



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 854** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **C 07 C 305/04, 31/18, 31/27, C 07 D 307/42, 311/82, C 07 H 7/00, A 61 K 31/255, 31/72**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

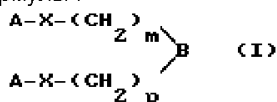
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 95100773/04, 11.01.1995
(24) Дата начала действия патента: 11.01.1995
(30) Приоритет: 14.01.1994 CH 114/94
07.11.1994 CH 3315/94
(46) Дата публикации: 20.10.1999
(56) Ссылки: SU 543355 A, 1977. CH 621796 A5,
1981. EP 0011322 A, 1980. Машковский М.Д.
Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1972,
ч.2, с. 46 - 49.
(98) Адрес для переписки:
101000, Москва, Малый Златоустинский пер.,
10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"

(71) Заявитель:
Ф.Хоффманн-Ля Рош АГ (CH)
(72) Изобретатель: Александр Куколовски (DE),
Юрген Фингерле (DE), Нигги Иберг (CH), Ганс
Петер Мэрки (CH), Рита Мюллер (CH), Михаэль
Пех (DE), Марианн Руж (CH), Жерар Шмид
(CH), Томас Чепп (CH), Ганс Петер Вессель
(DE)
(73) Патентообладатель:
Ф.Хоффманн-Ля Рош АГ (CH)

(54) **СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ САХАРНЫХ СПИРТОВ ИЛИ ИХ СОЛИ, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ**

(57) Реферат:
Описываются новые сложные эфиры
серной кислоты сахарных спиртов общей
формулы I



где значения А, Х, В, m, p указаны в п.1
формулы, обладающие антипролиферативной
активностью при лечении и/или профилактике
артериосклеротических изменений стенок
сосудов. Описывается также способ их
получения и лекарственные средства на
основе соединений формулы I. 3 с.п. и 3 з.п.
ф-лы, 1 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 139 854** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 C 305/04, 31/18, 31/27,
C 07 D 307/42, 311/82, C 07 H
7/00, A 61 K 31/255, 31/72**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95100773/04, 11.01.1995

(24) Effective date for property rights: 11.01.1995

(30) Priority: 14.01.1994 CH 114/94
07.11.1994 CH 3315/94

(46) Date of publication: 20.10.1999

(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
10, kv.15, "EVROMARKPAT"

(71) Applicant:
F.Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)

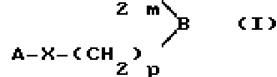
(72) Inventor: Aleksandr Kukolovski (DE),
Jurgen Fingerle (DE), Niggi Iberg (CH), Gans
Peter Mehrki (CH), Rita Mjuller (CH), Mikhael'
Pekh (DE), Mariann Ruzh (CH), Zherar Shmid
(CH), Tomas Chepp (CH), Gans Peter Vessel'
(DE)

(73) Proprietor:
F.Khoffmann-Lja Rosh AG (CH)

(54) ESTERS OF SULFURIC ACID AND SUGAR ALCOHOLS OR THEIR SALTS, DRUGS AND METHOD OF SYNTHESIS OF COMPOUNDS

(57) Abstract:

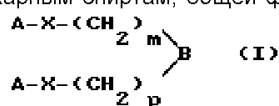
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
invention describes new esters of sulfuric
acid and sugar alcohols of the general
formula (I) $A-X-(CH_2)_m$ where



values A, X, B, m and p are given in p. 1 of

the invention claim. Compounds show an
antiproliferative activity in treatment
and/or prophylaxis of arteriosclerotic
alternations of vessel walls. Invention
describes also a method of their synthesis
and drugs based on compounds of the formula
(I). EFFECT: improved method of synthesis,
valuable medicinal properties. 6 cl, 97 ex

Настоящее изобретение относится к новым сложным эфирам серной кислоты сахарных спиртов и соединениям, подобным сахарным спиртам, общей формулы



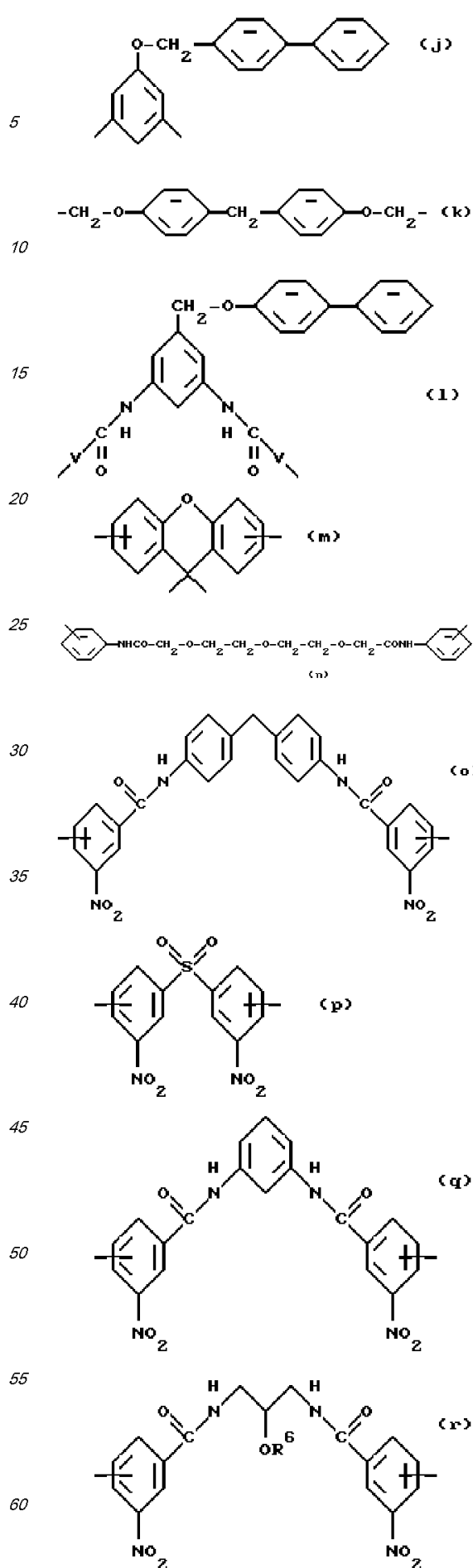
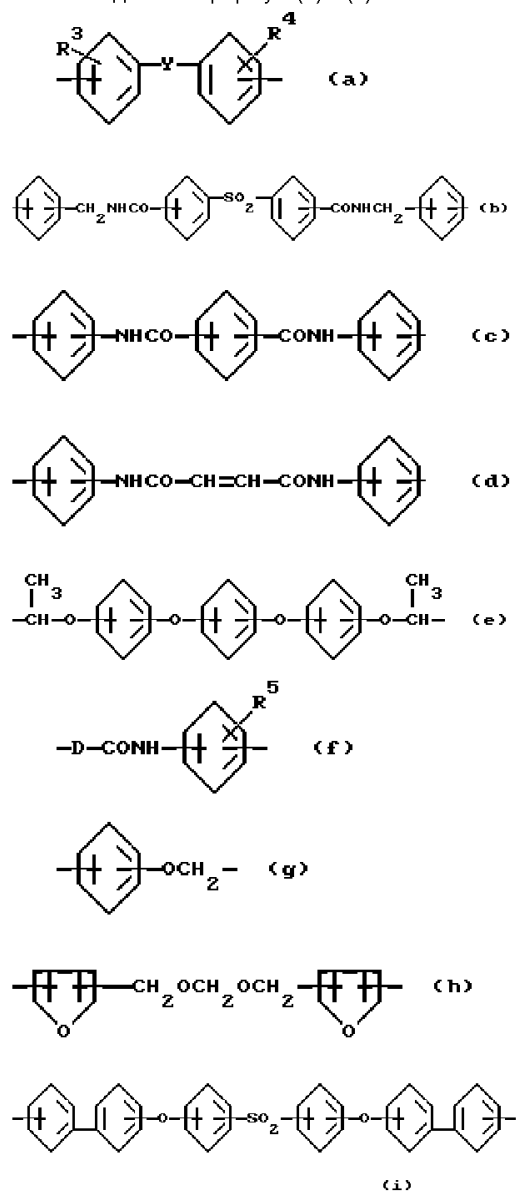
где А обозначает уменьшенный на 1-гидроксильную группу остаток сахарного спирта или его производного, или трис-(гидрокси(метил)метил)метил, причем по меньшей мере одна гидроксильная группа остатка А этерифицирована серной кислотой;

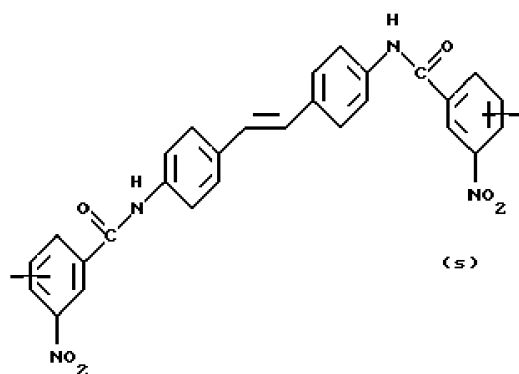
Х обозначает -NR¹CO-; -NHCONH-; -NHCSNH-; -NHSO₂-; -NR¹- или -O-;

м и р независимо друг от друга обозначают 0 или 1;

R¹ обозначает водород, низший алкил или гидроксид(нижш.)алкил; и

В обозначает систему сопряженных многократных связей, представляющую собой полиен- или полиин-углеводородный остаток с 2-8 сопряженными многократными связями или ароматическую кольцевую систему, обозначающую фенилен, (нижш.)алкил фенилен, нафтилен, флуоренилен или остаток одной из формул (а) - (s)





где Y обозначает связь углерод-углерод; -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH(O)CH-, -SO₂-, -C(CF₃)₂-, -CONR¹-, -NHCONH-, -NHCOCONH-, фенилен или фенилендиокси; R¹ обозначает водород, низший алкил или гидроксизамещенный алкил; R³ и R⁴ обозначают водород, низший алкил, низший алкокси, галоген или -SO₃H; R⁵ обозначает низший алкокси(низш.)алкокси или феноксид, или галогензамещенный феноксид; R⁶ обозначает водород или -SO₃H и D обозначает -CH₂CH₂- или -CH=CH- и где V обозначает -CH=CH-, -CH₂CH₂- или однократную связь, или их солям.

Предпочтительны соединения формулы (1), где X обозначает -NR¹CO-, -NHCONH-, -NHCSNH-, NHSO₂- или -O-; и B обозначает полиен-углеводородный остаток с 2-8 сопряженными многократными связями или их соли.

Уменьшенный на 1-гидроксильную группу остаток A сахарного спирта обозначает предпочтительно остаток -(CHR²)_nCH₂R², где n обозначает целое число 1-5; R² обозначает H, -OSO₃H или OZ; Z обозначает защитную группу; и по меньшей мере остаток R² обозначает -OSO₃H.

Примерами сахарных спиртов, из которых образуется остаток A, являются гекситолы, такие, как глюколит, галактитол, маннитол и гулитол, и пентитолы, такие, как арабинитол, рибитол и ксилитол. Примерами производных таких спиртов являются одно- или многократно восстановленные сахарные спирты, как L-рамнитол. Эти сахарные спирты могут быть представлены в D- или L-форме или в виде рацематов, причем предпочтительной является форма природного происхождения или форма, соответствующая природной основе сахара.

Предпочтительными являются многократные сопряженные двойные связи.

Примерами систем сопряженных двойных связей являются полиен-углеводородные остатки с 3-8 сопряженными двойными связями, например, окта-2,4,6-триен-2,7-диол и 6,11-диметил-гексадека-2,4,6,8,10,12,14-гептаен-2,15-диол.

Выражение "низший" обозначает группы с 1-6 атомами C, такие, как метил, этил, пропил, бутил или метокси, этокси, пропокси и буюкси. Галогены включают в себя фтор, хром, бром и йод, из которых хлор является предпочтительным. Фениленовыми остатками являются предпочтительно 1,3- и 1,4-фениленовые остатки. Нафтиленовыми остатками являются предпочтительно 1,4-, 1,5- и 2,6-нафтиленовые остатки.

Предпочтительным флуорениленовым остатком является 2,7-флуоренилен. В формулах от (a) до (i) связи, исходящие из колец, находятся, предпочтительно в пара-положении по отношению друг к другу.

Примерами солей соединений общей формулы I являются соли щелочных металлов, таких, как, например, соли Na или K, соли аммония и соли третичных аминов, таких, как, например, триэтиламин, или соли пиридиния или имидазолия, или соли четвертичного аммония, как, например, соли додецилтриметиламмония, этилпиридиния и бензетония; а также соли щелочноземельных металлов, как, например, соли Ca или Mg.

Примерами соответствующих соединений, где ароматическая кольцевая система представляет собой остаток формулы (a), являются:

- 5 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
- 10 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
- 15 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-сульфонилдобензойной кислоты,
- 20 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-этилендобензойной кислоты,
- 25 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-карбонилдобензойной кислоты,
- 30 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-метилдобензойной кислоты,
- 35 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-оксиддобензойной кислоты,
- 40 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-(гексафторпропан-2,2-диол)-добензойной кислоты,
- 45 деканатриевая соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты,
- 50 деканатриевая соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-дихлор-4,4'-метилдифенил)-димочевины,
- 55 деканатриевая соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-диметилбифенил-4,4'-диол)-димочевины,
- 60 деканатриевая соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-дихлорбифенил-4,4'-диол)-димочевины,
- додеканатриевая соль (E)-4,4'-бис-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-тиоуреидо]-стильбен-2,2'-дису

льфоокислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) бифенил-4,4'-дисульфокислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-оксидибензосульфокислоты,
 октанатриевая соль
 1,3-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-арабинат-1-илокси)-фенил]-мочевины,
 деканатриевая соль
 N'-метил-N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-N'-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]-терефталамида,
 деканатриевая соль
 N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-N'-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]-терефталамида,
 деканатриевая соль
 N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламида,
 гексанатриевая соль
 бис-(2-гидроксисульфонилокси-1,1'-бисгидроксисулфонилоксиметилэтиламида) Z-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)-4,4'-этинилдипбензойной кислоты,
 октанатриевая соль 2,2', 3,3', 4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этинидил дифенил)-ди-D-арабинитола,
 октанатриевая соль 2,2', 3,3', 4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-бифенил-4,4'-диил-ди-D-арабинитола,
 октанатриевая соль (Z)-2,2', 3,3', 4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этилендифенилен)-ди-О-арабинитола,
 октанатриевая соль 2,2', 3,3', 4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этан-1,2-диилдифенилеи)-ди-D-арабинитола,
 деканатриевая соль
 1,3-бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-галактит-6-илокси)-фенил]-мочевины,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)
 цис-4,4'-оксиран-2,3-диилдипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль

бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z) -стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 3,4'-этилендипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,4'-этилендипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,3'-этилендипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,2'-этилендипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 3,3'-этилендипбензойной кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-маннит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-галацит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 октанатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-арабинит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты,
 октанатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-L-рамнит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты.
 Примерами соответствующих соединений, где ароматическая кольцевая система является нафтиленом или флуорениленом являются:
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) нафталин-1,5-дисульфокислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-

иламида)
9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой
кислоты,

деканатриевая соль
бис-[метил-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-ил)-амида]
9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой
кислоты.

