



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

644 133

⑯ Gesuchsnummer: 819/81

⑯ Inhaber:
Nippon Shinyaku Co., Ltd., Minami-ku/Kyoto
(JP)

⑯ Anmeldungsdatum: 06.02.1981

⑯ Erfinder:
Shingo Matsumura, Kyoto-fu (JP)
Hiroshi Enomoto, Nagaokakyo-shi (JP)
Koji Kitaguchi, Joyo-shi (JP)
Masakuni Ozaki, Joyo-shi (JP)
Masahiko Kitano, Sakyo-ku/Kyoto (JP)
Toshihiro Okamura, Uji-shi (JP)
Haruno Tanaka, Hikone-shi (JP)

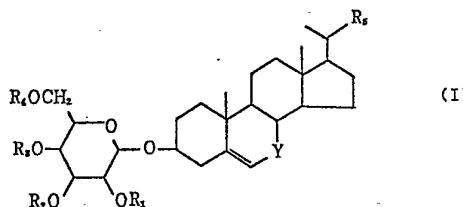
⑯ Patent erteilt: 13.07.1984

⑯ Patentschrift
veröffentlicht: 13.07.1984

⑯ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

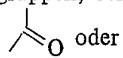
54 Oxydierte Sterylglycosid-Derivate und sie enthaltende pharmazeutische Präparate.

57 Es werden neue Sterylglycosid-Derivate der Formel I



beschrieben.

Darin bedeuten die Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder niedere Alkanoylgruppen, beispielsweise Acetylreste; Y hat die Struktur



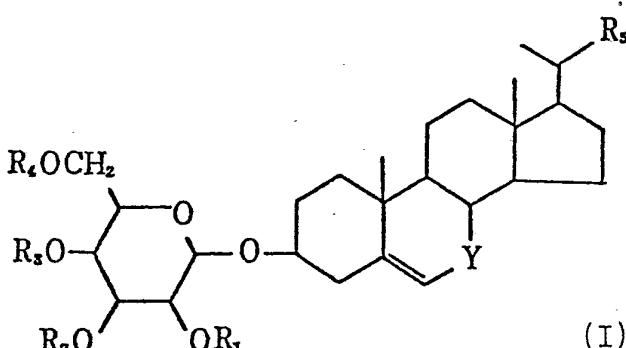
und R₅ ist 4-Methylpentyl, 3-

Äthyl-4-methylpentyl oder 3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl.

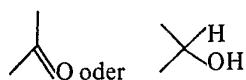
Die Verbindungen besitzen eine blutstillende Wirkung und eine stabilisierende Wirkung auf Blutkapillaren. Andererseits besitzen sie kaum Nebenwirkungen und insbesondere keine Wirkung als Steroid-Hormone. Sie werden in blutstillenden Medikamenten als Wirkstoffe eingesetzt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Oxydierte Sterylglycosid-Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass sie die allgemeine Formel I



aufweisen, in welcher R₁, R₂, R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder niederen Alkanoylgruppen aufweisen, Y eine Gruppierung der Formel



darstellt, und

R₅ für den 4-Methylpentylrest, den 3-Äthyl-4-methylpentylrest oder den 3-Äthyl-4-methyl-1-pentenylrest steht.

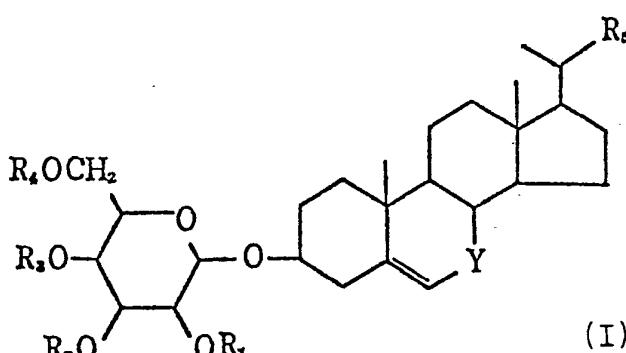
2. Verbindungen gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration der Sterol-Seitenkette in den Verbindungen der Formel I die gleiche ist wie diejenige des β -Sitosteroles.

3. Verbindungen nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration der Sterol-Seitenkette der Verbindungen der Formel I die gleiche ist wie diejenige des Stigmasteroles.

4. Verbindungen nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration der Sterol-Seitenkette der Verbindungen der Formel I die gleiche ist wie diejenige des Cholesterines.

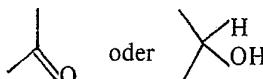
5. Verbindungen gemäss einem der Patentansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass in ihnen die Konfiguration der Zuckergruppierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I die gleiche ist wie diejenige der β -D-Glucose.

