



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166362

(51) Int. Cl.⁵ C 07 C 211/13

(83)

(21) Patentsøknad nr. 880452

(22) Inngivelsesdag 02.02.88

(24) Lopedag 02.02.88

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Int. inngivelsesdag og int. søknads nr. ---

(85) Videreføringsdag ---

(41) Alment tilgjengelig fra 04.08.88

(44) Utlegningsdag 02.04.91

(71)(73) Søker/Patenthaver MERRELL DOW PHARMACEUTICALS INC.,
2110 East Galbraith Road,
Cincinnati, OH 45215, US

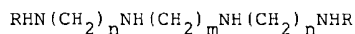
(72) Oppfinner DAVID M. STEMERICK, Cincinnati, OH,
ALAN J. BITONTI, Maineville, OH,
MICHAEL L. EDWARDS, Cincinnati, OH,
PETER P. MCCANN, Cincinnati, OH,
ALBERT SJOERDSMA, Cincinnati, OH,
US

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 03.02.87, US, nr 010380.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV NYE
TERAPEUTISK AKTIVE POLYAMINDERIVATER.

(57) Sammendrag Nye forbindelser av formel

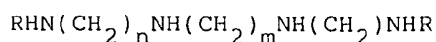


og farmasøytisk akseptable salter derav
hvor n er et helt tall fra 2 til 6,
m er et helt tall fra 3 til 12, og R
er et C₁-C₆ mettet eller umettet hydro-
carbylradikal eller -(CH₂)_x-(Ar)-X
hvor x er null, en eller to, Ar er
fenyl eller nafthyl, og X er H, C₁-C₆-
alkoxy, halogen, C₁-C₄-alkyl, -S(O)_xR₁
hvor R₁ er C₁-C₆-alkyl,
forutsatt at R ikke kan være fenylmethyl
når n er 2 og m enten er 6 eller 10,
utviser terapeutisk aktivitet. Frem-
stilling av forbindelsen er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner BRD (DE) off.skrift nr. 2458222.
J.Med. Chem, vol. 30 (1) 1987, s. 201-204.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av visse polyaminderivater.

Nærmere bestemt angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formelen



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori n er et helt tall fra 2 til 6, m er et helt tall fra 3 til 12 og R er et $\text{C}_1\text{-C}_6$ mettet eller umettet hydrokarbylradikal eller $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ hvori x er 0 eller 1, og Ar er fenyl eller naftyl, og X er H eller $-\text{SR}_1$ hvori R_1 er $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl.

I de tilfeller hvori R er mettet hydrocarbyl, innbefatter slike forbindelser rettkjededede, forgrenede eller cykliserte eksempler på alkylradikaler med opp til 6 carbonatomer hvor t-butyl og cyclohexyl er foretrukne, og når R er en umettet hydrocarbyldel, inneholder slike grupper de radikaler som har en eller to dobbeltbindinger, og de som har en trippelbinding som kan representeres ved slike foretrukne radikaler som $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$. Eventuelt kan slike radikaler bære en fenyl- eller naftylgruppe, slik som f.eks. $\text{OCH}=\text{CHCH}_2-$. I de tilfeller definert ved gruppene $(\text{CH}_2)_n$ hvori n er 2 til 6, innbefatter slike deler rettkjededede og forgrenede alkylradikaler med opp til 6 carbonatomer, fortrinnsvis ethylen, propylen og butylen som rettkjededede alkylengrupper, selv om disse kan være forgrenede kjedegrupper. I de tilfeller definert ved $(\text{CH}_2)_m$ -gruppen hvori slike deler innbefatter rettkjededede og forgrenede alkylendeler med opp til 12 carbonatomer, inneholder de foretrukne deler 5, 6, 7, 8 eller 9 carbonatomer (fortrinnsvis rettkjededede). I de tilfeller definert ved $-(\text{CH}_2)_x\text{-(Ar)-X}$, foretrekkes det at x er 1 eller 2, Ar er usubstituert fenyl

eller nafthyl, men når den er substituert, foretrekkes det at alkoxyradikalet er methoxy eller ethoxy, halogenet er klor, alkylradikalet er methyl, ethyl eller t-butyl, og når substituenten er $S(O)_nR_1$, foretrekkes det at R_1 er methyl, ethyl eller t-butyl, og at n enten er 0, 1 eller 2. I enhver bestemt forbindelse definert ved formel I, foretrekkes det at slike forbindelser er symmetriske i sin oppbygning. Eksempelvis foretrekkes det at den terminale R-gruppe for hver individuell forbindelse er den samme, og at hver $(CH_2)_n$ -del er den samme.

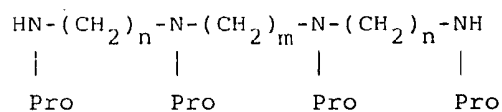
For å forenkle diskusjonen og beskrivelsen av søknads-gjenstanden er det hensiktsmessig å anvende visse forkortede former for å angi enten generiske eller typer av forbindelser. Eksempelvis vil forbindelsen 1,18-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraazaoctadecan av strukturen

$\emptyset CH_2 NH (CH_2)_3 NH (CH_2)_8 NH (CH_2)_3 NH CH_2 \emptyset$ i sin forkortede versjon bli vist som $BnNH(3)NH(8)NH(3)NHBn$, (Bn er benzyl), og kan også angis som en bis-benzyl-3-8-3-forbindelse, idet nitrogenatomene selvsagt skal forstås. I det tilfelle at usymmetriske forbindelser anvendes, vil disse bli angitt som eksempelvis N-benzyl-N'-fenethyl-3-8-4.

Generelt kan forbindelsene av formel I fremstilles ved kjemiske reaksjoner analogt kjent innen faget, idet valg av enhver spesifikk fremstillingsmåte er avhengig av et utall faktorer. Eksempelvis er generell tilgjengelighet og pris på reaktantene, anvendeligheten av visse generaliserte reaksjoner overfor spesifikke forbindelser, nærvær av umettede hydrocarbylgrupper osv., alle faktorer som fullt ut forstås av fagmannen og som alle bidrar til valg av syntesen ved fremstilling av enhver spesifikk forbindelse omfattet av formel I.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne-tegnet ved at

a) et egnet N-beskyttet tetramin av formelen

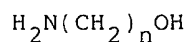


hvor Pro er en N-beskyttende gruppe, omsettes med en forbindelse av formel

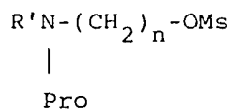
$\text{R}'\text{-halogenid}$

hvor R' er som definert for R i formel I, bortsett fra at når R er $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ kan x ikke være 0, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen av det N-terminale alkylerte produkt;

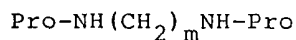
b) reduktiv alkylering av en forbindelse av formel



med et egnet aldehyd $\text{R}'(\text{CH}_2)_{n'}\text{CHO}$ hvor R' er $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ og n' er 0 eller et positivt helt tall, N-beskyttelse og mesylering av det alkylerte produkt og omsetning av det N-beskyttede og mesylerte produkt med formelen

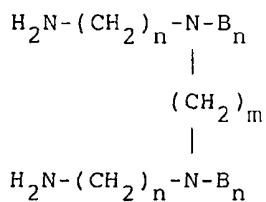


hvor Ms betegner mesyl, med et N-beskyttet diamin av formelen



etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen,

c) N-arylering av et delvis N-beskyttet tetramin av formelen



166362

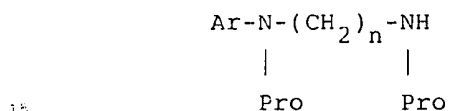
4

hvor B_n betegner benzyl, omsettes med et aroylchlorid av formelen:



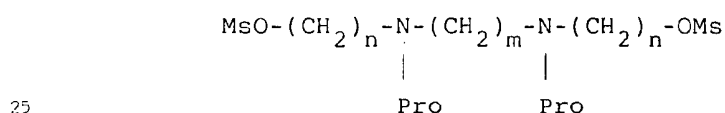
etterfulgt av reduksjon og avspaltning av beskyttelsesgruppen av det N-aroylete produkt,

d) for fremstilling av en forbindelse av formel 1 hvor R er $-(\text{CH}_2)_x-\text{Ar}-\text{X}$ hvor x er 0, omsetning av en N-beskyttet forbindelse av formel



