



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5804/84

(51) Int.Cl.5

C 07 C 211/20

(22) Indleveringsdag: 05 dec 1984

(41) Alm. tilgængelig: 07 jun 1985

(44) Fremlagt: 31 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 dec 1983 US 558642

(71) Ansøger: *Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.; 2110 East Galbraith Road; Cincinnati; Ohio 45215, US

(72) Opfinder: Phäippe *Bey; US

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

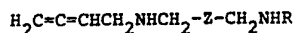
(54) N-2,3-Butadienyl-1,4-butandiaminderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf samt et farmaceutisk præparat indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

5804-84

N-2,3-Butadienyl-1,4-butandiaminderivater med
formlen

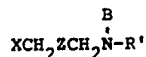


hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller $\text{trans-CH}=\text{CH}-$, R er H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er anvendelige til inhibering af polyaminoxidase.

N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivaterne kan fremstilles ved, at en N-beskyttet 2,3-butadienylamin med formlen



hvor B er en aminobeskyttende gruppe, omsættes med et beskyttet N-alkyl- eller N-alkylenaminderivat med formlen

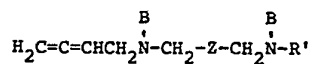


hvor B og Z har de ovenfor anførte betydninger, R' er $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, og X er en afgangsgruppe, i et organisk

fortsættes

5804-84

opløsningsmiddel i nærværelse af en stærk base, ved en temperatur i området $-30 - 100^{\circ}\text{C}$ i et tidsrum fra 10 minutter til 24 timer til dannelse af et aminobeskyttet N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat med formlen



hvor B, Z og R' har de ovenfor anførte betydninger, og

(1) aminobeskyttelsesgruppen fjernes fra det aminobeskyttede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat på en i og for sig kendt måde til fremstilling af de ønskede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivater med formlen



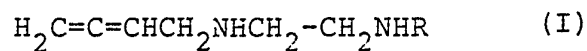
hvor Z og R' har de ovenfor anførte betydninger, eller

(2) når R' er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, N-cyanoethylderivatet reduceres med lithiumaluminiumhydrid til dannelse af det ønskede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat, hvor R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, eller

(3) når R' er $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, N-acetylderivatet deraf dannes på i og for sig kendt måde til fremstilling af det ønskede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat, hvor R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$.

0 Polyaminoxidase (PAO) er et enzym, som er til stede
i store mængder i de fleste pattedyrvæv. PAO er ansvarlig
for nedbrydningen af N¹-acetyl-spermidin og N¹-acetyl-
spermin til henholdsvis putrescin og spermidin (jf.
5 F. Bolkenius et al., Int. J. Biochem. 13, 287 (1981)).
PAO er således et nøgleenzym på den kataboliske side af
gennemløbet af polyaminmellemdannelse (jf. N. Seiler
et al., Medical Biology, 59, 334 (1981)).

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
10 N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivater med strukturformlen



hvor Z er -CH₂CH₂- eller trans-CH=CH-, R er H, CH₃-,
CH₃CH₂-, CH₃(CH₂)₂-, -(CH₂)₃NH₂-, -(CH₂)₃NHCOCH₃-, -CH₂CH=CH₂
15 eller -CH₂CH=C=CH₂-, og et farmaceutisk acceptabelt syre-
additionssalt deraf.

Opfindelsen angår desuden en fremgangsmåde til
fremstilling af forbindelserne med formelen I samt et far-
maceutisk præparat indeholdende disse forbindelser.

Som eksempler på forbindelser med formelen (I) skal
20 nævnes:

A. Når Z er -CH₂CH₂-:

a) R = H:

N-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin.

b) R = CH₃-, CH₃CH₂- eller CH₃CH₂CH₂-:

25 N¹-2,3-butadienyl-N⁴-methyl-1,4-butandiamin,

N¹-2,3-butadienyl-N⁴-ethyl-1,4-butandiamin,

N¹-2,3-butadienyl-N⁴-propyl-1,4-butandiamin.

c) R = -CH₂CH=C=CH₂:

N¹,N⁴-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin.

30 d) R = -CH₂CH=CH₂:

N¹-2,3-butadienyl-N⁴-1-propenyl-1,4-butandiamin.

e) R = -(CH₂)₃NH₂:

N¹-2,3-butadienyl-N⁴-aminopropyl-1,4-butandiamin.

f) R = -(CH₂)₃NHCOCH₃:

35 N¹-2,3-butadienyl-N⁴-acetylaminopropyl-1,4-butan-
diamin.

B. Når Z er (trans)-CH=CH-:

0

g) R = H:

(E)-N-2,3-butadienyl-2-buten-1,4-diamin.

h) R = CH₃-:(E)-N-2,3-butadienyl-N⁴-methyl-2-buten-1,4-diamin,

5

(E)-N-2,3-butadienyl-N⁴-ethyl-2-buten-1,4-diamin,(E)-N-2,3-butadienyl-N⁴-propyl-2-buten-1,4-diamin.i) R = -CH₂CH=C=CH₂:(E)-N¹,N⁴-2,3-butadienyl-2-buten-1,4-diamin.j) R = -CH₂CH=CH₂:

10

(E)-N¹-2,3-butadienyl-N⁴-1-propenyl-2-buten-1,4-diamin.k) R = -(CH₂)₃NH₂:(E)-N¹-2,3-butadienyl-N⁴-aminopropyl-2-buten-1,4-diamin.

15

l) R = -(CH₂)₃NHCOCH₃:(E)-N¹-2,3-butadienyl-N⁴-acetylamino-propyl-2-buten-1,4-diamin.

20

Illustrative eksempler på farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne ifølge opfindelsen indbefatter ikke-toksiske syreadditionssalte 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 ascorbinsyre, og organiske sulfonsyrer, f.eks. methan-sulfonsyre.

25

30

Forbindelserne med formlen (I) er irreversible inhibitorer for polyaminoxidase (PAO), hvilket kan demonstreres in vitro og in vivo ved biokemiske testmetoder. Den biokemiske test af illustrative forbindelser for deres evne til at inhibere PAO er her illustreret i eksempel 7 og 8.

35

Inhibitorer for PAO er af speciel interesse for studiet af den fysiologiske rolle af gennemløbet af polyaminmellemdannelsen i pattedyr. Endvidere forhindrer inhibitorer for PAO nedbrydningen af N¹-acetyl-spermidin med den samtidige dannelse af putrescin. Evnen til at formindske mængden af cirkulerende putrescin i pattedyr ville

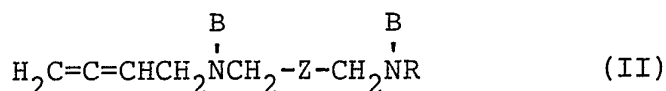
0 være yderst fordelagtig under visse betingelser, såsom
f.eks. i situationer med forøget celleformering.

Det antages, at forbindelserne med formlen (I) er
"substrat-inducerede irreversible inhibitorer" for PAO.

