

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166147 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5295/85

(22) Indleveringsdag: 15 nov 1985

(41) Alm. tilgængelig: 17 maj 1986

(44) Fremlagt: 15 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 16 nov 1984 US 672015

(51) Int.Cl.5

C 07 C 233/83
C 07 C 327/48

(71) Ansøger: *AYERST MCKENNA & HARRISON INC.; 1025 Laurentien Boulevard; St. Laurent; Quebec H4R 1J6, CA

(72) Opfinder: Francesco *Bellini; CA, Kazimir *Sestanj; CA

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

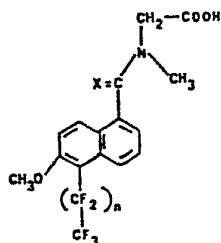
(54) N-[6-Methoxy-5-(perflouralk)-1-naphtholyl]-N-methylglyciner og deres thionaphthoylanaloge, deres fremstilling og farmaceutiske præparater indeholdende dem

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5295-85

Forbindelser med formelen



(I)

hvor n er et helt tal fra 1 til 5, og X er oxygen eller svovl, er hidtil ukendte aldosereduktaseinhibitorer og kan anvendes som lægemidler ved behandling eller forebyggelse af komplikationer ved diabetes.

DK 166147 B

0

Denne opfindelse angår N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglyciner og deres thionaphthoylanaloge med formlen I, fremgangsmåder til deres fremstilling og farmaceutiske præparater deraf. Derivaterne har farmaceutiske egenskaber, som

5

gør dem fordelagtige ved behandlingen af diabetes mellitus og tilknyttede tilstande.

10

I mange år er diabetes mellitus blevet behandlet med to anerkendte lægemiddeltyper, nemlig insulin og orale hypoglykæmiske midler. Disse lægemidler har gavnet i hundredetusindevis af diabetikere ved at forbedre deres velbefindende og forlænge deres liv. Imidlertid har den fremkomne lange levetid for patienter med diabetes ført til komplikationer såsom neuropathi, nephropathi, retinopathi, cataracter og arteriosklerosis. Disse komplikationer er blevet koblet sammen med den uønskede akkumulering af sorbitol i diabetes-væv, hvilken akkumulering atter er et resultat af de høje glucoseniveauer, som er karakteristiske for diabetespatienten.

15

20

Hos pattedyr, inklusive mennesker, er det nøglenzym, der er forbundet med omdannelsen af hexoser til polyoler (eksempelvis sorbitolvejen), aldosereduktase. H.H. Kinoshita og medarbejdere, se J.H. Kinoshita et al., Biochem. Biophys. Acta, 158, 472 (1968) og litteratur-

25

henvisninger, der er citeret deri, har vist, at aldosereduktase spiller en central rolle i ætiologien af

30

galactosæmiske cataracter ved at bevirke omdannelsen af galactose til dulcitol (galactitol), og at et middel, der er i stand til at hæmme aldose reductase, kan forhindre den skadelige akkumulering af dulcitol i linsen. Yderligere har man påvist en forbindelse mellem forhøjede glycoseniveauer og en uønsket akkumulering af sorbitol i linsen, de perifere nervestrenge og nyren hos dyr med diabetes, jfr. A. Pirie and R. van Heyningen, Exp. Eye Res., 3, 124 (1964); L.T. Chylack and J.H. Kinoshita, Invest. Ophthalm., 8, 401 (1969) og J.D. Ward and R.W.R. Baker, Diabetol., 6, 531 (1970).

35

0

Man har indberettet, at 1,3-dioxo-1H-benz[de]-isoquinolin-2(3H)-eddikesyre er en effektiv inhibitor for aldosereduktase, jfr. D. Dvornik et al., Science, 182, 1146 (1973), og er anvendelig ved behandlingen af diabeteskomplikationer såsom diabetiske cataracter, neuropathi, nephropathi og retinopathi, jfr. K. Sestanj, N. Simard-Duquesne and D. Dvornik, US-Patent No. 3.821.383, 28. juni 1974. Andre forbindelser med en lignende anvendelighed er thioxo-1H-benz[de]isoquinolin-2(3H)-eddikesyrederivaterne ifølge K. Sestanj, US-Patent No. 4.254.108, 3. marts 1981 og 1H-benz[de]isoquinolin-2(3H)-eddikesyrederivater ifølge K. Sestanj, US-Patent 4.254.109, 3 marts 1981. Fremdeles andre forbindelser med en lignende anvendelighed er 2-thioxobenz[c,d]indol-1(2H)-eddikesyrederivater ifølge K. Sestanj, US-Patent 4.369.188, 18 januar 1983; N-naphthoylglycinderivater ifølge K. Sestanj et al., US-Patent 4.439.617, 27. marts 1984; N-(naphthalenylthioxomethyl)-aminosyrederivater ifølge K. Sestanj et al., US Patent 4.391.816, 5. juli 1983; N-[(2-naphthalenyl)thioxomethyl]-glycinderivater ifølge K. Sestanj, US Patent 4.447.452, 8. maj 1984; og N-[[6-(lavere-alkoxy)-5-(trifluormethylthio)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-(lavere-alkyl)-glyciner ifølge F. Bellini et al., US Patent 4.391.825, 5. juli 1983. (S)-6-Fluor-2,3-dihydrospiro(4H-1-benzopyran-4,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (sorbinil) er fremdeles en anden forbindelse, som har fået opmærksomhed på grund af dens aldosereduktasehæmmende egenskaber, jfr. M.J. Peterson et al., Metabolism 28 (Suppl.1), 456 (1979). Følgelig repræsenterer disse forbindelser en vigtig ny fremgangsmåde til behandling af diabetes mellitus.

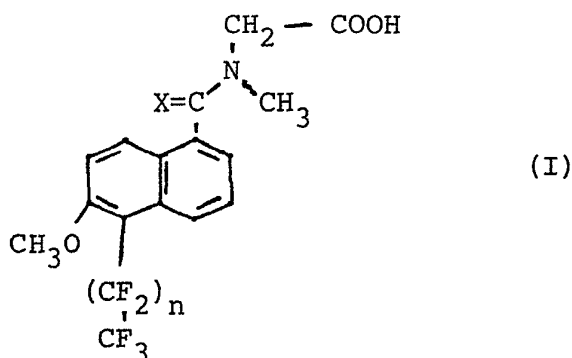
30

Den foreliggende ansøgning angår hidtil ukendte perfluoralkyl-1-naphthoyl-N-methylglyciner og deres thio-naphthoylanaloge, beskrevet nedenfor med formel I, som er virkningsfulde inhibitorer for aldosereduktase. Disse forbindelser er strukturelt forskellige fra de ovenfor anførte aldosereduktaseinhibitorer.