Примерами соответствующих соединений,
где ароматическая кольцевая система
представляет собой фенилен или
замещенный низшим алкилом фенилен,
являются:

деканатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-
1-ил)-1,1'-(бензол-1,4-диил)-дитиомочевины,
деканатриевая соль
N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-
1-ил)-терефаламида,
деканатриевая соль
N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-
1-ил)-изофаламида,
деканатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-
1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины,
деканатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-ил)-1,1'-(бензол-1,3-диилдиметилен)-
димочевины,
деканатриевая соль
N,N'-диметил-N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-
сульфо-D-глюцит-1-ил)-терефаламида,
деканатриевая соль
3,3'-диметил-3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-
сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-
димочевины,
деканатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
маннит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочев
ины,

деканатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
галактит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочев
ины,
октанатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
арабинит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочев
ины,
октанатриевая соль
3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-L-
рамнит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочев
ины.

Примерами соответствующих соединений,
где ароматическая кольцевая система
представляет собой остаток формулы (b) -
(s), являются:

деканатриевая соль
бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-илкарбамоил)-бензиламида]
4,4'-сульфонилдибензойной кислоты,
формула b),
деканатриевая соль
N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-изофаламида,
формула с),
октанатриевая соль
N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-
арабинит-1-илокси)-фенил]-изофаламида,
формула с),
деканатриевая соль
N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-изофаламида,
формула с),
октанатриевая соль
N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-

арабинит-1-илокси)-фенил]-терефаламида,
формула с),

деканатриевая соль
N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-фумарамида,
формула d),

5 деканатриевая соль
2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
иламида

10 2-[4-[4-[4-[1-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глю
цит-1-илкарбамоил)-этоксид]-фенокси]
-фенокси]-фенокси]-пропионовой кислоты,
формула e),

деканатриевая соль
1-[4-(4-хлорфенокси)-3-(2,3,4,5,6-пента-
О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]
-амида 4-(2,3,4,5,6-пента-
О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида
15 (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, формула
f),

деканатриевая соль
N-[4-(4-хлорфенокси)-3-(2,3,4,5,6-пента-
О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]
-N4-(2,3,4,5,6-пента-О-
сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида янтарной
кислоты, формула f),

20 деканатриевая соль
1-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
ил)-амида
25 4-[4-(2-метокси-этоксид)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-
сульфо-
D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]-амида
(Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, формула
f),

30 деканатриевая соль
N1-[4-(4-метоксиэтоксид)-3-(2,3,4,5,6-
пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фе
нил] -N4-(2,3,4,5,6-пента-
О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида янтарной
кислоты, формула f),

35 деканатриевая соль
N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-
4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкар
бамоилметокси)-бензамида, формула g),

40 деканатриевая соль
бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
иламида)
5,5'-(метиленис-оксиметилен)-дифуран-2-кар
боновой кислоты, формула h),

45 деканатриевая соль
2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида
4'-[4-[4'-[4'-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюц
ит-1-илкарбамоил)- бифенил-4-илокси]
-фенилсульфонил]-фенокси]-бифенил-4-карбо
новой кислоты, формула i),

50 деканатриевая соль
5-бифенил-4-илметокси-N,N'-бис-(2,3,4,5,6-
пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-изофаламид
а, формула j),

деканатриевая соль
N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-
2-[4-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
илкарбамоилметокси)- бензил]
55 -фенокси]-ацетамида, формула k),

деканатриевая соль
(Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-
(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарба
моил)-акрилоиламино]- фениламид]-
60 (2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-ами
да (Z)-бутендикислоты, формула l),

деканатриевая соль
N1-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-
(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарба
моил)-пропиониламино] - фенил]
-N4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-

амида янтарной кислоты, формула 1),
 деканатриевая соль
 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметил-бензол-1,3-диил)-димочевины, формула 1),
 октанатриевая соль 2,2',
 3,3',4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-
 О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-
 диил)-ди-D-арабинитола, формула m),
 октанатриевая соль
 бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-арабинит-1-илокси)-фениламида)
 3,6,9-триоксаундекандикислоты, формула n)
 деканатриевая соль 4,4'-бис-
 (2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метиленди-
 фенил)-дибензамида, формула o),
 деканатриевая соль
 N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилдианилина,
 формула p),
 деканатриевая соль
 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диил
 дибензамида, формула q),
 ундеканатриевая соль
 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксисуль-
 фонилоксипропан-1,3-диил)-дибензамида,
 формула r),
 деканатриевая соль
 (E)-4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-стильбен-
 -4,4'-диилдибензамида, формула s).
 Примерами соответствующих соединений,
 где система сопряженных многократных
 связей В представляет собой
 полиен-углеводородный остаток, являются:
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) (2E,
 4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-тетраметил
 ексадека-
 2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой
 кислоты,
 деканатриевая соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида)
 (2E,4E,6E)-2,7-диметилокта-2,4,6-триендикар-
 бонной кислоты.
 Системой сопряженных трехкратных
 связей является, например, например, 2
 полиин-углеводородный остаток с
 сопряженными трехкратными связями.
 Примером такого соединения является
 октанатриевая соль
 2,2',3,3',4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-октаге
 кса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитола.
 Наиболее предпочтительными
 соединениями общей формулы I являются
 соединения, представляющие собой:
 деканатриевую соль
 (Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-
 (2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарба-
 моил)-акрилоиламино] -
 фениламид]-2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюц-
 ит-1-ил)-амида (Z)-бутендикислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида)
 (E)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой
 кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой

кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) (2E,
 4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-тетраметил
 ексадека-
 2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой
 кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) 4,4'-этилендибензойной кислоты,
 деканатриевую соль
 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
 глюцит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевин-
 ы,
 деканатриевую соль
 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метиленди-
 фенил)-дибензамида,
 деканатриевую соль
 N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 ил)-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилдианилина,
 октанатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-L-рамнит-1-
 иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой
 кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) нафталин-1,5-дисульфо кислоты,
 октанатриевую соль
 N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-
 арабинит-1-илокси)-фенил]-изофталамида,
 деканатриевую соль
 1,3'-бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
 галактит-6-илокси)-фенил]-мочевины,
 деканатриевую соль
 N,N'-бис-[4-(3-(2,3,4,5,6-пента-О-
 сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-изофт-
 аламида,
 деканатриевую соль
 бис-[метил-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
 глюцит-1-ил)-амида]-9-оксо-9Н-флуорен-2,7-д-
 икарбоновой кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) 4,4'-метилендибензойной кислоты,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) нафталин-2,6-дикарбоновой
 кислоты,
 деканатриевую соль
 N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
 глюцит-1-ил)-изофталамида,
 деканатриевую соль
 N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-
 глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-фумарамида,
 деканатриевую соль
 бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-
 иламида) 4,4'-сульфонилдобензойной
 кислоты.
 Кроме того, изобретение относится к
 лекарственным средствам, содержащим
 соединения общей формулы I или его соль; к
 применению соединений общей формулы I и
 их солей в качестве лекарственных средств, в
 частности, для лечения и/или профилактики
 артериосклеротических изменений стенок
 сосудов, например, для предотвращения
 рестеноза после коронарных или
 периферических операций на сосудах или
 после операций по обходному анастомозу;
 для получения лекарственных средств для
 указанных показаний; а также к способу
 получения соединений общей формулы I и их
 солей.

Соединения формулы 1 могут быть получены путем преобразования несulfатированного соединения, соответствующего общей формуле I, sulfатирующим средством.

Сульфатирование по изобретению может осуществляться методами, известными для сульфатирования гидроксильных групп. Примерами сульфатирующих средств являются комплексы SO_3 , как например, SO_3 . пиридин, SO_3 . триметиламин, SO_3 . диоксан и SO_3 . диметилформамид. Другими примерами сульфатирующих средств являются хлорсульфокислоты, смесь хлорсульфокислоты и серной кислоты; и пиперидин-N-сульфат.

Целесообразно осуществлять преобразование в соответствующем растворителе, в частности, в полярном растворителе, например, диметилформамиде, диметилсульфоксиде или гексаметилфосфортриамиде. Реакция может осуществляться при комнатной или при повышенной температуре, например, при 20-70°C, причем путем изменения продолжительности и температуры реакции можно воздействовать на степень сульфатирования. Достигнутая степень сульфатирования в каждом отдельном случае может оцениваться с помощью ЖХВД. В предпочтительном варианте выполнения путем соответствующего выбора продолжительности и температуры реакции сульфатируются все или практически все свободные гидроксильные группы. Разделение реакционной смеси или выделение реакционного продукта формулы I могут осуществляться известными методами, например, путем гельфильтрации или ультрафильтрации. Перед разделением реакционную смесь целесообразно смешивать с достаточно основным соединением, способным к солеобразованию с группами сульфокислот в соединении формулы I, например, с ацетатом щелочных металлов, как например, ацетат натрия, и соединение формулы I выделять в виде соли, например, в виде натриевой соли.

Исходные соединения для предложенного способа по изобретению, т.е. несulfатированные соединения, соответствующие соединениям формулы I, могут быть получены, как это описано в нижеследующих примерах или по аналогии с ними. Исходные соединения для веществ формулы I могут быть получены следующим образом:

Если X представляет собой $-NR^1CO$, то соответствующий глюкамин, т.е. 1-амино-1-дезоксипроизводное сахара, соответствующий R^1 -замещенный глюкамин или трис-(гидроксиметил)-метиламин могут взаимодействовать с соответствующей карбоновой кислотой. Для этого карбоновую кислоту активируют методами, известными в химии пептидов, как, например, в виде смешанного ангидрида или в виде сложного эфира, в некоторых случаях для связи может применяться простой эфир или лактон.

R^1 -замещенные глюкамины могут взаимодействовать непосредственно или могут сначала взаимодействовать глюкаминами и затем переводиться в производное с R^1 .

Производные мочевины или тиомочевины

(X обозначает $-NHCONH-$ или $-NHCSNH-$) могут быть получены непосредственно, например, путем взаимодействия изоцианата или изотиоцианата с соответствующим глюкамином, соответствующим замещенным глюкамином или трис-(гидроксиметил)-метиламином.

Сульфонамиды (X представляет собой $-NHSO_2-$), в принципе, могут быть получены реакцией активированного соединения сульфонила $-SO_2Z$ (например, сульфонилхлорида) с пригодным для этой цели глюкамином, соответствующим замещенным глюкамином или трис-(гидроксиметил)-метиламином.

Аналоги простого эфира (X обозначает O) могут быть получены путем взаимодействия глицитола с фенолом или бензиловым либо аллиловым спиртом. По известным, в принципе, методам образования простого эфира может активироваться одна из гидроксильных групп (например, по методу Mitsunobu), или для реакции может использоваться активированный эквивалент гидроксильной группы (как например, аллил- или бензилгалогенид). Аминосоединения (X обозначает NR^1) можно получить известными методами, как, например, путем преобразования аминоглицитола активированным ароматическим углеводородом.

Соединения по изобретению подавляют миграцию и пролиферацию гладких мышечных клеток стенки сосуда. Благодаря этому они могут применяться для лечения и/или профилактики артериосклеротических изменений стенок сосудов, в частности, для предотвращения рестеноза после коронарных или периферических операций или после операций по обходному анастомозу. Эти вещества могут применяться, в принципе, для лечения и/или профилактики всех заболеваний, при которых определенную роль играют миграция или пролиферация гладких мышечных клеток.

Но в отличие от гепарина эти соединения не имеют активности AT_{III} (антитромбин III) и тем самым не оказывают ингибирующего действия на факторы свертывания IIa и Xa. Вследствие этого их активность, ингибирующая свертывание крови, намного меньше, чем у гепарина, и тем самым риск кровотечения при терапии этими веществами является минимальным.

Так как связывающие гепарин белки играют важную роль при различных заболеваниях, то гепарин-подобные вещества, как и соединения, упомянутые в данной заявке, могут применяться дополнительно также для лечения этих заболеваний. Например, восприимчивость к различным вирусам (герпес, ВИЧ) подавляется такими веществами, артериальный тромбоз (vWf, спайка тромбоцитов) ингибируется такими веществами, активация системы комплемента (например, при реперфузии) может снижаться, и могут подавляться различные факторы роста или цитокин (например, bFGF-фракция роста онкогенных факторов в опухлях).

Фармакологическая активность соединений по изобретению описывается ниже на серии опытов.

Антипролиферативная активность

Антипролиферативная активность вещества выражается величиной r_i , которая представляет собой сравнительную величину относительно соответствующей активности гепарина и которую определяли в клеточных культурах следующим образом: гладкие мышечные клетки крысы были нанесены на планшеты для клеточных культур с плотностью $8 \cdot 10^3$ клеток/ячейку (питательная среда: DMEM с 10% FCS. Культивирование осуществляли при температуре 37 °C и 5% CO₂). Через 4 часа определяли число прилипших клеток и добавляли испытуемые вещества (100 мкг/мл, растворенные в H₂O). В качестве контроля служили а) клетки, в которые ничего не добавляли, и б) гепарин (100 мкг/мл). Затем клетки инкубировали в течение 48 часов и затем снова определяли количество клеток.

По этим величинам выявляли степень ингибирования i роста клеток, т.е. снижение скорости роста в процентах по сравнению с контрольными образцами.

$$i = 100 - \frac{\mu_{\text{вещество}}}{\mu_{\text{контроль}}} \cdot 100$$

причем скорость роста μ рассчитывали по формуле:

$$\mu = \frac{\Delta \ln Z}{\Delta t} = \ln \frac{Z(t_1)}{Z(t_2)} \cdot \frac{1}{\Delta t} [d^{-1}]$$

где Z обозначает число клеток.

В конце определяли r_i - относительную ингибирующую активность -, выражающую активность вещества (при 100 мкг/мл) по сравнению с активностью гепарина в той же концентрации в том же эксперименте:

$$r_i = \frac{i_{\text{вещество}}}{i_{\text{гепарин}}}$$

Ингибирование свертывания крови

Ингибирующее действие на свертывание крови определяли следующим образом.

Ингибирование образования тромбина или фактора Ха в тесте с хромоген-субстратом (Teien и др., Thrombosis Research 10, 399-410 (1977)): определение осуществляли в центробежном автоматическом спектрофотометре Cobas-Bio.

