne og kan f.eks. indgives 1-4 gange daglig.

10

Udtrykket "enhedsdoseringsform" anvendes her i betydningen en dosisform indeholdende en enkelt eller flere doser med en vis mængde aktivt stof blandet med eller på anden måde kombineret med fortyndingsmiddel eller bærestof, idet denne mængde er afpasset således, at en eller flere forudbestemte enheder i reglen er nødvendige til en enkelt terapeutisk indgivelse. Når det drejer sig om dosisformer med flere doser, såsom væsker eller tabletter med delekærv, kan den forudberegnete enhed være en brøkdel, såsom en mængde på 5 ml (teske) væske eller en halv eller en kvart tablet med delekærv, af dosisformen med flere doser.

20

25

Forbindelserne kan anvendes i pharmaceutiske præparater, hvilket er den form, hvori de aktive forbindelser, der fremstilles ved analogifremgangsmåden, normalt anvendes. Sådanne præparater fremstilles på i og for sig kendt måde inden for farmacien og indbefatter i reglen mindst én aktiv forbindelse som her omhandlet blandet med eller på anden måde kombineret med en pharmaceutisk acceptabel bærer eller et fortyndingsmiddel. Til fremstilling af dis-

30

35

0

se præparater blandes det aktive stof i reglen med et bærestof eller fortyndes med et fortyndingsmiddel eller indelukkes eller indkapsles i en kapsel, beholder, oblatkapsel, papir eller anden beholder. Bærestoffet eller fortyndingsmidlet kan være fast, halvfast, eller flydende materiale, der fungerer som bærestof, excipient eller medium for det aktive stof. Egnede bærestoffer eller fortyndingsmidler er kendte.

5

Præparaterne kan være tilpasset enteral eller parenteral anvendelse og kan indgives patienten i form af tabletter, kapsler, suppositorier, opløsninger, suspensioner eller lignende.

10

Fremgangsmåderne til fremstilling af forbindelserne med formlen I vil nu blive beskrevet. Hvis en aminogruppe i et reagens eventuelt i et af de her beskrevne reaktionstrin kunne blive inddraget i en uønsket reaktion under de pågældende reaktionsbetingelser, vil aminogruppen blive beskyttet på i og for sig kendt måde ved indførelse af en passende beskyttelsesgruppe. Beskyttelsesgruppen vil blive udvalgt under hensyn til den pågældende reaktions art og til, at den nemt skal kunne fjernes fra aminogruppen.

15

20

Når en aminogruppe skal beskyttes, kan den beskyttende gruppe udvælges fra acyl, f.eks. lavere alkanoyl, såsom acetyl, propionyl, trifluoracetyl og lignende, aroyl, f.eks. benzoyl, toluoyl og lignende, lavere alkoxycarbonyl, f.eks. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl og lignende, carbobenzoxyl, benzensulfonyl og tosyl. Begge aminohydrogenatomer kan, og skal i nogle reaktioner, være substitueret med en enkelt beskyttelsesgruppe, f.eks. phthalyl. Beskyttelsesgrupperne indføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved omsætning af aminen med et lavere alkanoyl- eller aroylchlorid, -anhydrid, -sulfonylchlorid, -tert.butoxycarbonyl-oxyimino-2-phenyl-acetonitril (BOC-ON) eller -di-tert.butyl-dicarbonat ((BOC)₂O).

30

35

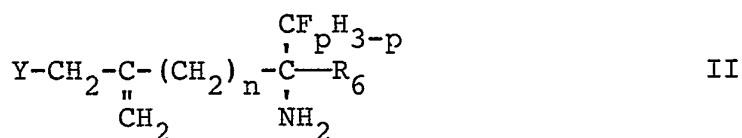
0

Fjernelse af aminobeskyttelsesgruppen, efter at den nødvendige reaktion er afsluttet, kan ske på i og for sig kendt måde for den pågældende beskyttelsesgruppe. I reglen vil fjernelse ske ved hydrolytisk fraspaltning ved hjælp af en-stærk organisk eller uorganisk syre, f.eks. trifluoreddikesyre, saltsyre og lignende syrer, eller med hydrogenchloridgas under vandfri betingelser. Anvendelsen af betingelser, der vil reagere med den olefiniske dobbeltbinding, eller af sådanne reagenser som hydrogenbromidsyre, der vil reagere med den olefiniske dobbeltbinding, skal undgås. De anvendte opløsningsmidler skal udvælges i overensstemmelse med betingelserne for fjernelse af beskyttelsesgruppen. F.eks. kan ethere, såsom diethylether, anvendes til fraspaltning ved hjælp af hydrogenchloridgas.

15

Ved variant (a) i den her omhandlede analogifremgangsmåde fremstilles forbindelserne med formlen I på i og for sig kendt måde ved aminering af et aminobeskyttet derivat af den tilsvarende forbindelse med den almene formel

20



hvor n og p har de for formlen I anførte betydninger,

25

R_6 er hydrogen eller cyano, og

Y er en fraspaltelig gruppe, såsom hydroxy, brom, chlor, iod, tosyloxy, (dvs. toluen-p-sulfonyloxy) eller mesyloxy (dvs. methansulfonyloxy), og når der ønskes en forbindelse med formlen I, hvor Z er oxygen, oxideres derefter et aminobeskyttet derivat af det tilsvarende methylenprodukt fremkommet ved amineringen.

30

Reaktionen forløber fortrinsvis via det tilsvarende phthalimidoderivat som beskrevet nedenfor.

35

Aminogruppen i forbindelsen med formlen II er beskyttet på i og for sig kendt måde under reaktionen ved hjælp af en eller flere beskyttelsesgrupper, der nemt kan fjernes

0

bagefter. Når reaktionen forløber via phthalimidoderivatet, og p er 1, er det nødvendigt at anvende en beskyttelsesgruppe, der ikke efterlader noget hydrogenatom på aminogruppen, for at kunne få den ønskede forbindelse med formelen I. I reglen vil beskyttelsesgruppen være valgt således, at den fjernes under det sidste trin i omdannelsen af forbindelsen med formelen II til den tilsvarende forbindelse med formelen I. Den her foretrukne beskyttelsesgruppe er phthaloyl.

10 Det aminobeskyttede derivat af en forbindelse med formelen II med en passende fraspaltelig gruppe Y kan behandles med et alkalimetalphthalimid, især natrium- eller kaliumphthalimid, i et polært organisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller hexamethylphosphortriamid, til dannelse af det tilsvarende phthalimidoderivat. En hvilken som helst af de fraspaltelige grupper Y, som eksempelvis er anført ovenfor, er med undtagelse af hydroxy egnet til denne reaktion. Passende anvendes 1-3 ækvivalenter af phthalimidsaltet pr. ækvivalent forbindelse med formelen II ved en temperatur på 25-100°C i 0,5 til 48 timer.

15 Når Y er hydroxy, kan det aminobeskyttende derivat af en forbindelse med formelen II omdannes til phthalimido-derivatet ved omsætning med phthalimid i nærvær af et trialkyl- eller triarylphosphin og diethyldiazodicarboxylat i et vandfrit aprotisk opløsningsmiddel. I reglen anvendes der 1-3 ækvivalenter af hver af forbindelserne phthalimid, phosphin og diethyldiazodicarboxylat til hver ækvivalent alkoholreagens ved en temperatur på 10-100°C i 18-24 timer.

30 Når R_6 er hydrogen, kan phthalimidoderivatet af forbindelsen med formelen II omdannes til den ønskede forbindelse med formelen I ved opvarmning med et sådant reagens som hydrazin eller methylamin i et polært organisk opløsningsmiddel, f.eks. en alkanol, fortrinsvis ethanol. Omdannelsen udføres passende ved 50-100°C, fortrinsvis under tilbagesvalingsbetingelser, i 3-24 timer.

35

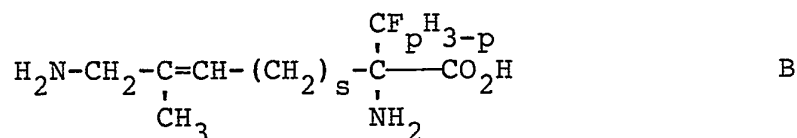
0

Phthalimidoderivatet af forbindelsen med formlen II kan også omdannes til den ønskede forbindelse med form-
len I ved opvarmning med en stærk mineralsyre, såsom salt-
syre eller svovlsyre. Opvarmningen hydrolyserer også en
5 eventuel cyanogruppe repræsenteret ved R_6 til en carboxy-
gruppe.

Fortrinsvis anvendes en blanding af saltsyre og ed-
dikesyre ved en temperatur på ca. 95°C i op til 72 timer.
Syrer, såsom hydrogenbromidsyre, der kan reagere med ole-
10 finiske dobbeltbindinger, kan ikke anvendes.

Når der ønskes en keton med formlen I (dvs. Z er
oxygen), kan den fremstilles ved oxidation på i og for
sig kendt måde af et derivat af det tilsvarende methylen-
phthalimidoderivat med formlen II (dvs. Z er methylen),
15 hvor begge aminogruupper er beskyttet. Egnede oxidations-
midler indbefatter kaliumpermanganat, osmiumtetroxid og
især ozon. Når der anvendes ozon, foretrækkes det at le-
de ozonet gennem en opløsning af methylenphthalimidoderi-
vatet i en blanding af et ikke-protisk opløsningsmiddel,
20 f.eks. dichlormethan, og methanol ved ca. -78°C og deref-
ter tilsætte dimethylsulfid og lade blandingen varme op
til stuetemperatur for at reducere mellemproduktet fra
ozonid/methanolomsætningen til det phthalimidobeskyttede
derivat af den ønskede keton. Dette phthalimidoderivat kan
25 omdannes til den ønskede keton ved behandling med en stærk
mineralsyre som beskrevet ovenfor.

Når phthalimidoderivatet er afledt af en forbindel-
se med formlen II, hvor R_6 er cyano, giver syrehydrolyse
en blanding af forbindelser med formlen I, hvor R_6 er
30 carboxy, og Z er methylen, eller af den tilsvarende for-
bindelse med nedenstående formel



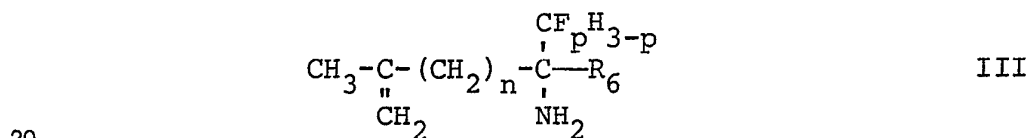
35

hvor p har de for formlen I anførte betydninger, og
s er 0 eller 1.

0

Forbindelserne med formlen I og formlen B kan adskilles på i og for sig kendt måde efter derivatisering af aminofunktionen og carboxylfunktionen, f.eks. ved først at beskytte begge aminogrupper ved behandling med
 5 tert.butoxycarbonyl-oxyimino-2-phenyl-acetonitril (BOC-ON) og derefter danne methylesteren ved behandling med diazomethan og adskille di-BOC-methylesterne på i og for sig kendt måde ved søjlechromatografi. Derefter kan de adskilte derivater behandles på i og for sig kendt måde for frigøre aminogrupperne og/eller carboxygruppen. I forbindelse
 10 se med derivatiseringen har det vist sig, at der fås et cyclisk produkt, hvis esteren dannes uden først at beskytte aminogrupperne.