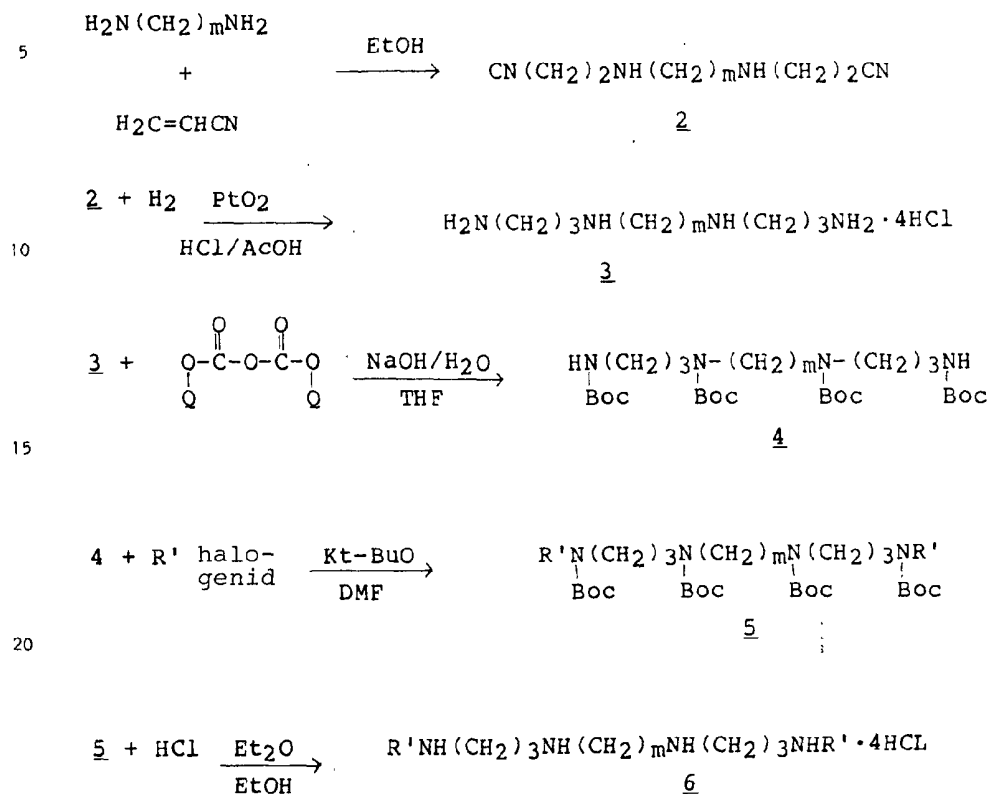
med et egnet dihaloalkan av formelen I $-(\text{CH}_2)_n-\text{I}$, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen, eller

e) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R er et umettet hydrokarbylradikal, omsetning av et N-beskyttet diaminmesylat av formelen



hvor Ms er mesylgruppen, med et N-beskyttet amin av formelen $\text{R}_3-\text{NH}-\text{Pro}$ hvor R_3 er et egnet umettet hydrokarbylradikal, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen.

Under hensyntagen til det foregående er de etterfølgende reaksjonsskjemaer illustrative for ruter ved hvilke forbindelsene kan fremstilles.

Reaksjonsskjema A

hvor R' er som definert for R i formel I, bortsett fra at når R er X-(Ar)-(CH₂)_x, kan x ikke være null, Boc er den t-butoxycarbonyl-beskyttende gruppe, og Q er tert-butyl.

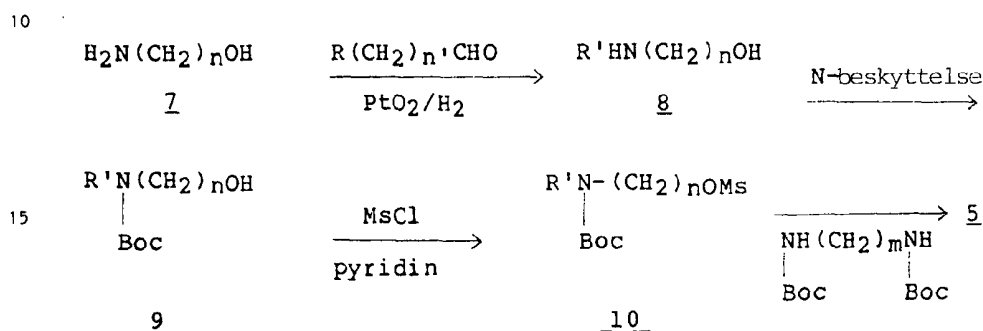
I den foregående fem-trinnsprosess medfører begynnelses-trinnet en spesifikk N-alkylering beregnet på å fremstille forbindelser hvor n er 3, og som medfører reaksjonen av et diamin (hvor m er som generisk definert i formel I) med

2 ekvivalenter acrylonitril ved oppvarming av reaktantene, enten i et egnet løsningsmiddel eller rene, i henhold til standardbetingelser velkjente innen faget. De resulterende cyanoderivater (2) reduseres kjemisk ved omsetning med hydrogen i nærvær av en katalysator (PtO_2) i et egnet løsningsmiddel med 8 ekvivalenter av saltsyre eller hydrobromsyre, for å fremstille de resulterende hydrohalogenidsalter i henhold til standardprosedyrer velkjente innen faget. Selvsagt kan også andre reduksjonssystemer, eksempelvis reduksjon med lithium-aluminiumhydrid, også anvendes for å fremstille forbindelser av formel 3. Etter fremstilling av disse forbindelser nøytraliseres hydrohalogensaltene med base, og nitrogenatomene beskyttes, fortrinnsvis med di-t-butyldicarbonat i henhold til standardbetingelser. De tetra-N-beskyttede aminer (5) alkyleres med den egnede alkylforbindelse, eller som alkylhalogenider (klor eller brom) ved omsetning i nærvær av kaliumbutoxyd i henhold til standard alkyleringsprosedyrer velkjente innen faget. Etter alkylering fjernes de N-beskyttende grupper ved standardprosedyrer, f.eks. behandling med syre, fortrinnsvis HCl , i nærvær av et egnet løsningsmiddel eller løsningsmiddelsystem, f.eks. diethyloxyd i ethanol, under dannelselse av de ønskede produkter (6).

Alternativt kan forbindelsene av formel 3 underkastes en reduktiv alkylering under anvendelse av et egnet aldehyd (bortsett fra at aldehydet ikke kan bære en alkylthio-substituent), og reduksjonen kan utføres ved hydrogenering i nærvær av PtO_2 i henhold til velkjente prosedyrer. Denne prosedyre krever ikke beskyttelse av nitrogenatomene av mellomproduktene. I de tilfeller hvori det ønskede sluttprodukt bærer en alkylthiogruppe eller et umettet hydrocarbylradikal på deres terminale nitrogenatomer, kan forbindelsene 3 (og deres homologer fremstilt på annen måte, dvs. n er 2, 3 eller 4) underkastes en reduktiv alkylering under anvendelse av et egnet aldehyd, men hvori reduksjonen utføres med natriumcyanborhydrid i henhold til standardteknikker, og heller ikke denne reduktive alkylering krever beskyttelse av nitrogenatomene av mellomproduktene.

En foretrukket metode for fremstilling av forbindelser av formel I hvori n er 4 (men som også kan anvendes for de forbindelser hvori n er 2 til 6) og som ellers er analog med de forbindelser som er identifisert som (6) i reaksjonsskjema A, er følgende reaksjonsskjema B.

Reaksjonsskjema B



hvori n primært er 4, men kan være 2 til 6, Boc er den t-butoxycarbonylnitrogen-beskyttende gruppe (som er foretrukket, men som kan modifiseres til en hvilken som helst egnet N-beskyttende gruppe), R' er X-(Ar)-(CH₂)_x hvor x er forskjellig fra null, og Ar' er en X-substituert alkyl- eller aryl-gruppe (som definert i formel I), n' er null eller et positivt helt tall, og Ms er mesyl.

Denne reaksjon startes med reduktive alkyleringsteknikker under anvendelse av en aminoalkohol (7) og et egnet aldehyd, under dannelsen av R'-substituerte aminoalkoholer (8) som er N-beskyttet. De N-beskyttede aminoalkoholer (9) omannes til sine mesylater (10) ved standard reaksjonsbetingelser, eksempelvis omsetning med mesylklorid i nærvær av pyridin, fortrinnsvis i nærvær av et løsningsmiddel slik som CH₂Cl₂.

Mesylatet underkastes alkylering med et N-beskyttet diamin (dvs. BocNH(CH₂)_mNHBoc) under anvendelse av kalium-t-

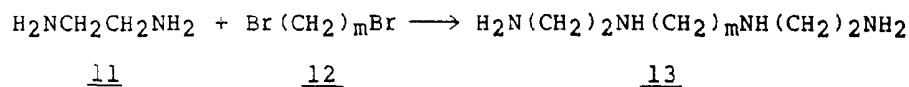
166362

8

butoxyd i et løsningsmiddel (DMF) under anvendelse av standard-prosedyrer. De således fremstilte tetra-N-beskyttede tetraminer (5) avbeskyttes som angitt i reaksjonsskjema A. Den foregående, reduktive alkylering, N-beskyttelse, mesylering, alkyl-
 5 ering og avbeskyttelse gjør bruk av teknikker og reaksjonsbetingelser som er velkjente innen faget.