Использованный буферный раствор состоял из 50 ммоль трис-буфера, 180 ммоль NaCl, 7,5 ммоль EDTA-Na₂ 1% PEG 6000 и 0,02% Твина-80, pH 8,4. Испытуемый раствор состоял из 50 мкл буфера, 30 мкл антиромбина III (1 ед/мл, Kabi-Diagnostica) и 20 мкл плазмы, содержащей различные концентрации исследуемых соединений. В анализатор в кювету для испытания помещали 30 мкл раствора пробы и 20 мкл воды с 180 мкл тромбина (1 ед/мл, тромбин-реагент Roche Базель). Через 240 секунд инкубации при температуре 37 °C добавляли 60 мкл S-2238 (H-D-Phe-Pip-Arg-NH•pNA фирмы Kabi Diagnostica, Мендаль, Швеция, 0,75 ммоль в воде) и 20 мкл воды. Выделение pNA (п-нитроанилин) прослеживали в течение 60 секунд при 405 нм с интервалами в 10 секунд по сравнению с водой, как холостой величиной. Ингибирующее действие

указывается величиной IC₅₀, т. е. в концентрации [мкг/мл], при которой амидолитическая активность тромбина по сравнению с контрольной величиной плазмы снижается на 50%.

Таким же способом измеряли ингибирование фактора Ха, причем вместо тромбина или S-2238 применяли раствор фактора Ха (2,8 нкат/мл и 2 ммоль S-2222 (Bz-Co-Ile-Glu-Arg-NH•pNA фирмы Kabi Diagnostica) в воде.

В нижеприведенной таблице приведены данные активности, полученные в вышеописанных опытах с показательным количеством соединений формулы I.

Результаты опытов показывают, что соединения по изобретению обладают антипролиферативным действием, которое полностью или приблизительно соответствует или эффективнее действия гепарина, однако в отличие от гепарина не проявляет вовсе или проявляет очень незначительное антикоагуляционное действие.

Лекарственные средства, обладающие антипролиферативной активностью при лечении и/или профилактике атеросклеротических изменений стенок сосудов, на основе соединений по изобретению могут приниматься внутрь, например, орально, в форме таблеток, таблеток с лаковым покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, или ректально, например, в форме суппозитория. Однако введение осуществляется предпочтительно парентерально, например, в форме инъекционных растворов.

Для получения таблеток, таблеток, покрытых лаковой оболочкой, драже и твердых желатиновых капсул активное вещество можно смешивать с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими наполнителями. В качестве таких наполнителей для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул можно применять, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту или ее соли. Для мягких желатиновых капсул в качестве наполнителей пригодны, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие многоатомные спирты; однако в зависимости от свойств активного вещества для мягких желатиновых капсул могут вообще не требоваться наполнители. Для получения растворов и сиропов в качестве наполнителей пригодны, например, вода, многоатомные спирты, сахароза, инвертный сахар и глюкоза, для инъекционных растворов пригодны, например, вода, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла, для суппозитория пригодны, например, природные и отвержденные масла, воск, жиры и полужидкие и жидкие многоатомные спирты.

Наряду с этим фармацевтические препараты могут содержать также консерванты, агенты растворения, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, вещества, улучшающие вкус, красители, ароматизирующие вещества, соли для изменения осмотического давления, буферные растворы, покрывающие средства или антиокислители. При внутреннем приеме всасывание активного вещества может

повышаться с помощью липосом.

Дозировка активного вещества может варьироваться в широких пределах и в каждом отдельном случае должна соответствовать индивидуальным особенностям. В целом при парентеральном введении суточная доза для взрослых составляет примерно от 0,1 до 100 мг/кг, предпочтительно примерно от 1,5 до 15 мг/кг, причем указанный верхний предел, если это показано, может превышать.

Изобретение поясняется далее на нижеследующих примерах.

Пример 1

А. Суспензию 4,33 г нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты в 5 мл воды и 20 мл ацетона смешивали с 6,2 мл триэтиламина в 50 мл ацетона при температуре 0-5°C более 15 минут. Затем при температуре от -5 до 0°C добавляли 4,8 г сложного этилового эфира хлормуравьиной кислоты в 30 мл ацетона. В течение 20 минут при температуре 0-5°C по каплям добавляли раствор 8,33 г D-глюкамина (1-амино-1-дезоксиглюцитол) в 50 мл воды. После 20 часов перемешивания при комнатной температуре смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали, ацетиловали уксусным ангидридом в пиридине в течение 17 часов при комнатной температуре и снова упаривали. Остаток экстрагировали ледяной водой и метилхлоридом. Органическую фазу промывали раствором бикарбоната натрия и водой, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле. Фракции продукта растворяли в метилхлориде и смешивали с метанолом для кристаллизации. Бесцветные кристаллы отфильтровывали на нутче и промывали метанолом и холодным простым эфиром. Суспензию 5,0 г этого продукта в 75 мл диоксана и 50 мл метанола смешивали с 3 мл свежеприготовленного раствора метилата натрия (2% Na в метаноле) и перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре и затем 20 минут при охлаждении льдом. Осадок бис-D-глюцит-1-иламида нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты отфильтровывали на нутче, промывали метанолом/диоксаном в соотношении 1:1 и высушивали, $[\alpha]_D^{20}$ -14° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 543,4 ([M+H]⁺).

Б. Суспензию 1,1 г бис-глюцит-1-иламида нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты и 5,6 г комплекса серный ангидрид-триметиламин в 20 мл абсолютного диметилформамида перемешивали в течение 22 часов при температуре 70-75°C. После охлаждения смешивали с 6,56 г ацетата натрия в 50 мл воды и упаривали. Остаток растворяли в воде и величину pH доводили до 7-8 с помощью разбавленного едкого натра. Раствор упаривали и очищали в дистиллированной воде с помощью гельфильтрации (Sephadex® LH 20). Фракции продукта лиофилизировали и получали деканатриевую соль нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида), $[\alpha]_D^{20}$ - 7,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1562,0 (реконструированный М).

Пример 2

А. Суспензию 4,03 г E-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты в 37,5 мл ацетонитрила и 37,5 мл тетрагидрофурана смешивали с 4,6 мл триэтиламина и 4,3 мл сложного бутилового эфира хлормуравьиной кислоты при температуре -10°C и перемешивали в течение 50 минут в атмосфере аргона при температуре -4-0°C. По каплям добавляли раствор 6,79 г D-глюкамина в 20 мл воды и 10 мл ацетонитрила. Затем упаривали в течение 3 часов при комнатной температуре и 16 часов при температуре 50°C и остаток ацетиловали уксусным ангидридом в пиридине. Путем переработки, разделения и деацетилования, как описано в примере 1.А., получали бис-D-глюцит-1-иламид (E)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -2,6° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Б. Суспензию 0,59 г бис-D-глюцит-1-иламида (E)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и 2,78 г комплекса серный ангидрид-триметиламин в 20 мл абсолютного диметилформамида перемешивали в течение 22 часов при температуре 70-75°C. После охлаждения декантировали верхнюю фазу. Остаток смешивали с 1,64 г ацетата натрия в 20 мл воды и упаривали. Остаток растворяли в воде, снова упаривали и очищали в дистиллированной воде с помощью гельфильтрации (Sephadex® LH 20). Фракции продукта лиофилизировали и получали деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (E)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -5,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1614,5 (реконструированный М).

Пример 3

А. Суспензию 1,34 г (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты в 12,5 мл ацетонитрила, 12,5 мл тетрагидрофурана и 12,5 мл диметилформамида смешивали при температуре -10°C с 2,0 мл триэтиламина и 1,44 мл сложного изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты в 5 мл тетрагидрофурана и перемешивали при температуре от -15 до -20°C в течение 20 минут в атмосфере аргона. Затем добавляли 2,27 г D-глюкамина. Затем 2 часа упаривали при комнатной температуре и 18 часов при температуре 45°C и остаток ацетиловали уксусным ангидридом в пиридине. После переработки, разделения и деацетилования, как описано в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -3,8° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Б. Сульфатированием бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты. $[\alpha]_D^{20}$ -3,5° (с 0,4; вода), МС: m/z 1615,5 (реконструированный М).

Пример 4
А. Раствор 3,34 г 4,4'-сульфонил-бис-(сложный метиловый эфир бензойной кислоты) в 100 мл абсолютного метанола смешивали с 7,24 г D-глюкамина и нагревали с обратным холодильником в течение 4 дней. После охлаждения реакционную смесь отфильтровывали на нутче и высушивали. После ацетилирования, хроматографии и деацетилирования аналогично примеру 1.А. получили бис-D-глюцит-1-иламид

4,4'-сульфонилдibenзойной кислоты, $[\mu]_D^{20} -7,4^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 633,4 ([M+H]⁺).

Б. После сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-сульфонилдibenзойной кислоты, как описано в примере 1.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-сульфонилдibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -3,5^\circ$ (с 0,4; вода), МС: m/z 1652,5 (реконструированный М).

Пример 5

А. Раствор 1,472 г 4,4'-(фенилен-1,4-диокси)-дифенола в 10 мл диметилформамида медленно по каплям и при исключении влаги добавляли при температуре 0-5°C к взвеси 0,48 г дисперсии гидроксида натрия в 10 мл диметилформамида и затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли 2,0 г сложного этилового эфира 2-бромпропионовой кислоты, растворенного в 10 мл диметилформамида, в течение 5 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре 100°C. Затем реакционную смесь выливали в 150 мл ледяной воды, экстрагировали метилхлоридом, фазу метилхлорида высушивали над сульфатом магния и концентрировали.

Полученный таким путем маслянистый сырой продукт растворяли в смеси 50 мл метанола и 10 мл 4Н раствора едкого кали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения большую часть метанола отгоняли при пониженном давлении, затем подкисляли разбавленной водной соляной кислотой и отфильтровывали образовавшийся при этом осадок. Таким образом получили

2-[4-[4-[4-(1-карбоксиэтокси)-фенокси]-фенокси]-фенокси]-пропионовую кислоту, смесь рацемических и мезо-форм, в виде белых кристаллов и температурой плавления 135-136°C.

Б. Суспензию 0,877 г 2-[4-[4-[4-(1-карбоксиэтокси)-фенокси]-фенокси]-фенокси]-пропионовой кислоты в 10 мл ацетонитрила смешивали при исключении влаги при температуре 0-5°C с 0,5 мл 4-метилморфолина и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 0,704 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и перемешивали еще в течение 2 часов при температуре 0-5°C. Затем добавляли 0,725 г D-глюкамина и 10 мл диметилформамида и перемешивали еще в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой и упаривали несколько раз при пониженном давлении при

температуре 40-50°C. Полученный таким путем сырой продукт хроматографировали на силикагельной колонке LiChroprep RP-18 водой и затем водой с повышенной долей метанола. После упаривания соответствующих фракций и высушивания при температуре 50°C в вакууме получили D-глюцит-1-иламид 2-[4-[4-[4-(1-D-глюцит-1-илкарбамоилэтокси)-фенокси]-фенокси]-пропионовой кислоты, смесь 3 диастереомеров, в виде белого порошка, МС: m/z 765,4 ([M+H]⁺).

В. Полученный выше D-глюцит-1-иламид 2-[4-[4-[4-(1-D-глюцит-1-ил-карбамоил-этокси)-фенокси]-фенокси]-пропионовой кислоты превращали аналогично примеру 1. Б. в деканатриевую соль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида 2-[4-[4-[4-[1-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-этокси]-фенокси]-фенокси]-пропионовой кислоты (смесь 3 диастереомеров), $[\alpha]_D^{20} -5,7^\circ$ (с=0,6; вода), МС: m/z 1785,5 (реконструированный М).

Пример 6

А. Суспензию 0,660 г 8,8'-диапо-ψ,ψ-каротин-8,8'-дикарбоновой кислоты в 10 мл ацетонитрила смешивали при исключении влаги при температуре 0-5°C с 0,5 мл 4-метилморфолина и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 0,705 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина. Смесь перемешивали еще 2 часа при температуре 0-5°C. Затем добавляли 0,73 г D-глюкамина в 10 мл диметилформамида и перемешивали еще 18 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли водой и упаривали несколько раз при пониженном давлении при температуре 40-50°C. Затем смешивали с 40 мл воды и 3 мл триэтиламина, некоторое время кипятили и фильтровали через целлюлозный фильтр 0,8 мкм. Остаток после фильтрации промывали водой и высушивали при температуре 60°C в вакууме. Таким образом получали бис-D-глюцит-1-ил-амид (2E,4E, 6E, 8E, 10E, 12E,14E)-2,6,11,15-тетраметилгексадека-2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой кислоты в виде белого порошка, МС: m/z 655,6 ([M+H]⁺).

Б. Полученный выше бис-D-глюцит-1-иламид (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-тетраметилгексадека-2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой кислоты превращали аналогично примеру 1. Б. в деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (2E, 4E, 6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-тетраметилгексадека-2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,3^\circ$ (с 1,0; вода).

Пример 7

А. К суспензии 27,0 г D-глюкамина в 500 мл сухого диметилформамида порциями в течение 1 часа при температуре 5-10°C добавляли 24,9 г 4-нитрофенилизоцианата. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре смешивали с 800 мл метанола. Образовавшийся осадок отфильтровывали на нутче, промывали

метанолом и простым эфиром и высушивали, затем взмучивали в 350 мл воды, отфильтровывали на нутче, промывали водой и высушивали. Получили 1-D-глюцит-1-ил-3-(4-нитрофенил)-мочевину, $[\alpha]_D^{20} -17,4^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 346,2 ($[M+H]^+$).

Б. Раствор 18 г 1-D-глюцит-1-ил-3-(4-нитрофенил)-мочевины в 250 мл пиридина смешивали с 125 мл уксусного ангидрида, перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали ледяной водой, 2Н водной серной кислотой, водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлористого натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Этот сырой продукт растворяли в 300 мл этанола и 160 мл 1Н соляной кислоты и гидрировали над 2,9 г 10% палладия на угле при комнатной температуре и давлении 1,1 атм. Через 4 часа реакционную смесь отфильтровывали на нутче и промывали этанолом/водой. Фильтрат концентрировали, растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле и фракции продукта кристаллизовали из метилхлорида/простого эфира/гексана. Получили

1-(4-аминофенил)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-мочевину, $[\alpha]_D^{20} +13,8^\circ$ (с 0,5; хлороформ), МС: m/z 526,3 ($[M+H]^+$).