35

Den mest nærliggende af de tidligere nævnte forbindelser findes i US-patentskrift nr. 4.439.617 (eksempel 52) og adskiller sig fra de her omtalte derivater ved at have forskellige substituenten, idet de her omhandlede forbindelser har en perfluoralkylgruppe med fra 2 til 6 carbonatomer i 5-stillingen i stedet for trifluormethylgruppen ifølge det ovennævnte patentskrift.

N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge ifølge opfindelsen har formlen



hvor n er et helt tal fra 1 til 5, og X er oxygen eller svovl.

En foretrukken gruppe af forbindelserne ifølge opfindelsen har formlen I, hvor n er 2.

N-[6-Methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge kan fremstilles ved en fremgangsmåde, som er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 10 angivne, og som er beskrevet nærmere nedenfor.

Forbindelserne med formlen I anvendes til forebyggelse eller mildning af komplikationer knyttet til diabetes mellitus, hos et pattedyr med diabetes, ved indgift af en profylaktisk eller lindrende mængde af forbindelsen med formlen I til pattedyret. Sådanne komplikationer omfatter neuropathi,

nephropathi, retinopathi og cataracter.

Den foreliggende opfindelse angår i overensstemmelse hermed et farmaceutisk præparat til anvendelse som ovenfor angivet, og det her omhandlede præparat er ejendommeligt
5 ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse med formlen I og en farmaceutisk acceptabel bærer.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse, vist ved formel I, kan foreligge i rotamere former. Nærmere bestemt bibringer mesomeri en delvis dobbelt-
10 bindingskarakter til carbon-nitrogenbindingen i amid- og thioamidgruppen. Denne delvise dobbeltbindingskarakter fører til begrænset rotation omkring carbon-nitrogenbindingen, hvorved der affødes cis- og trans-rotamere, idet den begrænsede rotation øges ved nabogruppernes fylde.
15 Indbyrdes omdannelse af de rotamere er mulig og er afhængig af den fysiske omgivelse. Som godtgjort ved dens fysiske egenskaber eksisterer den termodynamisk mere stabile rotamere udelukkende i forbindelsens krystallinske tilstand og er den fremherskende tilstedeværende isomere i
20 ækvilibrerede opløsninger. Endvidere er den mere stabile rotamere den mere farmalogiske aktive. Den mindre stabile rotamere kan adskilles fra den mere stabile rotamere ved high performance liquid chromatography eller ved tyndtlagschromatografi. De rotamere former er indbefattet
25 indenfor rammerne af den foreliggende opfindelse. For kortheds skyld omtales forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse, herunder deres rotamere former, heri som forbindelser med formlen I.

Udtrykket "organisk protonacceptor", som det
30 heri anvendes, betyder de organiske baser eller aminer, eksempelvis triethylamin, pyridin, N-ethylmorpholin og 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en.

N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge ifølge
35 den foreliggende opfindelse kan indgives til pattedyr,

0

eksempelvis mennesker, kvæg eller kaniner, enten alene eller i doseringsform, dvs., kapsler eller tabletter, kombineret med farmaceutisk acceptable strækkemidler, jfr. nedenfor.

5

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan med fordel gives oralt. Imidlertid skal den fremgangsmåde til indgift af de foreliggende aktive bestanddele ifølge opfindelsen ikke opfattes som begrænset til en særlig indgiftsmåde. F.eks. kan forbindelserne indgives topisk direkte til øjet i form af dråber af sterile, pufrede ophthalmiske opløsninger, fortrinsvis med en pH-værdi fra 7,2 til 7,6. De kan også indgives oralt i fast form, idet de indeholder sådanne strækkemidler som stivelse, mælkesukker og visse lerarter. De kan også indgives oralt i form af opløsninger, eller de kan injiceres parenteralt. Til parenteral indgift kan de anvendes i form af en steril opløsning, fortrinsvis med en pH-værdi fra 7,2 til 7,6, idet de indeholder en farmaceutisk acceptabel puffer.

10

15

20

25

30

35

Doseringen af N-[6-methoxy-5(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoyl analoge vil variere med indgiftsformen og den bestemte forbindelse, der er valgt. Yderligere vil den variere med den bestemte patient. Almindeligvis påbegyndes behandlingen med små doser, der er betydeligt mindre end den optimale dosis af forbindelsen. Derefter forøges doseringen i små spring, indtil virkning er opnået. Almindeligvis indgives forbindelserne ifølge denne opfindelse mest ønskeligt ved et koncentrationsniveau, som almindeligvis vil give effektive resultater uden at forårsage nogen generende eller skadelige bivirkninger. Til topisk indgift kan man dråbevis indgive en 0,05 - 0,2% opløsning til øjet. Drypningshyppigheden varierer med patienten fra en dråbe hver anden eller tredje dag til to gange daglig. Til oral eller parenteral indgift varierer et foretrukket doseringsniveau fra ca. 0,1 mg til ca. 200 mg pr. kg legemsvægt pr. dag, skønt der vil forekomme ovennævnte

0

variationer. Imidlertid er et doseringsniveau, som varierer fra ca. 3 mg til ca. 30 mg pr. kg legemsvægt pr. dag mest tilfredsstillende.

5 Enhedsdoseringsformer såsom kapsler, tabletter og piller kan indeholde fra ca. 5,0 mg til ca. 250 mg af den aktive bestanddel ifølge denne opfindelse sammen med en farmaceutisk bærer. Således kan kapsler til oral indgift indeholde fra ca. 5,0 mg til ca. 250 mg af de aktive bestanddele ifølge den foreliggende opfindelse
10 med eller uden et farmaceutisk fortyndingsmiddel. Tabletter, som enten er brusetabletter eller ikke-brusetabletter, kan indeholde mellem ca. 5,0 og ca. 250 mg af de aktive bestanddele ifølge den foreliggende opfindelse sammen med
15 gængse farmaceutiske bærere. Således kan man fremstille tabletter, som kan være overtrukne og enten brusetabletter eller ikke-brusetabletter i overensstemmelse med teknikken
stade. Man kan anvende indifferente fortyndingsmidler eller bærere, eksempelvis magnesiumcarbonat eller lactose, sammen med gængse desintegreringsmidler, eksempelvis magnesium-
20 stearat.