5 Sådanne inhibitorer er også kendte inden for teknikken som
"enzym-aktiverede irreversible inhibitorer", "selvmords-
enzym-inhibitorer" " K_{cat} -inhibitorer" eller "mekanisme-
baserede inhibitorer". For at en forbindelse skal være
en substrat-induceret irreversibel enzyminhibitor, skal
10 forbindelsen være et substrat for målenzymet,
og forbindelsen må indeholde en latent reaktiv gruppe,
der er påvirkelig i henseende til demaskering som
resultat af enzymets normale katalytiske indvirkning.
Demaskeringen af den latente reaktive gruppe ved indvirk-
15 ning af enzymet fremkalder en reaktiv funktion, som alky-
lerer en nucleofil remanens, der er til stede ved enzy-
mets aktive sted. Der dannes således en covalent binding
mellem inhibitoren og enzymet ved det aktive sted, hvil-
ket bevirker en irreversibel inaktivering af enzymet.
20 Sådanne inhibitorer er yderst specifikke, da inhibitoren
skal være substrat for målenzymet, og da biotransforme-
ringen af inhibitoren ved hjælp af målenzymet er nødven-
dig, før enzymet inaktiveres.

Selv om det antages, at forbindelserne med formlen
25 (I) almindeligvis udøver deres virkning ved hjælp af en
substrat-induceret mekanisme, kan inhibering forekomme
ved hjælp af andre mekanismer, såsom ved konkurrerende
inhibering.

I almindelighed kan forbindelserne med formlen (I)
30 fremstilles ved behandling af en forbindelse med formlen



hvor Z er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, B er en amino-
beskyttende gruppe, og R er $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
35 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$,

0

ved kendte metoder, der er anvendelige til fjernelse af de amino-beskyttende grupper (B), med det forbehold, at når R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$, skal den amino-beskyttende gruppe (B) være tertiobutyloxycarbonyl.

5 Eksempler på forbindelser med formlen (II) er:

A. Når Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og B er tertiobutyloxycarbonyl:

m) R = H:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
-1,4-butandiamin.

10

n) R = methyl, ethyl eller propyl:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
- N^4 -methyl-1,4-butandiamin,

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
- N^4 -ethyl-1,4-butandiamin,

15

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
- N^4 -propyl-1,4-butandiamin.

o) R = $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}=\text{CH}_2$:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1, N^4 -2,3-butadienyl-
-1,4-butandiamin.

20

p) R = $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -
-1-propenyl-1,4-butandiamin.

q) R = $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -
-aminopropyl-1,4-butandiamin.

25

r) R = $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$:

N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
- N^4 -acetylaminoethyl-1,4-butandiamin.

B. Når Z er trans- $\text{CH}=\text{CH}-$:

30

s) R = H:

(E)- N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
-2-buten-1,4-diamin.

t) R = CH_3- , CH_3CH_2- eller $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$:

(E)- N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-
- N^4 -methyl-2-buten-1,4-diamin,

35

- 0 (E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-
-N⁴-ethyl-2-buten-1,4-diamin,
(E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-
-N⁴-propyl-2-buten-1,4-diamin.
- 5 u) R = -CH₂CH=C=CH₂:
(E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹,N⁴-2,3-butadien-
yl-2-buten-1,4-diamin.
- v) R = -CH₂CH=CH₂:
(E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-
-N⁴-1-propenyl-2-buten-1,4-diamin.
- 10 x) R = -(CH₂)₃NH₂:
(E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-
-N⁴-aminopropyl-2-buten-1,4-diamin.
- y) R = -(CH₂)₃NHCOCH₃:
(E)-N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-
-N⁴-acetylamino-propyl-2-buten-1,4-diamin.
- 15

De amino-beskyttende grupper (B) er valgt under hen-
syn til arten af de relevante reaktioner, der anvendes til
fremstilling af de bestemte forbindelser med formlen (II)
og under hensyn til lethed ved deres fjernelse. De be-
20 skyttende grupper indbefatter lavere alkanoyl, f.eks.
acetyl, propionyl og trifluoracetyl, aroyl, f.eks. benzoyl
og toluoyl, lavere alkoxy-carbonyl, f.eks. methoxycarbonyl,
ethoxycarbonyl og tertio-butoxycarbonyl, carbobenzoxy,
25 benzensulfonyl og tosyl.

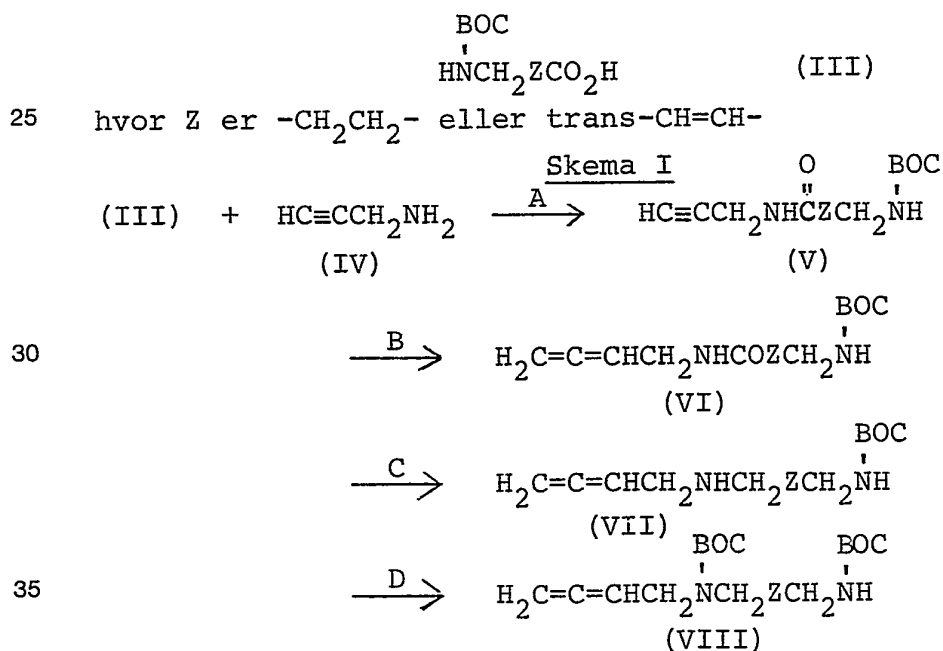
Ved fremstillingen af forbindelserne med formlen (II)
indføres beskyttelsesgrupperne på kendt måde, såsom ved
omsætning af en passende primær eller sekundær amin med
et lavere alkanoyl- eller aroylchlorid, anhydrid, sulfonyl-
30 chlorid, tertio-butoxycarbonyloxy-imino-2-phenyl-acetoni-
tril (BOC-ON) eller di-tertiobutyl-dicarbonat [(BOC)₂O].
En foretrukken amino-beskyttende gruppe er tertio-butoxy-
carbonyl (BOC).

Fjernelsen af beskyttelsesgrupperne fra forbindel-
35 serne med formlen (II) gennemføres på en for fagfolk kendt

0

måde for de pågældende beskyttelsesgrupper. Sædvanligvis
 indebærer en sådan fjernelse hydrolytisk spaltning under
 anvendelse af en organisk syre eller en mineralsyre, såsom
 trifluoreddikesyre, saltsyre og lignende, eller ved
 5 hjælp af hydrogenchloridgas under vandfri betingelser.
 De anvendte opløsningsmidler vælges afhængigt af betin-
 gelserne ved fjernelse af beskyttelsesgrupper. F.eks.
 kan der anvendes ethere, såsom diethylether, til hydroly-
 tisk spaltning med hydrogenchloridgas. Såfremt der er
 10 andre syresensitive funktionelle grupper til stede i mole-
 kylet, skal de valgte syrebetingelser til fjernelse af be-
 skyttelsesgruppen være milde for at undgå uønskede side-
 reaktioner. I tilfælde af en carbobenzoxy-beskyttelses-
 gruppe kan denne gruppe fjernes på kendt måde via kataly-
 15 tisk hydrogenolyse.