В. Раствор 2,1 г 1-(4-аминофенил)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-мочевины в 10 мл тетрагидрофурана смешивали при температуре 5-10°C с 1,6 мл 4-метилморфолина и 410 мг изофталонилдихлорида. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия и водой, высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле. Фракции продукта упаривали и деацетилировали, как описано в примере 1.А. Получили N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]

-фенил]-изофталамид, $[\alpha]_D^{20} -10,0^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 760,5 (M^+).

Г. После сульфатирования N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-изофталамида, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-изофталамида, $[\alpha]_D^{20} +1,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1781,0 (реконструированный М).

Пример 8

А. Раствор 1,74 г толуол-2,4-диил-диизоцианата в 50 мл диметилформамида смешивали с 3,8 г D-глюкамина при температуре 0°C и

перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали в высоком вакууме. Остаток смешивали с 100 мл метанола, 30 минут перемешивали и отфильтровывали на нутче. Фильтрат на нутче промывали метанолом и простым эфиром, высушивали и получили 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(толуол-

2,4-диил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20} -12,4^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 537,3 (M^+).

Б. В результате сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(толуол-2,4-диил)-димочевины, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1

-ил)-1,1'-(толуол-2,4-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} -1,4^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1556,5 (реконструированный М).

Пример 9

А. Раствор 0,96 г 1,4-фенилендиизотиоцианата в 30 мл диметилформамида смешивали с 1,9 г D-глюкамина при температуре 0°C и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали в высоком вакууме. Остаток смешивали с 50 мл метанола, перемешивали до образования однородной суспензии и отфильтровывали на нутче. Фильтрат на нутче промывали метанолом и простым эфиром, высушивали и получали 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-

(бензол-1,4-диил)-дитиомочевину, $[\alpha]_D^{20} -17,8^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 555,3 (M^+).

Б. В результате сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(бензол-1,4-диил)-дитиомочевины, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(бензол-1,4-диил)-дитиомоче

вины, $[\alpha]_D^{20} +4,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1574,5 (реконструированный М).

Пример 10

Раствор 0,2 г деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)

(Е)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 2) в 15 мл воды гидрировали в присутствии 10% палладия на угле в течение 3 часов при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали через ионообменную колонку и получали деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ила

мида) 4,4'-этилендибензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,8^\circ$ (с 0,4; вода), МС: m/z 1616,5 (реконструированный М).

Пример 11

А. Раствор 14,5 D-глюкамина в 120 мл воды был смешан с раствором 11,4 г нафталин-1,5-дисульффонилхлорида в 300 мл этилацетата. К интенсивно перемешанной смеси в течение 4 часов по каплям добавляли 80 мл 1,0Н раствора едкого натра. Через 20 часов перемешивания при комнатной температуре водную фазу отделяли, один раз промывали 100 мл этилацетата и

концентрировали при температуре 50°C на ротационном выпарном аппарате. Вязкий остаток трижды упаривали азеотропным способом с помощью 50 мл толуола каждый раз, затем растворяли в растворе, содержащем 300 мл пиридина и 100 мл уксусного ангидрида и нагревали с обратным холодильником в течение 8 часов. Реакционную смесь снова концентрировали до сухого состояния и распределяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и раствором бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом магния и вращали. Остаток хроматографировали на силикагеле в гексане/этилацетате в качестве элюента. 5,6 г очищенного продукта растворяли в 100 мл метанола и смешивали с 2 мг натрия. После 16 часов перемешивания отфильтровывали нерастворимый осадок. Затем высушивали при температуре 50°C в высоком вакууме и получили бис-D-глюцит-1-иламид нафталин-1,5-дисульфокислоты, МС: m/z 615 ($[M+H]^+$); 637 ($[M+Na]^+$).

Б. Раствор 2,78 г бис-D-глюцит-1-иламида нафталин-1,5- дисульфокислоты и 8,8 г комплекса серный ангидрид-триметиламин в 75 мл абсолютного диметилформамина перемешивали в течение 48 часов при температуре 80°C. Реакционный раствор упаривали при температуре 50-60°C и остаток растворяли в небольшом количестве воды. Добавляли 6,5 г ацетата натрия и затем снова упаривали досуха. Выпаривание по 5 мл воды повторяли трижды. Путем гelfильтрации сырого продукта, растворенного в воде, на Sephadex® SP 25 и Sephadex® LH 20 получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) нафталин-1,5- дисульфокислоты, МС: m/z 1635 (реконструированный М).

Пример 12

А. К 11,6 г 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-D-арабинитола, 7,23 г 4-нитрофенола и 16,4 г трифенилфосфина в 450 мл абсолютного тетрагидрофурана в атмосфере аргона и перемешивании по каплям добавляли раствор 8,94 мл диэтилазодикарбоксилата в 50 мл тетрагидрофурана при максимальной температуре 10°C. Смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. После отгонки растворителя в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, остаток хроматографировали на силикагеле с помощью гексана/метиленхлорида в качестве элюента. Получили 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-1-О-(4-нитрофенил)-D-арабинитол, перекристаллизированный из гексана. Температура плавления: 63-65 °C.

Б. 9,29 г 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-1-О-(4-нитрофенил)-D- арабинитола восстанавливали путем каталитического гидрирования с 2,1 г Pd/C (10%) в метаноле. После отфильтровывания катализатора и отгонки растворителя в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, получили 1-О-(4-аминофенил)-2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-D-арабинитол, МС: m/z 323 (M^+).

В. 1,36 г 1-О-(4-аминофенил)-2,3,4,5-ди-О-изопропилид

ен-D- арабинитола обрабатывали в 30 мл метиленхлорида 0,42 г изофталойлдихлорида при добавке 1,38 мл триэтиламина при 5°C в атмосфере аргона; смесь перемешивали в течение 60 часов при комнатной температуре. После отгонки растворителя в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, сырой продукт перекристаллизовали из метиленхлорида/гексана. Получили N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-D-арабинит-1-илокси)-фенил]-изофталамид, МС: m/z 777,4 ($[M+H]^+$).

Г. 1,30 г N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-D-арабинит-1- илокси)-фенил]-изофталамида перемешивали в 20 мл диоксана с 1,4 мл трифторуксусной кислоты при добавке 2,8 мл дистиллированной воды в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником; добавляли 2 x 50 мл толуола и концентрировали соответственно в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса. Полученный таким образом остаток высушивали в течение 4 часов в высоком вакууме при комнатной температуре над пятиокисью фосфора. Получили N,N'-бис-(4-D-

арабинит-1-илокси-фенил)-изофталамид, который непосредственно использовали на следующем этапе.

Д. 0,7 г N,N'-бис-(4-D-арабинит-1-илокси-фенил)-изофталамида сульфатировали аналогично примеру 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-арабинит-1-илокси)-фенил]-изофталамида, МС: m/z 1433 (реконструированный М).

Пример 13

А. Взаимодействием терефталевой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили

40 N,N'-бис-D-глюцит-1-ил- терефталамид, $[\alpha]_D^{20}$ -10,0° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 491,7 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования N,N'-бис-D-глюцит-1-ил-терефталамида, как описывается в примере 1.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-терефталамида, $[\alpha]_D^{20}$ -9,0 (с 0,5; вода).

Пример 14

А. Путем взаимодействия изофталевой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили

50 N,N'-бис-D-глюцит-1-ил- изофталамид, $[\alpha]_D^{20}$ -12,5° (с 0,4; диметилсульфоксид), МС: m/z 493,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования N,N'-бис-D-глюцит-1-ил-изофталамида, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-изофталамида, $[\alpha]_D^{20}$ -9,5° (с 0,4; вода), МС: m/z 1512,5 (реконструированный М).

Пример 15

А. Путем взаимодействия бензофенон-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.

А., получили бис-D-глюцит-1-иламид 4,4'-карбонилдibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -7,0^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 597,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-карбонилдibenзойной кислоты, как описывается в примере 1.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-карбонилдibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -7,8^\circ$ (с 0,5; вода).

Пример 16

А. Путем взаимодействия дифенилметан-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид 4,4'-метилендibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -6,4^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 583,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-метилендibenзойной кислоты, как описывается в примере 1.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-метилендibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -6,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1602,5 (реконструированный М).

Пример 17

А. Путем взаимодействия 4,4'-оксидibenзойной кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид-4,4'-оксидibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -5,8^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 585,2 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-оксидibenзойной кислоты, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-оксидibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -5,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1604,5 (реконструированный М).

Пример 18

А. Путем взаимодействия 4,4'-(гексафторпропан-2,2-диил)-дibenзойной кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид 4,4'-(гексафторпропан-2,2-диил)-дibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -5,6^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 719,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-(гексафторпропан-2,2-диил)-дibenзойной кислоты, как описывается в примере 1. Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламид)-4,4'-(гексафторпропан-2,2-диил)-дibenзойной кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1738,5 (реконструированный М).

Пример 19

А. Путем взаимодействия бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 569,2 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) бифенил-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -6,4^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1588,5 (реконструированный М).

Пример 20

А. Путем взаимодействия нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили бис-D-глюцит-1-иламида

нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -8,6^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 963,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида-нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) нафталин-1,4-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -14,6^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1562,5 (реконструированный М).

Пример 21

А. Путем взаимодействия (4-карбоксифенокси)-уксусной кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 1.А., получили N-D-глюцит-1-ил-4-(D-глюцит-1-илкарбамоилметокси)-бензамид, $[\alpha]_D^{20} -10,8^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 523,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования N-D-глюцит-1-ил-4-(D-глюцит-1-илкарбамоилметокси)-бензамида, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоилметокси)-бензамида, $[\alpha]_D^{20} -14,6^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1562,5 (реконструированный М).

Пример 22

А. Путем взаимодействия 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -2,5^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -7,4^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1614,5 (реконструированный М).

Пример 23

А. Путем взаимодействия 1,1';4',1"-терфенил-4,4"-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

1,1',4',1''-терфенил-4,4''-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 645,6 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 1,1',4',1''-терфенил-4,4''-дикарбоновой кислоты, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 1,1',4',

1''-терфенил-4,4''-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -5,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1665,0 (реконструированный М).

Пример 24

А. Аналогично примеру 6.А. из (2Е,4Е,6Е)-2,7-диметилукта-2,3,6-триен-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина получили бис-D-глюцит-1-иламид (2Е,4Е,6Е)-2,7-диметилукта-2,4,6-триендикарбоновой кислоты в виде белого порошка, МС: m/z 523,4 ($[M+H]^+$).

Б. Полученный выше бис-D-глюцит-1-иламид (2Е,4Е,6Е)-2,7-диметилукта-2,4,6-триендикарбоновой кислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (2Е, 4Е, 6Е)-2,7-диметилукта-2,4,6-триендикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -6,3° (с 0,7; вода).

Пример 25

А. 1,51 г 4-(аминометил)-бензойной кислоты и 2,76 г карбоната калия растворяли в 40 мл воды путем нагревания. Затем добавляли 1,72 г 4,4'-сульфонилдобензоилхлорида, взмученного в 40 мл толуола. Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и затем упаривали при пониженном давлении досуха, кипятили в воде и фильтровали через 0,8 мкм целлюлозный фильтр. Остаток затем снова кипятили в разбавленной соляной кислоте и еще раз фильтровали через 0,8 мкм целлюлозный фильтр. При этом получили бис-(4-карбоксибензиламида) 4,4'-сульфонилдобензойной кислоты в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 571,3 ($[M-H]^-$).

Б. Аналогично примеру 6.А. из бис-(4-карбоксибензиламида) 4,4'-сульфонилдобензойной кислоты и D-глюкамина получили бис-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилбензиламид) 4,4'-сульфонилдобензойной кислоты в виде белого порошка, $[\alpha]_D^{20}$ -4,0° (с 0,4; диметилсульфоксид), МС: m/z 899,4 ($[M+H]^+$).

В. Полученный выше бис-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилбензиламид) 4,4'-сульфонилдобензойной кислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-бензиламида]

4,4'-сульфонилдобензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -3,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1920,0 (реконструированный М).

Пример 26

А. Путем взаимодействия толуол-2,6-диилдиизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-

димочевину, $[\alpha]_D^{20}$ -8,4° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 537,5 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1

-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20}$ -1,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1556,5 (реконструированный М).

Пример 27

А. Путем взаимодействия (бензол-1,3-диилдиметил)-диизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили

3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(бензол-1,3-диилдиметил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20}$ -4,0° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 551,6 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(бензол-1,3-диилдиметил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(бензол-1,3-диилдиметил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20}$ -1,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1556,6 (реконструированный М).

Пример 28

А. Путем взаимодействия 2,2'-дихлор-4,4'-метиленисфенилизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-дихлор-4,4'-метиленисфенил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20}$ -7,5° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 681,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-дихлор-4,4'-метиленисфенил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-дихлор-4,4'-метиленисфенил)-димочевины,

$[\alpha]_D^{20}$ +0,8° (с 0,5; вода), МС: m/z 1702,0 (реконструированный М).

Пример 29

А. Путем взаимодействия 4,4'-(3,3'-диметилбифенилдиил)-диизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-диметилбифенил-4,4'-диил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20}$ -15,5° (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 627,3 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-диметилбифенил-4,4'-диил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-диметилбифенил-4,4'-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20}$ +1,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 1647,0 (реконструированный М).

Пример 30

А. Путем взаимодействия (3,3'-диметоксибифенил-4,4'-диил)-диизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-диметоксибифенил-4,4'-диил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20}$ +1,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 647,3 ($[M+H]^+$).

л-4,4'-диил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20} -10,0^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 659,3 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-диметокси-бифенил-4,4'-диил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-диметоксибифенил-4,4'-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} +1,6^\circ$ (с 0,5; вода).

Пример 31

А. Путем взаимодействия 4,4'-(3,3'-дихлорбифенилдиил)- диизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-дихлорбифенил-4,4'-диил)-димочевину, МС: m/z 667,4 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-D-глюцит-1-ил-1,1'-(3,3'-дихлорбифенил-4,4'-диил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(3,3'-дихлорбифенил-4,4'-ди-ил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} +4,6^\circ$ (с 0,5; вода).

Пример 32

А. Взаимодействием 4,4'-дифенилметандиизоцианата и D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-

1,1'-(4,4'-метиленидифенил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20} -13,2$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 613,4 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(4,4'-метиленидифенил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 1,1'-(4,4'-метиленидифенил)-3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} -0,8^\circ$ (с 0,5; вода).

Пример 33

А. Путем взаимодействия 1-(4-аминофенил)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-мочевины и терефталойлдихлорида, как описывается в примере 7. В., получили N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-терефталамид.

Б. Путем сульфатирования N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-терефталамида, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-терефталамида, $[\alpha]_D^{20} 0,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1781,0 (реконструированный М).

Пример 34

А. Путем взаимодействия 1-(4-аминофенил)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-мочевины и фумаройлдихлорида, как описывается в примере 7.В., получили N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-фумараид, $[\alpha]_D^{20} -12,5^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 711,4 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)- уреидо]-фенил]

-фумарамида, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-фумар амида, $[\alpha]_D^{20} +1,0^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1731,0 (реконструированный М).