N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge kan også anvendes i kombination med insulin eller orale hypoglykæmiske midler til tilvejebringelse af en gavnlig
25 virkning ved behandlingen af diabetes mellitus. I dette tilfælde er kommercielt tilgængelige insulinpræparater eller orale hypoglykæmiske midler, eksemplificerede ved acetohexamid, chlorpropamid, tolazamid, tolbutamid og phenformin, egnede. Forbindelserne ifølge opfindelsen
30 kan indgives sekventielt eller samtidigt med insulin eller det orale hypoglykæmiske middel. Egnede indgiftmetoder, præparater og doseringer af insulinpræparatet eller det orale hypoglykæmiske middel er beskrevet i medicinske lærebøger; eksempelvis "Physicians' Desk Reference", 36 ed.,
35 Medical Economics Co., Oradell, N.J. USA., 1982. Når de anvendes i forening, indgives N-[6-methoxy-5-(per-

0

fluoralkyl)-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge som ovenfor beskrevet. N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl-1-naphthoyl)-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge kan indgives sammen med det
5 orale hypoglykæmiske middel i form af et farmaceutisk præparat, der indeholder virkningsfulde mængder af hvert middel.

Den aldosereduktasehæmmende egenskab hos forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse og anvendelsen af forbindelserne ved forebyggelse, mindskelse
10 og lettelse af komplikationer ved diabetes kan vises ved forsøg, hvori man anvender galactosamiske rotter, jfr. Dvornik et al., der er citeret ovenfor. Sådanne forsøg er angivet som eksempler nedenfor efter de følgende generelle bemærkninger angående disse forsøg:
15

a) man anvender fire eller flere grupper, bestående af seks hanrotter med en vægt fra 50 til 70 g, stamme: Sprague-Dawley. Den første gruppe, kontrolgruppen, fodres med en blanding af laboratoriefoder (til gnavere, Purina)
20 og glucose med en koncentration på 20 vægtprocent. Den ubehandlede galactosamiske gruppe fodres med en lignende diæt, hvori glycolose er erstattet med galactose. Den tredje gruppe fodres med en diæt, der er fremstillet ved at blande en lille mængde af forsøgsforbindelsen med den
25 diæt, der indeholder galactosen. Koncentrationen af galactose i diæten til de behandlede grupper er den samme som koncentrationen ved den ubehandlede galactosamiske gruppe.

b) Efter fire dages forløb dræbes dyrene ved hals-hugning. Øjeæblerne fjernes og punkteres med et barberblad; de frigjorte linser rulles blidt på filterpapir og vejes. Hoftenerverne skæres ud så komplette som muligt og vejes. Begge vævsarter fryses og kan holde sig i op til to uger, før de analyseres for dulcitol.
30

c) Polyol-bestemmelsen udføres ved hjælp af en modificering af fremgangsmåden ifølge M. Kraml and L. Cosyns,
35

0

Clin. Biochem., 2, 373 (1969). Der er kun foretaget to mindre reagens-ændringer: a) renseblandingen er en vandig 5 vægt/rumfang-%'s trichloreddikesyre-opløsning, og b) stamopløsningen fremstilles ved at opløse 25 mg dulcitol i 100 ml af en vandig trichloreddikesyre-opløsning. [N.B.: Ved hvert forsøg fratrækkes den middelværdi, der er fundet i vævet fra rotter, fodret med glucose-diæten, fra de individuelle værdier, der er fundet i det tilsvarende rottevæv, hvorved man får mængden af akkumuleret polyol.]

10

De følgende resultater, opstillet i tabelform, viser, at N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge ifølge den foreliggende opfindelse formindsker dulcitolakkumuleringen i linserne og hofternerverne hos rotter, fodret med galactose. Tallene under L, N og D repræsenterer den procentvise nedsætning af dulcitolakkumulering i henholdsvis linse-, hofternerve- og diaphragme-vævene for behandlede rotter sammenlignet med ubehandlede rotter.

15

Undersøgelse af de resultater, der er opstillet nedenfor i tabeller, viser, at perfluoralkylerne ifølge den foreliggende opfindelse er forbavsende velegnede som aldosereduktaseinhibitorer. Eksempelvis giver forbindelse nr. 4, N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, ved en dosis på 10 mg/kg/dag sammenlignelige resultater i forhold til forbindelse nr. 7 ved en dosis på 11 mg/kg/dag. Den sidstnævnte forbindelse N-[[5-(trifluormethyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin, som også er kendt som tolrestat, gennemgår for nærværende kliniske forsøg. Forbindelse 4 har i modsætning til tolrestat ikke svovl i molekylet. Dette giver en lejlighed til at få en aldosereduktaseinhibitor, der ikke indeholder svovl. På lignende måde er forbindelse nr. 3, N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin, ved en dosis på 5 mg/kg/dag over-

20

25

30

35

0

legen i forhold til tolrestat med en dosis på 4 mg/kg/dag og nærmer sig tolrestatvirkningen ved en dosis på 11 mg/kg/-dag. Således er forbindelse nr. 3 ca. dobbelt så virkningsfuld som tolrestat.