6. Pharmazeutisches Präparat zur Beeinflussung des Kreislaufes, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff ein oxydiertes Sterylglycosid-Derivat der Formel I



enthält, in welcher

R₁, R₂, R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder niederen Alkanoylgruppen aufweisen, Y für eine Gruppierung der Formel



steht, und

5 R₅ ein 4-Methylpentylrest, ein 3-Äthyl-4-methylpentylrest oder ein 3-Äthyl-4-methyl-1-pentenylrest bedeutet.

7. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung der Formel I enthält, in welcher die Sterol-Seitenkette 10 der Verbindungen der Formel I die gleiche Konfiguration hat wie diejenige des β -Sitosteroles oder des Stigmasteroles oder des Cholesterines.

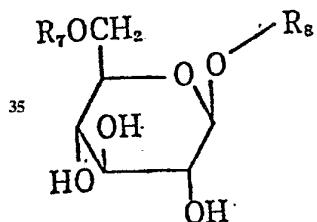
8. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Kreislaufmittel ein 15 hämostatisches Mittel ist.

9. Pharmazeutisches Präparat nach Patentanspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Kreislaufmittel ein Mittel zur Stabilisierung der Blutkapillaren ist.

20

Es sind viele in der Natur vorkommende Pflanzen bekannt, die eine blutstillende Wirkung, also eine hämostatische Wirkung, besitzen. Man nimmt im allgemeinen an, dass der wirksame Bestandteil dieser Pflanzen Tannine, Flavone und Phospholipide sind.

Im Zuge von Untersuchungen, die bezüglich der Bestandteile von Pflanzenextrakten gemacht wurden, stellte es sich 30 heraus, dass Verbindungen, welche die folgende Struktur:



40

besitzen, eine hämostatische Wirkung und eine die Blutkapillaren stabilisierende Wirkung aufweisen. In diesen Verbindungen bedeutet R₇ ein Wasserstoffatom oder die Palmitoylgruppierung, und R₈ bedeutet die β -Sitosterylgruppe, die 45 Stigmasterylgruppe oder die Cholesterylgruppe.

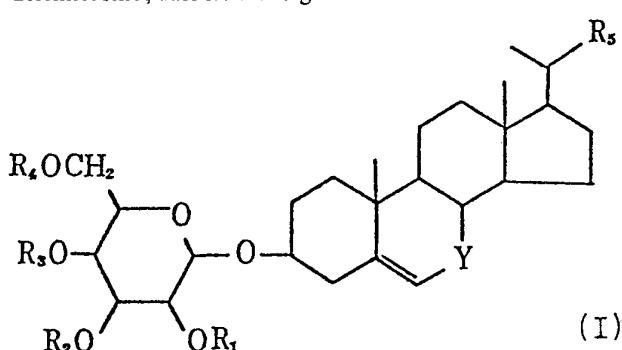
Weitere Untersuchungen, die im Zusammenhang mit der Entwicklung der erfindungsgemäßen Verbindungen durchgeführt wurden, zeigten, dass die physiologischen Aktivitäten dieser Sterolglycoside in zwei Phasen auftreten. Man nimmt 50 an, dass diese Erscheinung auf die Wirksamkeit von oxydierten Abbauprodukten der Sterolglycoside zurückzuführen ist.

Es wurden dann, basierend auf diesen Erkenntnissen, intensive Untersuchungen durchgeführt, um Verbindungen 55 zu finden, die eine hohe physiologische Aktivität besitzen und nur geringe oder überhaupt keine Nebenwirkungen aufweisen, die typisch für Steroidhormone sind. Ferner sollen die Verbindungen chemisch und physikalisch beständig sein, und sie sollen im lebenden Organismus nicht leicht abbaubar 60 sein.

Nach ausgedehnten Untersuchungen auf diesem Gebiet wurde nun überraschenderweise gefunden, dass verschiedene Sterylhexopyranoside (Aglcone), die ein Steroidskelett aufweisen, in welchen die 7-Stellung oxydiert wurde, starke 65 hämostatische und die Blutkapillaren stabilisierende Wirksamkeiten besitzen, dass ihre Toxizität nur gering ist und dass sie außerdem nur wenig abgebaut werden.

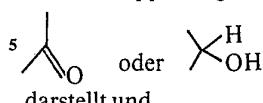
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher neue

oxydierte Sterylglycosid-Derivate, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die folgende Formel I



aufweisen, in welcher R₁, R₂, R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander ver-

schieden sind, und die Bedeutung von Wasserstoffatomen oder niederen Alkanoylgruppen aufweisen, Y eine Gruppierung der Formel



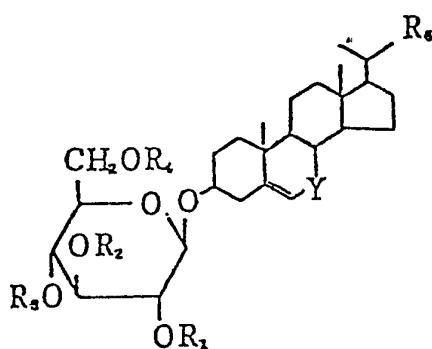
R₅ für den 4-Methylpentylrest, den 3-Äthyl-4-methylpentylrest oder den 3-Äthyl-4-methyl-1-pentenylrest steht.

