



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 3655/86
 (22) Indleveringsdag: 31 jul 1986
 (24) Løbedag: 04 jun 1980
 (41) Alm. tilgængelig: 31 jul 1986
 (44) Fremlagt: 05 mar 1990
 (86) International ansøgning nr.: -
 (62) Stamansøgning nr.: 2432/80
 (30) Prioritet: 05 jun 1979 DE 2922760

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 211/46

- (71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; D-5090 Leverkusen, DE
 (72) Opfinder: Horst *Boeshagen; DE, Bodo *Junge; DE, Juergen *Stoltefuss; DE, Delf *Schmidt; DE, Hans Peter *Krause; DE, Walter *Puls; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4,5-trihydroxypiperidinderivater

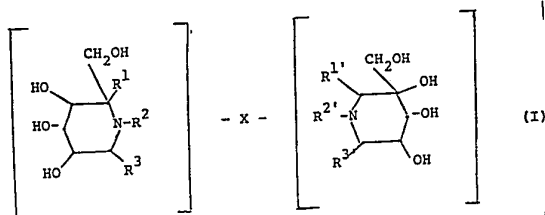
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3776/78 (svare til DK-patentskr. 152.753)

(57) Sammendrag:

3655-86

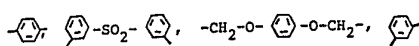
3,4,5-Trihydroxypiperidinderivater med formlen



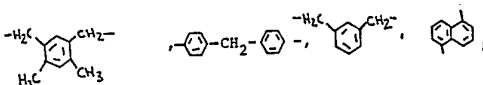
hvor R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 og $R^{3'}$ betyder hydrogen eller en direkte binding til X, under forudsætning af at én og kun én af grupperne R^1 , R^2 og R^3 og én og kun én af grupperne $R^{1'}$, $R^{2'}$ og $R^{3'}$ betyder en direkte binding til X, og X betyder en gruppering A-Y-A, hvori

A betyder CH_2 , $CH_2-NH-CO$, $CH_2-NHCONH$, $CH_2-NH-SO_2$ eller $CH_2-NHCS-NH$, og Y betyder $-(CH_2)_n-$, hvor n er 1-10,

$-CH=CH-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$,

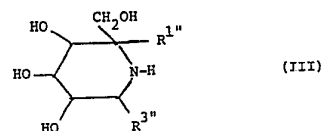


$-CH_2-O-$, $-CO-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$,

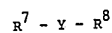


eller SO_2 ,

fremstilles ved at man omsætter forbindelser med formlen



hvor $R^{1''}$ og $R^{3''}$ betyder hydrogen eller CH_2-NH_2 , med alkyleringsmidler med formlen

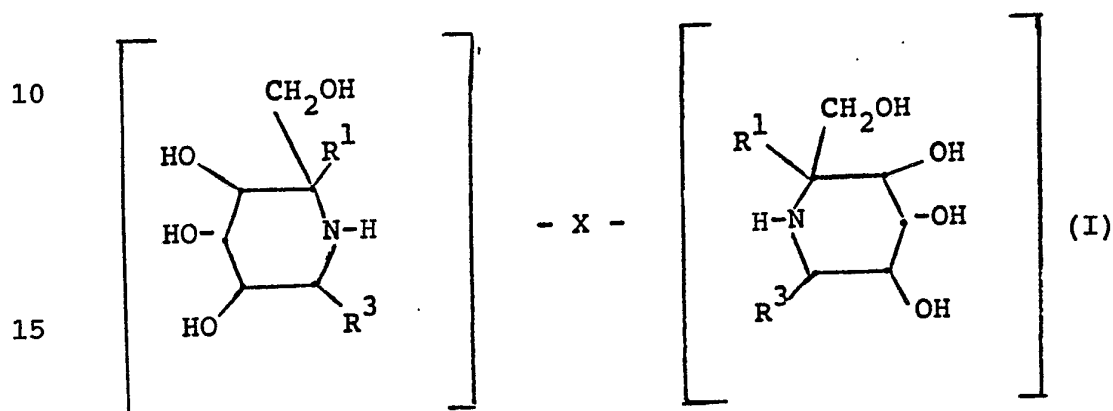


hvor R^7 og R^8 betyder en aktiveret carboxyl- eller sulfonsyregruppe.

Forbindelserne med formlen I er egnet som midler imod Diabetes, Hyperlipæmi og Adipositas.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte derivater af 3,4,5-trihydroxypiperidin, som kan anvendes som lægemidler, især som midler imod Diabetes, Hyperlipæmi og Adipositas.