5

10

15

20

25

30

35

nr.	Forsøgsforbindelser	n	X	% Inhibering	% nedsættelse af dulcitol akkumulering			
				in vitro 10 ⁻⁷ M	in vivo mg/kg/dag	L	N	D
1	N-[[5-(Pentafluorethyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]thioxomethyl]-N-methylglycin	1	S	71	24.5	29	93	93
2	N-[[5-(Pentafluorethyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]-carbonyl]-N-methylglycin	1	O	56	29	0	56	68
3	N-[[5-(Heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]thioxomethyl]-N-methylglycin	2	S	75	5	20	52	76
4	N-[[5-(Heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]carbonyl]-N-methylglycin	2	O	63	10	19	45	38
5	N-[[5-(Tridecafluorhexyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]thioxomethyl]-N-methylglycin	5	S	40	26	0	22	51
6	N-[[5-(Tridecafluorhexyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]carbonyl]-N-methylglycin	5	O	47	25	0	0	0
7	N-[[5-(Trifluormethyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]thioxomethyl]-N-methylglycin	0	S	79	4 11	0 14	35 86	80 89
8	N-[[5-(Trifluormethyl)-6-methoxy-1-naphthaleny]]carbonyl]-N-methylglycin	0	0	57	10	0	25	20

N-[6-methoxy-5-(perfluoralkyl)-1-naphthoyl]-
-N-methylglycinerne og deres thionaphthoylanaloge kan
fremstilles ved det følgende reaktionsskema:

5

10

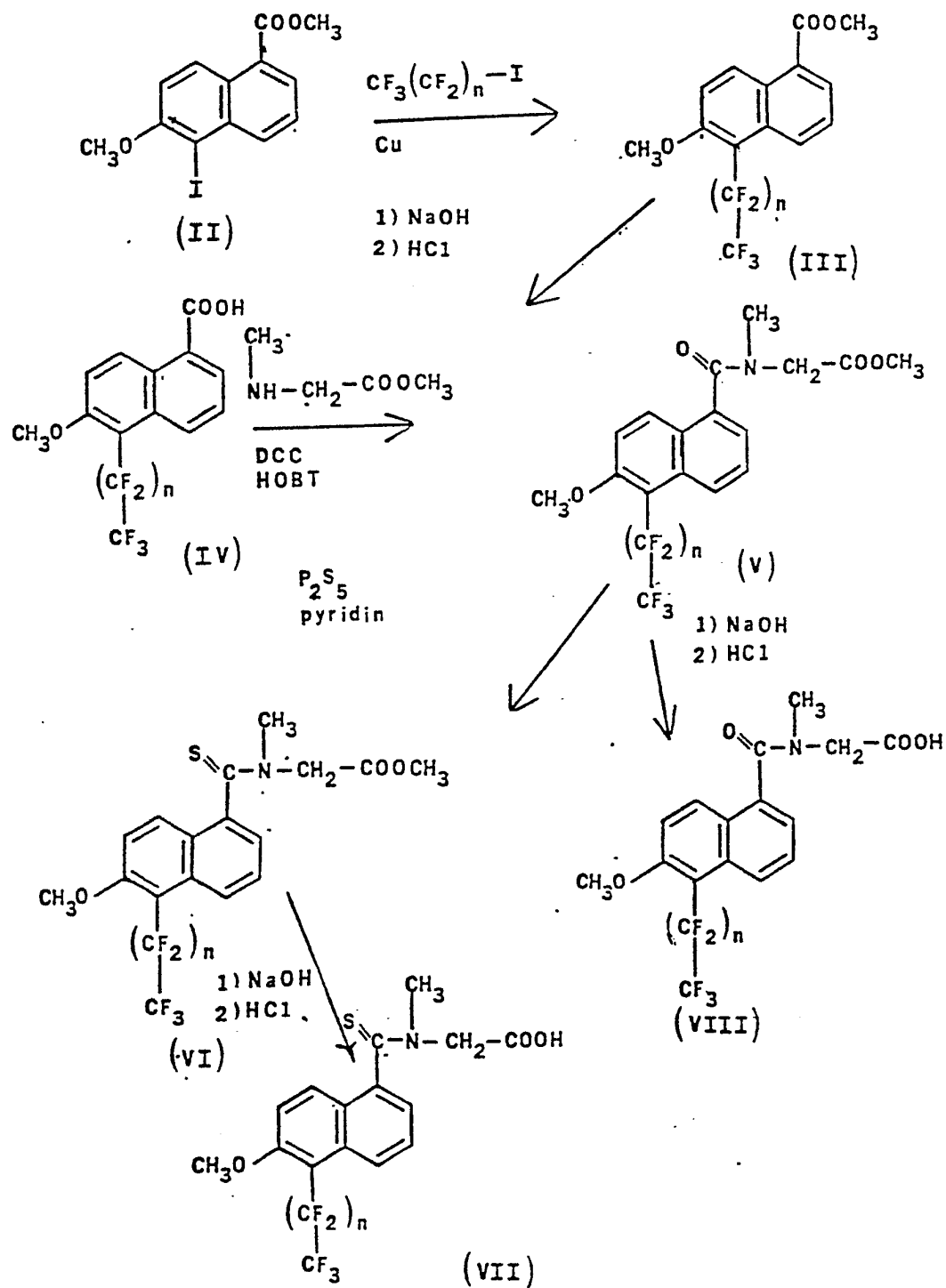
15

20

25

30

35



0 og fremgangsmåden er ejendommelig ved, at man perfluoralkylerer 6-methoxy-5-iod-1-naphthalencarboxylsyre, methylester (II), en kendt forbindelse, til dannelse af den tilsvarende perfluoralkylforbindelse, (III), hydrolyserer perfluoralkylforbindelsen til dannelse af den tilsvarende carboxylsyre (IV) kobler denne syre med sarcosinmethylester til dannelse af den tilsvarende substituerede N-methylglycin, methylester, (V), og hydrolyserer den substituerede N-methylglycin, methylester til dannelse af den tilsvarende substituerede N-methylglycin, (VIII). N-methylglycin, methylestere, (V), kan også omsættes med P_2S_5 til dannelse af den tilsvarende thioxomethyl-N-methylglycin, methylester, (VI), og ved hydrolysering af den sidstnævnte fås den tilsvarende substituerede thioxomethyl-N-methylglycin (VII).

Eksempel 1

20 N-[[6-Methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin (VIII, n=1)

5 g (0,0146 mol) (eksempel 1F fra US-patentskrift nr. 4.439.627) 6-methyl-5-iod-1-naphthalencarboxylsyre, methoxyester, 10,8 g (0,0438 mol) 1-iod-pentafluor-ethan, 3 g kobberpulver, aktiveret på en måde, der svarer til Y. Kobayashi et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 2755 (1980), og 45 ml tør pyridin opvarmes i en trykbeholder til 120°C i 20 timer. Blandingen afkøles til stuetemperatur, det udfældede stof filtreres fra, vaskes på filteret med ethylacetat, og filtratet vaskes med 2N saltsyre, vand, natriumbicarbonat og vand, og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet dampes bort, der tilsættes vand og ethanol til remanensen, og blandingen henstår i et køleskab. Produktet, 6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalencarboxylsyre, methylester, skilles fra ved filtrering, vaskes med kold ethanol og tørres, hvorved man får 2,8 g. En yderligere mængde på 2 g fås fra moderluden. nmr ($CDCl_3$): δ 3,95 (s, 6H, OCH_3); δ 8,1 (m, 5H, H_{ar}) ms: m/e 334 (M^+), 303, 265, 234.