10 Des weiteren betrifft die vorliegende Erfindung pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Organen, die vom Blut durchströmt sind, welche als Wirkstoff die Verbindungen der Formel I enthalten.

15 In der folgenden Tabelle 1 werden erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I angegeben, und es wird die Bedeutung der Substituenten R₁, R₂, R₃, R₄, Y und R₆ dieser Verbindungen angeführt, wobei der Substituent R₆ dem Substituenten R₅ der Formel I entspricht.

Tabelle 1:

Verbindungen der Formel:

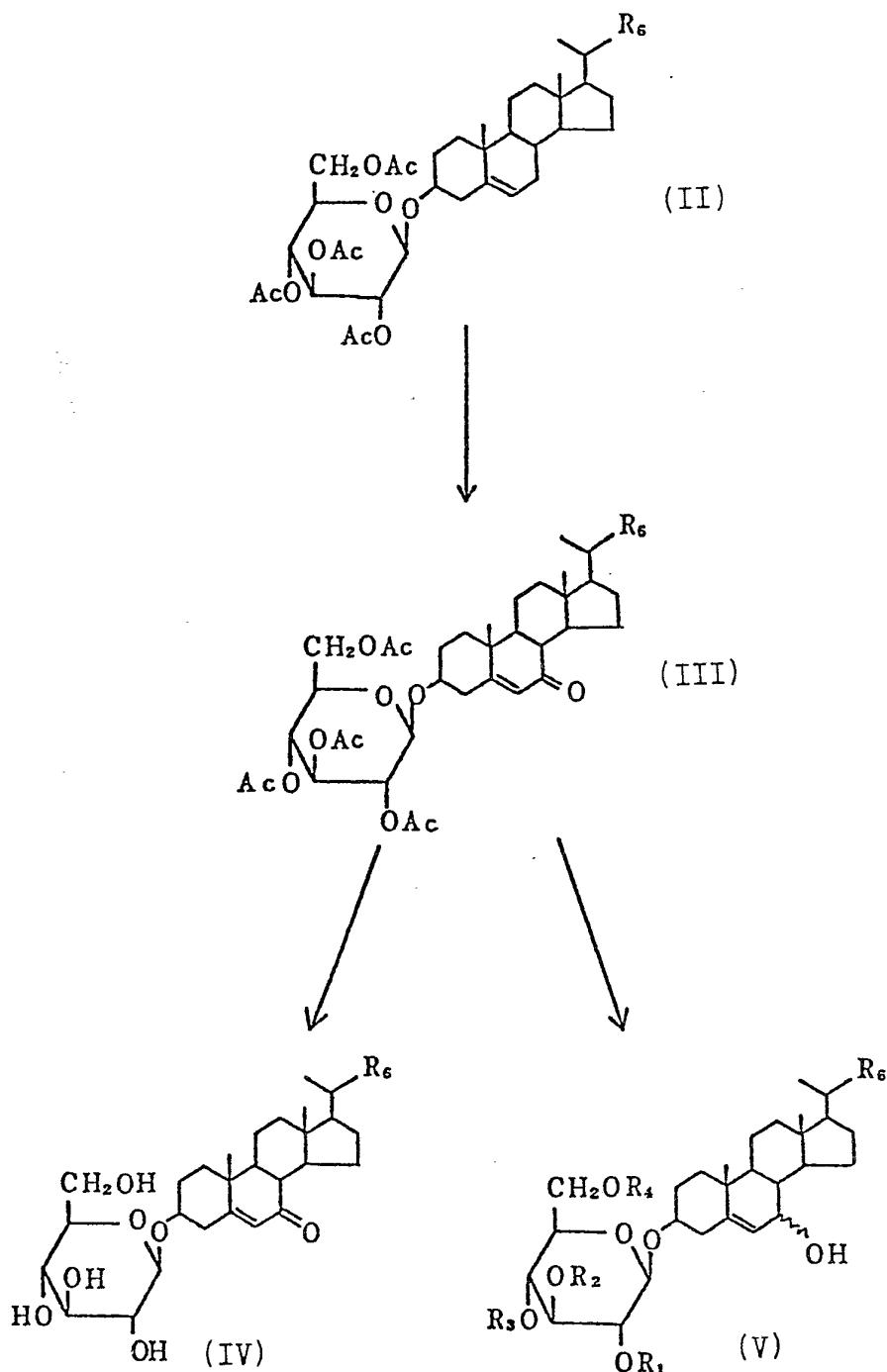


Verbindung Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Y	R ₆
5	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{O}=\text{C}$	4-Methylpentyl
6	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{O}=\text{C}$	3-Äthyl-4-methylpentyl
7	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{O}=\text{C}$	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl
8	H	H	H	H	$\text{O}=\text{C}$	4-Methylpentyl
9	H	H	H	H	$\text{O}=\text{C}$	3-Äthyl-4-methylpentyl
10	H	H	H	H	$\text{O}=\text{C}$	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl
11	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{X}-\text{OH}$	4-Methylpentyl
12	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{X}-\text{OH}$	3-Äthyl-4-methylpentyl
13	Ac	Ac	Ac	Ac	$\text{X}-\text{OH}$	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl
14	H	H	H	H	$\text{X}-\text{OH}$	4-Methylpentyl
15	H	H	H	H	$\text{X}-\text{OH}$	3-Äthyl-4-methylpentyl
16	H	H	H	H	$\text{X}-\text{OH}$	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl

In der Tabelle I bedeutet Ac den Acetylrest.