I de tilfeller hvori det er ønskelig å fremstille forbindelser av formel I hvori n er 2, foretrekkes det å anvende reaksjonsskjema C for å oppnå de nødvendige mellomprodukter
 10 (13), hvilke mellomprodukter underkastes de alkyleringsprosedyrer som er diskutert ovenfor i reaksjonsskjema A.

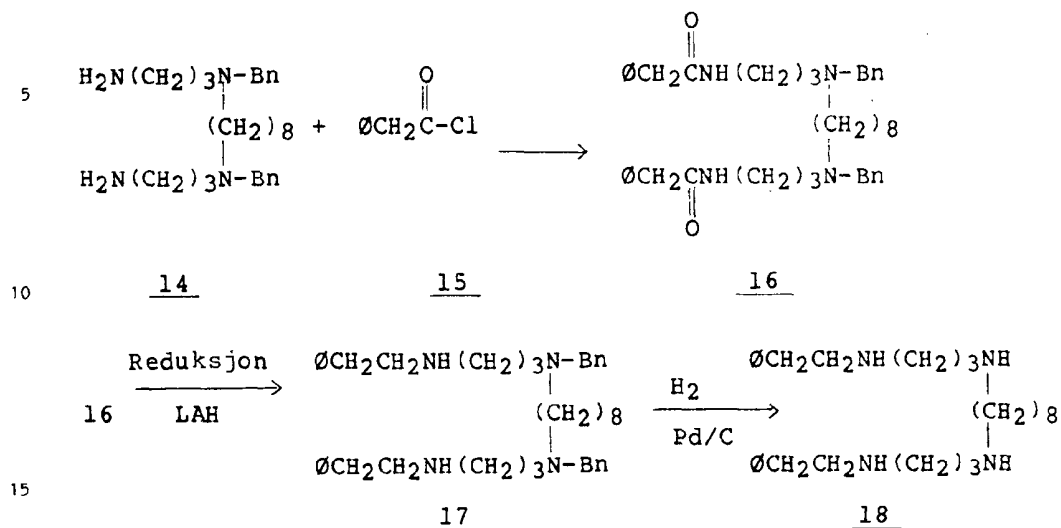
Reaksjonsskjema C



20 hvori m er som definert i formel I.

Den foregående N-alkylering medfører omsetning av et egnet dihaloalkan (12) med overskytende mengder (10x) av ethylendiamin (11) ved oppvarming av reaktantene til tilbake-
 25 løpstemperaturen i et egnet løsningsmiddel, eksempelvis ethanol. Fortrinnsvis kan fremstilling av de ønskede sluttprodukter som bærer R-substituentene på de terminale nitrogenatomer av mellomproduktene (13), utføres ved reduktive alkyleringsprosedyrer under anvendelse av egnede aldehyder uten N-beskyttende grupper som alternativt diskutert under reaksjonsskjema A, eller mellomproduktene (13) kan N-beskyttes,
 30 alkyleres og avbeskyttes ved metoder analoge med de som er avbildet i trinn 3, 4 og 5 i reaksjonsskjema A.

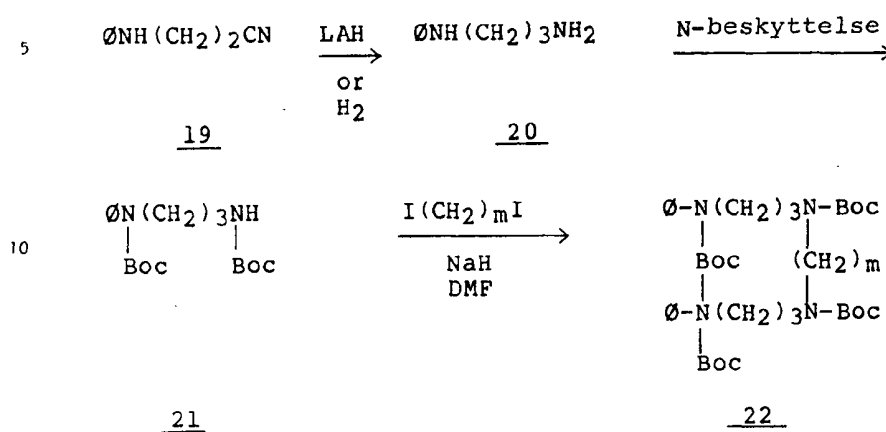
En foretrukket metode for fremstilling av forbindelser hvori Ar representerer fenethyl (eller nafthylethyl), (i særdeleshet hvori n er 3 og m er 8), er omsetning av et aroyl-
 35 klorid i henhold til metoden avbildet i etterfølgende reaksjonsskjema D.

Reaksjonsskjema D

hvori Bn er benzyl, Ø er fenyl og LAH er lithiumaluminium-
 hydrid. Som ovenfor angitt, er den foregående reaksjon en
 foretrukken metode for fremstilling av en bestemt forbindelse
 som medfører N-alkylering av et delvis beskyttet mellom-
 produkt (14) med et arylacetylklorid (15) i nærvær av tri-
 ethylamin, under anvendelse av et inert løsningsmiddel, under
 dannelsen av et amid (16) som kjemisk reduseres, fortrinnsvis
 med lithiumaluminiumhydrid, og det resulterende produkt (17)
 debenzyleres katalytisk (H_2 , Pd/C) under dannelsen av det
 ønskede sluttprodukt. Disse trinn medfører reaksjonstek-
 nikker og prosedyrer som er velkjente og forstått innen faget.
 Selvsagt kan det samme reaksjonsskjema anvendes for fremstill-
 ing av andre forbindelser av formel I under tilpasning av
 teknikken med de vanlige forholdsregler som er vel forstått
 av fagmannen.

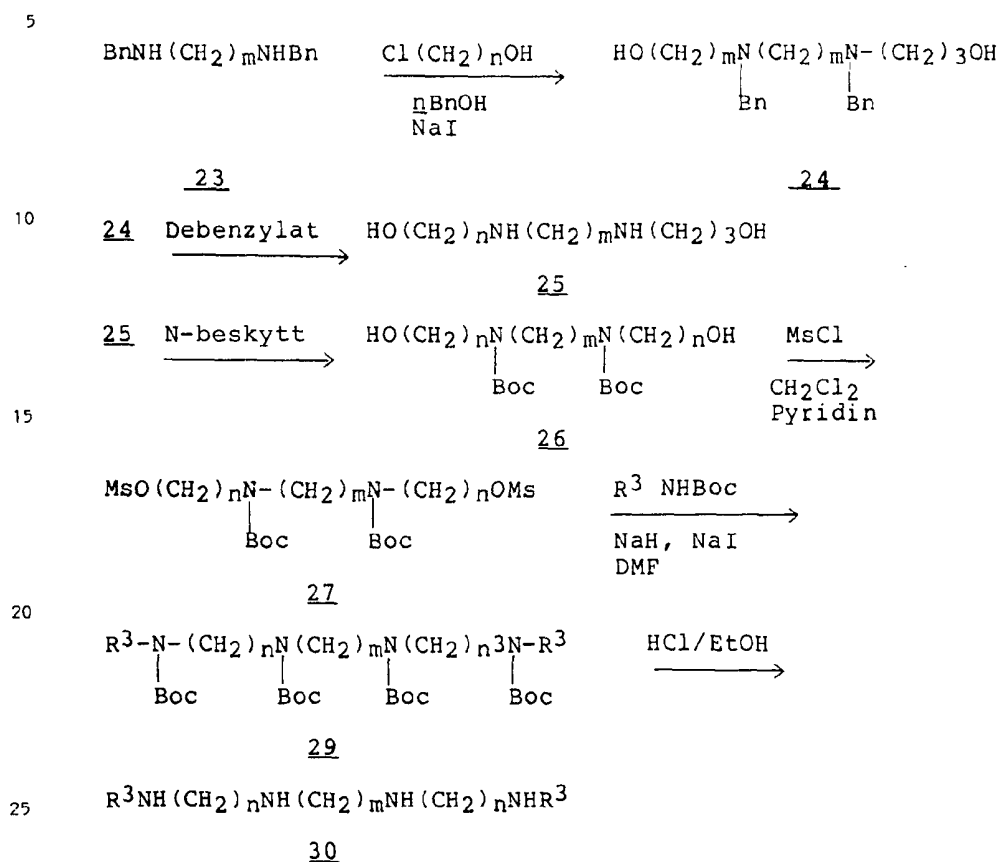
I de tilfeller hvori Ar representerer en aromatisk
 gruppe (X-fenyl eller X-naftyl) som er bundet direkte til de
 terminale nitrogenatomer (dvs. x er null), kan slike forbind-
 elser fremstilles i henhold til de generelle reaksjoner som
 er angitt i reaksjonsskjema E som følger:

Reaksjonsskjema E



Det foregående reaksjonsskjema illustrerer fremstilling av forbindelser hvori Ar er fenyl, og det første trinn er en lithiumaluminiumhydridreduksjon utført i henhold til prosedyren publisert eksempelvis i (Bul. Soc. Chim. Fr., del 2, 165-7 (1979)). Selvsagt kan denne reaksjon utvides til å innbefatte nafthyl og X-substituerte mellomprodukter som ikke ugunstig påvirkes av reaksjonsbetingelsene. Fortrinnsvis foretas N-beskyttelse med t-butoxycarbonyl-beskyttende grupper som påføres og fjernes etter standardteknikker allerede omtalt tidligere. De N-beskyttede forbindelser alkyleres ved omsetning med et egnet dihaloalkan under anvendelse av velkjente standardprosedyrer.