Forbindelser med formlen II kan fremstilles på i og for sig kendt måde ud fra de tilsvarende forbindelser
 15 med nedenstående formel

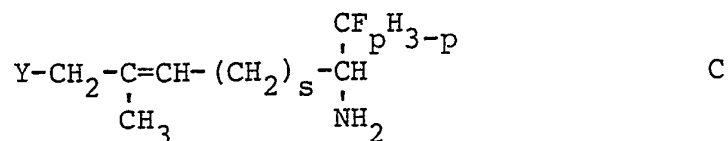


hvor R_6 og p har de for formlen II anførte betydninger, og n er 1 eller 2.

Forbindelser med formlen II, hvor Y er halogen, kan fås ved halogenering af den tilsvarende forbindelse
 25 med formlen III. Halogeneringen udføres passende ved Wohl-Ziegler-reaktion, hvor forbindelsen med formlen III behandles med et N-halogenamid, fortrinsvis N-bromsuccinimid, i reglen i nærvær af en fri-radikal initiator, såsom et peroxid eller en labil azoforbindelse, og under
 30 lysbestråling.

Når R_6 er hydrogen, giver allylisk halogenering af forbindelsen med formlen III en blanding af den tilsvarende forbindelse med formlen II og den strukturelle isomer med
 35 denstående formel

0



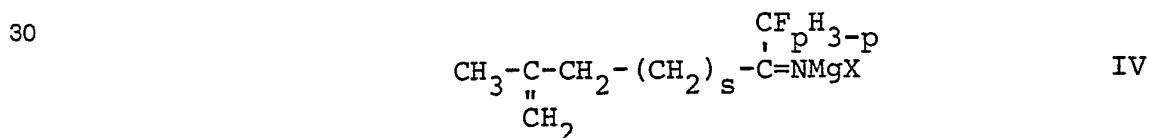
- 5 hvor Y er halogen,
 p er 1 eller 2, og
 s er 0 eller 1.

Disse forbindelser kan adskilles på i og for sig
 kendt måde, men i reglen omdannes blandingen via det tilsva-
 rende phthalimidoderivat til en blanding af de tilsvarende di-
 10 aminer. Disse diaminer kan derefter adskilles ved søjlechroma-
 tografi af deres di-BOC-derivater på den ovenfor beskrevne må-
 de i forbindelse med adskillelsen af syrer med formlen IA og
 formlen B.

- 15 Forbindelser med formlen II, hvor Y er tosyloxy
 eller mesyloxy, kan fås ved allylisk oxidation af den til-
 svarende forbindelse med formlen II til dannelsen af den
 tilsvarende alkohol og derefter behandling af alkoholen
 med tosylchlorid eller mesylchlorid i nærvær af en base,
 20 såsom pyridin.

- Forbindelser med formlen II, hvor Y er hydroxy,
 kan også fås ud fra de tilsvarende forbindelser med form-
 len II, hvor Y er halogen, ved behandling med natriumace-
 tat og eddikesyre og påfølgende reduktion med f.eks.
 25 lithiumaluminiumhydrid af det fremkomne acetat.

Forbindelser med formlen III, hvor R₆ er cyano,
 kan fås ud fra de tilsvarende forbindelser med nedenståen-
 de formel



- hvor p er 1 eller 2,
 35 s er 0 eller 1, og
 x er brom, chlor eller iod,

0

ved behandling med et alkalimetall- eller ammoniumcyanid, f.eks. natriumcyanid, i vand i nærvær af et vandopløseligt ammoniumsalt af en stærk syre, især ammoniumchlorid.

5

Forbindelser med formlen III, hvor R_6 er hydrogen, kan fås ud fra den tilsvarende forbindelse med formlen IV ved reduktion med et reduktionsmiddel, såsom et borhydrid, der selektivt reducerer iminogruppen.

Forbindelser med formlen IV kan fås ved behandling af det tilsvarende Grignard-reagens med nedenstående formel

10



hvor X har den for formlen IV anførte betydning, og

15

n er 1 eller 2, med det tilsvarende fluorerede acetonitril med nedenstående formel



20

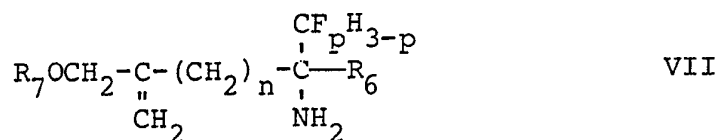
hvor p er 1 eller 2.

Grignard-reagenserne med formlen V kan fremstilles på i og for sig kendt måde ud fra f.eks. de tilsvarende halogenider og magnesiumspåner.

25

Forbindelser med formlen II ovenfor, hvor R_6 er hydrogen eller cyano, og Y er brom eller iod, kan også fås ved hhv. borttribromid- eller trialkylsilyliodidspaltning på i og for sig kendt måde af en forbindelse med nedenstående formel

30



35

hvor p er 1 eller 2,

n er 1 eller 2,

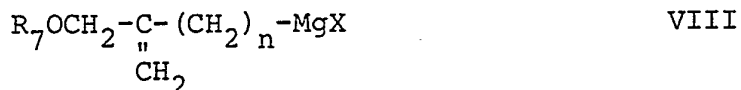
R_6 er hydrogen eller cyano, og

0

R_7 er C_{1-4} -alkyl, fortrinsvis methyl.

Forbindelser med formlen VII kan fås ud fra en tilsvarende forbindelse med nedenstående formel

5



hvor R_7 og n har den for formlen VII anførte betydning, og X er brom, chlor eller iod,

10 ved hjælp af fremgangsmådetrin som beskrevet ovenfor ved omdannelse af en forbindelse med formlen V til en forbindelse med formlen III.

Forbindelser med formlen VIII, hvor n er 1, kan fås på i og for sig kendt måde, f.eks. ud fra de tilsvarende halogenider og magnesiumspåner. Halogeniderne kan også fås på i
15 og for sig kendt måde. Således kan bromidet fås ved allylisk bromering ved anvendelse af Wohl-Ziegler-reaktionen af den tilsvarende ether med nedenstående formel

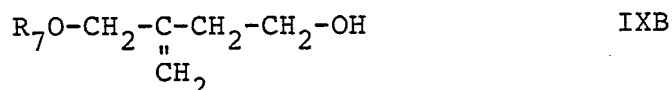
20



hvor R_7 har den for formlen VIII anførte betydning. Chloridet kan fås ved f.eks. at behandle 3-chlor-2-(chlormethyl)-propen
25 med et passende natriumalkoxid.

Forbindelser med formlen VIII, hvor n er 2, kan også fås på i og for sig kendt måde, f.eks. ved bromering af en tilsvarende forbindelse med nedenstående formel

30

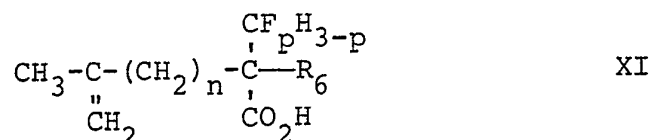


hvor R_7 har den for formlen VIII anførte betydning, og derpå følgende behandling af det fremkomne bromid med magnesiumspåner.
35

Etherne med formlerne IXA og IXB er kendte eller kan fremstilles på samme måde som kendte ethere ved ana-

0 loge processer. 3-Chlor-2-(chlormethyl)-propen fås i handelen som methallyldichlorid.

Forbindelser med formlen III kan også fremstilles på i og for sig kendt måde ud fra de tilsvarende forbindelser med nedenstående formel



10 hvor R_6 , n og p har de for formlen III anført betydninger.

Omdannelsen af en forbindelse med formlen XI til en forbindelse med formlen III kan ske ved hjælp af Curtius-reaktion (jfr. f.eks. Organic Reactions, bd. III, side 338), som forløber via det tilsvarende acylazid og isocyanat.

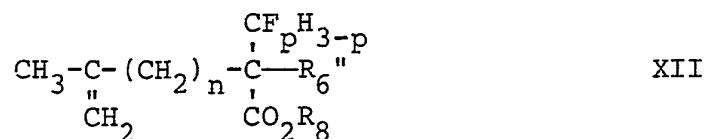
15 Ved en alternativ omdannelse af en forbindelse med formlen XI til en forbindelse med formlen III kan anvendes Schmidt-reaktion (jfr. f.eks. Organic Reactions, bd. III, side 308), hvor forbindelsen med formlen XI behandles med azoimid i nærvær af en stærk mineralsyre, f.eks. svovlsyre.

20 En forbindelse med formlen XI kan også omdannes til en forbindelse med formlen III ved hjælp af Hofmann-omlejring (jfr. f.eks. Organic Reactions, bd. III, side 268), hvor det primære amid af en forbindelse med formlen XI omdannes til en amin via det tilsvarende N-halogenamid og isocyanat. Ifølge en foretrukket metode, der kan anvendes ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen, behandles amidet med iodbenzen-bis(trifluoracetat) i acetonitril/vand (jfr. f.eks. Radhakrishna m.fl., J. Org. Chem.

25 44 (1979), 1746-7). Amidet kan fås ud fra syren med formlen XI på gængs måde ved f.eks. at danne syrechloridet og behandle dette med ammoniumacetat.

30 Forbindelser med formlen XI kan fås ved hydrolyse på i og for sig kendt måde af de tilsvarende forbindelser med nedenstående formel

0



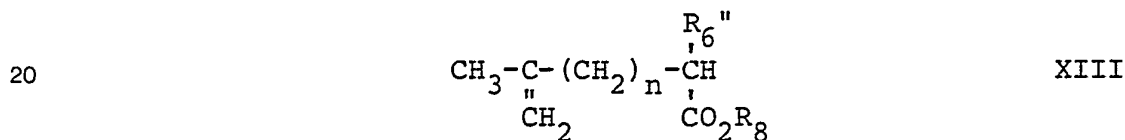
5 hvor n og p er som defineret i forbindelse med formel III,
 R_6'' er cyano eller $-\text{CO}_2\text{R}_9$, hvor R_9 er som defineret
nedenfor,

R_8 er en C_{1-4} -alkylgruppe eller benzyl, og

R_9 er C_{1-8} -alkyl eller benzyl.

10 Når der ønskes en forbindelse med formlen XI, hvor
 R_6 er hydrogen, hydrolyseres en tilsvarende diester med form-
len XII, hvor R_8 og R_9 hver er C_{1-4} -alkyl, fortrinsvis tert.-
butyl eller benzyl, og decarboxyleres ved behandling med en
syre.

15 Forbindelser med formlen XII kan fås på i og for sig
kendt måde ved mono- eller di-fluormethylering af den tilsva-
rende forbindelse med nedenstående formel



hvor n og R_8 har den for formlen XII anførte betydning.