Die Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I sei anhand des folgenden Reaktionsschemas erläutert:

Reaktionsschema



In diesem Reaktionsschema hat in den Ausgangsmaterialien der Formel II der Rest R_6 die folgenden Bedeutungen:

Verbindung Nr. Bedeutung des Restes R_6

- (2) 4-Methylpentyl
 (3) 3-Äthyl-4-methylpentyl
 (4) 3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl

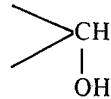
60 Die in dem Reaktionsschema erscheinenden Verbindungen der Formel III sind spezielle Beispiele für erfundungsgemäße Verbindungen der Formel I, in denen nämlich Y für die Carbonylgruppe steht und sämtliche Reste R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die Bedeutung von Acetylgruppen besitzen, währ-
 65 rend der Rest R_5 der Verbindungen der Formel I dem Rest R_6 der Verbindungen der Formel III entspricht. Die Formel III des Reaktionsschemas umfasst die folgenden erfundungsgemäßen Verbindungen:

Verbindung Nr.	Bedeutung des Restes R ₆
(5)	4-Methylpentyl
(6)	3-Äthyl-4-methylpentyl
(7)	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl

Die im Reaktionsschema erscheinenden Verbindungen der Formel IV sind ebenfalls spezielle Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I, nämlich solche Verbindungen der Formel I, in welchen Y eine Carbonylgruppe ist, während sämtliche Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ Wasserstoffatome bedeuten, und wobei ferner der Rest R₅ der Verbindungen der Formel I dem Rest R₆ der Verbindungen der Formel IV entspricht. In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel IV hat der Rest R₆ die folgenden Bedeutungen:

Verbindung Nr.	Bedeutung des Restes R ₆
(8)	4-Methylpentyl
(9)	3-Äthyl-4-methylpentyl
(10)	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl

Auch die im Reaktionsschema erscheinenden Verbindungen der Formel V sind spezielle Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I. In ihnen bedeutet Y die primäre Alkoholgruppierung der Formel



und die Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ sind jeweils miteinander gleich und haben alle entweder die Bedeutung von Acetylgruppen oder alle die Bedeutung von Wasserstoffatomen.

Auch bei den Verbindungen der Formel V entspricht der Rest R₆ dem Rest R₅ der Verbindungen der Formel I.

Unter die Formel V fallen die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen:

Verbindung Nr.	Bedeutung der Reste R ₁ , R ₂ , R ₃ und R ₄	Bedeutung des Restes R ₆
(11)	Acetyl	4-Methylpentyl
(12)	Acetyl	3-Äthyl-4-methylpentyl
(13)	Acetyl	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl
(14)	Wasserstoff	4-Methylpentyl
(15)	Wasserstoff	3-Äthyl-4-methylpentyl
(16)	Wasserstoff	3-Äthyl-4-methyl-1-pentenyl

Die bei dem Reaktionsschema als Ausgangsmaterial der Formel II verwendeten Verbindungen der Nr. 2, 3 und 4 können nach den folgenden Herstellungsverfahren erhalten werden:

Man kann die Verbindungen leicht synthetisieren, indem man Cholesterin, bzw. β -Sitosterol bzw. Stigmasterol, mit 1-Brom-1-desoxy-2,3,4,6-tetraacetyl- α -D-glucopyranose nach dem Verfahren von Königs-Knorr kondensiert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel III des Reaktionsschemas, also die Verbindungen Nr. 5, 6 und 7, können synthetisiert werden, indem man die entsprechenden Ausgangsmaterialien der Formel II mit einem Überschuss an

Chromsäureanhydrid in Pyridin, das als Lösungsmittel dient, oxydiert.

Wenn man die so hergestellten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel III, also die Verbindungen Nr. 5, 6 und 7, einer Hydrolyse unterwirft, dann erhält man die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel IV, nämlich die Verbindungen Nr. 8, 9 und 10, falls man eine vollständige Hydrolyse durchführt. Es ist jedoch möglich, durch eine partielle Hydrolyse der Verbindungen der Formel III solche erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I herzustellen, in welchen einer oder mehrere, jedoch nicht alle Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die Bedeutung eines Wasserstoffatoms haben und die übrigen der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die Bedeutung von Acetylgruppen aufweisen. Ferner ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel III des Reaktionsschemas, nämlich die Verbindungen Nr. 5, 6 und 7, zu reduzieren, wobei man so diejenigen Verbindungen der Formel V erhält, in welchen sämtliche Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ Acetylgruppen sind, also die Verbindungen der Nr. 11, 12 und 13. Diese Reduktion wird zweckmässigerweise mit Natriumborhydrid durchgeführt.