Пример 35

А. Путем взаимодействия динатриевой соли 4,4'-диизотиоцианато-Е-стильбен-2,2'-дисульфокислоты и D-глюкамина, как описывается в примере 9.А., получили динатриевую соль (Е)-4,4'-бис-(3-D-глюцит-1-ил-тиоуреидо)-стильбен-2,2'-дисульфокисло-ты, $[\alpha]_D^{20} -16,4^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 860,0 (М⁺).

Б. Путем сульфатирования динатриевой соли (Е)-4,4'-бис-(3-D-глюцит-1-ил-тиоуреидо)-стильбен-2,2'-дисульфокислоты, как описывается в примере 2.Б., получили додеканатриевую соль (Е)-4,4'-бис-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-тиоуреидо]-

стильбен-2,2'-дисульфокислоты, $[\alpha]_D^{20} +2,0^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1880,5 (реконструированный М).

Пример 36

А. К раствору 1,92 г N-метил-D-глюкамина и 1,36 г карбоната калия в 15 мл воды добавляли 1 г терефталойлдихлорида, взмученного в 15 мл толуола. Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и затем хроматографировали на силикагельной колонке LiChroprep RP-18 с помощью воды и затем с помощью воды с повышающейся долей метанола. После концентрирования соответствующих фракций и высушивания в вакууме получили N,N'-диглюцит-1-ил-N,N'-диметилтерефталамид в виде бесцветных кристаллов, $[\alpha]_D^{20} -7,4^\circ$ (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 521,2 ([M+H]⁺).

Б. Полученный выше N,N'-диглюцит-1-ил-N,N'-диметилтерефталамид превращали аналогично примеру 1. Б. в деканатриевую соль N,N'-диметил-N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)- терефталамида,

$[\alpha]_D^{20} -14,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1541,0 (реконструированный М).

Пример 37

А. Аналогично примеру 5.Б. из 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты и N-метил-D-глюкамина получили бис-[(D-глюцит-1-ил)- метил-амид] 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты в виде желтоватого порошка, $[\alpha]_D^{20} -2^\circ$ (с 0,4; диметилсульфоксид), МС 623,4 ([M+H]⁺).

Б. Полученный выше бис-[(D-глюцит-1-ил)-метиламид] 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль бис-[метил-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амид] 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} +2,2^\circ$ (с 0,5; вода).

Пример 38

А. Путем взаимодействия

толуол-2,6-диилдиизоцианата и N-метил-D-глюкамина, как описывается в примере 8.А., получили 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-3,3'-диметил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевину, $[\alpha]_D^{20} +35,5^\circ$ (с 0,2; диметилсульфоксид), МС: m/z 565,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-3,3'-диметил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описывается в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-диметил-3,3'-бис-(2,3,4,5,6-дента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} -1,6^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1584,5 (реконструированный М).

Пример 39

А. Раствор 7,25 г D-глюкамина в 22 мл 1,0 N едкого натра смешивали с раствором 3,66 г бифенил-4,4'-дисульфонила в 100 мл тетрагидрофурана. Через 56 часов перемешивания при комнатной температуре водную фазу отделяли и концентрировали на ротационном выпарном аппарате при температуре 50°C. Остаток трижды упаривали азеотропной отгонкой с помощью 50 мл толуола каждый раз, затем ацилировали уксусным ангидридом в пиридине. После разделения и очистки аналогично примеру 11.А. получили бис-D-глюцит-1-иламидбифенил-4,4'-дисульфокислоты, МС: m/z 640 ($[M-H]^-$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламидбифенил-4,4'-дисульфокислоты, как описывается в примере 11.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) бифенил-4,4'-дисульфокислоты, МС: m/z 1661 (реконструированный М).

Пример 40

А. Путем взаимодействия 4,4'-окси-бис-(бензолсульфонилхлорида) и D-глюкамина, как описывается в примере 11.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид 4,4'-оксидибензолсульфокислоты, МС: m/z 657 ($[M+H]^+$).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламид-4,4'-оксидибензолсульфокислоты, как описывается в примере 11.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-оксидибензолсульфокислоты,

$[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (с 1,0; вода).

Пример 41

А. 0,68 г 1-О-(4-аминофенил)-2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинитола подвергли взаимодействию в 15 мл метиленхлорида с 0,21 г терефталойлдихлорида при добавке 0,69 мл триэтиламина при температуре 5°C в атмосфере аргона; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. После отгонки растворителя в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью метиленхлорида/метанола. Получили N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-терефталамид, МС:

m/z 778,4 ($[M+H]^+$).

Б. 0,77 г

N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-терефталамид перемешивали в 15 мл диоксана с 1,0 мл трифторуксусной кислоты при добавке 2 мл дист. H₂O в течение 18 часов при температуре 50°C; добавили 2 x 50 мл толуола, затем концентрировали в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, и остаток высушивали в высоком вакууме при температуре 50°C над пятиокисью фосфора в течение 3 часов. Получили N,N'-бис-(4-Д-арабинит-1-илокси-фенил)-терефталамид, который использовали непосредственно на следующем этапе.

В. 0,3 г

N,N'-бис-(4-Д-арабинит-1-илокси-фенил)-терефталамид сульфатировали аналогично примеру 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-терефталамид, МС: m/z 1432 (реконструированный М).

Пример 42

А. 0,65 г

1-О-(4-аминофенил)-2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинитола и 0,16 г N,N-карбонилдиимидазола перемешивали в 15 мл тетрагидрофурана в атмосфере аргона в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали; остаток смешивали с ледяной водой, экстрагировали простым эфиром, соединенные эфирные фазы промывали разбавленной соляной кислотой и водой, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Получили 1,3-бис-[4-(2,3:

4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-мочевину, которую

перекристаллизовали из метиленхлорида/н-гексана, МС: m/z 673,4 ($[M+H]^+$).

Б. 0,40 г 1,3-бис-[4-(2,3:

4,5-ди-О-изопропилиден-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-мочевины перемешивали аналогично примеру 12.Г. с трифторуксусной кислотой (50%-ной) в 15 мл диоксана в течение 4 часов при нагревании с обратным холодильником и по аналогии перерабатывали. Получили 1,3-бис-(4-Д-арабинит-1-илокси-фенил)-мочевину, которую использовали непосредственно на следующем этапе.

В. 0,37 г

1,3-бис-(4-Д-арабинит-1-илокси-фенил)-мочевины сульфитировали аналогично примеру 1. Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль 1,3-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-Д-арабинит-1-илокси)-фенил]-мочевины, МС: m/z 1328 (реконструированный М).

Пример 43

А. 0,995 г сложного монометилового эфира терефталойлхлорида и 0,756 г сложного метилового эфира 4-(аминометил)-бензойной кислоты растворяли в 25 мл ацетона, смешивали с 0,691 г безводного карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 часов при комнатной температуре. Затем

реакционную смесь упаривали, остаток смешивали с водой и образовавшиеся таким образом кристаллы отфильтровывали. При этом получили сложный метиловый эфир N-(4-метоксикарбонилфенил)-N-метил-терефталмоноаминокислоты в форме бесцветных кристаллов, МС: m/z 327 (M⁺).

Б. 0,99 г сложного метилового эфира N-(4-метоксикарбонилфенил)-N-метилтерефталмоноаминокислоты растворяли в 10 мл ацетонитрила и смешивали с 10 мл 1Н едкого натра и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем подкисляли 1Н соляной кислотой и отфильтровывали образовавшийся при этом осадок. Полученную таким образом N-(4-карбоксифенил)-N-метилтерефталмоноаминокислоту использовали непосредственно на следующем этапе.

В. Аналогично примеру 5.Б. из N-(4-карбоксифенил)-N-метилтерефталмоноаминокислоты и D-глюцината получили N-(D-глюцит-1-ил)-N'-(4-D-глюцит-1-илкарбамоил-фенил)-N'-метилтерефталамид в виде белого порошка, МС: m/z 626,4 ([M+H]⁺).

Г. Полученный выше N-(D-глюцит-1-ил)-N'-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилфенил)-N'-метилтерефталамид превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль N'-метил-N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-N'-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]

-терефталамид, [α]_D²⁰ -5,7° (с 0,6; вода), МС: m/z 1645,5 (реконструированный М).

Пример 44

А. Аналогично примеру 43. А. и 43.Б. из сложного монометилового эфира терефталойлхлорида и сложного метилового эфира 4-аминобензойной кислоты получили N-(4-карбоксифенил)-терефталмоноаминокислоту в виде бесцветного порошка, МС: m/z 284,1 ([M-H]⁻).

Б. Аналогично примеру 6.А. из N-(4-карбоксифенил)-терефталмоноаминокислоты и D-глюкамина получили N-D-глюцит-1-ил-N'-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилфенил)-терефталамид в виде белого порошка, МС: m/z 612,4 ([M+H]⁺).

В. Полученный выше N-D-глюцит-1-ил-N'-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилфенил)-терефталамид превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-N'

-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]-терефталамида,

[α]_D²⁰ -6,1° (с 0,7; вода), МС: m/z 1632,0 (реконструированный М).

Пример 45

А. 3-карбокси-4-(4-хлорфенокси)-фениламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты был приобретен у фирмы MAYBRIDGE CHEMICAL COMPANY LTD. Его можно получить следующим образом:

А. 1. Сложный метиловый эфир 2-(4-хлорфенокси)-5-нитробензойной кислоты

восстанавливали в присутствии палладия на угле в качестве катализатора водородом в растворителе, таком, как метанол, в сложный метиловый эфир

5-амино-2-(4-хлорфенокси)-бензойной кислоты. Этот этап восстановления может осуществляться также с помощью тетрахлорида олова в водной соляной кислоте или сульфида натрия в метаноле/воде при соответственно повышенной температуре либо с использованием вышеупомянутого сложного эфира, или свободной 2-(4-хлорфенокси)-5-нитробензойной кислоты, при этом получают 5-амино-2-(4-хлорфенокси)-бензойную кислоту, которую затем путем нагрева в соляной кислоте в метаноле можно перевести в сложный метиловый эфир 5-амино-2-(4-хлорфенокси)-бензойной кислоты.

А. 2. Путем взаимодействия сложного метилового эфира 5-амино-2-(4-хлорфенокси)-бензойной кислоты с ангидридом малеиновой кислоты в растворителе, таком, как метилхлорид или диметилформамид, в присутствии пиридина или 4-диметиламинопиридина получают 3-карбометокси-4-(4-хлорфенокси)-фениламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, который путем омыления с помощью водного едкого натра или едкого кали в воде в присутствии второго растворителя, такого, как метанол, этанол либо ацетонитрил, переводят в 3-карбокси-4-(4-хлорфенокси)-фениламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, температура плавления: 224-226 °С.

Б. Аналогично примеру 5.Б. из 3-карбокси-4-(4-хлорфенокси)-фениламида (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты и D-глюкамина получили 1-[4-(4-хлорфенокси)-3-D-глюцит-1-илкарбамоил-фенил] амид 4-D-глюцит-1-иламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты в виде белого порошка, МС: m/z 688,4 ([M+H]⁺).

Г. Полученный выше 1-[4-(4-хлорфенокси)-3-D-глюцит-1-илкарбамоил-фенил] амид 4-D-глюцит-1-иламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты аналогично примеру 1. Б. превращали в деканатриевую соль

1-[4-(4-хлорфенокси)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил]-амид 4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-а

мида (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты [α]_D²⁰ -4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1708,0 (реконструированный М).

Пример 46

А. Моноанилид 3'-карбокси-4'-(4-хлорфенокси)-янтарной кислоты приобретен у фирмы MAYBRIDGE CHEMICAL COMPANY LTD. Его можно получить, как описано в примере 45. А., причем ангидрид малеиновой кислоты заменяют на ангидрид янтарной кислоты. Таким образом получают моноамид N-[3-карбокси-4-(4-хлорфенокси)-фенил]-янтарной кислоты, температура плавления: 226-228 °С.

Б. Аналогично примеру 5.Б. из моноамида N-[3-карбокси-4-(4-хлорфенокси)-фенил]-янтарной кислоты и D-глюкамина получили N1-[4-

(4-хлорфенокси)-3-D-глюцит-1-илкарбамоилфенил] -N4-D-глюцит-1-иламид янтарной кислоты в виде белого порошка, МС: m/z 690,2 ([M+H]⁺).

В. Полученный выше N1-[4-(4-хлорфенокси)-3-D-глюцит-1-илкарбамоилфенил] -N4-D-глюцит-1-иламид янтарной кислоты аналогично примеру 1.Б. превращали в деканатриевую соль N1-[4-(4-хлорфенокси)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил] -N4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) янтарной кислоты, [α]_D²⁰ -4,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1710,5 (реконструированный М).

Пример 47

А. 3-карбокси-4-(2-метоксиэтокси)-фениламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты приобрели у фирмы MAYBRIDGE CHEMICAL COMPANY LTD. Его можно получить следующим образом:

А. 1. Сложный метиловый спирт 2-гидрокси-5-нитробензойной кислоты в присутствии основания, таком, как карбонат калия, гидрид натрия или метилат натрия, в растворителе, такого, как метанол или диметилформамид, при повышенной температуре превращают с помощью 1-бром-2-метоксиэтана или 2-метоксиэтил-4-толуолсульфоната в сложный метиловый эфир 2-(2-метоксиэтокси)-5-нитробензойной кислоты. Последний затем переводят аналогично примерам 45.А.1 и 45.А.2 в 3-карбокси-4-(2-метоксиэтокси)-фениламид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, температура плавления: 202-205 °С.

Б. Аналогично примеру 5.Б. из 3-карбокси-4-(2-метоксиэтокси)- фениламида (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты и D-глюкамина получили 1-D-глюцит-1-иламид-4-[3-D-глюцит-1-илкарбамоил-4-(2- метоксиэтокси)-фенил] -амид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты в виде белого порошка, элементный анализ, рассчитанный для C₂₆H₄₁N₃O₁₅ • 1.1H₂O: С = 47,65%, Н = 6,64%, N = 6,41%; найдено: С = 47,47%, Н = 6,65%, N = 6,46%.

В. Полученный выше 1-D-глюцит-1-иламид-4-[3-D-глюцит-1-илкарбамоил-4-(2-метоксиэтокси)-фенил]-амид (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты преобразовали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль 1-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-а мида 4-[4-(2-метоксиэтокси)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо -D-глюцит-1- илкарбамоил)-фенил] -амида (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -2,7° (с 0,6; вода), МС: m/z 1655,5 (реконструированный М).