25 Fluormethyleringen kan udføres ved at tilsætte over-
skud af et fluormethyleringsmiddel med nedenstående formel



hvor p er 1 eller 2, og

30 W er brom, iod eller fortrinsvis chlor,
til en opløsning i et aprotisk opløsningsmiddel af en
carbanion afledt af forbindelsen med formel XIII.

35 Carbanionen fås i reglen ved at behandle en for-
bindelse med formlen XIII i det aprotiske opløsningsmid-
del med en base.

0

Forbindelser med formlen XIII kan fremstilles på i og for sig kendt måde ved alkylering af et malonat eller cyanoacetat med nedenstående formel

5



hvor R_6'' og R_8 har de for formlen XIII anførte betydninger, med det tilsvarende alkylhalogenid.

10

Passende udføres alkyleringen i et organisk opløsningsmiddel i nærvær af en stærk base, som fjerner en proton fra malonatet eller cyanoacetatet.

15

Forbindelser med formlen I indeholder mindst ét asymmetrisk carbonatom og forekommer derfor som stereoisomere. Fremgangsmåder til adskillelse af stereoisomerene af en særlig forbindelse vil være kendt af fagfolk på området. F.eks. kan de enkelte optiske isomere af forbindelserne med formlen I således adskilles på i og for sig kendt måde ved anvendelse af optisk aktive syrer eller baser. Især kan aminogruppen, der er distal til den fluorerede methylgruppe, beskyttes ved hjælp af et (C_{2-5} -alkoxy-carbonyl)-phthalimid i et opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, diethylether eller C_{1-4} -alkanol, f.eks. methanol eller ethanol. Det beskyttede aminderivat spaltes derefter ved hjælp af en chiral syre. Den spaltede phthalimidoforbindelse befries derefter for beskyttelsen ved hjælp af f.eks. hydrazin eller methylamin, for at fjerne phthalimidgruppen, efterfulgt om nødvendigt af syre- eller basehydrolyse til spaltning af esterproduktet, hvorved fås den tilsvarende syre. De således spaltede syrer, estere og aminer kan anvendes til at fremstille de enkelte isomere af andre forbindelser, der fremstilles ved analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen, på den ovenfor beskrevne måde.

30

35

Forbindelserne, der fremstilles ved ovenstående fremgangsmåder, kan isoleres enten per se eller som syre-additionssalte deraf.

0

Syreadditionssaltene er fortrinsvis pharmaceutisk acceptable, ikke-toksiske additionssalte med passende syrer, såsom de i beskrivelsen tidligere omtalte. Bortset fra pharmaceutisk acceptable syreadditionssalte kan der også fremstilles andre salte, f.eks. med picrinsyre eller oxalsyre, der kan fungere som mellemprodukter ved rensningen af forbindelserne eller ved fremstilling af andre, f.eks. pharmaceutisk acceptable, syreadditionssalte eller er anvendelige til identificering eller karakterisering af baserne.

Et således fremstillet syreadditionssalt kan om-
dannes til den frie forbindelse ved kendte metoder, f.eks.
ved behandling med et alkali- eller jordalkalimetallhydr-
oxid eller -alkoxid, med et alkalimetal- eller jordalkali-
15 metallocarbonat eller -hydrogencarbonat, med trialkylamin
eller med en anionbytterharpiks.

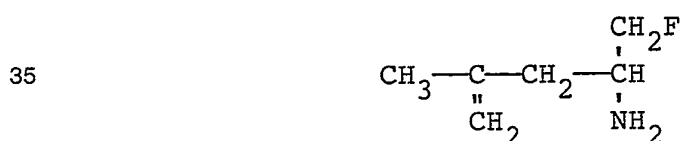
Et således fremstillet syreadditionssalt kan også omdannes til et andet syreadditionssalt ved kendte metoder; et salt med en uorganisk syre kan f.eks. behandles med et natrium-, barium- eller sølvsalt af en syre i et passende fortyndingsmiddel, hvori det fremkomne uorganiske salt er uopløseligt, og således fjernes fra reaktionsmediet. Et syreadditionssalt kan også omdannes til et andet syreadditionssalt ved behandling med en anionbytterharpiks.

25 Opfindelsen vil i det følgende blive nærmere be-
lyst ved hjælp af eksempler. Alle NMR-målinger er anført
på δ -skalaen (dvs. tetramethylsilan = 0).

Eksempel 1

30 Fremstilling af 1-fluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan-di-
hydrochlorid

A) 1-Fluor-2-amino-4-methyl-4-penten

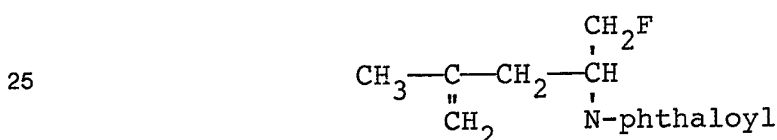


0

Under nitrogenatmosfære fremstilles methallylmagnesiumchlorid ud fra 97,2 g (4 mol) magnesiumspåner, 90,6 g (1 mol) methallylchlorid og 900 ml tør tetrahydrofuran. Grignardopløsningen adskilles fra overskydende magnesium, afkøles til -40°C , og der tilsættes dråbevis i løbet af ca. 1 time 56 g (950 mmol) fluoracetonitril i 200 ml tør tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen holdes ved -40°C i yderligere 30 minutter og hældes derefter i en omrørt blanding af 2 liter methanol, 50 ml vand og 39 g natriumborhydrid afkølet til -40°C . Efter omrøring i en time ved -30°C får temperaturen lov at stige til 0°C i løbet af en time. Efter syrning med 6N saltsyre (ca. 500 ml) og indampning opløses remanensen i ca. 2 liter vand, og opløsningen ekstraheres 3 gange med ether for at fjerne ikke-basiske bi-produkter. Opløsningen gøres alkalisk med 6N natriumhydroxid og ekstraheres 3 gange med diethylether. Det organiske lag tørres over natriumsulfat, og afdampning af opløsningsmidlet giver 52,5 g af en farvet olie (45%).

NMR (CDCl_3) δ 1,67 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 1,77 (3H, s), 2,10 (2H, m), 3,30 (1H, m), 4,33 (2H, d af m, $J_{\text{H-F}} = 48 \text{ Hz}$), 4,87 (2H, m).

B) 1-Fluor-2-phthalimido-4-methyl-4-penten



En blanding af 52,5 g (450 mmol) 1-fluor-2-amino-4-methyl-4-penten fremstillet som i trin A ovenfor, 98,55 g (450 mmol) N-carbethoxyphthalimid og 600 ml benzen holdes natten over ved stuetemperatur. Opløsningen indampes i vakuum, den olieagtige remanens opløses i 500 ml methylenchlorid og behandles med 50 g triethylamin i 4 timer ved stuetemperatur. Efter ekstraktion med 2N saltsyre (6 x 500 ml) tørres det organiske lag over natriumsulfat og affarves ved filtrering gennem et lag silicagel

0

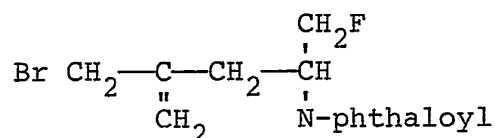
og et andet af kønrøg. Den olieagtige remanens, der fås efter inddampning, (110 g) ekstraheres flere gange med petroleumether for at fjerne noget uopløseligt N-carbethoxyphthalimid. Afdampning af petroleumetheren giver 94 g af en gul olie, der krystalliseres ud fra pentan ved lav temperatur (85 g, 77%).

5

NMR (CDCl₃): δ 1,77 (3H, s), 2,65 (2H, m), 3,88-5,55 (3H, kompleks m), 4,70 (2H, bred s), 7,72 (4H, m).

C) 1-Fluor-2-phthalimido-4-methylen-5-brompentan

10



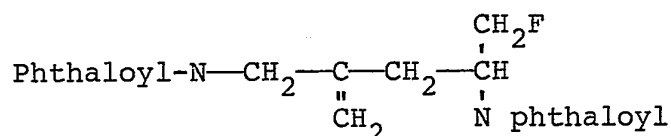
15

En blanding af 28,3 g (115 mmol) 1-fluor-2-phthalimido-4-methyl-4-penten fremstilles som i trin B ovenfor, 20,4 g (115 mmol) B-bromsuccinimid, 300 ml carbontetrachlorid og nogle få mg benzoylperoxid opvarmes under stærk tilbagesvaling (325 watt lampe) i 7,5 timer. Efter afkøling og filtrering vaskes opløsningen med 100 ml vand 3 gange, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den olieagtige remanens (kvantitativ), der hovedsagelig består af den i overskriften nævnte forbindelse plus noget 1-fluor-2-phthalimido-4-methyl-5-brom-3-penten, anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

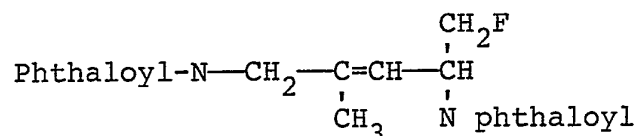
20

D) 1-Fluor-2,5-diphthalimid-4-methylenpentan- og 1-fluor-2,5-diphthalimido-4-methyl-3-(E,Z)-pentener

30



35



0

En blanding af 112 g (345 mmol) 1-fluor-2-pht-
 halimido-4-methylen-5-brom-pentan (og isomere) fremstil-
 let som i trin C ovenfor og 64 g (345 mmol) kaliumpht-
 halimid opvarmes ved 80°C i 200 ml tørt N,N-dimethylform-
 5 amid (DMF) i 5 timer. Efter fjernelse af DMF under vakuum
 opløses den farvede remanens i chloroform, og den organis-
 ke opløsning vaskes først med vand, to gange med 1N ka-
 liumhydroxid, en gang med 1N saltsyre og til sidst to gan-
 ge med saltvandsopløsning. Den organiske opløsning tør-
 10 res, affarves ved filtrering gennem to lag silicagel og
 trækul og inddampes. Den gule olie, der fås, (110 g) kryst-
 talliseres ud fra ether/petroleumether, hvilket giver en
 blanding af isomere, der hovedsagelig indeholder 1-fluor-
 -2,5-diphthalimido-4-methylen-pentan sammen med noget 1-
 15 -fluor-2,5-diphthalimido-4-methyl-3-penten (49 g). Moder-
 væskerne (59,7 g) chromatograferes på 1 kg silicagel
 (ethylacetat/petroleumether 3:7) og giver 4 g 1-fluor-2,5-
 -diphthalimido-4-methyl-3-(Z)-penten (2 g efter krystal-
 lisation ud fra ether), en blanding af de tre i overskrif-
 20 terne nævnte forbindelser (6 g) og 13 g ren 1-fluor-2,5-
 -diphthalimido-4-methyl-pentan. Det samlede udbytte af de
 tre isomere er 50%.

NRM data:

1-Fluor-2,5-diphthalimido-4-methylen-pentan:

25 (CDCl₃): 2,67 (2H, m), 3,93-5,67 (3H, kompleks m),
 4,23 (2H, bred s), 4,93 (2H, bred s), 7,70 (8H, m).