Diese so erhaltenen Verbindungen der Formel V des Reaktionsschemas, in welchen sämtliche Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die Bedeutung von Acetylgruppen aufweisen, können dann einer vollständigen Hydrolyse unterworfen werden, um entsprechende Verbindungen der Formel V herzustellen, in welchen sämtliche Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die Bedeutung von Wasserstoffatomen haben. Man erhält so die Verbindungen Nr. 14, 15 und 16. Wenn man andererseits eine partielle Hydrolyse der Verbindungen Nr. 11, 12 und 13 durchführt, dann erhält man entsprechende Verbindungen der Formel IV, in welchen einige, jedoch nicht alle der Reste R₁, R₂, R₃ und R₄ die Bedeutung von Wasserstoffatomen aufweisen, während die übrigen dieser Reste Acetylgruppen sind.

In der Folge werden physiologische Wirksamkeiten von erfindungsgemäßen Verbindungen getestet.

A) Bestimmung der akuten Toxizität:

Die Werte für LD₅₀ der oxydierten Derivate des Steryl- α -D-glucosides und der Acetyl-Derivate desselben wurden nach der Methode von Litchfield-Wilcoxon berechnet, wobei man als Testtiere männliche Mäuse verwendete.

Die bei diesem Test bei der intraperitonealen Verabreichung und der oralen Verabreichung gefundenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt:

Tabelle 2

50 Verbindung Nr.	LD ₅₀ in mg pro kg Körpergewicht	
	Intraperitoneale Verabreichung	Orale Verabreichung
5	> 15 000	> 12 000
8	> 15 000	> 12 000
12	> 15 000	> 12 000
16	> 15 000	> 12 000

B) Bestimmung der blutstillenden Wirkung:

Es wurde die hämostatische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen anhand der Beeinflussung des Blutens am Ende eines Mäuseschwanzes bestimmt.

Bei diesem Test wurden Gruppen von Mäusen verwendet, die jeweils 10 männliche Tiere umfassten.

Es wurde nach der Methode von Motohashi et al., die im Journal of Tokyo Jikei-kai Medical College, 75 (5) (1959), veröffentlicht ist, das Schwanzende jeder Maus, 1 cm vom Ende her gemessen, mit einem scharfen Skalpell abge-

schnitten, und es wurde aus dieser Wunde in Wasser austretendes Blut beobachtet. Die Zeit, die benötigt wurde, bis die Blutung vollständig aufgehört hatte, wurde gemessen, und das Ausmass der Verminderung der Blutungszeit im Vergleich zu Tieren einer Vergleichsgruppe, an die keine erfundungsgemässen Verbindung verabreicht wurde, wurde berechnet. Diese prozentuelle Verminderung der Blutungszeit, die bei der intraperitonealen Verabreichung der angegebenen Mengen der erfundungsgemässen Verbindungen erzielt werden konnte, ist in der folgenden Tabelle 3 angegeben, und es ist in dieser Tabelle 3 ferner auch der entsprechende Wert angegeben, der erreicht wird, indem man statt einer erfundungsgemässen Verbindung an die Tiere Natrium-carbazochromsulfonat verabreicht.

Tabelle 3

Verbindung Nr.	Dosierung in mg pro kg Körpergewicht	Verminderung der Blutungszeit in %
6	0,1	22
8	0,1	36
11	0,1	18
16	0,1	23
Natriumcarbazochromsulfonat	10,0	21

C) Testung der Wirkung bezüglich einer Stabilisierung der Blutkapillaren:

Diese Eigenschaft wurde anhand der Hemmung der Bildung einer Blutung in der Lunge von Mäusen getestet.

Bei diesem Test wurde das Ausmass der Blutung in einer Mäuselunge bestimmt, das durch eine Druckverminderung auf einen Druck von $50 \pm 0,5$ mm Quecksilbersäule in 15 Sekunden hervorgerufen wird. Die Bestimmung erfolgte nach der Methode, die von G. J. Mojovski et al. im J. Pharm. Exp. Therap., 80, 1, (1944), beschrieben ist, und das auch als «Verfahren einer Missbildung» bezeichnet wird.

Auch in diesem Fall wurde das Hemmverhältnis berechnet, indem man die Blutung mit einer Blutung verglich, die bei einer Vergleichsgruppe von Mäusen auftrat, an welche kein Medikament verabreicht wurde, und es wurde der Wert ED_{50} für die getestete Verbindung berechnet. Die getestete Verbindung wurde in der angegebenen Menge in mg pro kg Körpergewicht an die Tiere oral verabreicht, und zu Vergleichszwecken wurde ferner auch der Wert bestimmt, der mit der Verbindung Natriumcarbazochromsulfonat erzielt wurde.