0

2,82 g (8,44 mmol) 6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-
-1-naphthalencarboxylsyre, methylester, 50 ml methanol og
8,43 ml 2N vandig natriumhydroxidopløsning omrøres ved
stuetemperatur natten over. Blandingen afkøles til 0°C,
5 neutraliseres med 1 N vandig saltsyre til en pH-værdi
på 8, og methanolen dampes bort. Der sættes vand til
remanensen, og neutrale urenheder fjernes ved ekstrahe-
ring med ethylacetat. Det vandig lag afkøles til 0°C, gøres
surt til en pH-værdi fra 1 til 3 med 1N vandig saltsyre,
10 produktet ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet vaskes
med vandig natriumchlorid-opløsning og tørres over vand-
frit magnesiumsulfat. Ved indampning fås 2,14 g rå
6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalencarboxylsyre,
som anvendes uden yderligere rensning i det næste trin.
15 nmr (DMSO): δ 4,05 (s, 3H, OCH₃); δ 8,0 (m, 4H, H_{ar});
 δ 9,1 (d, 1H, J=9, H_{ar}) ms: m/e 320 (M⁺), 303, 251, 203.

3,65 g (11,4 mmol) rå 6-methoxy-5-(pentafluor-
ethyl)-1-naphthalencarboxylsyre, 2,31 g (17,1 mmol) 1-
-hydroxybenzotriazol, 35 ml tørt destilleret dimethyl-
20 formamid og 2,82 g (13,7 mmol) dicyclohexylcarbodiimid
omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen afkøles
til 0°C, der tilsættes en opløsning af 3,18 g (22,8 mmol)
sarcosinmethylesterhydrochlorid i 30 ml dimethylformamid
og 2,92 ml (22,8 mmol) N-ethylmorpholin, og omrøringen
25 fortsættes i 2 timer ved stuetemperatur. Efter afkøling
til 0°C fjernes udfældningen (dicyclohexylurinstof) ved
filtrering, filtratet indampes, og remanensen renses
ved hjælp af HPLC (elueringsmiddelblanding ethylacetat og
hexan i forholdet 1:1, Waters Prep LC 500A). Man får
30 1,5 g ren og 2,5 g mindre ren N-[[6-methoxy-5-
-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methyl-
glycin, methylester. nmr (DMSO): δ 2,75 & 3,25 (2s, 3H,
N-CH₃, rotamere); δ 3,75 (s, 3H, OCH₃); δ 3,97 (s, 3H, OCH₃);
 δ 4,35 (bred, 2H, N-CH₂-CO); δ 7,7 (m, 5H, H_{ar}).
35 ms: m/e 405 (M⁺), 303, 195, 102.

0

Til en opløsning af 1,5 g (3,7 mmol) N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester i 30 ml 2-methoxy-ethanol sættes der 3,7 ml 2N vandig natriumhydroxid-opløsning ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Omrøring fortsættes i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen afkøles til 0°C, neutraliseres til en pH-værdi på 8 med 1N vandig saltsyre, opløsningsmidlet bortdampes, remanensen tritureres med vand, neutralt materiale ekstraheres med ethylacetat, og det vandige lag gøres surt til en pH-værdi på 3 med 1N vandig saltsyre, og produktet ekstraheres med ethylacetat. Ekstraktet vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, opløsningsmidlet dampes bort, og remanensen krystalliseres fra en blanding af ethylacetat og hexan. Udbytte: 700 mg ren N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin. Yderligere 170 mg fås fra moderluden.

	C%	H%	N%
Analyse beregnet:	52,18	3,61	3,58
Fundet:	52,31	3,67	3,58

ir (nujol): 2500, 1900, 1725, 1580 cm^{-1} . uv, $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$: 336(3300), 324(3000), 297(5700), 285(6200), 227(53.400).
 nmr(DMSO): δ 2,75 & 3,1 (2s, 3H, N-CH₃; rotamere); δ 3,85 & 4,2 (m, 2H, CH₂); δ 4,0 (s, 3H, O-CH₃); δ 7,7 (m, 5H, H_{ar}).
 ms: m/e 391 (M⁺), 346, 303.

Eksempel 2

N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin (VI, n=1)

Rå N-[[6-methoxy-5-(pentafluormethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester, fremstillet som i eksempel 1 ud fra 5,3 g eller 13,4 mmol 6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalencarboxylsyre, anvendt uden chromatografisk rensning, tilbagesvales og omrøres i 100 ml tør pyridin med 6 g phosphorpenta-

0

sulfid i 4 timer. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur hydrolyseres blandingen ved tilsætning af varmt vand, ekstraheres med ethylacetat, og ekstraktet vaskes med 3N vandig saltsyre, vand, natriumbicarbonat og vandig natriumchlorid-opløsning. Efter tørring og inddampning opløses den urene remanens i 25% ethylacetat i hexan, og opløsningen filtreres gennem silicagel. Ved bortdampning af filtratet og tørring fås 2,3 g ganske ren N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin, methylester. NMR: (CDCl₃): Forenelige (blanding af rotamere). ms: m/e 421(M⁺), 406,388,362,319,303.

2,3 g (5,46 mmol) N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin, methylester, 50 ml 2-methoxyethanol og 5,46 ml 2N vandig natriumhydroxid-opløsning blandes ved 0°C, og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer (indtil esterpletten forsvinder ved TLC med en blanding af ethylacetat og hexan i forholdet 1:1). Blanding afkøles til 0°C, neutraliseres til en pH-værdi på 8 med 1N vandig saltsyre, inddampes, remanensen tritureres med vand, det neutrale materiale ekstraheres med ethylacetat, og det vandige lag gøres surt med 1N vandig saltsyre til en pH-værdi på 3. Produktet ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes. Remanensen renses ved hjælp af krystallisering fra en blanding af chloroform og hexan, hvorved man får 700 mg af den første portion og yderligere 568 mg af det rå materiale fra moderluden. Ved omkrystallisering af den første portion fås 400 mg af den rene N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin. Ved omkrystallisering af moderluden fås yderligere 291 mg. Smp. 164-165°C.