Forbindelserne med formlen (II), hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
 eller trans-CH=CH- , R er hydrogen, og B er tertibutyloxy-
 carbonyl (BOC), fremstilles ved nedenfor i skema I illu-
 strerede fremgangsmåde, idet der gås ud fra en N-tertio-
 butyloxycarbonyl- γ -aminosmørsyre eller N-tertibutyloxy-
 20 carbonyl- γ -amino- α,β -dihydrosmørsyre som vist i neden-
 stående formel



0 I trin A i skema I omsættes en forbindelse med form-
len (III) på kendt måde med propargylamin (IV), hvorved
der fås en forbindelse med formlen (V). Omsætningen gennem-
føres hensigtsmæssigt i nærværelse af N,N^1 -dicyclohexyl-
5 carbodiimid i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. aceto-
nitril. Ethynylgruppen i forbindelsen (V) kan omdannes til
allenylgruppen i forbindelsen (VI) på kendt måde under anven-
delse af den almene metode beskrevet af P. Crabbé et al.,
J.C.S. Chem. Comm. 859-860 (1979) og H. Fillion et al.,
10 Tet. Letters, 929-930 (1980) for alleniske alkoholer.
Ifølge denne fremgangsmåde behandles det aminobeskyttede
derivat af en forbindelse med formlen (V) med formaldehyd
og en sekundær amin, der har et hydrogenatom på α -carbon-
atomet, og opvarmes i et organisk opløsningsmiddel i nær-
15 værelse af et uorganisk salt. Opvarmningen sker fortrins-
vis under tilbagesvalingsbetingelser. Den foretrukne amin
er diisopropylamin, og det foretrukne uorganiske salt er
et kobbersalt, især cuprobromid eller cuprichlorid. Egne-
de opløsningsmidler indbefatter dioxan, tetrahydrofuran,
20 1,2-dimethoxyethan, benzen, acetonitril og/eller toluen.
Omdannelsen antages at forløbe via det tilsvarende amino-
beskyttede derivat af den sekundære aminopropynylforbin-
delse.

Forbindelsen (VI) reduceres selektivt i trin C på
25 kende måde til en forbindelse med formlen (VII). Reduktio-
nen af carbonylgruppen opnås hensigtsmæssigt ved hjælp
af lithiumaluminiumhydrid i diethylether. Forbindelsen
(VII) kan således omdannes på kendt måde til en forbindel-
se med formlen (VIII) under anvendelse af konventionelle
30 metoder for indførelsen af en BOC-beskyttelsesgruppe på
en sekundær amin. Således kan den sekundære amin f.eks.
beskyttes ved behandling med ditertiobutylcarbonat i
tetrahydrofuran (THF) ved tilbagesvalingstemperatur.

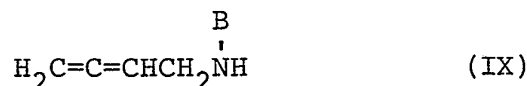
Fremstillingen af N,N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -
35 -2,3-butadienyl-1,4-butandiamin fra 4-tertiobutyloxy-
carbonylamino- γ -smørsyre ved den i skema I anførte almene

0

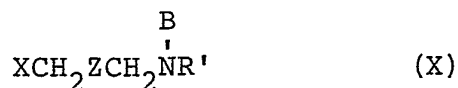
metode er specifikt beskrevet i eksempel 1.

I almindelighed fremstilles forbindelserne med formlen (II), hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, og R er $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, på kendt måde ved omsætning af en

N-beskyttet-2,3-butadienylamin med formlen



10 hvor B er en aminobeskyttende gruppe, med en forbindelse se med formlen

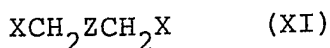


15 hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, B er en aminobeskyttende gruppe, R' er $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, og X er en afgangsgruppe. Foretrukne afgangsgupper er: mesylat, tosylat, bromid eller iodid. Iodid er den mest foretrukne afgangsgruppe. Reaktionen kan hensigtsmæssigt gennemføres i et organisk opløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran (THF), diethylether, dimethylformamid (DMF) eller benzen, i nærværelse af ét ækvivalent af en stærk base, såsom kalium- eller natriumhydrid, kalium- eller natrium-tert-butoxid eller lithium-diisopropylamid i et tidsrum i området

20 fra 10 minutter til 24 timer ved $-30 - 100^\circ\text{C}$, optimalt i nærværelse af en katalytisk mængde natriumiodid. Ved de foretrukne reaktionsbetingelser anvendes natriumhydrid i DMF ved $0 - 25^\circ\text{C}$. Fremstillingen af N^1, N^4 -tertiobutyl-oxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butandiamin ud fra N-tertiobutyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin (IX) og N-tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-iodo-1-butenamin (X) er specifikt beskrevet i eksempel 4 A.

35 Forbindelserne med formlen (II), hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, og R er $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, kan også fremstilles ved omsætning af to ækvivalenter af en forbindelse med formlen (IX) med en forbindelse med formlen

0

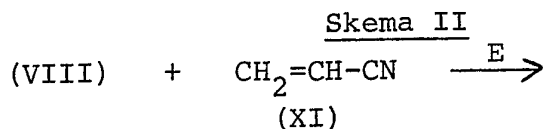


hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, og X er en af-
gangsgruppe, såsom de i forbindelse med formel (X) de-
finerede. Denne reaktion kan gennemføres på kendt måde
5 som beskrevet ovenfor med hensyn til omsætningen af en
forbindelse med formlen (IX) med en forbindelse med
formlen (X). Fremstillingen af N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbo-
nyl- N^1, N^4 -2,3-butadienyl-1,4-butandiamin via N-tertio-
butyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin (IX) og 1,4-diiodo-
10 butan (XI) er specifikt beskrevet i eksempel 5 A. Frem-
stillingen af (E)- N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1, N^4 -
-2,3-butadienyl-2-buten-1,4-diamin ud fra N-tertiobutyl-
oxycarbonyl-2,3-butadienylamin og (E)-1,4-dibromo-2-buten
er beskrevet i eksempel 6 A.

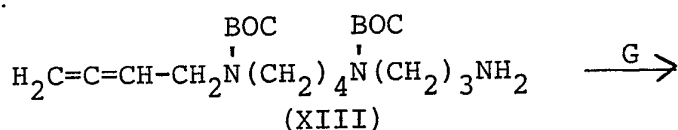
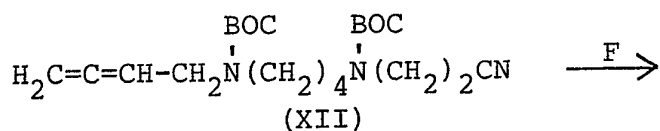
15

Forbindelserne med formlen (II), hvor Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, og R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ eller
 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, fremstilles på i og for sig kendt måde som il-
lustreret nedenfor i skema II, idet der gås ud fra en for-
bindelse med formlen (VIII) (se skema I).