Пример 48

А. Раствор 1,0 г 1-D-глюцит-1-иламид-4-[3-D-глюцит-1-илкарбамоил-4-(2-метоксиэтокси)-фенил] -амида (Z)-бут-2-ендикарбоновой кислоты в 8 мл воды смешивали с 100 мг палладия на угле в качестве катализатора (10%) и гидрировали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Затем отфильтровали катализатор и фильтрат лиофилизировали. Таким образом получили

N1-D-глюцит-1-ил-N4-[3-D-глюцит-1-илкарбамоил-4-(2-метоксиэтокси)- фенил] -амид янтарной кислоты в виде сероватого порошка, МС: m/z 638,4 ([M+H]⁺).

Б. Полученный выше N1-D-глюцит-1-ил-N4-[3-D-глюцит-1-илкарбамоил- 4-(2-метоксиэтокси)-фенил]-амид янтарной кислоты превращали аналогично примеру 1. Б. в деканатриевую соль N1-[4-(2-метоксиэтокси)- 3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-фенил] -N4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-ами да янтарной кислоты, [α]_D²⁰ -2,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1657,5 (реконструированный М).

Пример 49

А. 1,07 г 4-(4-гидроксифенил)-бензойной кислоты, 2,8 г безводного карбоната калия, 0,65 г бис-(4-фторфенил)сульфона и 70 мг дициклогексано-18-краун-6 суспендировали в 18 мл 1,3-диметил-2-имидазолидинона и перемешивали в течение 6 часов при температуре 150 °С и еще в течение 3 часов при температуре 175 °С в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь выливали в этанол, выпавшие кристаллы отфильтровали и промывали этанолом/простым эфиром. Затем полученный таким образом сырой продукт хроматографировали на силикагельной колонке LiChroprep RP-18 с помощью воды и затем с помощью воды с возрастающей долей метанола. После упаривания соответствующих фракций, недолгого кипения в 1Н соляной кислоте и фильтрации через 0,8 мкм целлюлозный фильтр получили 4'-[4-[4-(4'-карбоксибифенил-4-илокси)-фенилсульфонил]- фенокси]-бифенил-4-карбоновую кислоту в виде бесцветного порошка, МС: m/z 641,2 ([M-H]⁻).

Б. Аналогично примеру 6.А. из 4'-[4-[4-(4'-карбоксибифенил-4-илокси)-фенилсульфонил]-фенокси]-бифенил-4-карбоновой кислоты и D-глюкамина получили D-глюцит-1-иламид 4'-[4-[4-[4'-(D-глюцит-1-илкарбамоил)-бифенил-4-илокси]-фенилсульфонил]-фенокси]-бифенил-4-карбоновой кислоты, который использовали непосредственно на следующем этапе.

В. Полученный выше D-глюцит-1-иламид 4'-[4-[4-[4'-(D-глюцит-1-илкарбамоил)-бифенил-4-илокси]-фенилсульфонил]-фенокси]-бифенил-4- карбоновой кислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль 2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида 4'-[4-[4-[4'-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-бифенил-4-илокси] - фенилсульфонил]-фенокси]-бифенил-4-карбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -4,3° (с 0,6; вода), МС: m/z 1989,0 (реконструированный М).

Пример 50

А. Аналогично примеру 5.Б. из 5,5'-(метиленисоссиметил)- дифуран-2-карбоновой кислоты и D-глюкамина получили бис-D-глюцит-1-иламид-5,5'-(метиленисокси метил)-дифуран-2- карбоновой кислоты в виде белого порошка, МС: m/z 623,4([M+H]⁺).

Б. Полученный выше бис-D-глюцит-1-иламид

5,5'-(метиленисбисоксиметилени)-дифуран-2-карбоновой кислоты преобразовывали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 5,5'-(метиленисбисоксиметилени)-дифуран-2-карбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -2,2° (с 0,6; вода), МС: m/z 1642,5 (реконструированный М).

Пример 51

А. Раствор 3,15 г 1-(4-аминофенил)-3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-мочевины (ср. пример 7.Б.) и 0,63 г диимидазолида щавелевой кислоты в 30 мл ацетонитрила перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и затем упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле с помощью метиленихлорида/изопропанола и получили N,N'-бис-[4-[3-(пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламид, $[\alpha]_D^{20}$ -21,2° (с 0,5; хлороформ), МС: m/z 1105,7 ([M+H]⁺).

Б. Раствор полученного выше N,N'-бис-[4-[3-(пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламида в 10 мл диметоксизтана и 25 мл метанола растворяли в присутствии 1 мл 2%-ного раствора метилата натрия в метаноле в течение 4 часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровали на нутче, затем промывали метанолом и простым эфиром и высушивали при температуре 60°C. Получили N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламид, $[\alpha]_D^{20}$ -15,4° (с 0,5; диметилсульфоксид), МС: m/z 685,2 ([M+H]⁺).

В. После сульфатирования N,N'-бис-[4-[3-(D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламида, как описано в примере 1.Б., получили деканатриевую соль N,N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо]-фенил]-оксаламида, $[\alpha]_D^{20}$ +3,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1705,5 (реконструированный М).

Пример 52

А. Путем взаимодействия Z-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и трис-(гидроксиметил)-аминометана, как описано в примере 2.А., получили бис-(2-гидрокси-1,1-бис-гидроксиметилэтиламид) Z-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 475,4 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования бис-(2-гидрокси-1,1-бисгидроксиметилэтиламида) Z-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 1.Б., получили гексанатриевую соль бис-(2-гидроксисульфонилокси-1,1-бис-гидроксисульфонилоксиметил-этиламида) Z-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 1086,8 (реконструированный М).

Пример 53

А. 18,2 г 5-гидроксиизофталевой кислоты перемешивали в 300 мл метанола при добавке 5 мл серной кислоты (96%) в течение 18 часов при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения до 5°C с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия рН доводили до 8, затем отгоняли метанол в вакууме, получаемом с помощью

водоструйного насоса. Гетерогенный остаток полностью экстрагировали с помощью метиленихлорида; органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Получили сложный диметиловый эфир 5-гидроксиизофталевой кислоты, который перекристаллизовывали из метиленихлорида/н-гексана, температура плавления 159-161°C.

Б. К раствору 0,690 г сложного диметилового эфира 5-гидроксиизофталевой кислоты, 0,582 г бифенил-4-ил-метанола и 1,182 г трифенилфосфина в 40 мл тетрагидрофурана при температуре -10°C добавляли 1,043 г

ди-трет.-бутилазодикарбоксилата в твердом виде. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C и еще в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат промывали метиленихлоридом и упаривали. Полученный таким образом остаток хроматографировали с помощью метиленихлорида на силикагеле. При этом получили сложный диметиловый эфир 5-бифенил-4-илметоксиизофталевой кислоты, температура плавления 118-119°C.

В. 1,03 г сложного диметилового эфира 5-бифенил-4-илметоксиизофталевой кислоты перемешивали в 12 мл 1Н едкого натра и 6 мл ацетонитрила в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, смешивали с водой, подкисляли разбавленным раствором KHSO₄ и фильтровали. При этом получили 5-бифенил-4-илметоксиизофталевую кислоту, МС: m/z 347,3 ([M+H]⁺).

Г. Аналогично примеру 6.А. из 5-бифенил-4-илметоксиизофталевой кислоты и D-глюкамина получили 5-бифенил-4-илметокси-N, N'-ди-D-глюцит-1-ил-изофталамид в виде белого порошка, кислоту, МС: m/z 675,4 ([M+H]⁺).

Д. Полученный выше 5-бифенил-4-илметокси-N, N'-ди-D-глюцит-1-ил-изофталамид превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль 5-бифенил-4-илметокси-N, N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-изофталамида, $[\alpha]_D^{20}$ -6,5° (с 0,8; вода).

Пример 54

А. Путем взаимодействия 4,4'-этинилендибензойной кислоты (Tetrahedron Lett. 32, 3117 (1967)) и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

4,4'-этинилендибензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -3,2° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 593,5 ([M+H]⁺).

Б. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида 4,4'-этинилендибензойной кислоты, как описано в примере 2. Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 4,4'-этинилендибензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -5,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1613,0 (реконструированный М).

Пример 55

А. Раствор 0,4 г

бис-(4-гидроксифенил)-метана в 8 мл ацетонитрила смешивали в атмосфере аргона с 0,3 г порошкообразного карбоната калия и 0,4 г трет.-бутилбромацетата и перемешивали в течение 2,5 часов при комнатной температуре. Затем еще раз добавляли 0,13 г трет.-бутилбромацетата и перемешивали в течение 70 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток хроматографировали с помощью метиленхлорида/простого эфира (95:5) на силикагеле, при этом получили сложный ди-трет.-бутиловый эфир 4,4'-метиленбисфеноксиуксусной кислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: m/z 428 ($[M]^+$).

Б. Раствор 1,0 г сложного ди-трет.-бутилового эфира 4,4'-метиленбисфеноксиуксусной кислоты в 18 мл диоксана смешивали с 3 мл трифторуксусной кислоты и 3 мл воды и перемешивали в течение 8 часов при температуре 110°C. Затем реакционную смесь концентрировали и смешивали с водой. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровывали, при этом получили 4,4'-метиленбисфеноксиуксусную кислоту в виде бесцветного твердого вещества, МС: m/z 316 ($[M]^+$).

В. Аналогично примеру 6.А. из 4,4'-метиленбисфеноксиуксусной кислоты и D-глюкамина получили N-D-глюцит-1-ил-2-[4-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилметоксибензил)-фенокси]-ацетамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: m/z 665,3 ($[M+Na]^+$).

В. Полученный выше N-D-глюцит-1-ил-2-[4-(4-D-глюцит-1-илкарбамоилметоксибензил)-фенокси]-ацетамид превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль N-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-2-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоилметокси)-бензил]-фенокси]-ацетамида, $[\alpha]_D^{20} +5,4^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1663,0 (реконструированный М).

Пример 56

А. Суспензию 0,98 г (Z)-3-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[(Z)-3-карбоксиакрилоиламино]-фенилкарбамоил]-акриловой кислоты в 10 мл диметилформамида при исключении влаги при температуре 0-5°C смешивали с 0,5 мл 4-метилморфолина и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 0,75 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина в твердом виде и реакционную смесь перемешивали еще 2 часа при температуре 0-5°C. После добавки 0,75 г D-глюкамина перемешивали еще в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли несколько раз водой и упаривали при пониженном давлении при температуре 40-50°C. Полученный таким образом сырой продукт хроматографировали на силикагельной колонке LiChroprep RP-18 водой и затем водой с возрастающей долей метанола. После упаривания соответствующих фракций и высушивания при температуре 50°C в вакууме получили (Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-(3-D-глюцит-1-илкарбамоилкарбоилоиламино)-фениламид] -

D-глюцит-1-иламид (Z)-бутендикислоты в виде коричневатого порошка, МС: m/z 835,2 ($[M+Na]^+$).

Б. Полученный выше (Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-(3-D-глюцит-1-илкарбамоил-акрилоиламино)-фениламид] -D-глюцит-1-иламид (Z)-бутендикислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль (Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-(3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-акрилоиламино)-фениламид] - (2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида (Z)-бутендикислоты, $[\alpha]_D^{20} -3,4^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1834,0 (реконструированный М).

Пример 57

А. 0,581 мг 5-(бифенил-4-илоксиметил)-бензол-1,3-диамин, 0,4 г ангидрида малеиновой кислоты, 40 мг 4-диметиламинопиридина и 0,6 мл триэтиламина перемешивали в 18 мл метиленхлорида в течение 18 часов в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток смешивали с водой и экстрагировали этилацетатом. Из водной фазы в результате добавки 1Н соляной кислоты продукт выпал в осадок. После фильтрования и высушивания получили (Z)-3-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[(Z)-3-карбоксиакрилоиламино]-фенилкарбамоил]-акриловую кислоту в виде твердого вещества коричневатого цвета, МС: m/z 485,3 ($[M-H]^+$).

Б. Суспензию 0,94 г (Z)-3-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[(Z)-3-карбоксиакрилоиламино]-фенилкарбамоил]-акриловой кислоты в 10 мл диметилформамида смешивали при исключении влаги при температуре 0-5°C с 0,45 мл 4-метилморфолина и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 0,702 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина в твердом виде и перемешивали еще в течение 2 часов при температуре 0-5°C. После добавки 0,727 г D-глюкамина перемешивали еще в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь несколько раз разбавляли водой и упаривали при пониженном давлении при температуре 40-50°C, смешивали с 40 мл пиридина и 50 мл ацетангидрида и перемешивали еще в течение 18 часов. Затем реакционную смесь снова концентрировали и смешивали с ледяной водой и 1Н соляной кислотой. Полученный таким образом осадок отфильтровывали и с помощью метиленхлорида/изопропанола хроматографировали на силикагеле. При этом получили (Z)-I-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-илкарбамоил)-акрилоиламино]-фениламид] 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламид) (Z)-бутендикарбоновой кислоты в виде твердого вещества коричневатого цвета, МС: m/z 1250,6 ($[M+NH_4]^+$).

В. 0,188 г (Z)-1-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-илкарбамоил)-акр

илоиламино]-фениламид]-4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламида) (Z)-бутендикарбоновой кислоты гидрировали в 15 мл этилацетата при добавке 30 мг палладия на углеороде (10%) в атмосфере водорода. Затем реакционную смесь отфильтровывали через дикалит и концентрировали. При этом получили N1-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-N4-[5-бифенил-4-илоксиметил-3-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-илкарбамоил)-пропиониламино]-фенил]-амид янтарной кислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: m/z 1259,7 ($[M+Na]^+$).

Г. Раствор 0,17 г N1-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-N4-[5-бифенил-4-илоксиметил-3-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-илкарбамоил)-пропиониламино]-фенил]-амид а янтарной кислоты в 10 мл метанола смешивали с 10 мг безводного карбоната натрия и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Образовавшийся при этом осадок отфильтровывали и промыли метанолом. Таким образом получили N1-[5-бифенил-4-илоксиметил-3-(3-D-глюцит-1-илкарбамоил-пропиониламино)- фенил]-N4-D-глюцит-1-ил-амид янтарной кислоты в виде твердого вещества коричневатого цвета, МС: m/z 839,6 ($[M+Na]^+$).

Д. Полученный выше N1-[5-бифенил-4-илоксиметил-3-(3-D-глюцит-1-илкарбамоил-пропиониламино)-фенил]-N4-D-глюцит-1-ил-амида янтарной кислоты превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль N1-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-пропиониламино]-фенил]-N4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида янтарной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -4,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1837,5 (реконструированный М).