35

0		C%	H%	N%
	Analyse beregnet:	50,13	3,46	3,44
	Fundet:	49,42	3,58	3,40
	nmr (DMSO): δ 2,95 (s, 3H, N-CH ₃); δ 3,97 (s, 3H, OCH ₃);			
	δ 4,9 (q, 2H, CH ₂); δ 7,1-8,4 (m, 5H, H _{ar}). ir (nujol):			
5	1700, 1723, 1750 cm ⁻¹ uv, λ max(ϵ): 338 (3390), 269 (13.000),			
	227 (45.400) ms: m/e 407 (M ⁺), 363, 319.			

Eksempel 3

10 N-[[5-(Heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-
-N-methylglycin (VIII, n=2).

5 g (0,0146 mol) 6-methyl-5-iod-1-naphthalen-
carboxylsyre, methoxyster, 8,9 g (4,35 ml, 0,03 mol)
1-iod-heptafluor-propan, 2,8 g (0,044 mol) aktiveret
15 kobberpulver og 35 ml tørt destilleret dimethylforma-
mid opvarmes under omrøring i 4 timer ved 150°C i en
trykbeholder. Reaktionsblandingen afkøles til stuetempe-
ratur, det faste stof fjernes ved filtrering og vaskes på
filteret med ether. Filtratet vaskes med vand og tørres
20 over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet bortdampes,
og remanensen henstår i et køleskab til krystallisering,
hvorved man får 5,6 g. En lille mængde 5-(heptafluorpro-
pyl)-6-methoxy-1-naphthalencarboxylsyre, methylester
omkrystalliseres fra ethanol. Smp. 74-75°C. ms: m
25 m/e 384 (M⁺), 353, 265. nmr (CDCl₃): δ 4,0 (s, 6H,
OCH₃); δ 8,25 (m, 5H, H_{ar}).

5,6 g (0,0146 mol) 5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-
-1-naphthalencarboxylsyre, methylester, 40 ml methanol
og 7,3 ml 4N vandig natriumhydroxid-opløsning omrøres
30 ved stuetemperatur i 30 minutter, og tilbagesvales derpå
i 4 timer. Efter henstand natten over afkøles blandingen
til 0°C og neutraliseres med 1N vandig saltsyre. Methanolen
bortdampes, remanensen tritureres med vand, og blandingen
gøres sur (pH-værdi omkring 3) med 1N vandig saltsyre.
35 Den dejagtige udfældning ekstraheres med ethylacetat,
det organiske lag vaskes med vand, tørres over vandfrit

0

magnesiumsulfat og inddampes. 5,15 g rå produkt, 5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalencarboxylsyre, anvendes i det næste trin uden yderligere rensning. En del af produktet omkrystalliseres fra en blanding af chloroform og hexan til spektralidentifikation. ms: m/e 370, 251, 203. nmr (CDCl_3): δ 4,0 (s, 3H, OCH_3); δ 7,4-9,35 (m, 5H, H_{ar}); δ 10,7 (b, 1H, COOH).

5

10

15

20

25

5,15 g (0,0139 mol) rå syre, 2,82 g (0,021 mol) 1-hydroxybenzotriazol, 40 ml tørt destilleret dimethylformamid og 3,44 g (0,0167 mol) dicyclohexylcarbodiimid omrøres i 1 time ved stuetemperatur. En opløsning af 3,88 g (0,0278 mol) sarcosinmethylesterhydrochlorid i 30 ml dimethylformamid sættes til den ovennævnte blanding, fulgt af 3,55 ml N-ethylmorpholin. Reaktionsblandingen omrøres natten over, udfældningen (dicyclohexylurinstof) fjernes ved filtrering, filtratet inddampes til tørhed, og remanensen opløses i ethylacetat. Opløsningen vaskes med natriumbicarbonat og vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes. Remanensen renses ved chromatografi under anvendelse af et Waters Prep LC 500A-instrument med ethylacetat/hexan (1:1) systemet. Udbytte: 3,3 g (en særdeles ren fraktion beløber sig til 1,5 g). N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester. ms: m/e 455, 353, 102. nmr (CDCl_3): δ 2,85 (s, 3H, N- CH_3); δ 3,4 (q, 2H, CH_2); δ 3,82 (s, 3H, OCH_3); δ 3,95 (s, 3H, OCH_3); δ 7,2-8,4 (m, 5H, H_{ar}).

30

35

Til en opløsning af 1,52 g 3,34 mmol) N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester i 20 ml 2-methoxy-ethanol sættes der 3,34 ml 2N vandig natriumhydroxidopløsning ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Omrøring fortsættes ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen afkøles til 0°C, neutraliseres med 1N vandig saltsyre til en pH-værdi på 7, opløsningsmidlet bortdampes, remanensen opløses i vand og gøres sur til en pH-værdi på 3. Produktet isoleres

0

ved filtrering, vaskes med vand og krystalliseres fra en blanding af chloroform og hexan, hvorved der fås 1,14 g N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]-carbonyl]-N-methylglycin. Smp: 195-197°C.

5

	C%	H%	N%
Analyse beregnet:	49,02	3,20	3,18
Fundet:	48,29	3,20	3,11

ir (nujol): 2500, 1900, 1725, 1580, 1220, 1120 cm^{-1} , uv, $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$: 336 (3400), 324 (3120), 298 (5960), 286 (6310), 227 (52,600). nmr (DMSO): δ 2,75 (s, 3H, N-CH₃); δ 3,98 (s, 3H, O-CH₃); δ 4,1 (m, 2H, N-CH₂); δ 7,75 (m, 5H, H_{ar}). ms: m/e 441(M⁺), 396, 353, 322, 69 og [442 (M+1)⁺, 443 (M+2)⁺].