I de tilfeller hvor det er ønskelig i fremstille forbindelser av formel I som inneholder en umettet hydrocarbylgruppe, dvs. forbindelser inneholdende en acetylenisk, allenisk eller allylisk gruppe, foretrekkes det å anvende de teknikker som er vist i reaksjonsskjema F som følger:

Reaksjonsskjema F

30 hvori R^3 er en egnet umettet hydrocarbylgruppe, Bn er benzyl, MsCl er methansulfonylchlorid, og Boc er t-butoxycarbonyl-beskyttelsesgruppen.

35 I den foregående reaksjon N-alkyleres et dibenzylert diamin (23) ved en enkel fortrenningsreaksjon under dannelse av forbindelser (24) som deretter sekvensvis benzyleres og N-beskyttes. Disse trinn utføres i henhold til velkjente

standardprosedyrer. De resulterende bis-(hydroxy)-amino-alkaner (26) mesyleres, og mesylatene (27) alkyleres med to ekvivalenter av et N-beskyttet amin som bærer en egnet umettet hydrocarbylgruppe, eksempelvis N-(t-butoxycarbonyl)-2,3-butadienylamin. Et således erholdt tetrabeskyttet tetramin (29) avbeskyttes deretter lett under dannelse av de ønskede forbindelser (30).

I de tilfeller hvor det er ønskelig å omdanne en alkylthiosubstituent til en av dens høyere oxydasjonstilstander, behandles alkylthioetheren med en persyre i henhold til kjente betingelser. Egnede oxydasjonsmidler er H_2O_2 og NaIO_4 , men meta-klorperoxybenzosyre er foretrukket. Ved utførelse av oxydasjonen anvendes det pr. sulfinylderivat 1 molarekvivalent (pr. alkylthioethergruppe) og 2 molarekvivalenter av persyren, for å danne sulfonylderivatene. Oxydasjonene utføres ved temperaturer på fra 0°C til romtemperatur, i løsningsmidler som i seg selv ikke er ømfintlige overfor oxydasjon. Foretrukne løsningsmidler er CH_2Cl_2 , CHCl_3 , eddiksyre og ethylacetat.

Illustrative eksempler for reaksjonsskjema A

Eksempel 1

1,18-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraazaoctadecan.4HCl

Trinn A. N,N'-bis-[2,2'-bis-(cyano)-ethyl]-1,8-diaminooctan. 28,8 g (0,2 mol) 1,8-diaminooctan ble oppløst i 250 ml EtOH. 27 ml (0,41 mol) acrylonitril ble tilsatt, og blandingen ble forsiktig kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Løsningsmidlet ble fjernet ved redusert trykk. Analyse viste at det ønskede materiale var mer enn 95% rent.

Trinn B. 1,5,14,18-tetraazaoctadecan-tetrahydroklorid. 50,0 g av produktet fra eksempel 1 ble blandet med 2,0 g PtO_2 , 133 ml konsentrert HCl og 600 ml AcOH, og den resulterende blanding ble behandlet med H_2 ved $3,2 \text{ kg/cm}^2$ i en risteflaske inntil hydrogenet ikke lenger ble tatt opp. Den resulterende

blanding ble filtrert, løsningsmidlet ble fordampet, og produktet ble triturerert med 1 liter EtOH. Blandingen ble filtrert, og produktet ble tørket under dannelse av 51,6 g av tittelforbindelsen, Rf var 0,17 (silicagelplater eluert med 40% konsentrert $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$).

Trinn C. 1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. 28,0 g (0,069 mol) av produktet fra trinn B ble behandlet med 10,99 g (0,274 mol) NaOH i 120 ml H_2O . Når en homogen løsning ble erholdt, ble 65,7 g (0,307 mol) di-t-butyldicarbonat i 750 ml THF tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i 16 timer. Lagene ble separert, det vandige lag ble fjernet og vasket to ganger med 500 ml CH_2Cl_2 . De organiske lag ble kombinert og tørket (MgSO_4), ble filtrert, og løsningsmidlene ble fordampet i vakuum og residuet ble flashkromatografert (silicagel) og eluert med 25% EtOAc/hexan under dannelse av 30,2 g av det ønskede produkt. Rf er 0,33 (silicagelplater eluert med 25% EtOAc/hexan).

Trinn D. 1,18-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. 20,0 g (0,03 mol) av produktet fra trinn C ble oppløst i 30 ml DMF og ble behandlet med 7,5 g (0,067 mol) KtBuO og 7,96 ml (0,067 mol) BnBr under omrøring i 18 timer. De flyktige bestanddeler ble fordampet (0,5 mm og 45°C), og det resulterende residuum ble tatt opp i 1400 ml EtOAc og ble vasket to ganger med 500 ml vann. Det organiske lag ble deretter tørket (MgSO_4), og løsningsmidlet ble fordampet i vakuum. Flashkromatografi på silicagel og eluering med 20% EtOAc/hexan ga 12,4 g (50%) av det ønskede produkt som en klar, viskøs olje. Rf er 0,42 (silicagelplater eluert med 25% EtOAc/hexan).

Trinn E. 1,18-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetra-azaoctadecan.4HCl. 12,4 g (0,0147 mol) av produktet fra trinn D ble oppløst i 14,7 ml vannfritt EtOH og ble behandlet med 160 ml 2N HCl i Et_2O under omrøring over natten. Bland-

166362

14

ingen ble filtrert, filterkaken ble vasket med Et₂O og ble tørket under dannelsen av 7,2 g av den ønskede forbindelse med smp. over 300°C. R_f er 0,24 (fra silicagel eluert med 10% konsentrert NH₃/CH₃OH).

Eksempel 1A

N,N'-bis-[3-(ethylamino)-propyl]-1,7-heptandiamin

Trinn A og B. 1,5,13,17-tetraazaheptadecan-tetra-
hydroklorid. Fremstill tittelforbindelsen ved metoden
ifølge Israel et al., J. Med. Chem. 7, 710 (1964).

Trinn C. 1,5,13,17-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-
tetraazaheptadecan. Kombiner 3,9 g (0,01 mol) 1,5,13,17-
tetraazaheptadecan-tetrahydroklorid og 1,76 g (0,44 mol)
natriumhydroxyd i 44 ml vann og omrør inntil blandingen er
homogen. Tilsett til denne blanding 9,6 g (0,044 mol) di-t-
butyldicarbonat i 88 ml THF og omrør i 3 timer. Fortynn bland-
ingen med 300 ml ethylacetat (EtOAc) og separer det organiske
lag. Tørk det organiske lag over vannfritt MgSO₄ og fordamp
i vakuum under dannelsen av en viskøs olje. Rens residuet ved
flashkromatografi (silicagel) og eluering med 25% EtOAc/hexan
under dannelsen av 3,0 g av tittelforbindelsen. R_f er 0,20 på
silicagelplater eluert med 25% EtOAc/hexan.

Trinn D. 3,7,15,19-tetra-(t-butoxycarbonyl)-3,7,15,19-
tetraazaheneicosan. Kombiner 3,0 g (0,0046 mol) 1,5,13,17-
tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraazaheptadecan og
0,45 g (0,011 mol) natriumhydrid (50% i olje) og omrør bland-
ingen inntil hydrogenutviklingen avtar. Tilsett 0,9 ml
(0,011 mol) ethyljodid og omrør blandingen i 18 timer. Fordamp
DMF i vakuum og fordel residuet mellom 600 ml ethylacetat og
200 ml vann. Fraskill det organiske lag, tørk det organiske
lag over vannfritt MgSO₄ og fordamp i vakuum. Rens residuet
ved flashkromatografi (silicagel) og eluering med 20%
EtOAc/hexan under dannelsen av 1,68 g av tittelforbindelsen.
R_f er 0,5 på silicagelplater eluert med 25% EtOAc/hexan.