1-Fluor-2,5-diphthalimido-4-methyl-3-(Z)-penten:

(CDCl₃): 1,70 (3H, bred s), 4,45 (2H, AB, J_{AB} =
 8 Hz), 4,10-5,73 (3H, kompleks m), 5,85 (1H, m), 7,80
 30 (8H, m).

1-Fluor-2,5-diphthalimido-4-methyl-3-(E)-penten

(ikke fremstillet ren):

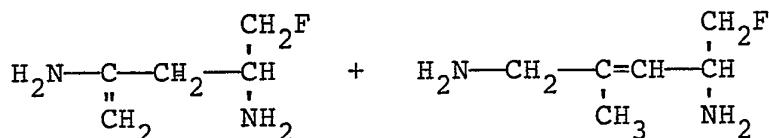
(CDCl₃): 1,83 (bred s, H₃C-C-), 5,80 (m, $\frac{1}{2}\text{C}=\text{C-H}$).

35

0

E) 1-Fluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan-dihydrochlorid
 og 1-fluor-2,5-diamino-4-methyl-3-pentener

5



10

15

20

En blanding af 3,93 g (10 mmol) 1-fluor-2,5-di-phthalimido-4-methylenpentan og isomere fremstillet i trin D ovenfor og 20 ml hydrazinhydrat (som en 1 molær opløsning i ethanol) opvarmes i 18 minutter ved 90°C, og efter tilsætning af 15 ml vand og 25 ml koncentreret salt-syre opvarmes yderligere 5 minutter ved samme tempera-tur. Efter fuldstændig eliminering af overskydende syre ved inddampning behandles remanensen atter under samme betingelser som beskrevet ovenfor med undtagelse af, at opvarmningen med hydrazinhydrat forlænges til 30 minutter. Efter opløsning af remanensen i vand, fjernelse af pht-halhydrazid ved filtrering og inddampning i vakuum oplø-ses remanensen i tør ethanol, og hydrazin-dihydrochlorid fjernes ved filtrering. Inddampning giver en brunlig olie, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

25

F) 1-Fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylenpentan
 og 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methyl-3-(E)-
-penten

30

35

Den olie, der fås i trin E ovenfor (10 mmol), 5,23 g (24 mmol) di-tert.butylldicarbonat, 3,03 g (30 mmol) tri-ethylamin, 6 ml vand og 30 ml tetrahydrofuran holdes ved stuetemperatur i 5 timer. Efter inddampning og oparbejd-ning med chloroform og vand fås 4,5 g af en farveløs olie, der chromatograferes på silicagel (ethylacetat/petroleum-ether 2:8), hvilket giver 1,7 g 1-fluor-2,5-di-tert.but-oxy-carbonyl-amino-4-methylen-pentan (1,34 g efter krystal-lisation ud fra ether/petroleumether ved -4°C) efterfulgt af blandede fraktioner og 1,08 g 1-fluor-2,5-di-tert.but-

0

oxy-carbonylamino-4-methyl-3-(E)-penten (660 mg efter krystallisation ud fra ether/petroleumether). Samlet udbytte af de to isomere (cis-pentenderivatet antages at være gået tabt under hydrazinhydrat-behandlingen) er næsten kvantitativt.

5

1-Fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylen-pentan.

NMR (CDCl_3): 1,38 (18H, s), 2,25 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,67 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,00 (1H, bred m), 4,37 (2H, d af m, $J_{\text{H-F}} = 47$ Hz), 4,90 (2H, 2-NH-, m), 4,93 (2H, m).

10

1-Fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methyl-3-(E)-penten.

NMR (CDCl_3): 1,43 (18H, s), 1,73 (3H, bred s), 3,65 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,35 (2H, d af m, $J_{\text{H-F}} = 48$ Hz), mellem 4,0 og 5,0 (2H, 2-NH-, bred m), 5,32 (1H, m).

15

G) 1-Fluor-2,5-diamino-4-methyl-3-(E)-penten-dihydrochlorid

650 mg (1,96 mmol) 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methyl-3-(E)-penten fremstillet som i trin F ovenfor opløses i tør ether mættet med hydrogenchloridgas. Efter henstand natten over ved stuetemperatur omkrystalliseres det hvide faste stof, der fås ved dekantering, ud fra methanol/ether (320 mg, 80%).

20

NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$): 1,85 (3H, bred s), 3,62 (2H, smal m), 4,53 (1H, bred m), 4,62 (2H, d af m, $J_{\text{H-F}} = 46$ Hz), 5,52 (1H, m).

25

Analyse: Beregnet for $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F} \cdot 2\text{HCl}$:

C 35,14, H 7,37, N 13,66

Fundet: C 35,25, H 7,13, N 13,66.

30

H) 1-Fluor-2,5-diamino-4-methylenpentan-dihydrochlorid

650 mg (1,95 mmol) 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylen-pentan fremstillet som i trin F ovenfor opløses i tør ether mættet med HCl-gas. Efter henstand natten over ved stuetemperatur omkrystalliseres det hvide faste stof, der fås, ud fra methanol/ether (350 mg, 87%).

35

NMR (D_2O/DCI): δ 2,75 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,68 (2H, bred s), 3,97 (1H, bred m), 4,72 (2H, d af m, $J_{HF} = 48$ Hz), 5,42 (2H, bred s).

Analyse: Beregnet for $C_6H_{13}N_2F \cdot 2HCl$:

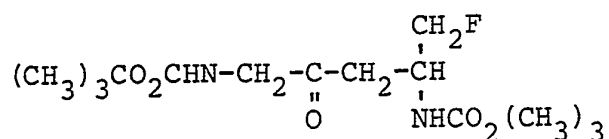
5 C 35,14, H 7,37, N 13,66.

Fundet: C 35,13, H 7,14, N 13,69.

Eksempel 2

Fremstilling af 1-fluor-2,5-diamino-4-oxo-pentan-dihydrochlorid

10 A) 1-Fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-oxo-pentan



15

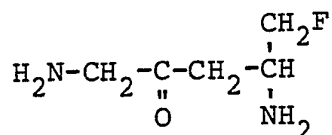
800 mg (2,4 mmol) 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylenpentan, fremstillet som i eksempel 1, trin F, opløst i en 1:1 blanding (30 ml) af methanol og methylenchlorid afkøles til $-78^\circ C$ og behandles med ozon (strømningshastighed 0,3 liter/min.) i 6 min. og 15 sek. Der tilsættes overskud af dimethylsulfid (ca. 2 ml), og derefter får reaktionsblandingen lov at varme op til stuetemperatur. Efter inddampning ekstraheres remanensen to gange med methylenchlorid/vand og oparbejdning af det organiske lag giver 800 mg af en olie, der krystalliseres ud fra ether/petroelumether (410 mg, 51%).

25

NMR ($CDCl_3$): δ 1,42 (18H, s), 2,75 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,40-4,53 (1H, bred m), 3,97 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,38 (2H, d af m, $J_{H-F} = 48$ Hz), 5,23 (2H, m, -NH-).

B) 1-Fluor-2,5-diamino-4-oxo-pentan-dihydrochlorid

30



35

430 mg (1,29 mmol) 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-oxo-pentan, fremstillet som i trin A ovenfor, op-

0

løses i tør ether mættet med hydrogenchloridgas. Efter henstand natten over ved stuetemperatur behandles de let farvede krystaller med trækul i methanol og omkrystalliseres ud fra methanol/methylenchlorid, (220 mg, 82%).

5

NMR (D_2O/DCI): δ 3,20 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,17 (1H, bred m), 4,20 (2H, bred s), 4,73 (2H, d af m, $J_{H-F} = 46$ Hz).

Analyse: Beregnet for $C_5H_{11}N_2OF \cdot 2HCl$: C 29,00, H 6,33, N 13,53.

Fundet:

C 29,11, H 6,26, N 13,38.

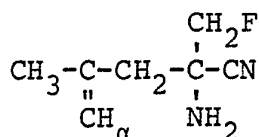
10

Eksempel 3

Fremstilling af 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-oxo-pentansyre-monohydrochlorid

A) 2-Fluormethyl-2-amino-4-methyl-4-penten-nitril

15

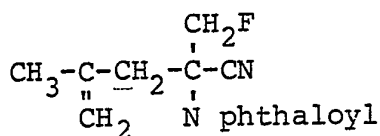


I en 10-liter reaktor fyldt med nitrogen tilsættes ca. 100 ml af en opløsning af methallylchlorid (453 g, 490 ml, 5,0 mmol) i 4 liter tør tetrahydrofuran til en omrørt suspension af 486 g (20 mol) magnesiumspåner i 1 liter THF, der i forvejen er aktiveret med 2 ml methyldiodid. Blandingen opvarmes, indtil dannelsen af Grignardforbindelsen begynder, derefter afkøles reaktoren med is, og der tilsættes methallylchloridopløsning med en sådan hastighed, at den indre temperatur ikke overstiger 50°C. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur skilles Grignard-forbindelsen fra overskudet af magnesium overføres til en 20-liters reaktor og afkøles til -40°C. Der tilsættes 30 langsomt en opløsning af 276 g (253 ml, 4,68 mol) fluoracetonitril i 1 liter THF (i løbet af 15 minutter), idet den indre temperatur holdes mellem -40 og -35°C. Omrøringen fortsættes i 30 minutter ved -40°C, derefter afkøles blandingen til -60°C og hydrolyseres ved langsom tilsætning af en vand/THF-blanding 35 (300 ml, 1:1). Herefter hældes en opløsning af 795 g ammoniumchlorid og 490 g natriumcyanid i 7,5 liter vand, der i for-

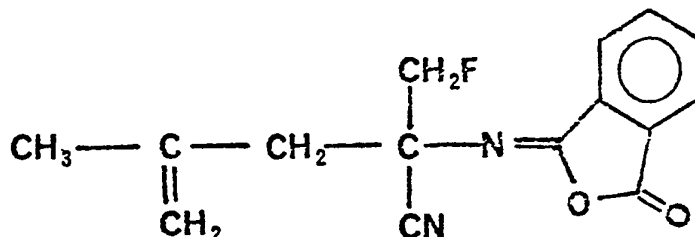
0 vejen er afkølet med is, hurtigt i, tørribadet fjernes, og
 blandingen omrøres i en time ved en indre temperatur mellem 0°C
 og stuetemperatur. Efter mætning med natriumchlorid (ca. 2 kg)
 fraskilles det organiske lag, og den vandige fase ekstraheres
 5 to gange med ether (2 x 3 liter). Tørring (Na₂SO₄) og inddamp-
 ning giver 687 g af en mørk olie, der opløses i 5 liter ether
 og ekstraheres forsigtigt med 10% 's saltsyre (4 x 650 ml).
 De forenede vandige faser afkøles med is og gøres basiske med
 koncentreret ammoniak. Olien, der udskilles, opløses i 2,5 li
 10 ter diethylether, og det vandige lag ekstraheres med diethyl-
 ether (2 x 2 liter). Tørring (Na₂SO₄) og inddampning giver
 den rå i overskriften nævnte forbindelse som en mørk olie (488
 g, 73%), der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

NMR (CDCl₃): δ 1,93 (3H, s), 2,37 (2H, AB, J_{AB} = 13
 15 Hz), 4,33 (2H, ABX, J_{AB} = 8 Hz, J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F}), 5,0 (2H, m).

B) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-4-methyl-4-pentennitril



I en 10 liter reaktor udstyret med tørreglas (CaCl₂)
 afkøles en opløsning af 488 g, (3,44 mol) 2-fluormethyl-2-ami-
 25 no-4-methyl-4-pentennitril, fremstillet i trin A ovenfor, og
 685 g (5,78 mol) triethylamin i tør dichlormethan i isbad. En
 opløsning af 625 g (3,1 mol) phthaloyldichlorid i 1 liter di-
 chlormethan tilsættes langsomt under omrøring. Efter fjernel-
 se af isbadet omrøres blandingen ved stuetemperatur natten o-
 ver. Efter vask med 2N saltsyre (2 x 2 liter), vand (2 x 2 li-
 30 ter), tørring (Na₂SO₄) og inddampning, viser NMR tilstedeværel-
 se af noget isomer



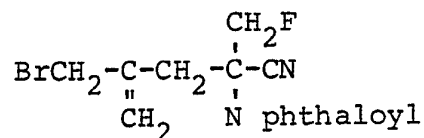
0 For at omdanne denne til den i overskriften nævnte
forbindelse opløses det rå materiale i 4 liter tør dichlor-
methan, der tilsættes 200 ml triethylamin, og blandingen til-
bagesvales i 4 timer (indre temperatur 42°C). Oparbejdning
5 som beskrevet i eksempel, trin B, giver en olie, der størkner
ved henstand (773 g, 92%).

Den størknede olie (60 g-portioner) behandles i en
morter med 45 ml ethanol, filtreres, vaskes med 15 ml ethanol
og to gange med petroleumether, hvilket giver 427 g af et gult
fast stof, som opløses i 1,3 liter benzen, hvorefter der til-
10 sættes 2,2 liter petroleumether. Efter flere timers forløb til-
sættes mere petroleumether (1 liter), og blandingen holdes ved
stuetemperatur natten over. Filtrering giver 349 g rent mate-
riale som nævnt i overskriften (enkelt plet på tyndtlagschroma-
tografi); et yderligere udbytte fås ved inddampning af moder-
15 væsken. Modervæsken fra denne anden krystallisation kombi-
neres med filtratet af ethanolvaskevæskerne, inddampes og chro-
matograferes på 2 kg siliciumoxid (AcOEt/PE 20:80), hvilket
giver en yderligere mængde rent materiale. Samlet udbytte:
20 471 g (56%).

NMR (CDCl₃): δ 1,88 (3H, s), 2,98 (2H, AB, $J_{AB} = 13$
Hz), 4,85 (2H, m), 5,17 (2H, ABX, $J_{AB} = 9\text{ Hz}$, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F} =$
46 Hz), 7,80 (4H, s).

C) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-4-brommethyl-4-penten-nitril

25



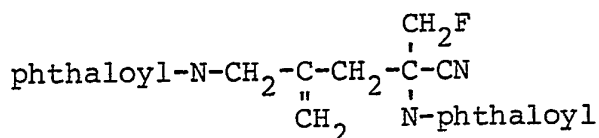
30

12,38 g (45,4 mmol) 2-fluormethyl-2-phthalimido-4-
-methyl-4-penten-nitril, fremstillet som i trin B ovenfor,
8,11 g (45,6 mmol) N-bromsuccinimid, 100 ml tør CCl₄ og nogle
få mg benzoylperoxid opvarmes under tilbagesvaling ved bestrå-
ling med en lampe (375 Watt) i 4,5 timer. Hver time tilsættes
35 nogle yderligere mg benzoylperoxid. Reaktionen overvåges med
NMR; efter 4,5 timer er der mindre end 10% af udgangsmaterialet

tilbage. Efter afkøling til stuetemperatur filtreres succinimidet fra. Efter vask med vand (3 x 100 ml), tørring (Na_2SO_4) og indampning fås den rå i overskriften nævnte forbindelse som et faststof (14,94 g, 94%), der uden yderligere rensning anvendes til næste trin.

NMR (CDCl_3): δ 3,20 (2H, AB, $J_{AB} = 13$ Hz), 4,10 (2H, AB, $J_{AB} = 11$ Hz), 5,10 (1H, s), 5,13 (2H, ABX, $J_{AB} = 9$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F} = 46$ Hz), 5,37 (1H, s), 7,73 (4H, s).
D) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-4-phthalimidomethyl-4-penten-

-nitril



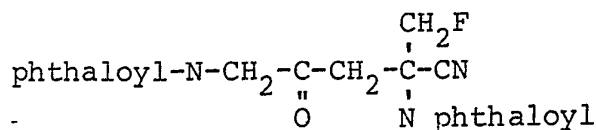
14,94 g 2-fluormethyl-2-phthalimid-4-brommethyl-4-penten-nitril, fremstillet som i trin C ovenfor (42,6 mmol), 7,90 g (42,7 mmol) kaliumphthalimid og 100 ml tørt dimethylformamid (DMF) tilbagesvalet over og destilleret fra calciumhydrid, opvarmes (badtemperatur $70-80^\circ\text{C}$) i 3 timer. DMF fjernes under vakuum (oliepumpe), remanensen opløses i chloroform, salte fjernes ved filtrering, og opløsningen vaskes med 1N natriumhydroxid og flere gange med vand. Efter tørring (Na_2SO_4) giver indampning den rå i overskriften nævnte forbindelse som en viskos olie. Denne opløses i chloroform (minimummængde), det samme volumen diethylether tilsættes og samme volumen petroleumether. Efter henstand natten over opsamles krystallerne (5,0 g), og filtratet indampes og chromatograferes på siliciumoxid (35 g/kg, AcOEt/PE 40:60). Samlet udbytte af den rene i overskriften nævnte forbindelse: 8,83 g (50%).

NMR (CDCl_3). 3,17 (2H, AB, $J_{AB} = 14$ Hz), 4,33 (2H, s), 5,17 (2H, s med fin spaltning), 5,23 (2H, ABX, $J_{AB} = 9$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F} = 46$ Hz), 7,82 (8H, s med fin spaltning).

0

E) 2-Fluormethyl-2,5-diphthalimido-4-oxopentan-nitril

5



10

15

2,65 g (6,32 mmol) 2-fluormethyl-2-phthalimido-4-phthalimido-methyl-4-penten-nitril, fremstillet som i trin D ovenfor, opløst i en 1:1 blanding (50 ml) af methylenchlorid (Baker blå etiket) og methanol afkøles til -78°C og behandles med ozon (strømningshastighed ca. 0,3 liter/min) i 12 3/4 minut (dvs. 2 min/mol). Der tilsættes overskud af dimethylsulfid (2 ml), og blandingen får lov at varme op til stuetemperatur. Efter henstand i 2 timer, opsamles den uopløselige i overskriften nævnte keton (1,73 g, 65%) og vaskes med en smule chloroform og ether. Ketonen anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

20

Der fås en analyseprøve ved hjælp af omkrystallisation ud fra varm tetrahydrofuran (100 ml/3,5 g)/ CHCl_3 (100 ml).
 Analyse: Beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$: C 63,01, H 3,37, N 10,02
 Fundet: C 62,91, H 3,61, N 10,03.

F) 2-Fluormethyl-2,5-diamino-4-oxo-pentansyre-monohydrochlorid

25

30

35

5,78 g (13,8 mmol) 2-fluormethyl-2,5-diphthalimido-4-oxo-pentan-nitril, fremstillet som i trin E ovenfor, opvarmes med 50 ml koncentreret saltsyre ved 100°C (bad temperatur) i 32 timer. Efter afkøling til stuetemperatur fjernes phthalsyre ved filtrering, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i 50 ml 1N saltsyre og ekstraheres med 3 x 50 ml ether. Efter indampning tørres remanensen omhyggeligt natten over (oliepumpe). Den opløses i en 1:1 blanding af methanol og ethanol (80 ml), ammoniumchlorid fjernes ved filtrering og vaskes med 10 ml af samme blanding. Efter tilsætning af 3 ml propylenoxid holdes blandingen ved stuetemperatur i flere timer, derefter i køleskab natten over. Det rå monohy-

drochlorid opsamles, vaskes med en smule ethanol og ether og tørres (2,14 g). Behandling med 20 vægtprocents trækul i vand ved stuetemperatur i 3,5 timer og inddampning giver 2,11 g farveløst materiale, der omkrystalliseres ud fra 15 ml vand og ethanol. Tørring ved stuetemperatur under vakuum (oliepumpe) i nærvær af P_2O_5 giver semihydratet, 1,60 g (52%), smeltepunkt $154^{\circ}C$.

NMR (D_2O/DCI): δ 3,53 (2H, smal AB, $J_{AB} = 18$ Hz), 4,23 (2H, s), 4,87 (2H, d, $J_{H-F} = 46$ Hz).

10 Analyse: Beregnet for $C_6H_{11}FN_2O_3$, HCl, $1/2 H_2O$:

C 32,22, H 5,86, N 12,53

Fundet: C 32,25, H 5,83, N 12,48.

Eksempel 4

15 Fremstilling af 1,1-difluor-2,5-diamino-4-methylenpentan-dihydrochlorid

A) 1,1-Difluor-2-amino-4-methyl-4-penten



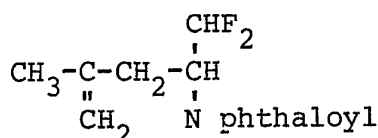
Under nitrogenatmosfære fremstilles methallylmagnesiumchlorid ud fra 21,4 g (880 mmol) magnesiumspåner, 19,93 g (220 mmol) methallylchlorid og 210 ml tør tetrahydrofuran (THF). Grignardopløsningen (titrering 70%) skilles ud fra overskudet af magnesium, afkøles til $-75^{\circ}C$ og der tilsættes dråbevis en 1,3 molær opløsning af difluoracetonitril i tør THF (120 ml, 156 mmol) for at sørge for at temperaturen ikke overstiger $-70^{\circ}C$ i en time. Reaktionsblandingen holdes ved $-75^{\circ}C$ i yderligere 30 minutter, og en blanding af 300 ml methanol, 16 ml vand og 5,9 g (156 mmol) natriumborhydrid afkølet til $-78^{\circ}C$ hældes i reaktionsblandingen. Temperaturen får lov at stige til $-10^{\circ}C$ i løbet af 1,5 time, og efter syrning med 6N saltsyre og inddampning fortyndes remanensen med vand, ikke-basiske biprodukter ekstraheres med ether, og efter basifice-

0

ring med 4N natriumhydroxid ekstraheres aminen to gange med ether (250 ml). Efter tørring over natriumsulfat fjernes etheren under normalt tryk, hvilket giver en olieagtig remanens (21 g, der stadig indeholder nogen ether). Kolbe-kolbe-destillation af en prøve på 200 mg giver 110 mg af den i overskriften nævnte amin, kogepunkt 160°C.