10

15

Eksempel 4

N-[[5-heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin (VI, n=2)

20

25

30

35

1,78 g (0,0039 mol) N-[[5-heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester, fremstillet som i eksempel 3, 30 ml tør pyridin og 2 g (0,009 mol) phosphorpentasulfid tilbagesvales under en nitrogenatmosfære i 6 timer. Den stadig varme blanding hældes i varmt vand, ekstraheres med ethylacetat, og ekstraktet vaskes med 3N vandig saltsyre, mættet natriumbicarbonat-opløsning og vandig natriumchlorid-opløsning. Opløsningsmidlet bortdampes, den olieagtige remanens opløses i en blanding af hexan og ethylacetat i forholdet 1:3, og opløsningen filtreres gennem silicagel for at fjerne noget polært materiale. Efter bortdampning af opløsningsmidlet størkner det olieagtige produkt ved gnidning, hvorved der fås 1,07 g N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin, methylester, smp. 107-109°C. ms: m/e 471 (M⁺), 440, 412, 369, 207, 102. nmr (CDCl₃): δ 3,0 (s, 3H, N-CH₃); δ 3,85 (s, 3H, OCH₃); δ 3,92 (s, 3H, OCH₃); δ 4,93 (q, 2H, CH₂); δ 7,1-8,4 (m, 5H, H_{ar}).

0

Til en opløsning af 1,07 g (2,27 mmol) N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin, methylester i 15 ml 2-methoxyethanol sættes der 2,27 ml 2N vandig natriumhydroxid-

5 -opløsning ved 0°C under en atmosfære af nitrogen. Blandingen omrøres ved stuetemperatur natten over, afkøles til 0°C, neutraliseres (pH-værdi fra 7 til 8) med 1N vandig saltsyre og inddampes til tørhed. Remanensen triteres med vand, gøres sur til en pH-værdi på 3, og produktet

10 ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet vaskes gentagne gange med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet bortdampes. Den olieagtige remanens, krystalliseret fra en blanding af chloroform og hexan, giver et udbytte på 484 mg N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-

15 -methoxy-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin, smp. 162-163°C.

	C%	H%	N%
Analyse, beregnet:	47,27	3,09	3,06
Fundet:	47,03	3,08	3,03

20 ir (CHCl₃): 2950 (bred), 1722, (infl.) 1110 cm⁻¹ uv, $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 338 (4210, 228 (48,350). nmr(CDCl₃): δ 3,05 (s, 3H, N-CH₃); δ 3,93 (s, 3H, O-CH₃); δ 4,6 & 5,4 (2d, 2H, N-CH₂, J=17); δ 7,6 (m, 5H, H_{ar}), δ 8,9 (b, 1H, COOH). ms: m/e 457 (M⁺), 456, 412, 338, 369, 207, 169, 69.

25

Eksempel 5

N-[[6-methoxy-5-tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]-N-methylglycin (VIII n=5).

30

10 g (0,0292 mol) 6-methyl-5-iod-1-naphthalencarboxylsyre, methoxyester, 26,05 g (0,0584 mol) 1-iod-tridecafluor-hexan, 5,6 g aktiveret kobberpulver og 30 ml tørt, destilleret dimethylformamid opvarmes til 140°C under omrøring i en trykbeholder i 4 timer. Blandingen afkøles, kobber fjernes ved filtrering, opløsnings-

35 midlet bortdampes, remanensen opløses i ethylacetat, og

0

opløsningen vaskes med vandig natriumchlorid-opløsning. Ved tørring over vandfrit magnesiumsulfat og indampning fås 15,6 g af produktet, 6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalencarboxylsyre, methylester, som anvendes i det næste trin uden yderligere rensning. En lille mængde (400 mg) renses ved søjlechromatografi (SiO_2 , hexan-ethylacetat) til spektralindifikation (429 mg rent stof). ms: m/e 534, 515, 503, 265, 119, 69. nmr (CDCl_3): δ 4,05 (s, 6H, 2 OCH_3); δ 7,3-9,3 (m, 5H, H_{ar}).

5

10

Til en opløsning af 0,919 g (17,2 mmol) 6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalencarboxylsyre, methylester i 10 ml methanol og 3 ml 2-methoxyethanol sættes der 0,86 ml 4N vandig natriumhydroxid-opløsning. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minutter og tilbagesvales derpå i 2 timer. Opløsningsmidlet bortdampes, remanensen tritureres med vand, det neutrale materiale ekstraheres med ethylacetat, og det vandige lag skilles fra og gøres surt med 1N vandig saltsyre til en pH-værdi på 3. Produktet ekstraheres med ethylacetat, ekstraktet vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og inddampes, hvorved der fås 745 mg. Produktet, 6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalencarboxylsyre, anvendes i det næste trin uden yderligere rensning. ms: m/e 520 (M^+), 328, 251. nmr (DMSO): δ 4,0 (s, 3H, OCH_3); δ 7,5-8,5 (m, 4H, H_{ar}); δ 9,2 (s, 1H, H_{ar} , $J=10$).

15

20

25

30

35

9,8 g (0,0188 mol) 6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalencarboxylsyre, 3,82 g (0,0283 mol) 1-hydroxybenzotriazol, 4,66 g (0,00226 mol) dicyclohexylcarbodiimid og 70 ml tørt, destilleret dimethylformamid omrøres ved stuetemperatur i 1 time. En opløsning af 5,26 g (0,0377 mol) sarcosinemethylesterhydrochlorid i 50 ml dimethylformamid og 4,82 ml N-ethylmorpholin sættes til den ovennævnte reaktionsblanding. Omrøring fortsættes i 3 timer. Dicyclohexylurinstof fjernes ved filtrering, vaskes med dimethylformamid på filteret, de forenede filtrater indampes, og remanensen opløses i ethylacetat.

0

Opløsningen vaskes med 1N vandig saltsyre, vand, mættet natriumbicarbonat-opløsning, vand, og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Ved bortdampning af opløsningsmidlet fås 10 g rå N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester, som renses ved chromatografi under anvendelse af et Waters Prep LC 500A instrument med et ethylacetat/hexan (1:1) system. Udbytte: 5,15 g. ms: m/e 605 (M^+), 503, 336, 206.

nmr (DMSO): δ 2,75 & 3,1 (2s, 3H, N-CH₃, rotamere); 3,5 & 3,75 (2s, 3H, O-CH₃, rotamere); δ 4,00 (s, 3H, OCH₃) δ 4,0-4,4 (b, 2H, CH₂); δ 7,2-8,4 (m, 5H, H_{ar}).