Пример 58

А. 1,1 г 3,5-динитробензилхлорида, 0,85 г 4-гидроксифенила и 0,7 г мелко измельченного карбоната калия нагревали в 10 мл ацетонитрила в атмосфере аргона в течение 2,5 часов при температуре 50°С и затем в течение еще 8 часов с обратным холодильником. Затем раствор отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Полученный таким образом остаток хроматографировали с помощью метиленхлорида/гексана (9: 1) на силикагеле. При этом получили 4-(3,5-динитробензилокси)-бифенил в виде желтоватого твердого вещества. Элементный анализ рассчитан для $C_{19}H_{14}N_2O_5$: С=65,14%, Н=4,03%, N=8,00%; получено: С=64,84%, Н=4,04%, N=7,79%.

Б. 2,65 г 4-(3,5-динитробензилокси)-бифенила гидрировали в 30 мл этилацетата при добавке 200 мг оксида платины в атмосфере водорода. Затем реакционную смесь отфильтровывали через дикалит и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из простого эфира/гексана; при этом получили 5-(бифенил-4-илоксиметил)-бензол-1,3-диамин в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 290 ($[M]^+$).

В. Раствор 1,0 г 5-(бифенил-4-илоксиметил)-бензол-1,3-диамина в 25 мл тетрагидрофурана смешивали в атмосфере аргона и при охлаждении льдом с 0,97 мл триэтиламина и 690 мг трифосгена и затем перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После этого отфильтровывали. Остаток концентрировали, растворяли в 20 мл диметилформамида, смешивали с 1,3 г D-глюкамина и перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем снова концентрировали, смешивали с 50 мл пиридина и 50 мл ацетангидрида и перемешивали еще в течение 18 часов. Затем реакционную смесь снова концентрировали, смешивали с ледяной водой и 1Н соляной кислотой и экстрагировали метиленхлоридом. Фазы метиленхлорида высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Остаток хроматографировали этилацетатом на силикагеле. Затем фракцию продукта растворяли в 25 мл метанола и 10 мл тетрагидрофурана, смешивали с 1 мл 1 молярного раствора метилата натрия в метаноле и перемешивали еще в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем отфильтровывали выпавший осадок и снова ацетилювали для дальнейшей очистки с помощью 25 мл пиридина и 25 мл ацетангидрида. Сырой продукт хроматографировали с помощью метиленхлорида/изопропанола в соотношении (91:9) на силикагеле. При этом получили 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметил-бензол-1,3-диил)-димочевину в виде бесцветной пены, МС: m/z 1142,6 ($[M+NH_4]^+$).

Г. Раствор 0,68 г 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметилбензол-1,3-диил)-димочевины в 10 мл метанола и 4 мл тетрагидрофурана смешивали с 0,5 мл 1 молярного раствора метилата натрия в метаноле и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем отфильтровывали выпавший осадок; при этом получили 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметилбензол-1,3-диил)- димочевину в виде бесцветного твердого вещества, МС: m/z 705,4 ($[M+H]^+$).

Д. Полученную выше 3,3'-ди-D-глюцит-1-ил-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметилбензол-1,3-диил)-димочевину превращали аналогично примеру 1.Б. в деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(5-бифенил-4-илоксиметилбензол-1,3-диил) - димочевины, $[\alpha]_D^{20}$ -0,86° (с 0,7; вода), МС: m/z 1726,0 (реконструированный М).

Пример 59

А. 3,00 г 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-1-О-(4-метилфенилсульфонил)-D-арабинитола, 0,94 г 9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диола и 5,38 г карбоната калия перемешивали в 130 мл диметилформамида в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь смешивали с ледяной водой и экстрагировали метиленхлоридом.

Соединенные фазы метилхлорида высушивали над сульфатом магния и концентрировали. Затем сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью гексана, метилхлорида и метанола. Таким образом получили 2,3: 2', 3':4,5:4',5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диил)-ди-D-арабинитол, МС: m/z 655 ([M-CH₃]⁻).

Б. 1,80 г
2,3:2',3':4,5:4',5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диил)-ди-D-арабинитол перемешивали в 70 мл диоксана с 12 мл трифторуксусной кислоты (50% в воде) в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали, остаток дважды смешивали с 50 мл толуола и снова концентрировали; полученный таким образом остаток растворяли в 50 мл воды, перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем охлаждали до 10°C и отфильтровывали. После высушивания над фосфорным ангидридом при 50°C получили 1,1'-О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диил)-ди-D-арабинитол, ИК (KBr, см⁻¹): 3394, 1613, 1502, 1262, 1180, 1041, 833.

В. 1,02 г
1,1'-О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диил)-ди-D-арабинитола сульфатировали по аналогии с примером 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль 2,2':3,3':4,4', 5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(9,9-диметил-9Н-ксантен-3,6-диил)-ди-D-арабинитола, МС: m/z 1327,5 (реконструированный М).

Пример 60

А. Раствор 0,47 г
3,6,9-триоксаундекандикислоты в 10 мл ацетонитрила смешивали при исключении влаги при 0-5°C с 0,44 мл 4-метилморфолина и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 0,70 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и перемешивали еще 2 часа при температуре 0-5°C. Затем добавляли раствор 1,29 г 1-О-(4-аминофенил)-2,3,4,5-ди-О-изопронилиден-D-арабинитола в 30 мл ацетонитрила/диметилформамида в соотношении (2:1) и этот раствор перемешивали еще в течение 18 часов при комнатной температуре. После отгонки растворителей в высоком вакууме остаток хроматографировали на силикагеле с помощью метилхлорида и метанола. В результате получили бис-[4-(2,3: 4,5-ди-О-изопронилиден-D-арабинит-1-илокси)-фениламид] 3,6,9-триоксаундекандикислоты, МС: m/z 833([M+H]⁺).

Б. 1,12 г
бис-[4-(2,3,4,5-ди-О-изопронилиден-D-арабинит-1-илокси)-фениламид] 3,6,9-триоксаундекандикислоты преобразовывали и перерабатывали по аналогии с примером 12.Г. Таким путем получили бис-(4-D-арабинит-1-илоксифениламид) 3,6,9-триоксаундекандикислоты, ИК (KBr, см⁻¹): 3410, 3264, 1661, 1514, 1236, 1112, 1043, 825.

В. Бис-(4-D-арабинит-1-илоксифениламид) 3,6,9-триоксаундекандикислоты сульфатировали по аналогии с примером 1.Б. комплексом серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-арабинит-1-илокси)-фениламида] 3,6,9-триоксаундекандикислоты, МС: m/z 1489,5 (реконструированный М).

Пример 61

А. 4,4'-дигидроксибифенил и 2,3:4,5-ди-О-изопронилиден-1-О-(4-метилфенилсульфонил)-D-арабинитол подвергали взаимодействию и перерабатывали по аналогии с примером 59.А. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью метилхлорида и метанола. Таким образом получили 2,3:2',3':4,5:4', 5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-бифенил-4,4'-диилди-D-арабинитол, МС: m/z 614 ([M]⁻).

Б. 0,98 г
2,3:2',3':4,5:4',5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-бифенил-4,4'-диилди-D-арабинитола перемешивали по аналогии с примером 12.Г с 6 мл трифторуксусной кислоты (70% в воде) и 15 мл диоксана в течение 6 часов при нагревании с обратным холодильником. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь отфильтровывали; остаток дважды промывали 5 мл этилацетата и сушили в высоком вакууме при температуре 50°C над фосфорным ангидридом. В результате получили: 1,1'-О-бифенил-4,4'-диилди-D-арабинитол, МС: m/z 455 ([M]⁻).

В. 0,55 г
1,1'-О-бифенил-4,4'-диилди-D-арабинитола сульфатировали по аналогии с примером 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль 2,2':3,3':4,4':5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-бифенил-4,4'-диилди-D-арабинитола МС: m/z 1271,0 (реконструированный М).

Пример 62

А. 2,3:4,5-ди-О-изопронилиден-1-О-(4-метилфенилсульфонил)-D-арабинитол и 4,4'-этиндиилдифенол подвергали взаимодействию и перерабатывали по аналогии с примером 59.А. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью гексана, метилхлорида и ацетонитрила. Таким путем получили 2,3:2',3': 4,5: 4', 5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитол, МС: m/z 638 ([M]⁻).

Б. 1,57 г
2,3:2',3':4,5:4',5'-тетра-О-изопронилиден-1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитола превращали и перерабатывали по аналогии с примером 59. Б с помощью 25 мл трифторуксусной кислоты (60% в воде) в 50 мл диоксана. В результате получили 1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитол, элементный анализ рассчитан для C₂₄H₃₀O₁₀: C=60,24%, H=6,32%; найдено C=59,98%, H=6,35%.

В. 1,00 г
1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитола сульфатировали по аналогии с

примером 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили октанатриевую соль

2,2':3,3':4,4':5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)- ди-D-арабинитола, МС: m/z 1294,5 (реконструированный М).

Пример 63

0,40 г октанатриевой соли 2,2':3,3':4,4':5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитола гидрировали 0,16 г LINDLAR-катализатором при добавке 1,5 мл пиридина в 12 мл воды. После отфильтровывания катализатора фильтрат лиофилизировали и получили октанатриевую соль (Z)-2,2': 3,3': 4,4':5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этиндилендифенилен)-ди-D-арабинитола, МС: m/z 1296,5 (реконструированный М).

Пример 64

0,42 г октанатриевой соли 2,2':3,3':4,4':5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этиндиилдифенилен)-ди-D-арабинитола восстанавливали путем каталитического гидрирования с помощью 0,17 г палладия на угле (10%) в 10 мл воды. После отфильтровывания катализатора фильтрат лиофилизировали. При этом получили октанатриевую соль (Z)-2,2': 3,3': 4,4': 5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-(4,4'-этан-1,2-диилдифенилен)-ди-D-арабинитола, МС: m/z 1299,0 (реконструированный М).

Пример 65

А. 24,50 г 1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-альфа-D-галактопиранозы подвергали взаимодействию с 19,70 г п-толуолсульфонилхлорида при добавке 0,12г 4-диметиламинопиридина в 200 мл пиридина в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь перерабатывали путем экстрагирования ледяной водой и метиленхлоридом. Органическую фазу дважды промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью метиленхлорида и метанола. В результате получили 1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-6-О-(п-толилсульфонил)- альфа-D-галактопиранозу, которую перекристаллизовали из н-гексана, температура плавления 91-92 °С.

Б. 18,64 г 1,2:3:4-ди-О-изопропилиден-6-О-(п-толилсульфонил)- альфа-D-галактопиранозы и 6,85 г 4-нитрофенола превращали по аналогии с примером 59. А. Полученный таким образом сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью н-гексана и метиленхлорида. В результате получили 1,2:3:4-ди-О-изопропилиден-6-О-(4-нитрофенил)- альфа-D-галактопиранозу, МС: m/z 381 ([M]⁺).

В. 13,60 г 1,2:3:4-ди-О-изопропилиден-6-О-(4-нитрофенил)- альфа-D-галактопиранозы гидрировали в присутствии 3,0 г палладия на угле в 150 мл метанола. После отфильтровывания катализатора дважды промывали метанолом. Фильтрат концентрировали и получили 1,2:3:4-ди-О-изопропилиден-6-О-(4-аминофенил)-альфа-D-галактопиранозу, МС: m/z 351 ([M]⁺).

Г. 4,35 г 1,2:3:4-ди-О-изопропилиден-6-О-(4-аминофен

ил)-альфа-D- галактопиранозы подвергали взаимодействию с 3,72 г дибензилдикарбоната и 6,20 мл триэтиламина в 150 мл диоксана/воды в соотношении 2:1 в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь перерабатывали путем экстрагирования ледяной водой и метиленхлоридом. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния, отфильтровывали и концентрировали. Полученный сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью н-гексана, метиленхлорида и ацетонитрила. При этом получили 6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-

5 альфа-D-галактопиранозу, МС: m/z 485 ([M]⁺).
Д. 1,49 г 6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-альфа-D-галактопиранозы перемешивали по аналогии с примером 12.Г. с 15 мл трифторуксусной кислоты (35% в воде) и 20 мл диоксана в течение 3 часов при нагревании с обратным холодильником. После отгонки растворителя в высоком вакууме остаток перекристаллизовывали из метанола и простого эфира. При этом получили 6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-D-галактозу, МС: m/z 406 ([M+H]⁺).

Е. 3,6 г 6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-D-галактозы перемешивали с 1,40 г боргидрида натрия в 125 мл метанола в течение 65 часов при комнатной температуре. После гидролиза и нейтрализации реакционной смеси последнюю концентрировали. Остаток высушивали в высоком вакууме над фосфорным ангидридом в течение 4 часов. Для очистки остаток обработкой ацетангидридом в пиридине перевели в соответствующее пентаацетилпроизводное, которое хроматографировали на силикагеле с помощью метиленхлорида. При этом получили 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-D-галактитол, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Ж. 5,20 г 1,2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-6-О-(4-бензилоксикарбониламинофенил)-D-галактитола гидрировали в присутствии 1,0 г палладия на угле (10%) в 150 мл тетрагидрофурана. После отфильтровывания катализатора растворитель отгоняли. Остаток перекристаллизовывали из метиленхлорида и н-гексана. Таким образом получили 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-6-О-(4-аминофенил)-D-галактитол, который использовали непосредственно на следующей стадии.

З. 3,37 г 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-6-О-(4-аминофенил)-D- галактитола перемешивали в 250 мл метанола с 5,30 мл раствора метилата натрия (5,4 молярного в метаноле) в течение 18 часов при комнатной температуре. После нейтрализации реакционной смеси 2Н соляной кислотой растворитель отгоняли. Сырой продукт растворяли в 50 мл воды, 15 минут перемешивали при комнатной температуре, затем фильтровали и дважды промывали водой порциями по 10 мл. Остаток перемешивали в 100 мл 2Н соляной кислоты в течение 3 часов при нагревании с обратным

холодильником и затем концентрировали. Этот остаток высушивали в высоком вакууме при комнатной температуре в течение 6 часов над фосфорным ангидридом. Таким путем получили гидрохлорид 6-О-(4-аминофенил)-D-галактитола, МС: m/z 273 ([M]⁺).

И. 1,24 г гидрохлорида 6-О-(4-аминофенил)-D-галактитола перемешивали в 40 мл диметилформамида с 0,32 г 1,1'-карбонилдиимидазола при добавке 1,12 мл триэтиламина в течение 20 часов при комнатной температуре. В результате добавки воды продукт выпал в осадок. Осадок отфильтровывали, дважды промывали водой и сушили в высоком вакууме в течение 5 часов над фосфорным ангидридом при температуре 50°C. В результате получили 1,3-бис-(4-D-галактит-6-илокси-фенил)-мочевину, МС: m/z 595 ([M+Na]⁺).