Tabelle 4

Verbindung Nr.	ED_{50} in mg pro kg Körpergewicht bei oraler Verabreichung
6	62
10	43
14	38
Natriumcarbazochromsulfonat	>400

Man sieht aus den Ergebnissen der Tabellen 3 und 4, dass die erfundungsgemässen oxydierten Sterylglycosid-Derivate eine deutliche blutstillende Wirkung und auch eine bedeutende Stabilisierungswirkung auf die Blutkapillaren ausüben. Sie zeigen eine starke blutstillende Wirkung bei Blutungen, die durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden, und sie wirken ganz speziell auf die Membranen der Blutkapil-

laren, und dadurch wird eine die Kapillaren stabilisierende Wirkung und eine die Kapillaren stützende Wirkung verursacht, und zwar sogar dann, wenn die fraglichen Verbindungen in sehr geringen Mengen verabreicht werden. Aus diesem Grunde können die erfundungsgemässen Verbindungen als blutstillende Mittel eingesetzt werden, die eine ziemlich geringe Toxizität besitzen, und sie sind wirksam, um Blutungen zu stillen, die aufgrund verschiedener Ursachen aufgetreten sind, und ferner können sie auch als Heilmittel zu einer langdauernden Stabilisierung der Blutkapillaren eingesetzt werden, und zwar in denjenigen Fällen, wo funktionelle Störungen in den peripheren Blutgefäßen vorhanden sind, die durch einen Anstieg in der Durchlässigkeit der Kapillaren aufgrund geschwächter Blutgefäße hervorgerufen werden.

15 Die erfundungsgemässen Verbindungen können in Form von Injektionen verabreicht werden, oder sie können auch oral verabreicht werden, beispielsweise in Form eines festen Materials.

In der Folge werden nun pharmazeutische Präparate 20 beschrieben, welche erfundungsgemäss Verbindungen enthalten.

Herstellung eines Präparates, das durch Injektion verabreicht wird:

25 Es wurden die folgenden Bestandteile in den angegebenen Mengen zur Herstellung des Präparates verwendet:

Bestandteil	Menge
30 Verbindung Nr. 8	20 mg
NIKKOL HCO-60*	1,2 g
Äthylalkohol	10 ml
Glucose	5 g
35	

Bei dem Produkt mit der Bezeichnung «NIKKOL HCO-60» handelt es sich um ein Polyoxyäthylen-derivat eines hydrierten Rizinusöles, es ist also ein polyoxyäthylen(60)-hydriertes Rizinusöl.

Zu der Mischung der oben angegebenen Bestandteile setzte man eine solche Menge an destilliertem Wasser zu, dass die Gesamtmenge 100 ml betrug. Man erhielt so ein injizierbares Präparat.

45 Dieses injizierbare Präparat wird einmal oder mehrmals pro Tag, jeweils in einer Dosierung von 2 bis 10 ml, injiziert.

Herstellung eines injizierbaren Präparates:

Zur Herstellung dieses Präparates wurden die in der Folge 50 angeführten Bestandteile in den angegebenen Mengen mit einander vermischt:

55 Bestandteil	Menge
Verbindung Nr. 8	100 mg
NIKKOL HCO-60*	4 g
Äthylalkohol	5 ml
60 Kochsalz	0,9 g

Zu dieser Mischung setzte man destilliertes Wasser in einer solchen Menge zu, dass die Gesamtmenge an Lösung 100 ml betrug. Man erhielt so eine injizierbare Formulierung.

Dieses Präparat wurde einmal oder mehrmals pro Tag in einer Dosierung von 1 bis 10 ml injiziert.

Herstellung eines Pulvers zur oralen Verabreichung:
Die folgenden Bestandteile wurden in den angegebenen Mengen miteinander vermischt:

Bestandteil	Menge
Verbindung Nr. 11	1 g
Lactose	99 g

Dieses Pulver wurde in einer Menge von 300 mg pro Tag bis 1 g pro Tag an den Patienten in mehreren Einzeldosierungen verabreicht.

Herstellung einer Tablette:

Es wurden Tabletten hergestellt, von denen jede die in der Folge angegebenen Bestandteile in den angeführten Mengen enthielt:

Bestandteil	Menge
Verbindung Nr. 5	2,0 mg
Lactose	20 mg
Avicel	20 mg
Magnesiumstearat	0,2 mg
Stärke	7,8 mg

Es wurden 2-6 derartige Tabletten pro Tag an den Patienten verabreicht, und diese Tabletten wurden mehrmals am Tag eingenommen.

Die Erfindung sei nun anhand von Beispielen näher erläutert, in welchen die Herstellung spezieller erfundungsgeässer Verbindungen beschrieben ist.