Til en opløsning af 1,5 g (2,48 mmol) N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin, methylester i 20 ml 2-methoxy-ethanol sættes der 1,24 ml 4N vandig natriumhydroxid-opløsning ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Omrøring fortsættes i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen fortyndes med vand, gøres sur med 1N vandig saltsyre til en pH-værdi på 3 og ekstraheres med ether. Ekstraktet vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes. Det rene produkt N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]-N-methylglycin (731 mg) fås ved krystallisering fra en blanding af ethanol og vand. 492 mg yderligere produkt isoleres fra moderluden.

25

	C%	H%	N%
Analyse, beregnet:	42,65	2,39	2,37
Fundet:	42,48	2,43	2,42

ir (nujol): 2500, 1700, 1600, 1580, 1500, 920 cm⁻¹.

uv, $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 337 (3490), 324 (3250), 297 (6150),

30

286 (6450), 227 (52,690). nmr (DMSO): δ 2,75 & 3,13 (2s, 3H, N-CH₃, rotamere); δ 4,00 (s, 3H, OCH₃); δ 4,23 (b, 2H, CH₂); δ 7,2-8,4 (m, 5H, H_{ar}); δ 12,8 (b, 1H, NH⁺). ms: m/e 591 (M^+), 573, 547, 504, 322.

35

0

Eksempel 6

N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin (VI n=5)

5 100 mg (0,165 mmol) N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]carbonyl-N-methylglycin, ethylester, fremstillet som i eksempel 5, 67 mg phosphorpentasulfid og 2 ml tør pyridin tilbagesvales i 2 timer. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur
10 tilbagesvales blandingen i yderligere 2 timer, hældes i vand og ekstraheres med ether. Etherekstraktet vaskes med 1N vandig saltsyre, vand, mættet natriumbicarbonatopløsning og vandig natriumchloridopløsning. Efter tørring over vandfrit magnesiumsulfat bortdampes opløsningsmidlet, hvorved der fås 92,8 mg af den rå N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin, methylester, som anvendes i det næste præparat uden yderligere rensning.

ms: m/e 622 (M+H)⁺, 562, 519, 503, 352. nmr (CDCl₃):
20 δ 2,84 & 3,04 (2s, 3H, N-CH₃, rotamere); δ 3,82 & 3,95 (2s, 3H, O-CH₃, rotamere) δ 3,4 & 5,5 (2d, 2H, CH₂, J=17); δ 7,3 (m, 3H, H_{ar}); δ 8,2 (m, 2H, H_{ar}).

Til en opløsning af 2,53 g (4,07 mmol) N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin,
25 methylester i 20 ml 2-methoxy-ethanol sættes der 2 ml 4N vandig natriumhydroxidopløsning under omrøring ved 0°C under en nitrogenatmosfære. Omrøring fortsættes i 2 timer ved stuetemperatur. Blandingen fortyndes med vand, neutralt stof fjernes ved ekstrahering med ether,
30 det vandige lag gøres surt til en pH-værdi på 3, og produktet ekstraheres med ether. Ved inddampning og triturering med hexan fås 818 mg N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin. Smp.: 180°C (dekomponerer).

35

0

	C%	H%	N%
Analyse, beregnet:	41,53	2,32	2,31
Fundet:	39,79	2,34	2,29

5

ms: m/e 607 (M^+), 562, 519, 338. ir (CHCl_3): 3400, 1720, 1600, 1500, 1450, 1140, 920 cm^{-1} . uv, $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$: 307 (4310), 272 (11,600), 228 (44,890). nmr (CDCl_3): δ 2,90 (s, 3H, N-CH_3); δ 3,94 (s, 3H, OCH_3); δ 4,25 & 5,25 (2d, 2H, CH_2 , $J=16$); δ 7,2 (m, 1H, H_{ar}); δ 7,55 (m, 2H, H_{ar}); δ 7,9 (j, 1H, H_{ar}); δ 8,55 (m, 1H, H_{ar}).

10

15

20

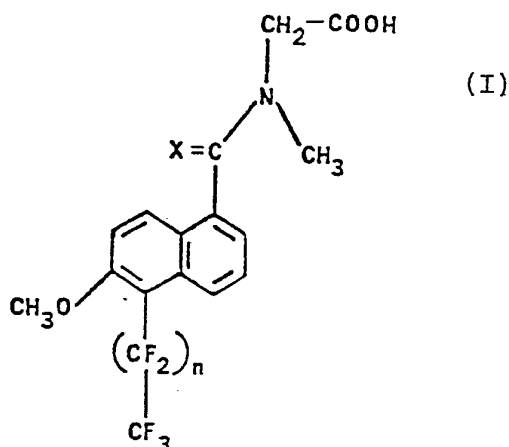
25

30

35

P A T E N T K R A V .

1. N-[6-Methoxy-5-(perfluoralkyl)-naphthoyl]-N-methylglycin og deres thionaphthoylanaloge med formlen



hvor n er et helt tal fra 1 til 5, og X er oxygen eller svovl.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor n er 2.

3. Forbindelse ifølge krav 2, kendt og tegnet ved, at den er N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin.

4. Forbindelse ifølge krav 2, kendt og tegnet ved, at den er N-[[5-(heptafluorpropyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin.

5. Forbindelse ifølge krav 1, kendt og tegnet ved, at den er N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin.

6. Forbindelse ifølge krav 1, kendt og tegnet ved, at den er N-[[6-methoxy-5-(pentafluorethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin.

7. Forbindelse ifølge krav 1, kendt og tegnet ved, at den er N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-methylglycin.

8. Forbindelse ifølge krav 1, kendt og tegnet ved, at den er N-[[6-methoxy-5-(tridecafluorhexyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]-N-methylglycin.

9. Farmaceutisk præparat til forebyggelse eller mildning af neuropathi, nephropathi, retinopati eller

cataracter hos pattedyr med diabetes ved inhibering af aldosereduktase, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en effektiv mængde af en forbindelse ifølge krav 1 og en farmaceutisk acceptabel bærer.

- 5 10. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at 6-methoxy-5-iod-1-naphthalencarboxylsyremethylester perfluoralkyleres til dannelse af den tilsvarende perfluoralkylforbindelse, som hydrolyseres til den tilsvarende carboxylsyre,
- 10 som på sin side kobles med sarcosinmethylester til dannelse af den tilsvarende N-methylglycinmethylester, som enten
- a) direkte hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor X er oxygen, eller
- b) først omsættes med P_2S_5 og derefter hydrolyseres til
- 15 dannelse af en forbindelse med formlen I, hvor X er svovl.