NMR (CDCl₃): δ 1,05, 2,65 (2H, kompleks m + 2H (NH₂)), 1,77 (3H, s), 3,08 (1H, m), 4,82 (2H, m), 5,57 (1H, d af t, J_{H-F} = 56 Hz, J_{H-H} = 4 Hz).

10 B) 1,1-Difluor-2-phthalimido-4-methyl-4-penten

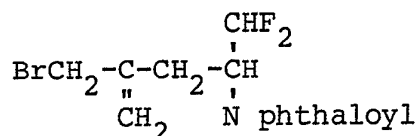


15

En blanding af 20 g (skønnet til 110 mmol) rå 1,1-difluor-2-amino-4-methyl-4-penten, fremstillet som i trin A ovenfor, 24 g (110 mmol) N-carbethoxyphthalimid i 300 ml benz- en holdes natten over ved stuetemperatur. Opløsningen inddampes under vakuum, den olieagtige remanens opløses i 400 ml methylenchlorid og behandles med 8 g triethylamin én nat ved stuetemperatur. Opløsningen ekstraheres med vand, to gange med 1N saltsyre og to gange med vand igen. Inddampning af det organiske lag giver en olieagtig remanens, der krystalliseres ud fra petroleumether ved -5°C (19,2 g, udbytte baseret på methallylchlorid: 45%).

25 NMR (CDCl₃): δ 1,77 (3H, bred s), 2,22-3,25 (2H, m), 4,63 (1H, m), 4,70 (2H, m), 6,32 (2H, d af t, J_{H-F} = 57 Hz, J_{H-H} = 7 Hz), 7,83 (4H, m).

30 C) 1,1-Difluor-2-phthalimido-4-methylen-5-brompentan



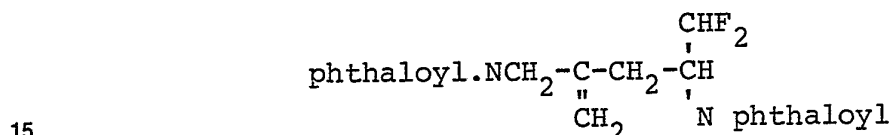
35

En blanding af 17,8 g (67,2 mmol) 1,1-difluor-2-phthalimido-4-methyl-4-penten, fremstillet som i trin B oven-

0 for, 14,4 g (80,6 mmol) N-bromsuccinimid, 200 ml carbonte-
trachlorid og benzoylperoxid (4 gange en spatel i løbet af op-
varmningstiden) opvarmes under stærk tilbagesvaling (325
Watt lampe) i løbet af 6,5 timer. Efter afkøling ekstrahe-
5 res opløsningen 3 gange med vand, tørres over magnesiumsul-
fat og inddampes. Den olieagtige remanens, der opnås, anven-
des uden yderligere rensning til næste trin.

NMR (CDCl₃): δ 2,42-3,25 (2H, m), 3,95 (2H, m), 4,63
(1H, m), 4,98 og 5,18 (2H, 2 brede s), 6,32 (d af t, J_{HF} = 56
10 Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz), 7,78 (4H, m).

D) 1,1-Difluor-2,5-diphthalimido-4-methylen-pentan.



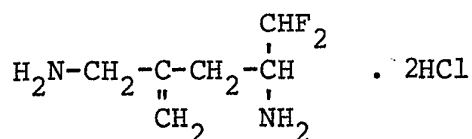
En blanding af 1,1-difluor-2-phthalimido-4-methylen-
-5-brom-pentan (urent, bedømt som 67 mmol), fremstillet som i
trin C ovenfor, og 13,9 g (75 mmol) kaliumphthalimid opvarmes
20 ved 75°C i tørt N,N-dimethylformamid (DMF) (100 ml) i 3 timer.
Efter fjernelse af DMF under vakuum opløses remanensen i chlo-
roform og ekstraheres med 1N kaliumhydroxid og tre gange med
vand. Oparbejdning som beskrevet i eksempel 1D giver 30 g af
en farvet olie med indhold af opløsningsmidler. Olien chro-
25 matograferes på silicagel (petroleumether/etheracetat 70:30).
De 11,3 g fremstillet olie krystalliseres ud fra chloroform/e-
ther/petroleumether, hvilket giver 1,1-difluor-2,5-diphthali-
mido-4-methylen-pentan, der er let forurenset (ca. 15%) med
1,1-difluor-2,5-diphthalimido-4-methyl-3-penten (7,9 g blan-
30 ding, udbytte baseret på 1,1-difluor-2-phthalimido-4-methyl-
-4-penten: 29%).

NMR (CDCl₃): δ 2,83 (2H, m), 4,25 (2H, bred s), 4,62
(1H, bred m), 4,98 (2H, bred s), 6,27 (1H, d af t, $J_{\text{H-F}}$ = 56
Hz, $J_{\text{H-H}}$ = 7 Hz), 7,78 (8H, m).

0

E) 1,1-Difluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan-dihydrochlorid,
råprodukt

5



En blanding af 7,77 g (19 mmol) 1,1-d-fluor-2,5-
 -diphthalimido-4-methylen-pentan, fremstillet som i trin D
 ovenfor, og 38 ml af en 1 molær hydrazinhydratopløsning i e-
 10 thanol opvarmes i 5 timer ved 90°C. Efter tilsætning af 30
 ml vand og 60 ml koncentreret saltsyre fortsættes opvarmnin-
 gen i yderligere en time ved 90°C. Efter filtrering og ind-
 dampning til tørhed, opløses remanensen i vand, og det til-
 oversblevne phthalhydrazid elimineres ved filtrering. Inddamp-
 15 ning under vakuum giver en olie, der anvendes uden yderligere
 rensning.

F) 1,1-Difluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylen-
-pentan

Olien, der fremstilles i trin E ovenfor (19 mmol),
 20 9,15 g (42 mmol) di-tert.butyldicarbonat, 4,55 (45 mmol) tri-
 ethylamin, 12 ml vand og 60 ml THF holdes under magnetisk om-
 røring ved stuetemperatur i 4 dage. Efter indampning og eks-
 traktion med vand og methylenchlorid, giver oparbejdning som
 beskrevet i eksempel 1(F) 8,3 g af en farvet olie, der chroma-
 25 tograferes på silicagel (petroleumether)ethylacetat 80:20).
 1,1-Difluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylenpentan
 fås efter krystallisation (ether/petroleumether) af de rene
 fraktioner (3,3 g, 49%).

NMR (CDCl₃): δ 1,45 (18H, s), 2,08 (2H, m), 3,73 (2H,
 30 bred d, J = 6 Hz), 4,08 (1H, bred m), 4,78 (2H, 2-NH-, m),
 5,02 (2H, m), 5,83 (1H, t af bred s, J_{H-F} = 56 Hz).

G) 1,1-Difluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan-dihydrochlorid

3,3 g (9,4 mmol) 1,1-difluor-2,5-di-tert.butoxycar-
 bonylamino-4-methylen-pentan opløses i tør ether mættet med
 35 hydrogenchloridgas. Efter henstand natten over fås det hygros-
 kopiske faste stof, der omkrystalliseres to gange ud fra me-
 thanol/methylenchlorid (1,49 g, 71%).

0

NMR (D_2O/DCI): δ 2,68 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,72 (2H, bred s), 3,98 (1H, bred m), 5,43 (2H, bred s), 6,32 (t af bred s, $J_{H-F} = 54$ Hz).

Analyse: Beregnet for $C_6H_{12}N_2F_2 \cdot 2HCl$:

5

- C 32,30, H 6,33, N 12,56
Fundet: C 32,17, H 6,18, N 12,37.

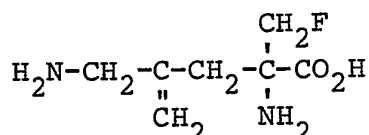
Eksempel 5

Fremstilling af 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylen-pentansyre-
-monohydrochlorid

10

A) 2-Fluormethyl-2,5-diamino-4-methylen-pentansyre (rå)

15



20

3,5 g 2-fluormethyl-2,5-diphthalimido-4-methylen-valeronitril fremstillet som i eksempel 3, trin D, tilbagesvales med koncentreret saltsyre i 16 timer. NMR på en alikvot mængde viser, at N-phthaloylspaltningen er ufuldstændig. Opvarmningen fortsættes med frisk koncentreret HCl i yderligere 7 timer. Efter filtrering inddampes opløsningen, remanensen opløses i vand, filtreres igen, ekstraheres to gange med ether og inddampes til tørhed.

25

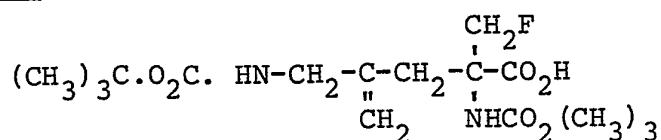
Remanensen vaskes to gange med isopropanol, opløses i isopropanol/ethanol, ammoniumchlorid filtreres fra, og det rå aminosyre-hydrochlorid udfældes med ca. 2 g propylenoxid, udbytte 0,75 g. Inddampning af modervæsken giver mere materiale, der efter omkrystallisation (vand/ethanol/isopropylanol) giver 1,5 g rå 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylen-pentansyre-monohydrochlorid.

30

NMR (D_2O/DCI): δ 3,03 (2H, s), 3,77 (2H, s), 5,07 (2H, AB-del af ABX, $J_{AB} = 10$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F} = 47$ Hz).

B) 2-Fluormethyl-2,5-di(tert.butoxycarbonylamino)-4-methylen-
-pentansyre

35

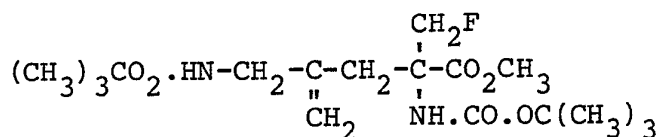


0

En opløsning af 1,5 g rå 2-fluormethyl-2,5-diamino-
-4-methylen-pentansyre-monohydrochlorid, fremstillet i trin
A ovenfor, i vand/THF (15 ml/22 ml) behandles med 4 g trie-
thylamin og 4 g di-tert.butyldicarbonat ved stuetemperatur
5 natten over. THF afdestilleres, og remanensen opløses i vand.
Efter syrning (1N HCl, pH ca. 2) ekstraheres blandingen med
dichlormethan. Genekstraktion med 10%'s vandig natriumbicar-
bonat, syrning (1N HCl, pH ca. 2) og ekstraktion med dichlor-
methan giver 0,7 g af den i overskriften nævnte forbindelse.

10 NMR (CDCl₃): δ 1,43 (18H, s), 2,70 (2H, AB, J_{AB} =
14 Hz), 3,63 (2H, bred s), 4,83 (2H, AB-del af ABX, J_{AB} =
J_{BX} = J_{H-F} = 47 Hz), 5,07 (2H, bred d), 5,8 (N-H), 9,6 (1H,
-O-H).