Beispiel 1

Herstellung von (7-Ketocholesteryl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung Nr. 5 der Tabelle 1.

5,0 g an Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid, welches das Ausgangsmaterial Nr. 2 ist, das unter die Formel II des Reaktionsschemas fällt, wurden in 100 ml an Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die so erhaltene Lösung wurde mit 10 ml Essigsäure und 2,6 ml Essigsäure-anhydrid versetzt, und dann erhitzte man während 45 Minuten auf eine Temperatur von 55-60°C. Dann wurde zu dieser Lösung tropfenweise eine solche Lösung zugesetzt, die hergestellt worden war, indem man 10 ml an Essigsäure und 2,6 ml an Essigsäureanhydrid zu einer Lösung von tert.-Butylchromat in Tetrachlorkohlenstoff zusetzte. Das hier verwendete tert.-Butylchromat wurde aus 6,8 g Chromsäureanhydrid und 20 ml tert.-Butanol hergestellt.

Nachdem die gesamte Chloroformlösung zugesetzt worden war, rührte man die Reaktionsmischung bei der angegebenen Temperatur während 24 Stunden. Anschliessend kühlte man die Reaktionsmischung auf 20°C ab und setzte langsam 200 ml einer 10prozentigen wässrigen Oxalsäurelösung zu. Die Mischung wurde 1 Stunde lang gerührt, und dann teilte sie sich in eine organische Schicht und eine wässrige Schicht auf. Die wässrige Schicht wurde abgezogen, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Chloroformextrakt mit der zuerst entfernten Schicht von Tetrachlorkohlenstoff vereinigt. Diese vereinigte organische Phase wurde mit einer 5prozentigen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann mit einer gesättigten Kochsalzlösung. Anschliessend trock-

nete man die organische Schicht mit Magnesiumsulfat. Dann wurden die Lösungsmittel abdestilliert.

Der so erhaltene Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert, und man erhielt so das erwünschte Produkt aus einer Fraktion, die mit einer Lösungsmittelmischung aus Benzol + n-Hexan + Aceton im Mischungsverhältnis 3:3:1 eluiert worden war.

Das so erhaltene Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert, und man erhielt so farblose Kristalle eines Schmelzpunktes von 156,4°C in einer Ausbeute von 50%, bezogen auf die theoretische Ausbeute.

Die physikalischen Eigenschaften dieses Produktes waren die folgenden:

15 Schmelzpunkt = 156,4°C

Infrarotspektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1750, 1680

Massenspektrum: m/e: 730 (M^+)

Optische Drehung, aufgenommen in Chloroform: $[\alpha]_D^{24}$: -58,2°

20

Die Elementaranalyse dieses Produktes der Summenformel $C_{41}H_{62}O_{11}$ ergab die folgenden Werte:

Ber.: C 67,19%; H 8,80%

25 Gef.: C 66,72%; H 8,78%

Beispiel 2

Herstellung von (7-Ketocholesteryl)- β -D-glucopyranosid
Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung Nr. 8

30 der Tabelle 1.

1,00 g an dem 7-Ketocholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid, welches die Verbindung Nr. 5 der Tabelle 1 ist, die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 1 hergestellt wurde, wurde in einer Lösungsmittelmischung aus 5 Teilen

35 Methanol und 1 Teil Dioxan gelöst. Eine Lösung aus 40 mg Kaliumcarbonat in 20 ml Wasser wurde tropfenweise unter Rühren zu dieser Lösung bei Zimmertemperatur zugesetzt. Dann rührte man die Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur während 1,5 Stunden und goss sie dann in Eiswasser 40 ein. Dabei bildeten sich Kristalle, die abfiltriert wurden. Diese Kristalle wurden mit Wasser und Aceton gewaschen, und dann kristallisierte man aus Dioxan um, wobei man 510 mg der im Titel genannten Verbindung in Form von farblosen Kristallen erhielt.

45 Die Ausbeute beträgt 66% der Theorie.

Die physikalischen Eigenschaften dieses Produktes waren die folgenden:

Schmelzpunkt: 278,0°C

50 Infrarotspektrum: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3400, 1660

Massenspektrum: m/e: 562 (M^+)

Optische Drehung, aufgenommen in Pyridin: $[\alpha]_D^{24}$: -83,8°

Die Elementaranalyse dieses Produktes der Summenformel 55 $C_{33}H_{54}O_7$ ergab die folgenden Werte:

Ber.: C 70,43%; H 9,67%

Gef.: C 69,22%; H 10,04%

60

Beispiel 3

Herstellung von (7-Hydroxycholesteryl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung Nr. 11 der Tabelle 1.