De hidtil ukendte forbindelser har formelen

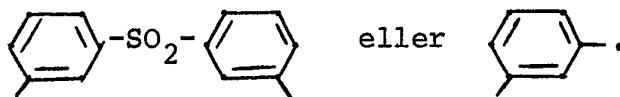


20

hvor R^1 og R^3 betyder hydrogen eller en direkte binding til X, under forudsætning af at en og kun en af grupperne R^1 og R^3 betyder en direkte binding til X, og X betyder en gruppe-ring A-Y-A, hvori A betyder $\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$ eller $\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}$, og Y betyder $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, hvor n er 1-10, -CH=CH- , $\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$, -CH=CH-CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-}$,

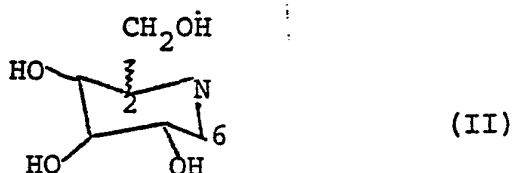
25

30



35

Foretrukne forbindelser inden for rammerne af opfindelsen er de forbindelser med formlen I, hvori begge 2-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidylgrupper er beskrevet ved hjælp af den stereokemiske formel II



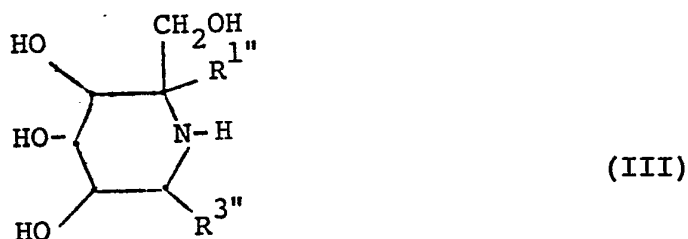
10 og hvori broleddet X sandsynligvis er aksialt anordnet.

Fastlæggelsen af konfigurationen ved C-atomerne 2 og 6 understøttes af spektroskopiske undersøgelser og er ikke bevist med endelig sikkerhed.

15 Det har vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser med formlen I er stærke inhibitorer for α -glucosidaser, især for disaccharidaser. Derfor er de hidtil ukendte forbindelser værdifulde midler til påvirkning af adskillige stofskifteprocesser og er således en berigelse inden-

20 for lægemiddelområdet.

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at man i forholdet 2:1 omsætter en forbindelse med formlen III



30 hvor den ene af grupperne $R^{1''}$ og $R^{3''}$ betyder hydrogen, og den anden betyder CH_2-NH_2 , med et acyleringsmiddel med formelen V

0



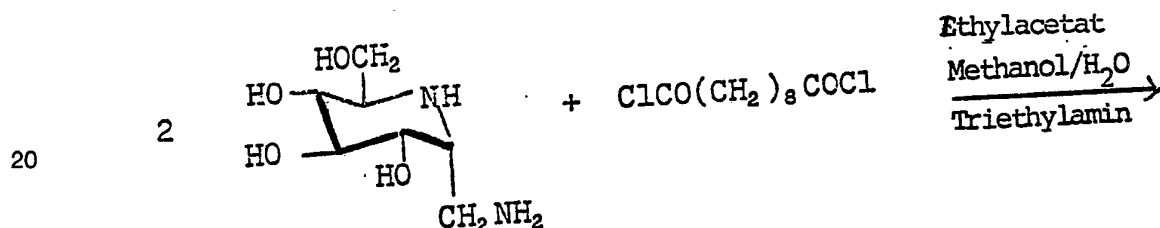
hvor

5 R^7 betyder en aktiveret carboxylsyre- eller sulfonsyre-gruppe, og Y har den ovenfor anførte betydning.

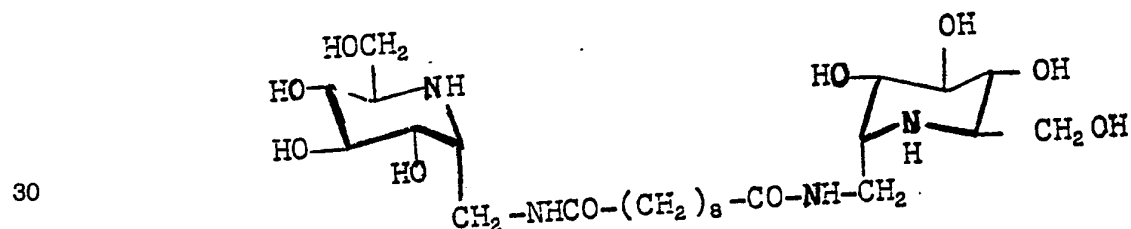
Forbindelserne med formlen (V) hører f.eks. til følgende stofklasser: sulfonsyreestere, carboxylsyre-halogenider, sulfonsyrehalogenider og chlorcarbonsyre-
10 estere, idet de udviser to, eventuelt forskellige, reaktionsdygtige grupper og omsættes med forbindelserne med formlen (III) i forholdet 1:2.