C) Methyl-2-fluormethyl-2,5-di(tert.butoxycarbonylamino)-4-
15 -methylen-pentanoat

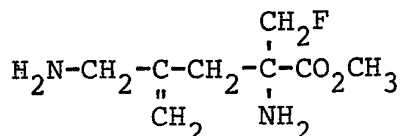


20

0,7 g 2-fluormethyl-2,5-di(tert.butoxycarbonylamino)-
-4-methylen-pentansyre, fremstillet i trin B ovenfor, opløses
i ether, og der tilsættes etherisk diazomethan, indtil en gul
farve er vedvarende. Inddampning giver 0,76 g af en olie, der
25 chromatograferes på siliciumoxid (AcOEt/petroleumether 1:4).
Udbytte af rent produkt 0,72 g.

NMR (CDCl₃): δ 1,43 (17 H, s), 2,67 (2H, AB, J_{AB} =
14 Hz), 3,60 (2H, smal AB), 3,80 (3H, s), 4,80 (2H, AB-del
af ABX, J_{AB} = 9 Hz, J_{AC} = J_{BX} = J_{H-F} = 47 Hz), 5,0 (2H, AB),
30 5,70 (N-H).

D) Methyl-2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylenpentanoat-dihy-
drochlorid



35

0

0,72 g methyl-2-fluormethyl-2,5-di(tert.butoxycarbonylamino)-4-methylen-pentanoat, fremstillet i trin C ovenfor, behandles med tør ether mættet med HCl-gas. Efter omrøring natten over opsamles den i overskriften nævnte forbindelse (0,38 g; 78%). Omkrystallisation ud fra isopropanol/etheracetat giver det rene produkt i et udbytte på 300 mg.

5

Analyse: Beregnet for $C_8H_{17}N_2O_2Cl_2F$:

C 34,52, H 6,51, N 10,85.

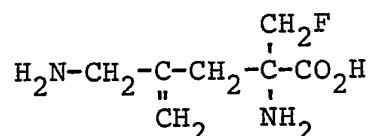
Fundet: C 36,77, H 6,07, N 10,36.

10

NMR (D_2O): δ 2,83 (2H, AB, $J_{AB} = 14$ Hz), 3,57 (2H, s), 3,93 (3H, s), 4,87 (2H, AB-del af ABX, $J_{AB} = 10$ Hz, $J_{AX} = J_{BX} = J_{H-F} = 47$ Hz), 5,47 (2H, smal m).

E) Rent 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylen-pentansyre-mono-hydrochlorid

15



20

150 mg (0,57 mmol) methyl-2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylenpentanoat opløses i en blanding af 2 ml 2N NaOH og 1,5 ml THF og omrøres ved stuetemperatur i en time. Efter syring (1N HCl) fjernes THF under vakuum, og opløsningen gøres basisk (1N NaOH). Efter omhyggelig ekstraktion to gange med diethylether og to gange med methylenchlorid syres blandingen igen (1N HCl) og inddampes til tørhed. Efter omhyggelig tørring (oliepumpe) opløses remanensen i tør ethanol, og natriumchlorid filtreres fra. Efter tilsætning af propylenoxid udfældes monohydrochloridet. Omkrystallisation ud fra vand/isopropanol giver 70 mg farveløst materiale.

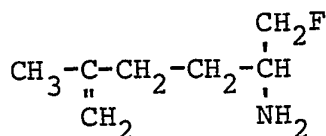
30

Eksempel 6

Fremstilling af 1-fluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid

A) 1-Fluor-2-amino-5-methyl-5-hexan

35

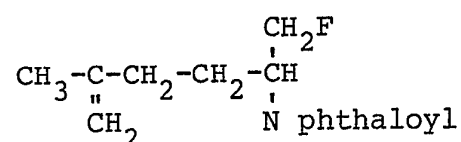


0

Fremgangsmåden i eksempel 1, trin A, gentages, idet man begynder med 104,6 g (1 mol) 3-methyl-but-3-enylchlorid, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

B) 1-Fluor-2-phthalimido-5-methyl-5-hexan

5

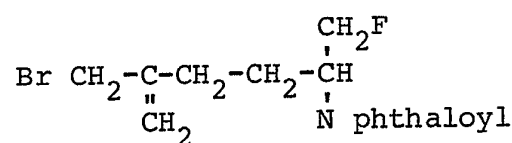


10

Fremgangsmåden i eksempel 1, trin B, gentages, idet man begynder med 58,8 g (450 mmol) 1-fluor-2-amino-5-methyl-5-hexen, fremstillet som i trin A ovenfor, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

C) 1-Fluor-2-phthalimido-5-methylen-6-brom-hexan

15

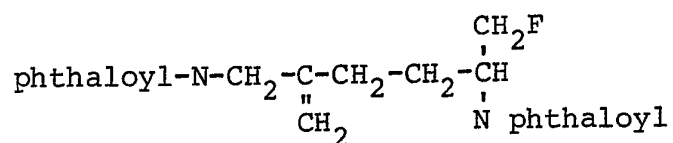


20

Fremgangsmåden i eksempel 1, trin C, gentages, idet man begynder med 29,9 g (115 mmol) 1-fluor-2-phthalimido-5-methyl-5-hexen, fremstillet som i trin B ovenfor, hvilket som udbytte giver en remanens, der hovedsagelig består af den i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

D) 1-Fluor-2,6-diphthalimido-5-methylen-hexan

30



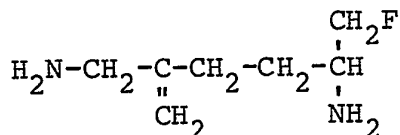
35

Fremgangsmåden i eksempel 1, trin D, gentages, idet der begyndes med 117 g (345 mmol) 1-fluor-2-phthalimido-5-methylen-6-brom-hexan, fremstillet som i trin C ovenfor, hvilket som udbytte giver ren 1-fluor-2,6-diphthalimido-5-methylen-hexan.

0

E) 1-Fluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid

5



10

Fremgangsmåden i eksempel 1, trin E, gentages, idet man begynder med 4,07 g (10 mmol) 1-fluor-2,6-diphthalimido-5-methylenhexan, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

F) 1-Fluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-methylen-hexan

Produktet, som fås i trin E ovenfor (10 mmol), behandles som beskrevet i eksempel 1, trin F, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

15

G) 1-Fluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid

677 mg (1,95 mmol) 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonylamino-4-methylenhexan, fremstillet som i trin F ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 1, trin G, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

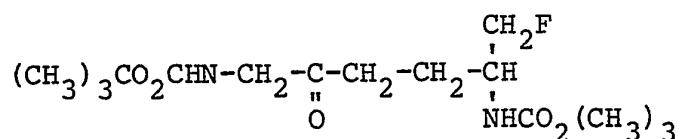
20

Eksempel 7

Fremstilling af 1-fluor-2,6-diamino-5-oxo-hexan-dihydrochlorid

A) 1-Fluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-oxo-hexan

25



30

834 mg (2,4 mmol) 1-fluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-methylenhexan, fremstillet som i eksempel 6, trin F, opløst i en 1:1 blanding (30 ml) af methanol og methylenchlorid, afkøles til -78°C og behandles med ozon (strømningshastighed 0,3 liter/min.) i 6 minutter og 15 sek. Der tilsættes overskud af dimethylsulfid (ca. 2 ml), og derefter får reaktionsblandingen lov at varme op til stuetemperatur. Efter inddampning ekstraheres remanensen to gange med methylenchlorid/vand, og oparbejdning af det organiske lag giver et rå pro-

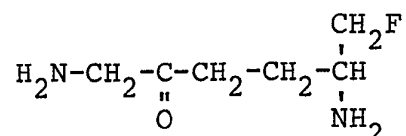
35

0

dukt, der krystalliseres ud fra ether/petroleumether, hvilket giver den rene i overskriften nævnte forbindelse.

B) 1-Fluor-2,6-diamino-5-oxo-hexan-dihydrochlorid

5



10

448 mg (1,29 mmol) 1-fluor-2,6-di-tertbutoxycarbonylamino-5-oxo-hexan, fremstillet som i trin A ovenfor, opløses i tør ether mættet med hydrogenchloridgas. Efter henstand natten over ved stuetemperatur behandles krystallerne med trækul i methanol og omkrystalliseres ud fra methanol/methylenchlorid, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

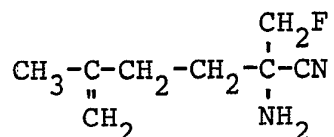
15

Eksempel 8

Fremstilling af 2-fluormethyl-2,6-diamino-5-oxo-hexansyre-mono-hydrochlorid

A) 2-Fluormethyl-2-amino-5-methyl-5-hexen-nitril

20

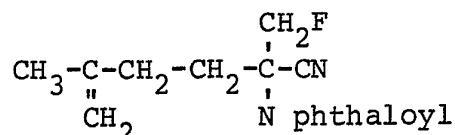


25

Fremgangsmåden i eksempel 3, trin A, gentages, idet man begynder med 523 g (5,0 mol) 3-methyl-but-3-enylchlorid, hvilket som udbytte giver den rå i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

B) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-5-methyl-5-hexan-nitril

30



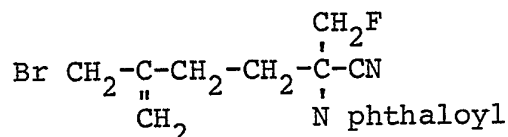
35

Fremgangsmåden i eksempel 3, trin B, gentages, idet man begynder med 536 g (3,44 mol) 2-fluormethyl-2-amino-5-methyl-5-hexan-nitril, fremstillet som i trin A ovenfor, hvilket giver det rene i overskriften nævnte materiale.

0

C) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-5-brommethyl-4-hexen-nitril

5

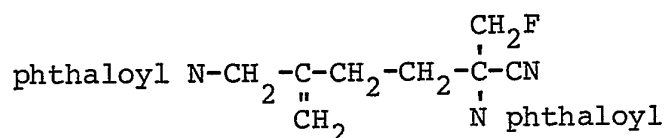


10

13,02 g (45,4 mmol) 2-fluormethyl-2-phthalimido-5-methyl-5-hexen-nitril, fremstillet som i trin B ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 3, trin C, hvilket giver den rå i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

D) 2-Fluormethyl-2-phthalimido-5-phthalimidomethyl-5-hexen-nitril

15

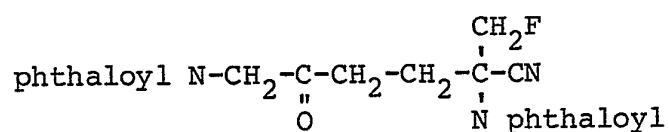


20

15,54 g (42,6 mmol) 2-fluormethyl-2-phthalimido-5-brommethyl-5-hexen-nitril, fremstillet som i trin C ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 3, trin D, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

E) 2-Fluormethyl-2,6-diphthalimido-5-oxohexan-nitril

25

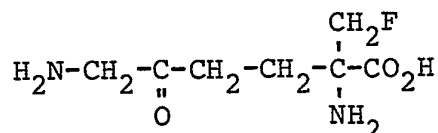


30

2,73 g (6,32 mmol) 2-fluormethyl-2-phthalimido-5-phthalimido-methyl-5-hexen-nitril, fremstillet som i trin D ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 3, trin E, hvilket giver den i overskriften nævnte keton, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

F) 2-Fluormethyl-2,6-diamino-5-oxo-hexansyre-monohydrochlorid

35

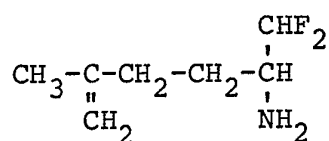


5,97 g (13,8 mmol) 2-fluormethyl-2,6-diphthalimido-5-oxo-hexan-nitril, fremstillet som i trin E ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 3, trin F, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse som semihydrat.