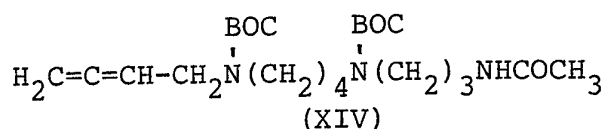
20



25



30



35

I trin E omsættes en forbindelse med formlen (VIII)
med acrylonitril (XI) på kendt måde til fremstilling af
forbindelsen med formlen (XII). Reaktionen gennemføres i
nærværelse af en base i et organisk opløsningsmiddel.

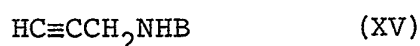
0

I trin F reduceres en forbindelse med formlen (XII) til fremstilling af forbindelsen (XIII) på kendt måde ved anvendelse af gængse (ikke-katalytiske) metoder til selektiv reduktion af en cyanogruppe til en primær amino-

5 gruppe. Det foretrukne reagens er lithium-aluminiumhydrid. Fremstillingen af N-acetylderivatet med formlen (XIV) ud fra forbindelsen (XIII) gennemføres ved en for fagfolk kendt metode under anvendelse af gængs acetyleringsteknik.

De N-beskyttede 2,3-butadienylaminforbindelser med formlen (IX) kan fremstilles på kendt måde ud fra en N-

10 -beskyttet propargylamin med formlen

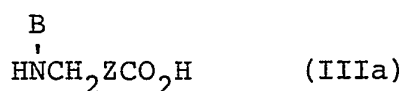


hvor B er en aminobeskyttende gruppe som defineret ovenfor. Fremgangsmåden til gennemførelse af denne omdannelse er beskrevet ovenfor i forbindelse med trin B i skema I. Den specifikke fremstilling af N-tertiobutyloxycarbonyl-

15 -2,3-butadienylamin ud fra N-tertiobutyloxy-propargylamin er beskrevet i eksempel 3.

Forbindelserne med formlen (X) kan fremstilles på kendt måde under anvendelse af en N-beskyttet- γ -aminosmørsyre eller N-beskyttet- γ -amino- α,β -dihydro-smørsyre med formlen

20



25 hvor B er en aminobeskyttende gruppe, og Z er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ eller (trans)- $\text{CH}=\text{CH}-$, under anvendelse af den nedenfor i skema III eller IV illustrerede metode.

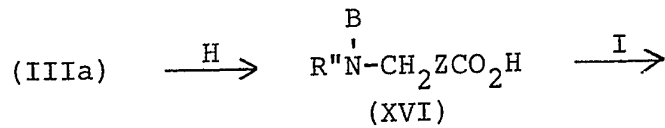
Skema III foretrækkes til fremstillingen af forbindelser med formlen (X), hvor R er $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (forbindelserne med den almene formel (XVIII) nedenfor).

30

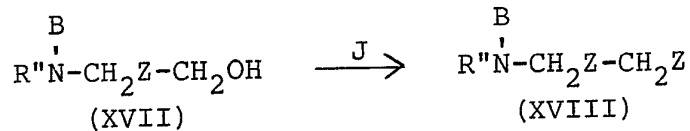
35

0

Skema III



5



I skema III er B en aminobeskyttende gruppe, R" er -CH₃, -CH₂CH₃ eller -CH₂CH₂CH₃, og X er en afgangsgruppe. I trin H alkyleres en forbindelse med formlen (III a) på kendt måde, hvorved der fås en forbindelse med formlen (XVI). Alkyleringen kan gennemføres ved omsætning af en forbindelse med formlen (IIIa) med 2 ækvivalenter af en stærk base, såsom natriumhydrid, i et aprotisk opløsnings-

15 middel, såsom THF, hvorefter den således dannede anion behandles med et egnet alkyleringsmiddel (RX), hvor X er en afgangsgruppe, fortrinsvis iodid.

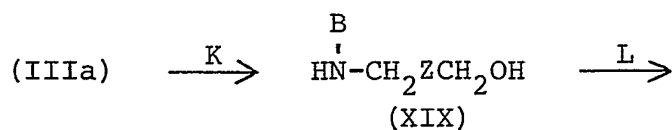
Forbindelsen (XVI) reduceres til den tilsvarende alkohol med formlen (XVII) i trin I ved kendte metoder under anvendelse af et reagens, der er i stand til at reducere carboxylsyrefunktionen uden at påvirke den N-beskyttende gruppe. Et egnet reagens til denne reduktion er diboran.

I trin J omdannes en alkohol med formlen (XVII) til en forbindelse med formlen (XVIII) under anvendelse af gængse metoder, der er egnede til ombytning af en -OH-gruppe med en afgangsgruppe. Fremstillingen af N-tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-iodo-1-butanamin (X) ud fra 4-tertiobutyloxy-carbonylamin-1-smørsyre (IIIa) beskrives yderligere i eksempel 2 A., 2 B., 2 C. og 2 D.

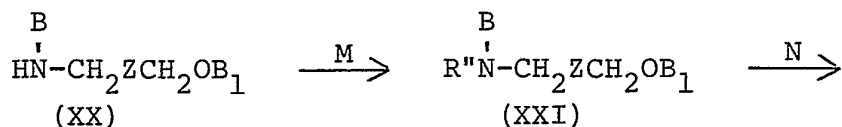
Skema IV foretrækkes til fremstilling af forbindelser med formlen (X), hvor R er -CH₂CH=C=CH₂ eller -CH₂CH=CH₂ (forbindelserne med formlen (XXI)).

35

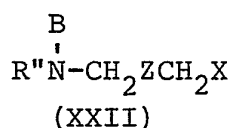
0

Skema IV

5



10



I skema IV er $R'' -CH_2CH=CH_2$ eller $-CH_2CH=C=CH_2$, B_1 er en beskyttende gruppe for en OH-gruppe. I trin K reduceres en forbindelse med formlen (IIIa) selektivt på kendt måde, hvorved der fås en alkohol med formlen (XIX).

15 En egnet metode til omsætningen er beskrevet i trin I i skema III.

OH-Gruppen af forbindelsen (XIX) beskyttes således i trin L via kendte metoder, hvorved der fås en forbindelse med formlen (XX). Egnede beskyttelsesgrupper for OH-gruppen er de, der kan fjernes under milde sure betingelser, f.eks. tetrahydropyranyl eller methoxymethyl.

20

Forbindelsen (XX) alkyleres i trin M via kendte metoder til fremstilling af en forbindelse med formlen (XXI). En egnet metode er beskrevet i trin H i skema III ovenfor, idet dog der kun anvendes ét ækvivalent base.

25

I den sidste reaktion, trin N, omdannes forbindelsen (XXI) til en forbindelse med formlen (XXII) ved kendte metoder, der er anvendelige til ombytning af en -OH-gruppe med en afgangsgruppe (X).

30

Opfindelsen belyses nærmere i de efterfølgende eksempler.