Trinn E. N,N'-bis-[3-(ethylamino)-propyl]-1,7-heptandiamin. Behandle 1,68 g (0,0024 mol) 3,7,15,19-tetra-(t-butoxycarbonyl)-3,7,15,19-tetraazaheneicosan med 50 ml (1,0 N) HCl i methanol og omrør over natten. Filtrer blandingen og omkrystalliser tittelforbindelsen fra methanol/vann (20:80, v/v) under dannelse av 0,5 g av tittelforbindelsen. R_f er 0,39 på silicagelplater eluert med 40% ammoniakk (konsentrert) i methanol; smp. 322-23°C under spaltning.

¹⁰ Eksempel 2

1,18-bis-(butyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan.4HCl

Trinn A. 1,18-bis-(butyl)-1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. 3,5 g (0,0053 mol) av produktet fra trinn C i eksempel 1 ble kombinert med 2,7 g (0,024 mol) KtBuO, 2,57 ml (0,024 mol) 1-jodbutan i 10 ml DMF, og blandingen ble omrørt i 18 timer. De flyktige bestanddeler ble fordampet (0,5 mm ved 45°C), residuet ble oppløst i 500 ml EtOAc, det organiske lag ble vasket to ganger med 100 ml vann, og det organiske lag ble tørket over MgSO₄. Løsningsmidlene ble fordampet, og residuet ble underkastet flashkromatografi (silicagel eluert med 20% EtOAc/hexan) under dannelse av 1,32 g av tittelforbindelsen. R_f er 0,36 (silicagelplater eluert med 20% EtOAc/hexan).

²⁵ Trinn B. 1,32 g (0,0017 mol) av produktet fra trinn A i dette eksempel ble oppløst i 1,7 ml EtOH og ble behandlet med 17 ml 2N HCl i Et₂O, og blandingen ble omrørt over natten. Blandingens ble filtrert, og bunnfallet ble vasket med Et₂O, det vaskede materiale ble omkrystallisert fra isopropanol/vann. ³⁰ Krystallene ble filtrert og tørket (P₂O₅ ved 79°C og 0,1 mm) under dannelse av 0,62 g av tittelforbindelsen med smp. over 300°C. R_f er 0,47 (silicagelplater eluert med 20% konsentrert NH₃/CH₃OH).

³⁵ Eksempel 2A

1,18-[(1-naftyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraazooctadecan-tetrahydroklorid-hemihydrat

Trinn A. En løsning av 1,7 g (9,6 mmol) 1-klormethyl-

- nafthalen i 5 ml hexametylfosfortriamid (HMPA) ble tilsatt til en blanding av 2,6 g 1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraaaoctadecan og 1,07 g kalium-t-butoxyd i 50 ml HMPA. Blandingen ble oppvarmet i et 80°C oljebad i 4 timer, ble helt over i 300 ml vann, og den vandige blanding ble ekstrahert med 2 x 300 ml ethylacetat. De kombinerte ekstrakter ble ekstrahert med 3 x 300 ml vann og 300 ml saltvann. Det organiske lag ble tørket, fordampet, og residuet ble kromatografert (flash-silicagelkolonne og eluert med 4 til 1 toluen/ethylacetat) under dannelse av 800 mg 1,18-bis-[(1-nafthyl)-methyl]-1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraaaoctadecan.

- Trinn B. 800 mg av produktet fra trinn A ble oppløst i 50 ml metanol, overskudd HCl-gass ble tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt over natten ved omgivende temperatur. Blandingen ble filtrert, det faste materiale ble vakuumbørstet under dannelse av det ønskede produkt med smp. 262-264°C.

20

Illustrative eksempler for reaksjonsskjema B

Eksempel 3

1,20-bis-[(fenyl)-methyl]-1,16,15,20-tetraazaeicosan.4HCl

- Trinn A. N,N'-bis-(t-butoxycarbonyl)-1,8-octandiamin
 10,8 g (0,075 mol) diaminooctan ble oppløst i 200 ml CH₂Cl₂ og 100 ml CH₃OH, 32,7 g (0,156 mol) di-t-butylldicarbonat ble tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten. Blandingen ble fordampet i vakuum, og residuet ble krystallisert fra hexan under dannelse av 20,2 g av den ønskede forbindelse med smp. 96-97°C.

- Trinn B. 4-[[[(fenyl)-methyl]-amino]-butan-1-ol]
 8,9 g (0,1 mol) 4-amino-butan-1-ol ble kombinert med 10,6 g (0,1 mol) benzaldehyd, 100 ml EtOH og 0,3 g PtO₂, og blandingen ble hydrogenert ved 3,2 kg/cm² inntil H₂ ikke lenger ble tatt opp. Blandingen ble filtrert, løsningsmidlet ble fordampet i vakuum under dannelse av 17,7 g av den ønskede forbindelse. R_f er 0,70 (eluert fra silicagel med 10% konsentrert NH₃/CH₃OH).

Trinn C. 4-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-[(fenyl)-methyl]-amino]-butan-1-ol. 17,7 g (0,1 mol) av butanolen fra trinn B ble kombinert med di-t-butyldicarbonat i 100 ml CH_2Cl_2 , og blandingen ble omrørt over natten. Løsningsmidlene ble fordampet i vakuum, og residuet ble flashkromatografert og eluert fra silicagel med 25% EtOAc/hexan under dannelsen av den ønskede forbindelse. Rf er 0,27 (silicagelplater eluert med 20% EtOAc/hexan).

Trinn D. 4-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-[(fenyl)-methyl]-amino]-1-methansulfonylbutan. En blanding inneholdende 21,8 g (0,078 mol) av produktet fra trinn C, 250 ml CH_2Cl_2 og 9,7 ml pyridin (0,12 mol) ble avkjølt på et isbad, og ble dråpevis tilsatt (20 minutter) 6,65 ml (0,086 mol) mesylklorid i 6,6 ml CH_2Cl_2 , og blandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Den resulterende blanding ble helt over i 200 ml CH_2Cl_2 , vasket med 500 ml 0,5 N HCl, mettet NaHCO_3 , tørket over MgSO_4 , fordampet i vakuum og flashkromatografert og eluert fra silicagelen med 25% EtOAc/hexan under dannelsen av 10,7 g av det ønskede produkt. Rf er 0,36 (silicagelplater eluert med 25% EtOAc/hexan).

Trinn E. 1,20-bis-[(fenyl)-methyl]-1,6,15,20-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,6,15,20-tetraazaeicosan. 5,16 g (0,015 mol) av produktet fra trinn A ble blandet med 10,7 g (0,032 mol) av produktet fra trinn D, 3,92 g Kt-BuO, 0,2 g NaI og 60 ml DMF, og blandingen ble omrørt i 72 timer ved romtemperatur. Løsningsmidlet ble fordampet i vakuum, residuet ble tatt opp i 600 ml EtOAc og vasket to ganger med 200 ml vann. Det organiske lag ble tørket (MgSO_4), løsningsmidlene ble fordampet, og det viskøse residuum ble flashkromatografert på silicagel og eluert med 20% EtOAc/hexan under dannelsen av det ønskede produkt. Rf er 0,22 (silicagelplater eluert med 20% EtOAc/hexan).

Trinn F. 1,20-bis-[(fenyl)-methyl]-1,6,15,20-tetra-
eicosan.4HCl. 4,7 g (0,0054 mol) av produktet fra trinn E ble
oppløst i 5 ml EtOH og ble behandlet med 54 ml 2N HCl i EtO₂,
blandingen ble omrørt over natten, filtrert, og det således
erholdte faste materiale ble omkrystallisert fra isopropanol/
vann. Blandingen ble avkjølt, filtrert, og produktet ble
tørket (over P₂O₅ ved redusert trykk) under dannelsen av det
ønskede produkt med smp. over 300°C. R_f er 0,47 (eluert fra
silica med 20% konsentrert NH₃/CH₃OH).

Illustrative eksempler for reaksjonsskjema C

Eksempel 4

1,4,13,16-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,4,13,16-tetraazahexadecan

4,75 g 1,8-dibromoctan (0,017 mol) ble kombinert med
20 ml EtOH og 9,32 ml ethylendiamin, og blandingen ble kokt
under tilbakeløpskjøling over natten. Blandingen ble avkjølt
og behandlet med 1,4 g NaOH. Løsningsmidlet ble fordampet,
og residuet ble trituret med 2 x 100 ml CH₂Cl₂ og ble filtrert.
Filtratet ble behandlet med 66,6 g di-t-butylidicarbonat, og
blandingen ble omrørt over natten. Løsningsmidlet ble fjernet,
og residuet ble underkastet flashkromatografi og eluert med
25% EtOAc/hexan under dannelsen av det ønskede produkt. R_f er
0,64 (eluert fra silicagel med 50% EtOAc/hexan).