Med sebacinsyrechlorid som udgangsstof kan omsætningen f.eks. gengives som følger.

15



25



35

Det som udgangsstof anvendte piperidinderivat 1-aminomethyl-1-desoxynojirimycin er kendt fra EP-offentliggørelsesskrift nr. 947.

5 5-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin opnås ved katalytisk hydrogenering (Raney-nickel, 3,5 bar H_2 , opløsningsmiddel vand) af 2,6-amino-2-hydroxymethyl-2,6-di-desoxy-L-idohexonsyrenitril, der igen fremstilles ud fra 6-amino-6-desoxy-L-sorbofuranose-hydrochlorid-monohydrat (kendt) og natriumcyanid i 0,5N saltsyre ved stuetempe-
10 ratur.

Ligeledes kendte eller fremstillelige efter kendte metoder er de til omsætning med piperidinderivaterne anvendte reaktive syrederivater.

Omsætningen af piperidinderivaterne med de reaktive syrederivater gennemføres i polære protiske eller aprotiske opløsningsmidler. Eventuelt tilsættes et syrebindende middel. Reaktionstemperaturen ligger mellem
15 $-70^{\circ}C$ og kogetemperatur. Et foretrukket opløsningsmiddel til omsætningen med carboxylsyrechlorider er en blanding
20 af ethylacetat, methanol og H_2O , og som syrebindende middel anvendes hensigtsmæssigt en organisk base, f.eks. triethylamin. Til omsætningen med sulfonsyrechlorider anvendes hensigtsmæssigt DMF som opløsningsmiddel og K_2CO_3 som syrebindende middel.

25 De her omhandlede inhibitorer egner sig som terapeutica for de følgende indikationer:
Prædiabetes, Gastritis, Obstipation, infektioner af
gastrointestinal-området, Meteorismus, Flatulens,
Caries, Atherosclerose, Hypertension og især Adipositas,
30 Diabetes og Hyperlipæmi.

Til udbredelse af virkningsspektret kan det være anbefalelsesværdigt at kombinere inhibitorer for glycosidhydrolaser, der supplerer hinanden i deres virkning, om
det så drejer sig om de indbyrdes kombinationer af

de her omhandlede inhibitorer med allerede kendte. Således kan det f.eks. være hensigtsmæssigt at kombinere de her omhandlede saccharase-inhibitorer med allerede kendte amylase-inhibitorer.

5 Fordelagtige er i mange tilfælde også kombinationer af de her omhandlede inhibitorer med kendte orale antidiabetica (β -cytotrope sulfonylurinstofderivater og/eller blod-sukkervirksomme biguanider) såvel som med blodlipidsænkende virksomme forbindelser såsom clofibrat, nicotinsyre og cholestyramin.

10 Forbindelserne kan indgives uden fortydning, f.eks. som pulver eller i et gelatinehylster eller i kombination med et bærestof i en farmaceutisk sammensætning.

15 Farmaceutiske præparater kan indeholde en større eller mindre mængde af inhibitoren, f.eks. 0,1% til 99,5%, i kombination med et farmaceutisk acceptabelt ikke-toksisk, indifferent bæremateriale, hvorved bærestoffet kan indeholde et eller flere faste, halvfase eller flydende fortyndingsmidler, fyldstoffer og/eller ikke-toksiske indifferente og

20 farmaceutisk-acceptable formuleringshjælpemidler. Sådanne farmaceutiske præparater foreligger fortrinsvis i form af doseringsenheder, dvs. fysisk-diskrete enheder, der indeholder en bestemt mængde af inhibitoren, der svarer til en brøkdel eller en mangefold af dosisen, der er nødvendig til

25 tilvejebringelse af den ønskede inhiberende virkning. Dosisenhederne kan indeholde én, to, tre eller fire eller flere enkeltdoser eller $1/2$, $1/3$ eller $1/4$ af en enkeltdosis. En enkeltdosis indeholder fortrinsvis en tilstrækkelig mængde virksom forbindelse til ved indgivelse ifølge et i forvejen

30 bestemt doseringsskema af en eller flere doseringsenheder at opnå den ønskede inhiberende virkning, hvorved en hel, en halv eller en tredjedel eller en fjerdedel af dagsdosisen sædvanligvis indgives til alle hoved- eller bimåltiderne i løbet af dagen.

Andre terapeutiske midler kan også indtages. Skønt doseringen og doseringsskemaet i alle tilfælde skal afvejes omhyggeligt under anvendelse af grundig fagmæssig bedømmelse og under iagttagelse af alder, vægt og tilstand hos patienten og arten og alvorligheden af sygdommen, vil doseringen almindeligvis ligge i et område mellem ca. 1 til ca. 1×10^4 SIE/kg (saccharoseinhibitorenheder) af legemsvægten pr. dag. I mange tilfælde vil man derved opnå en tilstrækkelig terapeutisk virkning med en ringe dosis, medens en større dosis vil være nødvendig i andre tilfælde.