35

0

Eksempel 1N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminA. 4-Tertiobutyloxycarbonylamino-N-(2-propynyl)-butanamid

Til en opløsning af 5,05 g (25 mmol) 4-tertiobutyl-
 5 oxycarbonylamino-smørsyre og 1,71 ml (25 mmol) propargyl-
 amin i 120 ml acetonitril afkølet til 0°C sættes under en
 atmosfære af nitrogen en opløsning af 5,15 g (25 mmol)
 N,N¹-dicyclohexylcarbodiimid i 20 ml acetonitril. Reak-
 tionsblandingsens temperatur hæves langsomt til 20°C, og om-
 10 røringen fortsættes i 12 timer. Ved koncentrering i vakuum
 fås en fast remanens, som chromatograferes på 400 g silica-
 gel. Ved eluering med en gradient af ethylacetat/di-
 chlormethan (1/5 til 2/5) fås den ønskede forbindelse efter
 omkrystallisation fra ethylacetat, smp. 147°C.

15 B. 4-Tertiobutyloxycarbonylamino-N-(2,3-butadienyl)-butanamid

En blanding af 2,4 g (10 mmol) 4-tertiobutyloxy-
 carbonylamino-N-(2-propynyl)-butanamid, fremstillet som be-
 skrevet under A., 1,68 ml (12 mmol) diisopropylamin,
 0,474 g (3,3 mmol) cuprobromid og 16 mmol formaldehyd (1,19
 20 ml af en 37% opløsning i vand) i 20 ml dioxan behandles ved
 tilbagesvalingstemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen
 bratkøles derpå med vand og ekstraheres med methylenchlor-
 rid (3 x 40 ml). De organiske lag kombineres og vaskes med
 1 N eddikesyre, vand og saltopløsning og tørres over magne-
 25 siumsulfat (MgSO₄). Ved koncentrering i vakuum fås en fast
 remanens (2,4 g), som chromatograferes på 150 g silicagel.
 Ved eluering med ethylacetat/chloroform (1/5) fås den ønske-
 de forbindelse efter omkrystallisation fra dichlormethan/-
 pentan, smp. 92°C.

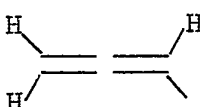
30 C. N¹,N⁴-tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-1,4-
-butandiamin

Til en suspension af 1,19 g (31 mmol) lithium-alu-
 miniumhydrid i 150 ml vandfri diethylether afkølet til
 0°C sættes en opløsning af 1,59 g (6,3 mmol) 4-tertio-
 35 butyloxycarbonylamino-N-(2,3-butadienyl)-butanamid, frem-
 stillet som beskrevet under B., i 6 ml vandfri tetrahydro-

0 furan (THF). Efter omrøring i 54 timer ved stuetemperatur
bratkøles reaktionsblandingen successivt med 1,19 ml vand,
1,19 ml 15% vandig natriumhydroxidopløsning og 3,57 ml
vand. Aluminiumsaltene filtreres og vaskes vidtgående
5 med diethylether. Filtratet koncentrerer i vakuum, hvor-
ved fås søm en olieagtig remanens 995 mg N^4 -tertiobutyl-
oxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl-1,4-butandiamin forurenat
med en lille mængde N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butan-
diamin. Denne remanens opløses i 40 ml THF. Der tilsættes
10 0,9 g (4,15 mmol) ditertio-butyloxycarbonat, og blan-
dingen opvarmes ved tilbagesvalingstemperatur i 4 timer.
Der tilsættes 100 ml diethylether, og den organiske fase
vaskes med 3 x 20 ml vand, tørres over $MgSO_4$ og koncen-
trerer i vakuum. Remanensen renses ved flash-chromato-
15 grafi på 100 g silicagel. Ved eluering med diethylether/-
petroleumsether (1/9) fås 165 mg N^1, N^4 -tertiobutyloxy-
carbonyl- N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butandiamin,
derpå 344 mg af en blanding af N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbo-
nyl- N^1 -(2,3-butadienyl)-1,4-butandiamin og den førstnævnte
20 forbindelse og endelig 365 mg ren N^1, N^4 -tertiobutyloxycar-
bonyl- N^1 -(2,3-butadienyl)-1,4-butandiamin i form af en
olie.

IR (CH_2Cl_2): 1950 cm^{-1} (allen), 1680 cm^{-1} ,
1700 cm^{-1} (-CO-),

25 NMR ($CDCl_3$): 5 ppm 1,46 ($C(CH_3)_3$, 18 H, s),
2,9-3,4 (CH_2-N , 4 H, m),
3,6-4,0 ($=CH_2-N$, 2 H, m),

4,4-5,4 (, 3 H, m).

30

D. N-2,3-Butadienyl-1,4-butandiamin

Til en opløsning af 0,3 g N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbo-
nyl- N^1 -2,3-butadienyl-1,4-butandiamin, fremstillet som be-
skrevet under C., i 4 ml absolut ethanol sættes en opløs-
35 ning af 3,7 mol vandfri HCl i 4 ml diethylether. Blandingen

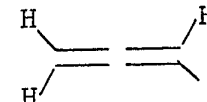
0

henstilles i 4 timer ved stuetemperatur og i 20 timer ved 0°C. De langsomt dannede krystaller filtreres og omkrystalliseres fra absolut ethanol, hvorved der fås 170 mg af den ønskede forbindelse i form af dihydrochloridet, smp. 197°C.

5

NMR (D₂O) δ ppm: 1,8-2,0 (-CH₂-, 4 H, m),
 2,8-3,4 (CH₂-N, 4 H, m),
 3,5-3,8 (=CH₂-N, 2 H, m),

10

5,0-5,6 (, 3 H, m).

Eksempel 2

N-Tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-iodo-butanamin

A. 4-Tertiobutyloxycarbonylamino-l-smørsyre

15

En blanding af 51,5 g GABA og 109,12 g ditertiobutylcarbonat i 100 ml THF og 100 ml vand opvarmes ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer. Opløsningsmidlerne koncentrerer i vakuum, og remanensen ekstraheres med ether. De organiske lag kombineres, vaskes med saltopløsning og tørres over MgSO₄. Ved koncentrer i vakuum fås 87,8 g af den ønskede forbindelse, smp. 51°C, omkrystalliseret fra pentan/Et₂O ved -80°C.

20

NMR (CDCl₃) δ : 1,45 (C(CH₃)₃, 9 H, s).

B. N-Tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-amino-l-smørsyre

25

Til en suspension af natriumhydrid (9,6 g af en 55%'s suspension i olie vasket 3 gange i pentan) i 250 ml vandfri THF sættes en opløsning af 20,3 g 4-tertiobutyloxy-carbonylamino-l-smørsyre, fremstillet som beskrevet under A., i 250 ml vandfri THF. Blandingen omrøres i 20 timer ved 25°C, hvorefter der tilsættes 13,64 ml methyliodid. Efter 3 timer ved 25°C bratkøles reaktionsblandingen med saltopløsning, neutraliseres med eddikesyre og ekstraheres med diethylether mange gange. De organiske lag kombineres, vaskes med saltopløsning og tørres over MgSO₄. Ved koncentrer i vakuum fås en olieagtig remanens, som

30

35

0

krystalliseres fra diethylether/pentan, hvorved der fås 17 g af den ønskede forbindelse, smp. 61°C .

NMR (CDCl_3): 1,43 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, s, 9 H),
2,83 (N- CH_3 , s, 3 H).