Eksempel 9

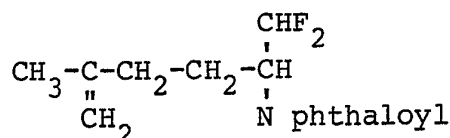
Fremstilling af 1,1-difluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid

A) 1,1-Difluor-2-amino-5-methyl-5-hexen



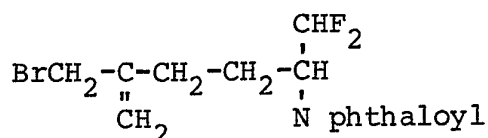
Fremgangsmåden i eksempel 4, trin A, gentages, idet man begynder med 23,01 g (220 mmol) 3-methyl-but-3-enylchlorid, hvilket giver den i overskriften nævnte rene amin.

B) 1,1-Difluor-2-phthalimido-5-methyl-5-hexen



Fremgangsmåden i eksempel 4, trin B gentages, idet man begynder med 22 g (skønnet 110 mmol) 1,1-difluor-2-amino-5-methyl-5-hexen, fremstillet som i trin A ovenfor, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

C) 1,1-Difluor-2-phthalimido-5-methylen-6-brom-hexan

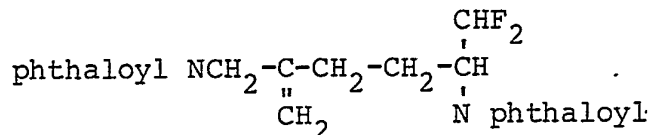


Fremgangsmåden i eksempel 4, trin C, gentages, idet man begynder med 18,7 g (67,2 mmol) 1,1-difluor-2-phthalimido-5-methyl-5-hexen, fremstillet som i trin B ovenfor, hvilket giver den rå i overskriften nævnte forbindelse, der anvendes til næste trin uden yderligere rensning.

0

D) 1,1-Difluor-2,6-diphthalimido-5-methylen-hexan

5

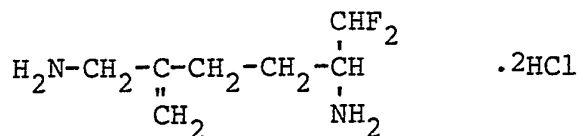


10

Fremgangsmåden i eksempel 4, trin D, gentages, idet man begynder med 1,1-difluor-2-phthalimido-5-methylen-6-brom-hexan (urent, skønnet 67 mmol), fremstillet som i trin C ovenfor, hvilket giver den i overskriften nævnte forbindelse.

E) 1,1-Difluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid, råprodukt

15



20

Fremgangsmåden i eksempel 4, trin E, gentages, idet man begynder med 8,03 g (19 mmol) 1,1-difluor-2,6-diphthalimido-5-methylen-hexan, fremstillet som i trin D ovenfor, hvilket giver den i overskriften nævnte rå forbindelse som en olie, der uden yderligere rensning anvendes i næste trin.

F) 1,1-Difluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-methylen-hexan.

25

Olien, der er fremstillet i trin E ovenfor, behandles som beskrevet i eksempel 4, trin F, hvilket giver 1,1-difluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-methylen-hexan.

G) 1,1-Difluor-2,6-diamino-5-methylen-hexan-dihydrochlorid

30

3,45 g (9,4 mmol) 1,1-difluor-2,6-di-tert.butoxycarbonylamino-5-methylen-hexan, fremstillet som i trin F ovenfor opløses i tør ether mættet med hydrogenchloridgas. Efter henstand natten over omkrystalliseres det hygroskopiske faste stof, der fås, to gange fra methanol/methylenchlorid.

35

0

Eksempel 10

Aktiviteten af forbindelserne med formel I som inhibitorer af ornithin-decarboxylase (ODC) kan påvises in vitro ved hjælp af følgende metode:

5 Der fremstilles ornithin-decarboxylase (ODC) af leveren fra rotter, der er blevet injiceret med thioacetamid (150 mg/kg legemsvægt) 18 timer før aflivning, og den renses ca. 10 gange ved syrebehandling ved pH 4,6 som beskrevet af Ono m.fl. i Biochem. Biophys. Acta 284, 285 (1972). Stamopløsningen af ODC består af proteiner (16 ml/-ml), natriumphosphatpuffer (30 mM, pH 7,1), dithiothreitol (5 mM) og pyridoxalphosphat (0,1 mM). Denne stamopløsnings specifikke aktivitet er 0,12 nmol CO₂/min pr. mg protein. Til et typisk eksperiment blandes 320 µl af den-
15 ne stamopløsning på tidspunkt 0 med 80 µl af en opløsning af inhibitoren i vand, og dette inkuberes ved 37°C. På forskellige tidspunkter overføres 50 µl alikvote mængder til et 1-ml-prøvemedium indeholdende natriumphosphat (30 mM, pH 7,1), dithiothreitol (5 mM), pyridoxalphosphat (0,1 mM), L-ornithin (0,081 µmol) og DL-[1-¹⁴C]ornithin, (0,043 µmol), 58 Ci/mol, Amersham) i en lukket beholder, hvori der er anbragt et filtererpapir fugtet med 50 µl hyaminhydroxid (1 M). Reaktionen får lov at forløbe i 60 minutter ved 37°C og afsluttes derefter ved tilsætning af
25 0,5 ml 40% trichloreddikesyre. Efter yderligere 30 minutter tælles det CO₂, der er absorberet på filtererpapiret, i en standardscintillationscocktail. K_T (tilsyneladende dissocieringskonstant) og T₅₀ (halveringstid ved uendelig koncentration af inhibitor) beregnes ifølge den af Kitz og Wilson i J. Biol. Chem., 237, 3245 (1962), beskrevne
30 metode.

Når forbindelsen ifølge eksempel 1 afprøves ifølge ovenstående metode, fås de nedenfor viste resultater.

Halveringstiden (t_{1/2}) ved 10 µmol er også anført.

35

0

TABEL I

	<u>Forbindelse</u>	<u>ODC</u>		
		K_I (μ M)	T_{50} (min.)	$t_{1/2}$ (min.)
5	A	4,8	3,1	4,5
	B	13	2,6	6,4
	C	7,5	1,6	2,8
	D	53	3,6	23
	E	60	2,2	14

10

I tabel I er der anvendt følgende forkortelser:

- A 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-oxo-pentansyre (se eks. 3),
 B 1-fluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan (se eks. 1),
 15 C 1-fluor-2,5-diamino-4-oxo-pentan (se eks. 2),
 D 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-methylen-pentansyre (se
 eks. 5),
 E 1,1-difluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan (se eks. 4).

20

25

30

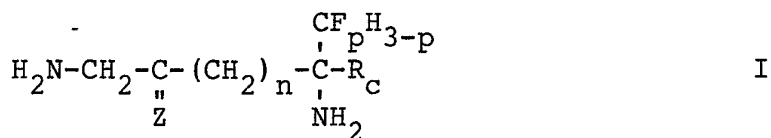
35

0

P A T E N T K R A V.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af fluore-
rede diaminderivater med den almene formel

5



10

hvor R_c er hydrogen eller carboxy,

Z er methylen eller oxygen,

n er 1 eller 2, og

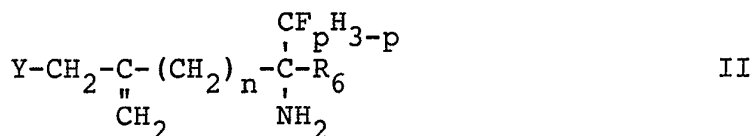
p er 1 eller 2,

eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf, k e n d e -
t e g n e t ved, at den omfatter

15

(a) aminering på i og for sig kendt måde af et
aminobeskyttet derivat af den tilsvarende forbindelse med
den almene formel

20



hvor n og p har de ovenfor anførte betydninger,

R_6 er hydrogen eller cyano, og

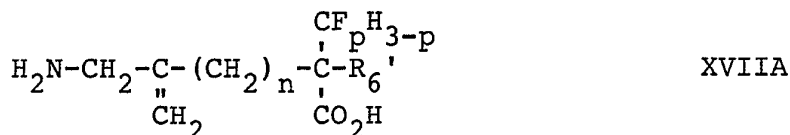
25

Y er en fraspaltelig gruppe,

eller

(b) behandling af en forbindelse med den almene
formel

30



hvor n og p har den ovenfor anførte betydning, og

35

R_6' er cyano, C_{2-9} -alkoxycarbonyl eller benzyloxy-
carbonyl,

på i og for sig kendt måde til omdannelse af carboxygrup-
pen til en aminogruppe,

0

og, når der ønskes en forbindelse med formlen I, hvor Z er oxygen, derpå følgende oxidation af et aminobeskyttet derivat af det tilsvarende methylenprodukt fremkommet ved amineringen eller omdannelsen,

5

og, når R_6 er cyano, omdannelse af cyanogruppen til en carboxygruppe,

og om nødvendigt derefter følgende fjernelse af de(n) aminobeskyttende gruppe(r).

10

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 1-fluor-2,5-diamino-4-methylen-pentan eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf, *k e n d e t e g n e t* ved, at 1-fluor-2-phthalimido-4-methylen-5-brom-pentan amineres på kendt måde og, om ønsket, omdannes til et pharmaceutisk acceptabelt salt.

15

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 1-fluor-2,5-diamino-4-oxo-pentan eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf, *k e n d e t e g n e t* ved, at 1-fluor-2,5-di-tert.butoxycarbonyl-4-methylen-pentan behandles på kendt måde til omdannelse af carboxygruppen til en aminogruppe, hvorefter den opnåede forbindelse oxideres, de aminobeskyttende grupper fjernes, og den opnåede forbindelse, om ønsket, omdannes til et pharmaceutisk acceptabelt salt.

20

25

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling af 2-fluormethyl-2,5-diamino-4-oxo-pentansyre eller et pharmaceutisk acceptabelt salt deraf, *k e n d e t e g n e t* ved, at 2-fluormethyl-2-phthalimido-4-brommethyl-4-penten-nitril amideres til 2-fluormethyl-2-phthalimido-4-phthalimidomethyl-4-penten-nitril, som oxideres til 2-fluormethyl-2,5-diphthalimido-4-oxo-pentan-nitril, hvorefter cyanogruppen omdannes til en carboxygruppe, phthaloylgrupperne fjernes ved hydrolyse, og den opnåede forbindelse, om ønsket, omdannes til et pharmaceutisk acceptabelt salt.

30

35