Oral indgivelse kan gennemføres under anvendelse af faste og flydende doseringsenheder, såsom pulvere, tabletter, dragées, kapsler, granulater, suspensioner eller opløsninger.

Pulver fremstilles ved fordeling af substansen i en egnet størrelse og blanding med et ligeledes findelt farmaceutisk bærestof. Skønt et spiseligt carbonhydrat, såsom stivelse, lactose, saccharose eller glucose, normalt finder anvendelse til dette formål og også kan benyttes her, er det ønskeligt at anvende et ikke-metaboliserbart carbonhydrat, såsom et cellulosederivat.

Sødemidler, smagstilsætninge, konserveringsstoffer, dispergeringsmidler og farvemidler kan desuden også anvendes.

Kapslerne kan fremstilles ved tilberedning af den ovenfor beskrevne pulverblanding og ved fyldning af de allerede dannede gelatinehylstre. Pulverblandingen kan inden fyldningsprocessen blandes med glidemidler, såsom kiselgel, talkum, magnesiumstearat, calciumstearat eller fast polyethylenglycol. Blandingen kan ligeledes blandes med en desintegrator eller opløsningsformidler, såsom agar-agar, calciumcarbonat eller natriumcarbonat, for ved indtagelse af kapslen at forbedre tilgængeligheden af inhibitoren.

Fremstillingen af tabletterne sker f.eks. ved fremstilling af en pulverblanding, grov eller finkornet, og tilsætning af et glidemiddel og desintegrator. Ud fra

denne blanding formes tabletter. En pulverblanding forberedes ved blanding af substansen, som fordeles på egnet måde, og suppleres med et fortyndingsmiddel eller et andet bærestof som ovenfor beskrevet. Eventuelt tilsættes et bindemiddel:

5 f.eks. carboxymethylcellulose, alginat, gelatine eller polyvinylpyrrolidon, en opløsningsforhæler, såsom paraffin, en resorptionsaccelerator, såsom et kvarternært salt, og/eller et adsorptionsmiddel, f.eks. bentonit, kaolin eller dicalciumphosphat. Pulverblandingen kan granuleres sammen

10 med et bindemiddel, f.eks. sirup, stivelespasta, acacieslim eller opløsninger af cellulose- eller polymermaterialer. Derefter presses produktet gennem en grov sigte. Som et alternativ hertil kan man lade pulverblandingen løbe gennem en tabletmaskine og findele de resterende uregelmæssigt

15 formede stykker til kornstørrelse. For at de opståede korn ikke skal blive i de tabletdannende dyser, kan de blandes med et glidemiddel, f.eks. stearinsyre, stearatsalt, talkum eller mineralolie. Denne glidedygtige fremstillede blanding presses derpå i tabletform. De virksomme forbindelser kan

20 også forenes med fritflydende indifferente bærestoffer og direkte bringes i tabletform under udeladelse af granulat- eller findelingstrinnet. Produktet kan forsynes med et klart eller opakt beskyttelseshylster, f.eks. et overtræk af shellak, et overtræk af sukker eller polymersubstanser og et

25 poleret hylster af voks. Farvestoffer kan sættes til disse overtræk, således at der kan skelnes mellem de forskellige doseringsenheder.

De tilberedelsesformer, der skal indgives oralt, såsom opløsninger, sirup og eliksirer, kan fremstilles i

30 doseringsenheder, således at en bestemt mængde præparat indeholder en bestemt mængde virksom forbindelse. Sirup kan fremstilles således, at den virksomme forbindelse opløses i en vandig opløsning, som indeholder egnede smagsstoffer. Eliksirer opnås under anvendelse af ikke-toksiske, alkoholiske bærestoffer. Suspensioner kan fremstilles ved dispergering af forbindelsen i et ikke-toksisk bærestof. Opløsnings-

35

formidlere og emulgeringsmidler, f.eks. ethoxylerede iso-stearylalkoholer og polyoxyethylensorbitolestere, konserveringsmidler, smagsforbedrende tilsætninger, såsom pebermynteolie eller saccharin, kan også tilsættes.

- 5 Doseringsforskrifter kan være angivet i kapslen. Ydermere kan doseringen være sikret således, at den virksomme forbindelse afgives forsinket, f.eks. ved indhold af den virksomme forbindelse i polymersubstanser eller voksarter.

10 Saccharase-inhiberingsforsøg in vitro

- Saccharase-inhiberingsforsøget in vitro muliggør bestemmelse af den enzyminhibitoriske aktivitet af et stof ved sammenligning af aktiviteten af det solubiliserede intestinale disaccharidase-kompleks i nærværelse eller fraværelse (såkaldt 100%-værdi) af inhibitoren. Som substrat, 15 som bestemmer specifiteten af inhiberingsforsøget, tjener herved en praktisk glucosefri saccharose (glucose <100 ppm); enzymaktivitetsbestemmelsen baseret på den spektrofotometriske bestemmelse af frigjort glucose ved hjælp af glucose- 20 dehydrogenase og nicotinamid-adenin-dinucleotid som cofaktor.