5

C. N-Tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-hydroxy-1-butanamin

Til en opløsning af 10,08 g N-tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-amino-1-smørsyre, fremstillet som beskrevet under C., i 100 ml vandfri THF afkølet til -78°C sættes under en nitrogenatmosfære en opløsning af 1 mol boran i 75 ml THF. Temperaturen får lov at stige til 25°C , og omrøringen fortsættes i 20 timer ved 25°C , hvorefter overskud af boran nedbrydes ved tilsætning af methanol. Der tilsættes koncentreret eddikesyre, indtil opløsningens pH-værdi bliver sur. Opløsningsmidlet koncentrerer i vakuum, og remanensen ekstraheres med diethylether. Det organiske lag vaskes med vand, en vandig opløsning af hydrogencarbonat og derpå saltoppløsning, tørres over MgSO_4 og koncentrerer i vakuum, hvorved der fås 9,08 g af den ønskede forbindelse i form af en olie, der anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

10

15

20

NMR (CDCl_3): 1,46 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$, s),
2,83 (N- CH_3 , s, 3 H).

D. N-Tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-iodo-1-butanamin

Til en opløsning af 4,84 g N-tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-hydroxy-1-butanamin, fremstillet som beskrevet under C., og 5 ml triethylamin i 75 ml methylenchlorid, afkølet til -10°C , sættes dråbevis en opløsning af 3 g mesylchlorid i 25 ml methylenchlorid. Omrøringen fortsættes i 15 minutter ved -10°C . Reaktionsblandingen bratkøles derpå med vand. Det organiske lag vaskes i nævnte rækkefølge med 1 N vandig eddikesyre, vandig natriumhydrogencarbonat, vand og saltoppløsning, tørres over MgSO_4 og koncentrerer i vakuum, hvorved fås 6,29 g (0,022 mol) af det tilsvarende mesylat i form af en olie.

30

35

0

NMR (CDCl₃): 1,46 (C(CH₃)₃, s),
 2,83 (N-CH₃, s, 3 H),
 3,0 (CH₃OSO₂, s, 3 H).

De 6,29 g mesylat opløses i 75 ml vandfri diethyl-
 5 ether. Opløsningen afkøles til -10°C. Derpå tilsættes
 under kraftig omrøring en opløsning af 0,15 mol magne-
 siumiodid (150 ml) i vandfri ether. Reaktionsblandingen brat-
 køles med vand. Det etheriske lag vaskes med vand, van-
 digt hydrogensulfit og saltopløsning, tørres over MgSO₄
 10 og koncentrerer i vakuum, hvorved der fås 6,25 g af den
 ønskede forbindelse i form af en olie.

NMR (CDCl₃): 1,46 (C(CH₃)₃, s),
 2,8 (N-CH₃, 3 H, s).

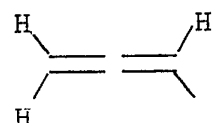
Eksempel 3

15 N-Tertiobutyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin

En blanding af 14,77 g (0,0953 mol) N-tertiobutyl-
 oxycarbonyl-propargylamin, 19,97 ml (0,114 mol) diisopro-
 pylamin, 0,213 mol formaldehyd (19,58 ml af en 37%'s vandig
 opløsning) og 4,1 g (0,029 mol) CuBr i 180 ml dioxan
 20 opvarmes ved tilbagesvalingstemperatur i 12 timer under
 en nitrogenatmosfære. Efter afkøling fortyndes opløsning-
 en med ca. 500 ml diethylether. Derpå tilsættes eddike-
 syre, indtil opløsningens pH-værdi er 4. Det organiske
 lag vaskes mange gange med vand og derpå med saltopløsning,
 25 tørres over MgSO₄ og koncentrerer i vakuum, hvorved der
 fås 13 g brun olie, som renses ved flash-chromatografi
 (300 g silicagel, elueringsmiddel: diethylether/petrole-
 umsether 1/9), hvorved der fås 10,14 g af den ønskede
 forbindelse i form af en olie.

30 TLC: R_f = 0,66 (Et₂O/pet. ether 1/4),
 NMR (CDCl₃): 1,45 (C(CH₃)₃, 9 H, s),
 3,46-3,94 (-CH₂-N, 2 H, m),

35

4,5-5,4 ( , og NH, 4 H, m).

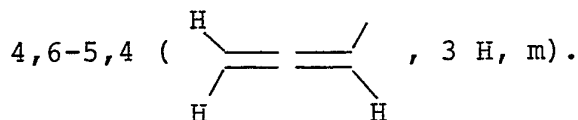
0

Eksempel 4

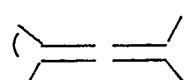
N¹-2,3-Butadienyl-N⁴-methyl-1,4-butandiamin
 A. N¹,N⁴-Tertiobutyloxycarbonyl-N¹-2,3-butadienyl-N⁴-methyl-1,4-butandiamin

5 Til en suspension af natriumhydrid (0,87 g 55%'s suspension i olie vasket 3 gange med pentan, 0,02 mmol) i 30 ml vandfri dimethylformamid, afkølet til 0°C, sættes under en atmosfære af nitrogen en opløsning af 6,25 g (0,02 mol) N-tertiobutyloxycarbonyl-N-methyl-4-iodobutanamin, fremstillet som beskrevet i eksempel 2, i 20 ml vandfri dimethylformamid. Derpå tilsættes i løbet af 20 minutter en opløsning af 3,38 g (0,02 mol) N-tertiobutyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin fremstillet som beskrevet i eksempel 3 i 30 ml vandfri dimethylformamid. Omrøringen fortsættes i 2 1/2 time ved 0°C. Derefter bratkøles reaktionsblandingen med vand og ekstraheres med 5 x 100 ml diethylether. De organiske lag kombineres, vaskes med vand og derpå med saltopløsning og tørres over MgSO₄. Ved koncentrering i vakuum fås 8,3 g remanensolie, som renses ved flash-chromatografi (400 g silicagel, elueringsmiddel: diethylether/petroleumsether, 1/4), hvorved der fås 5,5 g af den ønskede forbindelse i form af en olie.

25 TLC: R_f = 0,3 (diethylether/petroleumsether, 25/75),
 NMR (CDCl₃): δ 1,45 (C(CH₃)₃ og -CH₂CH₂-, 22 H),
 2,83 (N-CH₃, 3 H, s),



30

IR (CH₂Cl₂): 1950 cm⁻¹ (), 1675 cm⁻¹ (HNCO₂-),

MS (CI, CH₄): m/e 355.

35

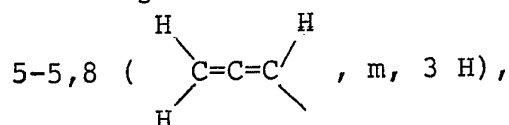
Analyse:	C %	H %	N %
Beregnet for $C_{19}H_{34}N_2O_4$:	64,38	9,68	7,90
Fundet:	63,92	9,48	7,39

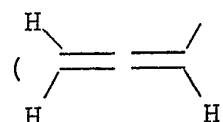
Den analytiske prøve fremstilles ved destillation med et "kold finger"-apparat (oliebadstemperatur $130^{\circ}C$, 0,3 mm Hg).