Det foregående kan bis-N-alkyleres, og produktet av-
beskyttes ved metoder analogt med trinn D og E i eksempel 1
under dannelsen av de ønskede forbindelser av formel
R'HN(CH₂)₂N(CH₂)₈N(CH₂)₂NHR', eksempelvis 1,16-bis-[(fenyl)-
methyl]-1,4,13,16-tetraazahexadecan.4HCl.

Illustrativt eksempel for reaksjonsskjema D

Eksempel 5

1,18-bis-[(2-fenyl)-ethyl]-1,5,14,18-tetraazaoctadecan.4HCl

Trinn A. 1,18-bis-[(fenyl)-methyl]-carbonyl-5,14-bis-
[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. En løsning av
2,2 g (5 mmol) 5,14-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraaza-
octadecan og 2 g (20 mmol) triethylamin i 100 ml kloroform ble
avkjølt på et isbad. En løsning av 2,3 g (15 mmol) fenyl-

acetylklorid i 10 ml kloroform ble dråpevis tilsatt. Isbadet ble fjernet, og blandingen ble omrørt ved omgivende temperatur i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med vandig natriumbicarbonat, det organiske lag ble tørket og fordampet.
 5 Residuet ble kromatografert på en flash silicagelkolonne (ethylacetat) under dannelsen av 3 g av det ønskede produkt som en tykk olje.

Trinn B. En løsning av produktet fra trinn A i 150 THF
 10 ble dråpevis tilsatt til en suspensjon av 0,5 g LAH i 500 ml THF. Blandingen ble omrørt i 48 timer ved omgivende temperatur. Overskudd av reduksjonsmiddel ble spaltet ved dråpevis tilsetning av 1 ml vann, 1 ml 15% NaOH og deretter 3 ml vann. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble fordampet. Residuet ble
 15 tatt opp i 100 ml ethanol, og vannfri HCl-gass ble tilsatt for å omdanne produktet, 1,18-bis-[(2-fenyl)-ethyl]-5,14-bis-[(fenyl)-methyl]-1,15,14,18-tetraazaoctadecan, til dets tetrahydrokloridsalt. Dette produkt i 150 ml ethanol ble hydrogenert i nærvær av Pearlmans katalysator (0,3 g) ved 3,0 kg/cm²
 20 på en Parr hydrogeneringsapparat i 24 timer. Katalysatoren ble filtrert fra, og filtratet ble fordampet. Residuet ble krystallisert fra 2-propanol under dannelsen av det ønskede produkt 1,18-bis-[(2-fenyl)-ethyl]-1,5,14,18-tetraazaoctadecan-tetrahydrokloridsalt-hemihydrat, smp. 228-231°C.

25

Alternative reduktive alkyleringsprosedyrer

Eksempel 6

1,14-bis-[(fenyl)-methyl]-1,5,10,14-tetraazatetradecan.4HCl

2,02 g spermin ble kombinert med 2,13 ml benzaldehyd,
 30 40 ml EtOH og 0,1 g PtO₂, blandingen ble behandlet med H₂ (3,2 kg/cm²) inntil H₂ ikke lenger ble tatt opp. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, 100 ml 1N HCl i EtOH ble tilsatt, vann ble tilsatt inntil de faste materialer ble oppløst, og isopropanol ble tilsatt inntil løsningen ble blakk. Løs-
 35 ningen ble avkjølt og filtrert, og det resulterende, faste materiale ble tørket under dannelsen av 2,0 g av det ønskede produkt med smp. over 290°C. Rf er 0,50 (eluert fra silicagel med 20% konsentrert NH₃/CH₃OH).

166362

20

• Eksempel 7

1,18-bis-[(4-methylthiofenyl)-methyl]-1,5,14,18-tetraaza-
octadecan.4HCl

- 0,81 g av produktet ifølge B i eksempel 1 ble kombinert
5 med 0,05 g Na_2CO_3 , 0,25 g NaBH_3CN og 0,53 ml 4-methylthio-
benzaldehyd i 100 ml CH_3OH , og blandingen ble omrørt over
natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble helt over
i 300 ml CH_2Cl_2 , ble vasket med 100 ml 1N NaOH og 100 ml
mettet NaCl, ble tørket over MgSO_4 og fordampet i vakuum.
10 Det således erholdte, urene produkt ble omkrystallisert fra
EtOAc, ble avkjølt, filtrert og behandlet med 10 ml EtOH og
30 ml 2N HCl i Et_2O . Blandingen ble filtrert, og det således
erholdte, faste materiale ble tørket under dannelsen av 0,32 g
av det ønskede produkt. Rf er 0,58 (eluert fra silicagel med
15 40% konsentrert $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$).

Illustrativt eksempel på reaksjonsskjema E

Eksempel 8

1,18-bis-(fenyl)-1,5,14,18-tetraaaoctadecan

- 20 Trinn A. N-fenyl-N,N'-bis-(t-butoxycarbonyl)-propan-
diamin. 200 ml vannfritt Et_2O ble avkjølt på et isbad, og
8,74 g (0,23 mol) lithiumaluminiumhydrid ble tilsatt. 14,6 g
3-anilinpropionitril i 50 ml Et_2O ble dråpevis tilsatt i
løpet av 30 minutter, isbadet ble fjernet, og den resulter-
25 ende blanding ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten.
I rekkefølge ble det tilsatt 8,7 ml vann, 1,5 g NaOH (i 10 ml
vann) og 25 ml vann. Det resulterende bunnfall ble filtrert,
skyllet med 200 ml Et_2O , og løsningsmidlet ble fjernet i
vakuum, og det resulterende N-(fenyl)-propandiamin ble behandlet
30 med 43,6 g di-t-butyldicarbonat i 600 ml CH_2Cl_2 . Etter om-
røring over natten ble løsningsmidlet fordampet, og residuet
ble underkastet flashkromatografi fra silicagel og eluert
med 17% EtOAc/hexan under dannelsen av den ønskede forbindelse.
Rf er 0,50 (eluert fra silicagel med 25% EtOAc/hexan).

35

Trinn B. 1,18-bis-(fenyl)-1,5,14,18-tetra-(t-butoxy-carbonyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. En blanding inneholdende 13,0 g av produktet fra trinn A, 3,70 g diiodoctan og 4,14 g kalium-t-butoxyd i 200 ml DMF ble omrørt i 16 timer. Løsningsmidlet ble fordampet ved 0,5 mm og 45°C, residuet ble tatt opp i 800 ml EtOAc. Denne løsning ble vasket 2 ganger med 300 ml vann, ble tørket (MgSO₄), hvorpå løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Den således erholdte, viskøse olje ble underkastet flashkromatografi og eluert med 15% EtOAc fra silicagel under dannelsen av 5,7 g av det ønskede produkt. R_f = 0,36 (eluert fra silicagel med EtOAc/hexan). De N-boc-beskyttende grupper ble fjernet i henhold til prosedyren beskrevet i trinn E i eksempel 1, under dannelsen av tittelforbindelsen med smp. 264-267°C.

Illustrative eksempler for reaksjonsskjema F

Eksempel 9

1,18-bis-(2,3-butadienyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan-tetrahydroklorid

Trinn A. N-(t-butoxycarbonyl)-propargylamin.

25 g propargylamin i 25 ml CH₂Cl₂ ble dråpevis tilsatt til en omrørt blanding av 99,18 g di-t-butyldicarbonat i 900 ml CH₂Cl₂. Etter 2 timer ble løsningsmidlet fjernet i vakuum under dannelsen av 70 g av det ønskede N-beskyttede propargylamin.

Trinn B. N-(t-butoxycarbonyl)-2,3-butadienylamin.

En blanding inneholdende 70 g N-(t-butoxycarbonyl)-propargylamin, 93,5 ml 32% formaldehyd, 76,4 ml diisopropylamin, 19,66 g kopperbromid og 860 ml p-dioxan ble kokt under tilbakeløpskjøling i 12 timer. Den resulterende blanding ble avkjølt og fortynnet med 3000 ml Et₂O, ble vasket med 500 ml vann, 1000 ml eddiksyre, 500 ml vann (2 ganger), 200 ml mettet natriumklorid og ble tørket (MgSO₄) og fordampet i vakuum. Flashkromatografi av residuet og eluering fra silicagel med 10% Et₂O/hexan ga 40,8 g av den ønskede forbindelse. R_f er 0,31 (eluert fra silicagel med 10% EtOAc/hexan).