- En saccharase-inhibitor-enhed (SIE) defineres som den inhibitoriske aktivitet, som i en defineret forsøgsblanding reducerer en given saccharolytisk aktivitet med en enhed (Saccharase-enhed = SE); saccharase-enheden defineres 25 herved som den enzymaktivitet, der under givne betingelser spalter en μmol saccharose pr.minut og dermed fører til frigørelse af en μmol glucose, som bestemmes i forsøget, og fructose, som ikke er omfattet af forsøget.

Det intestinale disaccharidase-kompleks udvindes af svinetyndtarm-mucosa ved tryptisk fordøjelse, udfældning fra 66% ethanol ved -20°C , optagelse af bundfaldet i 100 mM phosphat-puffer, pH-værdi 7,0, og afsluttende dialyse over
5 for den samme puffer.

10 $10\ \mu\text{l}$ af en prøveopløsning, der er således blandet, at ekstinktionen af forsøgsblandingen ligger mindst 10%, men ikke mere end 25% under ekstinktionen for en 100%-værdi, blandes med $100\ \mu\text{l}$ af en fortynding af det intestinale disaccharidase-kompleks i 0,1 M maleinat-puffer, pH-værdi 6,25, og forinkuberes i 10 minutter ved 37°C . Fortyndingen af disaccharidase-komplekset skal indstilles til en aktivitet på 0,1 SE/ml.

15 I tilslutning dertil påbegyndes den saccharolytiske omsætning ved tilsætning af $100\ \mu\text{l}$ af en 0,4 M opløsning af saccharose ("SERVA 35579") i 0,1 M maleinat-puffer, pH-værdi 6,25, og standses efter en inkubationstid på 20 minutter ved 37°C ved tilsætning af 1 ml glucose-dehydrogenasereagens
20 (1 reagensglas lyofiliseret glucose-dehydrogenase-mutarotase-blanding ("MERCK 14053") og 331,7 mg β -nicotinamid-adenindinucleotid (fri syre, "BOEHRINGER", renhedsgrad I) opløst i 250 ml 0,5 tris-puffer, pH-værdi 7,6). Til påvisning af glucosen inkuberes i 30 minutter ved 37°C og endelig fotometreret ved 340 nm over for en reagensblindprøve (med enzym,
25 men uden saccharose).

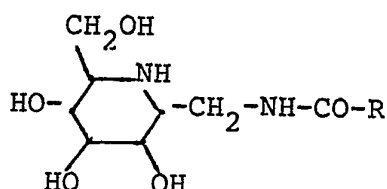
Beregningen af den hæmmende aktivitet af inhibitorer vanskeliggøres derved, at allerede ubetydelige ændringer i forsøgssystemet, f.eks. en ubetydelig fra bestemmelse til bestemmelse varierende 100%-værdi, er af en ikke ubetydelig
30 indflydelse på forsøgsresultatet. Disse vanskeligheder omgås, idet man ved hver bestemmelse lader en standard løbe med, som standard tjener en saccharase-inhibitor med formelen $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_{18}\text{N}$, som udviser en specifik inhiberende aktivitet på 77 700 SIE/g og ved anvendte mængder på

10 til 20 ng i forsøget fører til en inhibering af den ovenfor specificerede størrelsesorden. Ved kendskab til differensen af ekstinktionerne ved 340 nm på 100%-værdi og ved standard hæmmet blanding kan man fra ekstinktionsdifferensen på 100%-værdi og ved prøveopløsning hæmmet blanding under hensyntagen til den anvendte mængde inhibitor på kendt måde udregne dennes specifikke hæmmende aktivitet, udtrykt i saccharase-inhibitor-enheder pr. gram (SIE/g).

For de opnåede forbindelser er der opnået følgende resultater:

	Forbindelse fra eksempel nr.	Aktivitet SIE/mg
15	2	101,0
	3	116,6
	9	31,1

Til sammenligning er der foretaget tilsvarende forsøg med to forbindelser, som er kendt fra DK-patentskrift nr. 152.753, og som har formlen



hvor R betyder $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ (forbindelse A) eller m-methylphenyl (forbindelse B). Der er herved målt aktiviteter på henholdsvis 38,9 SIE/mg for forbindelse A og 31,1 SIE/mg for forbindelse B. Disse resultater er altså væsentlig dårligere end for forbindelserne 2 og 3 fremstillet ifølge opfindelsen.