B. N^1 -2,3-Butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butandiamin

Til en opløsning af 4,9 g N^1, N^4 -tertiobutyloxycarbonyl- N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butandiamin, fremstillet som beskrevet under A., i 25 ml absolut ethanol sættes en opløsning af 2 mol vandfri HCl i 80 ml diethylether. Blandingen henstilles i 4 timer ved $25^{\circ}C$ og derpå i 20 timer ved $4^{\circ}C$. De langsomt dannede krystaller filtreres og vaskes med vandfri diethylether, hvorved der fås 2,86 g af den ønskede forbindelse i form af dihydrochloridet, analytisk rent, smp. $226^{\circ}C$.

NMR (D_2O): δ 280 (N- CH_3 , 3 H, s),



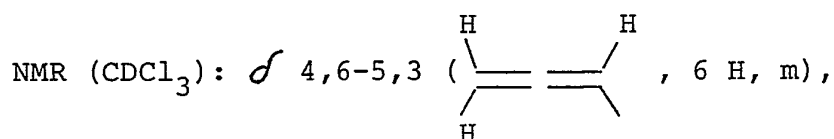
IR (KBr): 1950 cm^{-1} ().

Eksempel 5

A. N^1, N^4 -2,3-Butadienyl-1,4-butandiamin
 N^1, N^4 -Tertiobutyloxycarbonyl- N^1, N^4 -2,3-butadienyl-1,4-butandiamin

Til en suspension af natriumhydrid (2,4 g 55%'s oliesuspension vasket 3 gange med pentan, 0,055 mol) i 50 ml vandfri dimethylformamid, afkølet til $0^{\circ}C$, sættes under en nitrogenatmosfære en opløsning af 7,75 g (0,025 mol) 1,4-diiodobutan i 10 ml vandfri dimethylformamid. Derpå tilsættes en opløsning af 8,45 g (0,05 mol)

0 N-tertiobutyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin, frem-
 stillet som beskrevet i eksempel 3, i 40 ml vandfri
 dimethylformamid i løbet af 25 minutter. Omrøringen
 fortsættes i 3 timer ved 25°C. Reaktionsblandingen
 5 bratkøles derpå med vand og ekstraheres med 5 x 150 ml
 ether. De organiske lag kombineres, vaskes med vand og
 derpå med saltopløsning og tørres over MgSO₄. Ved kon-
 centrering i vakuum fås en olieagtig remanens (8,88 g),
 som renses ved flash-chromatografi (300 g silicagel,
 10 elueringsmiddel: gradient af diethylether/petroleumsether
 fra 5/95 til 20/80), hvorved fås en kompleks blanding
 af ikke-identificerede forbindelser (4,4 g) og den øn-
 skede forbindelse (4,11 g) i form af en olie.
 TLC:Rf = 0,3 (elueringsmiddel: diethylether/petroleums-
 15 ether 25:75).



1,45 (C(CH₃)₃, -CH₂-, 22 H, s),

20 IR (CH₂Cl₂): 1950 cm⁻¹ (=.), 1675 cm⁻¹ (-NCO₂-),

MS (CI, CH₄) m/e MH⁺ 393.

Analyse:	C %	H %	N %
Beregnet for C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₄ :	67,32	9,24	7,14
Fundet:	67,76	9,12	6,63

25 Den analytiske prøve fremstilles ved destillation
 med et "kold finger"-apparat (oliebadstemperatur: 95°C,
 0,01 mm Hg).

B. N¹,N⁴-2,3 Butadienyl-1,4-butandiamin

30 Til en opløsning af 4,1 g N¹,N⁴-tertiobutyloxycar-
 bonyl-N¹,N⁴-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin, fremstillet
 som beskrevet under A., i 25 ml absolut ethanol sættes en
 opløsning af 2 mol vandfri HCl i 80 ml vandfri diethylether. Blan-
 dingen henstilles i 4 timer ved 25°C og derpå i 20 timer
 ved 4°C. De langsomt dannede krystaller filtreres og vas-
 35 kes med diethylether, hvorved der fås 2,63 g af den øn-

0 skede forbindelse i form af dihydrochloridet, analytisk rent, smp. 242°C.

NMR (D₂O): δ 1,5-2,0 (-CH₂-, 4 H, m),
 2,8-3,3 (-CH₂-N, 4 H, m),
 3,4-3,9 (=CH₂-N, 4 H, m),
 5 4,9-5,5 ($\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$), 6 H, m),

10 IR (KBr): 1975 cm⁻¹ ($\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$).

Eksempel 6

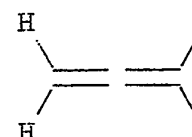
(E)-N¹,N⁴-2,3-Butadienyl-2-buten-1,4-diamin
 A. (E)-N¹,N⁴-Tertiobutyloxycarbonyl-N¹,N⁴-2,3-butadienyl-
 15 -2-buten-1,4-diamin

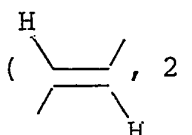
Til en suspension af natriumhydrid (0,426 g af en 55%'s suspension i olie, vasket 3 gange med pentan (9,82 mmol) og natriumiodid (katalytisk mængde) i 9 ml vandfri dimethylformamid (DMF), afkølet til 0°C, sættes under en nitrogenatmosfære en opløsning af 1,05 g (4,91 mmol) (E)-
 20 -1,4-dibrom-2-buten i 4 ml vandfri DMF. Derpå tilsættes dråbevis i løbet af 20 minutter en opløsning af 1,66 g N-tertiobutyloxycarbonyl-2,3-butadienylamin, fremstillet som beskrevet i eksempel 3, i vandfri DMF. Omrøringen
 25 fortsættes i 30 minutter ved 0°C. Reaktionsblandingen bratkøles derpå med vand og ekstraheres med 4 x 50 ml diethylether. De organiske lag kombineres, vaskes med vand og derpå med saltopløsning og tørres over MgSO₄. Ved koncentrering i vakuum fås 2,02 g af en olie, som renses ved
 30 flash-chromatografi (200 g silicagel, elueringsmiddel: gradient af diethylether i petroleumsether 10-25%), hvorved der fås 0,4 g af udgangs-allenylaminderivatet og 1,09 g af den ønskede forbindelse i form af en olie. Den analytiske prøve fremstilles ved destillation med et
 35 "kold finger"-apparat (oliebadstemperatur: 125°C, 0,4 mm Hg).

0

NMR (CDCl₃): δ 1,45 (C(CH₃)₃, 18 H, s),
3,57-4,0 (CH₂-N, 8 H, m),

5

4,57-5,34 (, 6 H, m),

5,35-5,60 (, 2 H, m),

10

IR (CH₂Cl₂): 1950 cm⁻¹ (=.) 1680 cm⁻¹ (-NCO₂-),
MS (CI, NH₃) m/e MH⁺: 391.