- Trinn C. N,N-bis-[(fenyl)-methyl]-1,8-diaminooctan.
14,4 g diaminooctan ble kombinert med 20,3 ml benzaldehyd og 0,66 g Pt_2O i 100 ml ethanol. Den resulterende blanding ble behandlet med hydrogen ved $3,2 \text{ kg/cm}^2$ inntil hydrogenopptaket stanset. Blandingen ble filtrert, løsningsmidlet ble fordampet i vakuum, og det gjenværende materiale ble destillert under dannelse av 25,5 g av det ønskede produkt med kp. $185-190^\circ\text{C}$ ved 0,1 mm.
- 10 Trinn D. 1,18-bis-(hydroxy)-5,14-bis-[(fenyl)-methyl]-5,14-diazaoctadecan. En blanding inneholdende 25,5 g av produktet fra trinn C, 13,2 ml 3-klor-1-hydroxypropan, 50,4 g Na_2CO_3 og 1,19 g natriumjodid i 40 ml n-butanol ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 timer. Blandingen ble avkjølt
15 og helt over i 700 ml ethylacetat, ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under dannelse av et residuum som ved destillasjon ga 30,0 g av det ønskede produkt med kp. $250-252^\circ\text{C}$ ved 0,1 mm.
- 20 Trinn E. 1,18-bis-(hydroxy)-5,14-diazaoctadecan. En blanding inneholdende 3,0 g av produktet fra trinn D, 30 ml AcOH og 0,6 g palladiumoxyd ble hydrogenert ved $3,2 \text{ kg/cm}^2$ inntil hydrogenopptaket stanset. Blandingen ble filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum under dannelse av 1,77 g
25 av det ønskede produkt. Rf er 0,37 (eluert fra silicagel med 10% konsentrert $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$).
- 30 Trinn F. 1,18-bis-(hydroxy)-5,14-bis-(t-butoxycarbonyl)-5,14-diazaoctadecan. En blanding inneholdende 1,77 g av produktet fra trinn E, 2,97 g (0,0136 mol) di-t-butyldicarbonat, 3 ml triethylamin og 50 ml CH_2Cl_2 ble omrørt over natten. Blandingen ble fortynnet med 200 ml CH_2Cl_2 , ble vasket med 200 ml 0,5N HCl og deretter 100 ml mettet NaCl , ble tørket (over MgSO_4), hvorpå løsningsmidlet ble fjernet i vakuum.
35 Flashkromatografi av residuet og eluering fra silicagel med 75% EtOAc ga det ønskede produkt. Rf 0,29 (eluert fra silicagel med 75% EtOAc /hexan).

Trinn G. 1,18-bis-(methansulfonyl)-5,14-bis-(t-butoxycarbonyl)-5,14-diazaoctadecan. En blanding inneholdende 3,0 g av produktet fra trinn F, 3,3 ml triethylamin og 70 ml CH_2Cl_2 ble avkjølt til 0°C . 1,22 ml mesylklorid i 10 ml CH_2Cl_2 ble
5 dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 1,5 timer. Blandingen ble helt over i 100 ml CH_2Cl_2 , ble vasket med 100 ml 1N AcOH, 100 ml vann, 100 ml mettet natriumbicarbonat, ble tørket over MgSO_4 , hvorpå løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Flashkromatografi av residuet
10 og eluering fra silicagel med 60% EtOAc/hexan ga 3,5 g av det ønskede produkt. Rf er 0,39.

Trinn H. 1,18-bis-(2,3-butadienyl)-1,5,14,18-tetra-(t-butoxycarbonyl)-1,5,14,18-tetraazaoctadecan. En blanding
15 inneholdende 3,5 g av produktet fra trinn G, 1,74 g natriumjodid, 0,51 g hexan vasket natriumhydrid (60% i olje) i 12 ml DMF ble blandet med 2,16 g N-(t-butoxycarbonyl)-2,3-butan-dienylamin (dvs. produktet fra trinn B), og den resulterende blanding fikk stå i 2 timer. Løsningsmidlet ble fjernet i
20 vakuum, 350 ml ethylacetat ble tilsatt til residuet, dette ble vasket med 50 ml vann (4 ganger), 100 ml mettet natriumklorid og ble deretter tørket over MgSO_4 . Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum, og residuet ble flashkromatografert fra silicagel og
25 eluert med 30% EtOAc/hexan under dannelsen av 0,5 g av det ønskede produkt som en viskøs olje. Rf er 0,39 (eluert fra silicagel med 25% EtOAc/hexan).

Trinn I. 1,18-bis-(2,3-butadienyl)-1,5,14,18-tetra-azaoctadecan.4HCl. 0,5 g av produktet fra trinn H ble oppløst
30 i 2 ml EtOH og ble under omrøring behandlet med 10 ml 2N HCl i Et_2O . Den resulterende blanding ble omrørt over natten, ble filtrert, og det faste materiale ble tørket i vakuum under dannelsen av 0,22 g av det ønskede produkt, smp. $283-284^\circ\text{C}$
35 (spaltn.).

Ved deres endelige anvendelse er forbindelsene funnet å være anvendbare for behandling av sykdommer forårsaket av protozoale infeksjoner. Ved denne sluttelige anvendelse er det også funnet at anvendelse av ledsagende terapi med enten en ornithin-decarboxylaseinhibitor eller en arginin-decarboxylaseinhibitor vil forbedre effektiviteten av behandlingen av den bestemte sykdomstilstand som behandles.

Generelt er forbindelsene (I) anvendbare ved behandling av sykdommer forårsaket av protozoale parasitter som lever enten intracellulært eller ekstracellulært i en pattedyrvert som skal behandles. Innbefattet blant slike protozoa er parasitter kategorisert i slike slekter som: Plasmodium (f.eks. innbefattende slike arter som vivax, malariae, ovale, falciparum, knowlesi, berghei, vinckei, chabaudi, gallinaceum og lophurae), Leishmania (f.eks. slike arter som donovani, tropica, braziliensis og mexicana), Babesia (f.eks. slike arter som bovis, rodhaini og microti), Trypanosoma (av klassene stercoraria) (eksempelvis slik som cruzi, og det skal bemerkes at denne art er et eksempel på et trypanosom som anvender arginin-decarboxylase i sin polyamin-metaboliske bane, og en ledsagende terapi vil derfor være med en ADC-inhibitor), Toxoplasma (f.eks. slike arter som gondii) og Theileria (f.eks. parva). Protozoale parasitter som lever utenfor blodcellene, innbefatter Trypanosoma (av klassen salivaria) (f.eks. slike arter som rhodesiense, gambiense, brucei, evansi, equinum, equiperdum, congolense og vivax), Trichomonas (f.eks. arter slik som faginalis, foetus og gallinae), Entamoeba (f.eks. slik som histolytica og invadens), Penumocystis carini, Eimeria (f.eks. tenella, necatrix og brunetti), Cryptosporidia og Giardia (f.eks. lamblia).

Alle de foregående protozoa er kjent for å infisere dyr, og de bestemte sykdommer som disse protozoa er ansvarlige for, er velkjente. Anvendelse av forbindelsene av formel I, med eller uten ledsagende bruk av egnede ornithin- eller arginin-decarboxylaseinhibitorer ved behandling av sykdommer forårsaket av de ovenfor angitte protozoa, er innenfor oppfinnelsens

ramme. Viktige humane sykdomstilstander for hvilke det er et behov for ny terapi, er Amebiasis, Malaria, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, Toxoplasmosis, såvel som den såkalte opportunistiske infeksjonssykdom slik som *Pneumocystis carinii*.

5 Som kjent, er malaria verdens mest viktige infeksjon med hensyn til human lidelse og død. Selv i dag er det et alvorlig behov for praktiske, effektive og sikre legemidler for å bekjempe denne protozoale infeksjon, og til tross for betydelige fremskritt ved behandling av malaria er utbredelsen
10 av malaria stadig stigende, og stammer av *Plasmodium falciparum* som er resistente overfor flere legemidler, sprer seg stadig, og graden av resistens overfor legemidler av denne meget farlige og rådende plasmodiale art er økende. Det er blitt angitt at over 200 millioner mennesker har malaria,
15 og over en million dødsfall pr. år er forbundet med malaria i Afrika, og det er kjent at reiser til og fra disse regioner medfører et økende helseproblem. Et særlig viktig trekk ved oppfinnelsen er anvendelse av forbindelsene av formel (I), effektivt forbedret med ledsagende behandling med en ornithin-decarboxylaseinhibitor, ved behandling av malaria, innbefattende, men ikke begrenset til, slike arter som vivax og ovale malaria, falciparum malaria, (innbefattende cerebral malaria),
20 malariae malaria og "blackwater" feber og algid malaria.