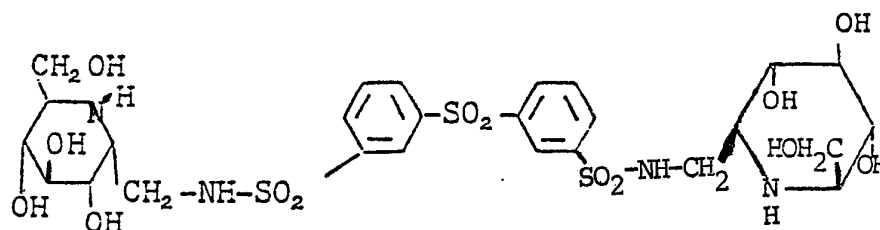
Endvidere er der den væsentlige strukturforskel mellem de kendte og de omhandlede forbindelser, at førstnævnte kun indeholder én 2-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidylgruppe, sidstnævnte derimod to sådanne grupper.

Eksempel 1

N,N'-Bis-[1,5-imino-1,5-didesoxy-D-glutityl)-methyl]-
3,3'-sulfonyl-bisbenzensulfonsyreamid.

5

10



15

20

25

En suspension af 1,92 g 1-aminomethyl-1-desoxynojir-
rimycin og 2,76 g kaliumcarbonat i 20 ml absolut DMF afkøles
til -10°C og blandes med 1,85 g 3,3-sulfonylbisbenzensul-
fonylchlorid. Der omrøres natten over, skilles fra ved sug-
ning fra udskilt salt og indampes. Inddampningsremanensen
opløses i en smule vand og anbringes på en 120 cm lang og 4
cm bred søjle, der som stationær fase indeholder cellulose
og som mobil fase indeholder acetone. Der elueres med vandig
acetone med stigende vandindhold. De enkelte fraktioner
undersøges tyndtlagschromatografisk. Fraktionerne med det
ønskede produkt slås sammen og indampes.

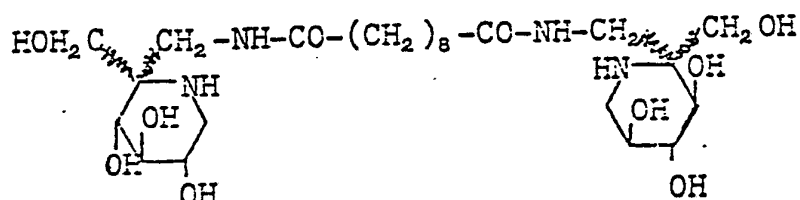
Der opnås 0,9 g af et farveløst skum med en R_f -værdi
på 0,57 (DC-færdigplader, Merck med kiselgel 60 F 254, fly-
demiddel: methanol/chloroform/25% ammoniak 90:60:60). R_f -
værdi af 1-aminomethyl-1-desoxynojirimycin = 0,26.

Eksempel 2

N,N'-Bis-[5-(1,5-imino-1,5-didesoxy-D-glucityl)-methyl]-sebacinsyrediamid.

5

10



15

20

25

30

5,3 g 2-aminomethyl-2-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidin-dihydrochlorid opløses i 20 ml vand og 60 ml methanol og blandes med 8,4 ml triethylamin. Under isafkøling tildryppes derpå en opløsning af 2,13 ml sebacinsyredichlorid i 30 ml ethylacetat. Der omrøres i 3 timer ved stuetemperatur, indampes og som vandig opløsning filtreres gennem en 25 cm lang og 3 cm bred søjle, der som fyldmiddel indeholder "Amberlite" IR 400 ($\text{OH}^{\ominus}$ -form). Der vaskes godt med vand og indampes. Inddampningsremanensen anbringes på en 120 cm lang og en 4 cm bred søjle, der som stationær fase indeholder cellulose og som mobil fase indeholder acetone. Der elueres først med acetone og derpå med acetone, hvortil trinvis større andele vand er sat. Fraktionerne med det ønskede produkt slås sammen og indampes. Der opnås 0,9 g af forbindelsen som fast skum med en R_f -værdi på 0,48 (flydemiddel: methanol/chloroform/25% ammoniak 3:2:2).

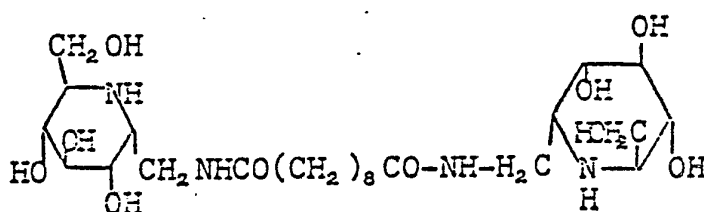
35

Eksempel 3

N,N'-Bis-[1- α -(1,5-didesoxy-1,5-imino-D-glucityl)-methyl]-sebacinsyrediamid

5

10



Til 0,5 g 1-aminomethyl-1-desoxynojirimycin i 6 ml methanol, 2 ml vand og 0,36 ml triethylamin dryppes ved 0°C 0,28 ml sebacinsyredichlorid i 4 ml ethylacetat. Der efteromrøres i 2 timer ved stuetemperatur, og bundfaldet skilles fra ved sugning. Der vaskes efter med ethylacetat og tørres.