65 4,0 g an dem (7-Ketocholesteryl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid, welches die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 1 hergestellte Verbindung Nr. 5 der Tabelle 1 ist, wurden in 500 ml einer Mischung aus 3 Teilen Methanol und

1 Teil Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurden 2,0 g an Natriumborhydrid bei einer Temperatur von -5°C unter Röhren gegeben, und man rührte die Mischung bei dieser Temperatur anschliessend noch 2 Stunden weiter. Dann goss man die Reaktionsmischung in 500 ml Äther ein und setzte eine 7prozentige wässrige Essigsäurelösung zu, um den Überschuss an Natriumborhydrid zu zersetzen. Die Reaktionsmischung teilte sich in eine organische Schicht und eine wässrige Schicht auf. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit einer 5prozentigen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, anschliessend mit einer gesättigten Natriumchloridlösung und dann mit Wasser gewaschen. Dann trocknete man die organische Schicht über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert.

Dabei blieb eine kristalline Substanz zurück, und diese wurde auf Silicagel chromatographiert, wobei man das im Titel genannte Produkt erhielt. Dieses Produkt wurde als einzige Verbindung aus einer Fraktion gewonnen, die mit Lösungsmittelgemischen aus Benzol und Äther im Mischungsverhältnis von 9:1 bis schliesslich 6:4 eluiert wurde.

Dieses Produkt wurde aus Äther oder Isopropyläther umkristallisiert, und man erhielt dabei farblose Kristalle.

Die Ausbeute betrug 61% der Theorie.

Die physikalischen Eigenschaften des so erhaltenen Produktes waren die folgenden:

Der Schmelzpunkt betrug: $163,0^{\circ}\text{C}$

Das Infrarotspektrum zeigte Absorptionen bei: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3500, 1760

Das Massenspektrum betrug: m/e: 732 (M^+)

Die optische Drehung, aufgenommen in Chloroform, war: $[\alpha]_D^{24} = -16,1^{\circ}$

Die Elementaranalyse dieses Produktes der Summenformel $\text{C}_{41}\text{H}_{66}\text{O}_{11}$ ergab die folgenden Werte:

Ber.: C 67,18%; H 8,80%

Gef.: C 66,64%; H 8,85%

Beispiel 4

Herstellung von (7-Hydroxycholesteryl)- β -D-glucopyranosid

Die im Titel genannte Verbindung ist die Verbindung Nr. 14 der Tabelle 1.

1,98 g an dem (7-Hydroxycholesteryl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosid, welches die nach dem Verfahren gemäss Beispiel 3 hergestellte Verbindung Nr. 11 der Tabelle 1 ist, wurden mit Kaliumcarbonat nach demjenigen Verfahren hydrolysiert, das in Beispiel 2 beschrieben ist. Man erhielt dabei 690 g des im Titel genannten Produktes der Nr. 14 der Tabelle 1.

Die Ausbeute betrug 45% der theoretischen Ausbeute.

Die physikalischen Eigenschaften dieses Produktes waren die folgenden:

Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan zeigte es einen Schmelzpunkt von: $224,5^{\circ}\text{C}$

Das Infrarotspektrum lieferte eine Absorption bei: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3500

Die Elementaranalyse dieses Produktes der Summenformel $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_7$ ergab die folgenden Werte:

Ber.: C 70,17%; H 9,99%

Gef.: C 69,63%; H 10,32%

Nach den erwähnten Herstellungsverfahren wurden weitere erfindungsgemäss Verbindungen der Formel 1 hergestellt. Es handelt sich dabei um die Verbindungen der angegebenen Nummern der Tabelle 1.

In der nachfolgenden Tabelle 5 werden die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen angegeben. Dabei wird in der dritten Spalte in Klammern das Lösungsmittel angegeben, in dem die optische Drehung aufgenommen wurde. In der letzten Spalte werden die Ergebnisse der Elementaranalyse angeführt, und zwar zuerst die Prozent Kohlenstoff und dann die Prozent Wasserstoff. Bei jeder Verbindung ist der obere Wert der berechnete Wert und der darunter stehende Wert der gefundene Wert.

Tabelle 5

Verbindung Nr.	Schmelzpunkt in $^{\circ}\text{C}$	Optische Drehung (α) einer Lösung in:	Summenformel	Elementaranalyse	
				% Kohlenstoff	% Wasserstoff
6	150,6	-62,9° (Chloroform)	$\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_{11}$	68,04 67,97	8,77 9,18
7	135,1	-67,1° (Chloroform)	$\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_{11}$	68,23 67,80	8,52 8,94
9	265	-79,7° (Pyridin)	$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_{72} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$	70,08 70,09	9,91 10,35
10	200~ 205	-80,8° (Pyridin)	$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	63,61 63,94	9,76 9,62
12	121~ 122	-	$\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{O}_{11}$	68,04 67,76	9,01 9,49
13	156,6~ 7,4	-20,2° (Chloroform)	$\text{C}_{43}\text{H}_{66}\text{O}_{11}$	68,04 68,03	8,76 9,01
15	220~ 225	-10,2° (Pyridin)	$\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$	68,82 68,14	10,23 10,31
16	209,4~ 210,2 (Zers.)	-	$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_7$	71,15 69,39	9,90 10,21