B. (E)-N¹,N⁴-2,3-Butadienyl-2-buten-1,4-diamin

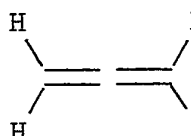
15

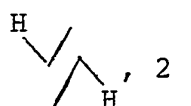
Til en opløsning af 0,994 g (E)-N¹,N⁴-tertiobutyl-oxycarbonyl-N¹,N⁴-2,3-butadienyl-2-buten-1,4-diamin, fremstillet som beskrevet under A., i 4 ml absolut ethanol sættes en opløsning af 2 mol vandfri HCl i 12 ml vandfri diethylether. Blandingen henstilles i 6 timer ved 25°C og derpå i 20 timer ved 4°C. De langsomt dannede krystaller filtreres og vaskes med vandfri diethylether, hvorved fås den ønskede forbindelse, analytisk ren (0,555 g), smp. 222°C.

20

NMR (D₂O): 3,4-4,0 (-CH₂-N, 4 H, m),

25

5,0-5,8 (, 6 H, m),

6,0-6,3 (, 2 H, m),

30

IR (KBr): 1950 cm⁻¹ (allen).

Eksempel 7

Evnen af forbindelserne med formlen (I) til at inhibere PAO in vitro kan demonstreres ifølge nedenstående test-procedure:

Måling af kinetiske konstanter:

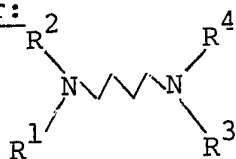
35

0

Metode:

Delvis rensset PAO fra svinelever (som danner 2,2 nmol N^1 -acetylspermidin/mg protein/time fra N^1, N^{12} -diacetylspermin) pre-inkuberes med inhibitoren ved 30°C i boratpuffer ved pH-værdi 9,0. Den resterende enzym-aktivitet bestemmes ved måling af det dannede hydrogenperoxid (jf. H. Snyder et al., J. Pharm. Exptl. Therap., 63, 386 (1968)) under oxidationen af N^1, N^{12} -diacetylspermin.

10

Resultater:

15

<u>Eksempel</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>K_T (μM)</u>	<u>τ_{1/2} (min)</u>
1		H	H	H	0,7	1
4		H	H	CH ₃	0,34	0,5
5		H	H		0,09	2,2

20

Eksempel 8

Evnen af forbindelserne med formlen (I) til at inhibere PAO ex vivo kan demonstreres ved følgende test-procedure:

Måling af PAO-aktiviteter i musevæv:

25

Metode:

PAO-Aktivitet måles ex vivo i musevævs-homogenater under anvendelse af N^1, N^{12} -diacetylspermin som substrat. N^1 -Acetylspermidin bestemmes under anvendelse af en dansylationsmetode (jf. N. Seiler et al., Biochim. Biophys. Acta, 615, 480 (1980)).

30

Resultater:

N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butandiamin-dihydrochlorid (eksempel 4):

Dosis-respons i mus for PAO-inhibering opnås 4 timer efter i.p. injektion. ID₅₀-Værdier for lever, epidid-

35

0

dymis, milt og nyre er mellem 0,05 og 0,1 mg/kg i.p. Fuldstændig inhibering i disse organer kan opnås med en dosis på 1 mg/kg i.p. Inhiberingen er irreversibel. PAO reaktiveres ikke in vitro ved inkubering med dets sub-

5 strat. For musehjerne-PAO er ID_{50} 5 mg/kg i.p.: inhiberingen er fuldstændig ved 10 mg/kg.

N^1, N^4 -2,3-Butadienyl-1,4-butandiamin-dihydrochlorid

(Eksempel 5):

Ved en dosis på 20 mg/kg i.p. er denne forbindelse

10 af samme styrke som N^1 -2,3-butadienyl- N^4 -methyl-1,4-butan-

diamin-dihydrochlorid (eksempel 4) ved inhibering af PAO in vivo.

15

20

25

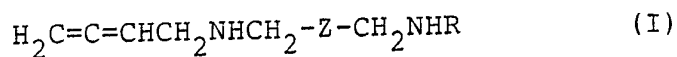
30

35

0

P a t e n t k r a v

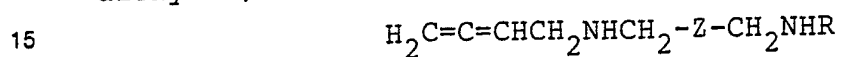
1. N-2,3-Butadienyl-1,4-butandiaminderivater, k e n d e t e g n e t ved, at de har formelen I



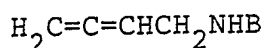
5 hvor Z er $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ eller trans-CH=CH- , R er H, -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NHCOCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$ eller $\text{-CH}_2\text{CH=C=CH}_2$, samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

10 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er $\text{N}^1\text{-2,3-butadienyl-}\text{N}^4\text{-methyl-1,4-butandiamin}$, $\text{N}^1, \text{N}^4\text{-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin}$ eller (E)- $\text{N}^1, \text{N}^4\text{-2,3-butadienyl-2-buten-1,4-diamin}$.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af et N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat med formelen



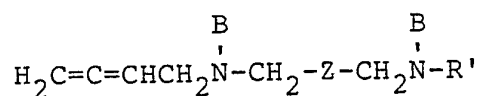
15 hvor Z er CH_2CH_2 eller trans-CH=CH , R er -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2$, $\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NHCOCH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$ eller $\text{-CH}_2\text{CH=C=CH}_2$, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en N-beskyttet 2,3-butadienylamin med formelen



hvor B er en aminobeskyttende gruppe, omsættes med et beskyttet N-alkyl- eller N-alkylenaminderivat med formelen



25 hvor B og Z har de ovenfor anførte betydninger, R' er -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$, $\text{-CH}_2\text{CH=C=CH}_2$ eller $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, og X er en afgangsgruppe, i et organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en stærk base, ved en
30 temperatur i området $-30 - 100^\circ\text{C}$ i et tidsrum fra 10 minutter til 24 timer til dannelse af et aminobeskyttet N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat med formelen

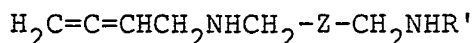


35

0

hvor B, Z og R' har de ovenfor anførte betydninger, og

(1) aminobeskyttelsesgruppen fjernes fra det amino-
beskyttede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat på en
i og for sig kendt måde til fremstilling af de ønskede
5 N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivater med formlen



hvor Z og R' har de ovenfor anførte betydninger, eller

(2) når R' er $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, N-cyanoethylderivatet re-
duceres med lithiumaluminiumhydrid til dannelselse af det
10 ønskede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat, hvor
R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, eller

(3) når R er $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, N-acetylderivatet deraf
dannes på i og for sig kendt måde til fremstilling af det
15 ønskede N-2,3-butadienyl-1,4-butandiaminderivat, hvor R
er $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
ved, at det organiske opløsningsmiddel er dimethylformamid,
den stærke base er natriumhydrid, temperaturen er fra 0
til 25°C , og reaktionstiden er fra 20 minutter til 2 1/2
20 time.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
ved, at afgangsgruppen X er mesylat, tosylat, bromid eller
iodid.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
25 ved, at R er methyl, og N-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin-
derivatet er $\text{N}^1\text{-2,3-butadienyl-N}^4\text{-methyl-1,4-butandiamin}$.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t
ved, at R er $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, og N-2,3-butadienyl-1,4-butan-
diaminderivatet er $\text{N}^1, \text{N}^4\text{-2,3-butadienyl-1,4-butandiamin}$.

30 8. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved,
at det indeholder en forbindelse ifølge krav 1 i blanding
med eller på anden måde forbundet med et farmaceutisk
acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

35