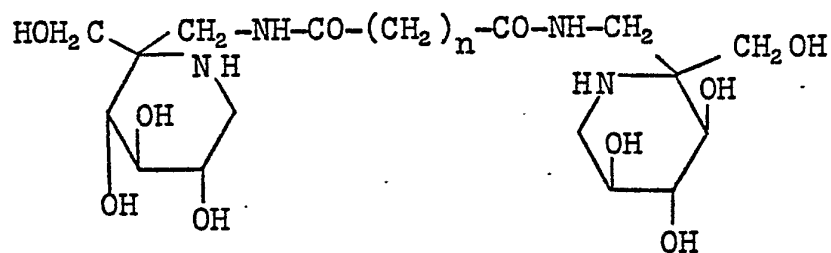
Faststoffet opløses til rensning i DMF/H₂O og udfældes med acetone.

Udbytte: 0,5 g. Smp. 247-250°C.
Rf-værdi på DC-færdigplader (Merck med kieselgel 60 F254) med methanol/chloroform/vandig ammoniak 3:2:2 som flydemiddel: 0,53.
Rf-værdi for 1-aminomethyl-1-desoxynojirimycin: 0,28.

Analogt med fremstillingseksempel 2 fremstilles

5

10



15

Eksempel nr.

n

Rf-værdi i methanol/
chloroform/25 %'s am-
moniak 3:2:2 (Rf=0,34
for 2-aminomethyl-2-
-hydroxymethyl-3,4,5-
-trihydroxy-piperidin x
2 HCl)

20

25

30

35

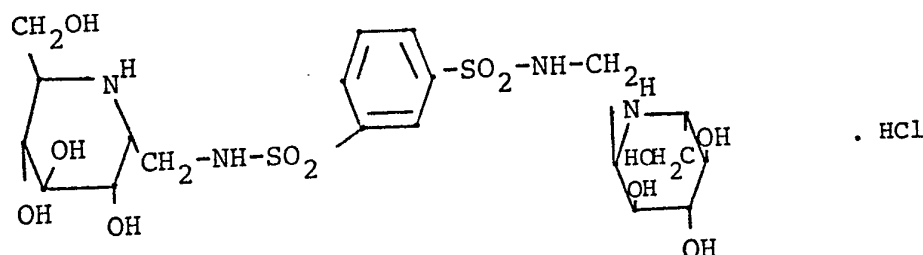
4	2	0,2
5	3	0,23
6	4	0,3
7	6	0,41
8	7	0,47

Eksempel 9

N,N'-Bis-[1,2-(1,5-imino-1,5-didesoxy-D-glucit-yl)-methyl]-benzen-1,3-disulfonamid-dihydrochlorid

5

10



3 g 1-aminomethyl-1-desoxynojirimycin opløses i en
 15 blanding af 30 ml vand og 90 ml acetone og blandes efter
 tilsætning af 2,1 ml triethylamin dråbevist med en opløsning
 af 2,04 g benzen-1,3-disulfonsyrechlorid i 30 ml acetone.
 Der omrøres i 24 timer, indampes, opløses i ca. 1 liter
 vand og behandles med en anionbytter "Amberlite IRA 400",
 20 indtil den vandige opløsning er chloridfri. Der frafiltreres
 ved sugning, og ionbytteren vaskes godt med vand. Derpå ud-
 røres ionbytteren med 5%'s saltsyre og frafiltreres ved
 sugning. Filtratet indampes, det opløses i lidt vand og
 renses med vandigt acetone over en cellulosesøjle. De rene
 25 fraktioner indampes. Produktet krystalliseres ved flere
 ganges indampning med isopropanol. Der fås 2,1 g farveløse
 krystaller med smp. fra 118°C under sønderdeling.

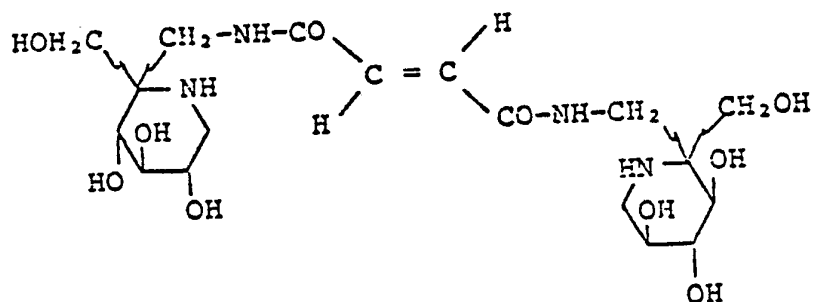
De efterfølgende forbindelser er fremstillet analogt
 med eksempel 3.