På basis av standard laboratorieprosedyrer (både in vitro og in vivo) som er velkjente for vurdering av forbindelser som er anvendbare for behandling av protozoale infeksjoner, såvel som ved sammenligning med kjente anti-protozoale midler (f.eks. klorokin), er forbindelsene av formel I effektive ved
25 behandling av protozoale sykdommer i doser på 1 til 100 mg pr. kg kroppsvekt pr. dag. Den foretrukne dose er 10 til 30 mg/kg når den administreres parenteralt, og 3 til 5 ganger når den administreres enteralt. Fortrinnsvis administreres forbindelsen i den begynnende fase av behandlingen 3 ganger daglig i ca. tre dager, etterfulgt av kontinuerlig behandling en gang
30 pr. dag inntil laboratorieanalyser viser en legning. Den foretrukne administreringsmåte er intramuskulær.

Egnede ornithin-decarboxylaseinhibitorer er slike forbindelser som α -difluormethylornithin og α -monofluormethylornithin, selv om andre velkjente ODC-inhibitorer også kan anvendes. Egnede arginin-decarboxylaseinhibitorer er mono- og difluormethylargininforbindelser, og ODC- og ADC-inhibitorene er velkjente innen faget. Det er selvsagt at når en bestemt protozoa anvender arginin-decarboxylaseenzymet i dets polyamin-metaboliske bane, ville en ledsagende terapi anvende ADC-inhibitorer, og på lignende måte vil når den infiserende protozoa anvender ornithin-decarboxylaseenzym i dets polyamin-metaboliske bane, den ledsagende terapi omfatte en ODC-inhibitor. Når disse anvendes, vil ODC- og ADC-inhibitorene være anvendbare i en konsentrasjon på 50 til 500 mg/kg kroppsvekt pr. dag, generelt ekstrapolert til 10-20 g pr. pasient på 70 kg. I den ledsagende terapi vil inhibitorene bli administrert ved starten av behandlingen med de nye polyaminer av formel I og vil bli administrert for å opprettholde et egnet blodnivå under behandlingsforløpet. Avhengig av tilstanden for den pasient som skal behandles som bestemt av legen, administreres ODC- eller ADC-inhibitorene fortrinnsvis intravenøst eller som løsninger egnet for å drikkes. I praksis vil det anti-protozoale polyamin og arginin eller ornithin-decarboxylaseinhibitorene ikke administreres i et farmasøytisk preparat. Snarere foretrekkes det å co-administrere disse komponenter som separate enheter. Eksempelvis kan det være fordelaktig å administrere polyaminet (I) i tre like doser, mens det ville være fordelaktig å administrere decarboxylaseinhibitorene to ganger daglig. Det viktige trekk ved behandlingen er at begge legemidler anvendes i forbindelse med hverandre. Den mest effektive måte ved behandling av sykdommer med polyamin (I) er med en ledsagende terapi med den egnede decarboxylaseinhibitor.

De egnede farmasøytiske formuleringer for enteral og parenteral administrering kan fremstilles etter velkjente metoder innen faget slik som ved fremstilling av sterile, fysiologisk akseptable løsninger egnet for intramuskulær injeksjon.

- Som kjent innen faget hvori generiske klasser av forbindelser er involvert, er visse subgeneriske og visse spesifikke forbindelser mer effektive i deres sluttelige anvendelsesområder enn andre medlemmer av den generiske klasse.
- 5 Ifølge oppfinnelsen er de forbindelser som har en senteralkylenkjede på 6 til 9 carbonatomer, foretrukne, særlig de som har 6, 7 og 8 carbonatomer. Også foretrukne er de forbindelser hvori alkylenkjedene som er på hver side av alkylen-senterkjeden, de som har 2, 3 eller 4 carbonatomer hvor 3 er
- 10 de mest foretrukne. Således er de mest foretrukne forbindelser de hvori polyamingruppen har en 3-6-3-, en 3-7-3-, en 3-8-3-, en 3-9-3-, en 2-6-3-, en 2-7-2-, en 2-8-2-, en 2-9-2-, en 4-6-4-, en 4-7-4-, en 4-8-4- eller en 4-9-4-konstitusjon. De foretrukne er 3-6-3, 3-7-3, 3-8-3 og 3-9-3 hvor 3-7-3 og
- 15 3-6-3 er de mest foretrukne. Den foretrukne, terminale R-gruppe er benzyl, og forbindelsen er fortrinnsvis en bis-benzylforbindelse. I alle tilfeller er det blitt vist at de symmetriske forbindelser er foretrukne. Den mest foretrukne er en bis-benzyl-3-7-3-forbindelse. I de tilfeller hvori R
- 20 er et alkylradikal, er methyl eller ethyl foretrukne, eller en bis-dimethyl eller bis-diethyl.

Den mest foretrukne ornithin-decarboxylaseinhibitor er α -difluormethylornithin, og den mest foretrukne arginin-decarboxylaseinhibitor er α -difluormethylarginin.

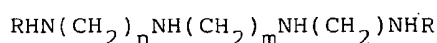
25

30

35

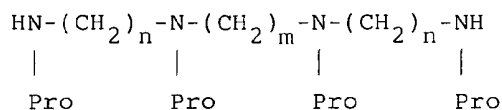
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formelen



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori n er et helt tall fra 2 til 6, m er et helt tall fra 3 til 12 og R er et $\text{C}_1\text{-C}_6$ mettet eller umettet hydrokarbylradikal eller $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ hvori x er 0 eller 1, og Ar er fenyl eller naftyl, og X er H eller $-\text{SR}_1$ hvori R_1 er $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) et egnet N-beskyttet tetramin av formelen

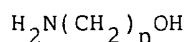


hvor Pro er en N-beskyttende gruppe, omsettes med en forbindelse av formel

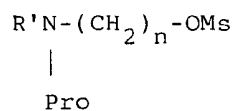
$\text{R}'\text{-halogenid}$

hvor R' er som definert for R i formel I, bortsett fra at når R er $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ kan x ikke være 0, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen av det N-terminale alkylerte produkt;

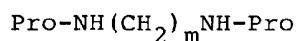
b) reduktiv alkylering av en forbindelse av formel



med et egnet aldehyd $\text{R}'(\text{CH}_2)_n'\text{CHO}$ hvori R' er $-(\text{CH}_2)_x\text{-Ar-X}$ og n' er 0 eller et positivt helt tall, N-beskyttelse og mesylering av det alkylerte produkt og omsetning av det N-beskyttede og mesylerte produkt med formelen

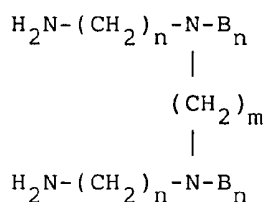


hvor M_s betegner mesyl, med et N-beskyttet diamin av formelen

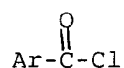


etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen,

c) N-arylering av et delvis N-beskyttet tetramin av formelen

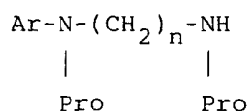


hvor B_n betegner benzyl, omsettes med et aroylchlorid av formelen:



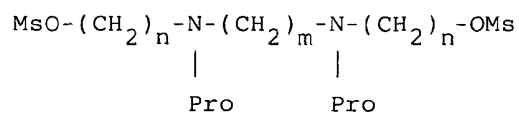
etterfulgt av reduksjon og avspaltning av beskyttelsesgruppen av det N-arylerte produkt,

d) for fremstilling av en forbindelse av formel 1 hvor R er $-(\text{CH}_2)_x-\text{Ar}-\text{X}$ hvor x er 0, omsetning av en N-beskyttet forbindelse av formel



med et egnet dihaloalkan av formelen $\text{I}-(\text{CH}_2)_n-\text{I}$, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen, eller

e) for fremstilling av en forbindelse av formel I hvor R er et umettet hydrokarbylradikal, omsetning av et N-beskyttet diaminmesylat av formelen



166362

30

hvor M_s er mesylgruppen, med et N-beskyttet amin av formelen $R_3-NH-Pro$ hvor R_3 er et egnet umettet hydrocarbylradikal, etterfulgt av avspaltning av beskyttelsesgruppen.

5

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av N,N' -bis-[3-[(fenylmethyl)-amino]-propyl]-1,7-heptandiamin, karakterisert ved at tilsvarende utgangsmaterialer anvendes.

10

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av N,N' -bis-[3-[(fenylmethyl)-amino]-propyl]-1,8-octandiamin, karakterisert ved at tilsvarende utgangsmateriale anvendes.

15

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av N,N' -bis-[3-[(fenylmethyl)-amino]-propyl]-1,6-hexandiamin, karakterisert ved at tilsvarende utgangsmateriale anvendes.

20

25

30

35