Eksempel 10

N,N'-Bis-[5-(1,5-imino-1,5-didesoxy-D-glucityl)-methyl]-fumarsyrediamid

5

10



R_f-værdi: 0,19

15

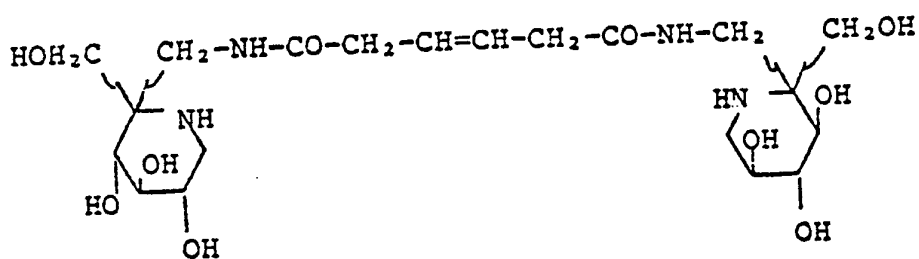
R_f-værdi 2-aminomethyl-3,4,5-trihydroxypiperidin-dihydrochlorid: 0,31 (tyndtlagsplader og løbemidler som i eksempel 1).

Eksempel 11

20

N,N'-Bis-[5-(1,5-imino-1,5-dideoxy-D-glucityl)-methyl]-3-hexendicarboxylic diamide

25

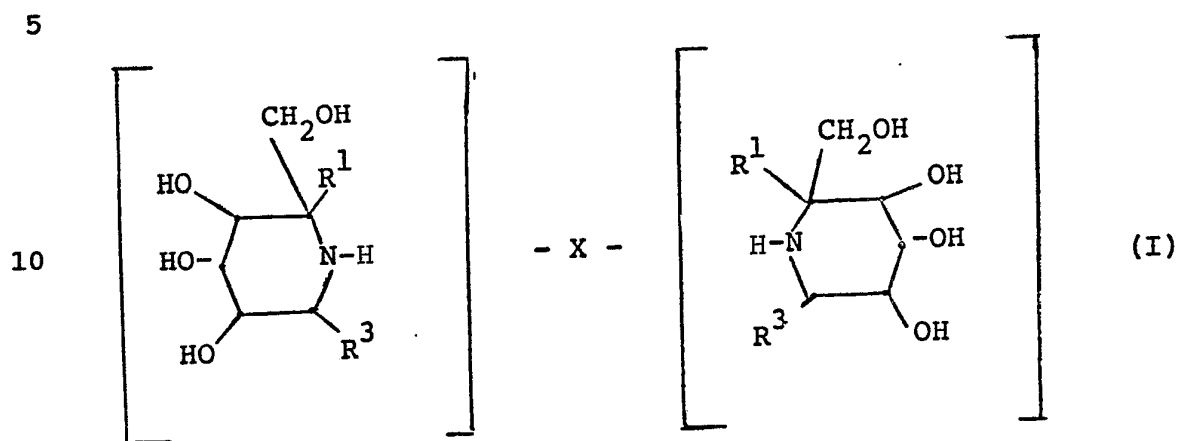


30

R_f-værdi: 0,23.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,4,5-trihydroxypiperidiner med den almene formel

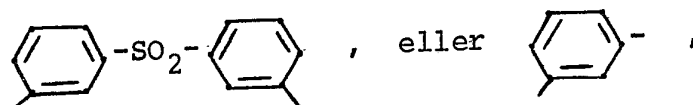


hvor R^1 og R^3 betyder hydrogen eller en direkte binding til X, under forudsætning af at en og kun en af grupperne R^1 og R^3 betyder en direkte binding til X, og X betyder en

20 gruppering A-Y-A, hvori

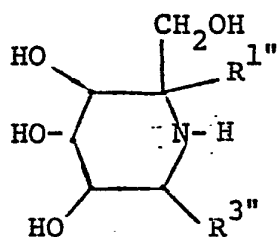
A betyder $\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$ eller $\text{CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}$, og Y betyder $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, hvor n er 1-10, -CH=CH- , $\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$, -CH=CH-CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{C-}$,

25



30 k e n d e t e g n e t ved, at man i forholdet 2:1 omsætter en forbindelse med formlen

5



(III)

hvor den ene af grupperne $R^{1''}$ og $R^{3''}$ betyder hydrogen, og
 10 den anden betyder CH_2-NH_2 , med et acyleringsmiddel med form-
 len (V)



(V)

15 hvor R^7 betyder en aktiveret carboxylsyre- eller sulfon-
 syregruppe, og Y har den ovenfor anførte betydning.