К. 0,73 г 1,3-бис-(4-D-галактит-6-илокси-фенил)-мочевину превращали по аналогии с примером 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. При этом получили деканатриевую соль 1,3-бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-галактит-6-илокси)-фенил]-мочевины, МС: m/z 1593,0 (реконструированный М).

Пример 66

А. 2,79 г 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-D-арабинитола перемешивали с 0,98 мл пропаргилбромида при добавке 0,78 г едкого кали в 30 мл тетрагидрофурана в течение 18 часов при комнатной температуре. После отгонки растворителя сырой продукт хроматографировали на силикагеле с помощью метилхлорида. Таким образом получили 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-1-О-проп-2-инил-D-арабинитол, МС: m/z 255 ([M-CH₃]⁺).

Б. 2,06 г 2,3,4,5-ди-О-изопропилиден-1-О-проп-2-инил-D-арабинитола перемешивали в 55 мл 1,2-дихлорбензола с 1,11 мл N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, 0,07 г хлорида меди(II) и 11,1 г молекулярного сита 4 Å в потоке кислорода при температуре 80°C в течение 2 часов. После отгонки растворителя остаток хроматографировали на силикагеле метилхлоридом и метанолом. При этом получили 2,3,2',3',4,5,4',5'-тетра-О-изопропилиден-1,1'-О-гекса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитол, МС: m/z 523 ([M-CH₃]⁺).

В. 1,10 г 2,3,2',3',4,5,4',5'-тетра-О-изопропилиден-1,1'-О-гекса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитола подвергали взаимодействию по аналогии с примером 12.Г. с трифторуксусной кислотой (70% в воде) в 35 мл диоксана. При этом получили 1,1'-О-гекса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитол, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Г. 0,75 г 1,1'-О-гекса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитола сульфатировали по аналогии с примером 1.Б. с помощью комплекса серный ангидрид-триметиламин. Таким образом получили октанатриевую соль

2,2',3,3',4,4',5,5'-окта-О-сульфо-1,1'-О-гекса-2,4-диин-1,6-диил-ди-D-арабинитола, МС: m/z 1194,5 (реконструированный М).

Пример 67

А. Раствор 3,44 г 4,4'-дифтор-3,3'-динитродифенилсульфона в 50 мл абсолютного диметилформамида и 3 мл триэтиламина смешивали с 3,7 г D-глюкамина и перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Затем по каплям добавляли 50 мл метанола, выпавший в осадок продукт отфильтровывали на нутче, дополнительно промывали метанолом и сушили. Таким путем получили N,N'-ди-D-глюцит-1-ил-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилданилин в виде желтого порошка, $[\alpha]_D^{20} +12,2^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 689,7 ([M+Na]⁺).

Б. Из

N,N'-ди-D-глюцит-1-ил-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилданилина, как описано в примере 2.Б., (причем вместо комплекса серный ангидрид-триметиламин был использован комплекс серный ангидрид-триэтиламин) получили деканатриевую соль N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилданилина в виде оранжевого порошка, $[\alpha]_D^{20} -2,0^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1687,0 (реконструированный М).

Пример 68

А. Раствор 7,4 г 4-фтор-3-нитробензойной кислоты в 100 мл диметилформамида смешивали с 16,0 г D-глюкамина и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. После добавке 6 мл триэтиламина перемешивали еще в течение 16 часов при температуре 40°C. Реакционную смесь упаривали. Остаток перемешивали с 400 мл пиридина и 200 мл ангидрида уксусной кислоты в течение 5 часов при комнатной температуре. После концентрирования полученный остаток смешивали с водой и подкисляли 5%-ным раствором соляной кислоты до pH = 2-3 и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали ледяной водой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле с помощью этилацетата. Фракции продукта концентрировали, кристаллизовали из простого эфира и получили 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламин)-3-нитробензойную кислоту в виде желтых кристаллов, $[\alpha]_D^{20} -23,0^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 579,7 ([M+Na]⁺).

Б. Раствор 1,12 г 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламин)-3-нитробензойной кислоты в 6 мл диметилформамида и 0,23 мл N-метилморфолина смешивали при температуре 0°C с 385 мг 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина и перемешивали в течение 2 часов. После добавки 198 мг 4,4'-диаминодифенилметана перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре и концентрировали. Остаток смешивали с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Экстракты промывали ледяной водой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Остаток

хроматографировали на силикагеле с помощью метиленхлорида/изопропанола и получили 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилендифенил)-дибензамид в виде желтого порошка, $[\alpha]_D^{20}$ -6,8° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 1298,3 ([M+Na]⁺).

В. Раствор 1,3 г 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилендифенил)-дибензамида в 13 мл тетрагидрофурана и 15 мл метанола перемешивали с 1,3 мл 2%-ного раствора метилата натрия в метаноле в течение 5 часов при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали на нутче, промывали метанолом, сушили и получили 4,4'-бис-D-глюцит-1-иламин-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилендифенил)-дибензамид в виде желто-оранжевого порошка, $[\alpha]_D^{20}$ +24,0° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 877,7 ([M+Na]⁺).

Г. Путем превращения 4,4'-бис-D-глюцит-1-иламин-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилендифенил)-дибензамида, как описано в примере 67.Б., получили деканатриевую соль 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилендифенил)-дибензамида в виде желто-оранжевого порошка, $[\alpha]_D^{20}$ +8,2° (с 0,5; вода), МС: m/z 1875,0 (реконструированный М).

Пример 69

А. Путем взаимодействия 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3-нитробензойной кислоты с 1,3-диаминобензолом, как описано в примере 68. Б. , получили

4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диилдибензамид, $[\alpha]_D^{20}$ -6,6° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 1207,6 ([M+Na]⁺).

Б. Деацетилированием 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диилдибензамида, как описано в примере 68. В. , получили 4,4'-бис-D-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диилдибензамид,

$[\alpha]_D^{20}$ +27,4° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 787,5 ([M+Na]⁺).

В. Путем превращения 4,4'-бис-D-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диилдибензамида, как описано в примере 67.Б., получили деканатриевую соль 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-бензол-1,3-диилдибензамида в виде желто-оранжевого порошка, $[\alpha]_D^{20}$ +9,8° (с 0,5; вода), МС: m/z 1785,0 (реконструированный М).

Пример 70

А. Путем взаимодействия 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3-нитробензойной кислоты с 1,3-диаминопропан-2-олом, как описано в примере 68. Б. , получили 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-

D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)-

дибензамид, $[\alpha]_D^{20}$ -3,8° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 1189,3 ([M+Na]⁺).

Б. Деацетилированием

4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)-дибензамида, как описано в примере 68.В. , получили 4,4'-бис-О-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)-дибензамид, $[\alpha]_D^{20}$ +27,2° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 769 ([M+Na]⁺).

В. Путем превращения

4,4'-бис-D-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксипропан-1,3-диил)-дибензамид а, как описано в примере 67.Б. , получили ундеканатриевую соль

4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(2-гидроксисульфонилоксипропан-1,3-диил)-дибензамида в виде желто-оранжевого

порошка, $[\alpha]_D^{20}$ +14,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1869,0 (реконструированный М).

Пример 71

А. Раствор 2,0 г деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)

(Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 3) в 25 мл метиленхлорида смешали с 1,0 г м-хлорбензойной кислоты и перемешивали в течение 5 часов при

комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали метиленхлоридом. Экстракты промывали водой и раствором бикарбоната натрия, высушивали и концентрировали. Остаток

хроматографировали на силикагеле с помощью метиленхлорида/изопропанола и получили бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламид)-цис-4,4'-оксиран-2,3-диил

дибензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -18,8° (с 0,5; хлороформ), МС: m/z 1054,5 ([M+Na]⁺).

Б. Суспензию 1,6 г

бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламида)

цис-4,4'-оксиран-2,3-диилдибензойной кислоты в 25 мл метанола смешивали с 480 мг карбоната калия и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали и очищали с

помощью воды/ацетонитрила через колонку с обращенной фазой (RP 18). Из лиофилизированных фракций продукта получили чистый бис-D-глюцит-1-иламид

цис-4,4'-оксиран-2,3-диилдибензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -7,0° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 611,4 ([M+H]⁺).

В. Путем сульфатирования

бис-D-глюцит-1-иламида цис-4,4'-оксиран-2,3-диилдибензойной кислоты, как описано в примере 67.Б. ,

получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламид)-цис-4,4'-оксиран-2,3-диилди

бензойной кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -4,0° (с 0,9; вода), МС: m/z 1632,0 (реконструированный М).

Пример 72

А. Раствор 38,0 г известного из публикаций (3-бромбензил)-

трифенилфосфонийбромид в 250 мл тетрагидрофурана смешивали при температуре -10°C с 8,75 г трет. -бутилата калия и перемешивали в течение 3 минут. К желто-оранжевой суспензии в течение 15 минут по каплям добавили раствор 14,8 г 4-бромбензальдегида. Через 60 минут перемешивания реакционную смесь концентрировали. Остаток смешали с ледяной водой и экстрагировали этилацетатом/простым эфиром. Органические фазы промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом магния и упаривали. Остаток хроматографировали с помощью гексана и гексана/простого эфира в соотношении 99:1 через силикагель и получили (Е)-3,4'-дибромстильбен в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 338 (M⁺), а также (Z)-3,4'-дибромстильбен в виде бесцветного масла, МС m/z 338 (M⁺).

Б. Раствор 3,38 г (Е)-3,4'-дибромстильбена в 200 мл абсолютного простого эфира смешивали при температуре -10°C в течение 5-10 минут с 20 мл 1,6 Н раствора бутиллития в гексане. После 3 часов перемешивания реакционный раствор выливали на сухой лед/простой эфир и медленно нагревали до 10°C. Раствор простого эфира несколько раз экстрагировали водой. После подкисления водного раствора с помощью 2Н соляной кислоты выпавший осадок отфильтровывали на нутче, промывали водой и высушивали при температуре 60°C в сушильном шкафу в течение ночи. Сырой продукт растворяли в 50 мл диметоксиэтана, смешивали с 30 мл раствора диазометана и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Избыток диазометана разлагали добавкой уксусной кислоты. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле с помощью этилацетата/гексана/метилхлорида. Таким путем получили сложный диметиловый эфир (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

В. Раствор 2,2 г сложного диметилового эфира (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты в 25 мл диметоксиэтана и 12 мл метанола смешивали с 10 мл 2М раствора едкого натра и нагревали в течение 18 часов с обратным холодильником. Реакционный раствор концентрировали. Водный остаток разбавляли водой и подкисляли 2Н соляной кислотой до pH=1. Осадок отфильтровывали на нутче, промывали ледяной водой и сушили в сушильном шкафу при температуре 60°C в течение ночи. В результате получили (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновую кислоту в виде слегка окрашенного порошка, МС: m/z 268 (M⁺).

Г. Путем взаимодействия (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-иламид

(Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -1,6° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)

(Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты,

5 [α]_D²⁰ -6,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1615,0 (реконструированный М).

Пример 73

А. Путем взаимодействия 3-бромбензальдегида с (3-бромбензил)-трифенилфосфонийбромидом, как описано в примере 72.А., получили (Е)-3,3'-дибромстильбен в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 338 (M⁺), а также (Z)-3,3'-дибромстильбен в виде бесцветного масла, МС m/z 338 (M⁺).

15 Б. Путем превращения (Е)-3,3'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

20 В. Путем превращения сложного диметилового эфира (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

25 Г. Путем взаимодействия (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, 30 [α]_D²⁰ -3,2° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,5 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили 35 деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -7,8° (с 0,5; вода), МС: m/z 1616,0 (реконструированный М).

Пример 74

А. Путем взаимодействия 4-бромбензальдегида с (2-бромбензил)-трифенилфосфонийбромидом, как описано в примере 72.А., получили 45 (Е)-2,4'-дибромстильбен в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 338 (M⁺), а также (Z)-2,4'-дибромстильбен в виде бесцветного масла, МС: m/z 338 (M⁺).

Б. Путем превращения (Е)-2,4'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

В. Путем превращения сложного диметилового эфира (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили 55 (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

Г. Путем взаимодействия (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

60 (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -11,8° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования

бис-D-глюцит-1-иламида
(Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -7,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1615,0 (реконструированный М).

Пример 75

А. Путем взаимодействия 3-бромбензальдегида с (2-бромбензил)-трифенилфосфонийбромидом, как описано в примере 72.А., получили (Е)-2,3'-дибромстильбен в виде бесцветных кристаллов, МС: m/z 338 (M⁺), а также (Z)-2,3'-дибромстильбен в виде бесцветного масла, МС: m/z 338 (M⁺).

Б. Путем превращения (Е)-2,3'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

В. Путем превращения сложного диметилового эфира (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

Д. Путем взаимодействия (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -9,4° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -9,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1616,0 (реконструированный М).

Пример 76

А. Путем взаимодействия 2-бромбензальдегида с (2-бромбензил)-трифенилфосфонийбромидом, как описано в примере 72.А., получили (Z)-2,2'-дибромстильбен в виде бесцветного масла, МС: m/z 338 (M⁺).

В. Путем превращения (Z)-2,2'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

В. Путем превращения сложного диметилового эфира (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

Г. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -8,2° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,5 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида

(Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)

(Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -15,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1615,0 (реконструированный М).

Пример 77

А. Путем превращения (Z)-3,4'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

Б. Путем превращения сложного диметилового эфира (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

В. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -8,4° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,5 ([M+H]⁺).

Г. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)

(Z)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -6,2° (с 0,5; вода), МС: m/z 1616,0 (реконструированный М).

Пример 78

А. Путем превращения (Z)-3,3'-дибромстильбена, как описано в примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

Б. Путем превращения сложного диметилового эфира (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

В. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -9,4° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Г. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20}$ -8,6° (с 0,5; вода), МС: m/z 1615,0 (реконструированный М).

Пример 79

А. Путем превращения (Z)-2,3'-дибромстильбена, как описано в

примере 72. Б., получили сложный диметиловый эфир (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 296 (M⁺).

Б. Путем превращения сложного диметилового эфира (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 268 (M⁺).

С. Путем превращения (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид

(Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -6,0° (с 0,5; DMSO), МС: m/z 595,4 ([M+H]⁺).

Г. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты, [α]_D²⁰ -11,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 1615,0 (реконструированный М).

Пример 80

Путем гидрирования деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-3,4'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 72), как описано в примере 10., получили деканатриевую соль 3,4'-этилендибензойной кислоты-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида), [α]_D²⁰ -6,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 1617,5 (реконструированный М).

Пример 81

Путем гидрирования деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-2,4'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 74), как описано в примере 10., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,4'-этилендибензойной кислоты, [α]_D²⁰ -8,4° (с 0,5; вода), МС: m/z 1616,8 (реконструированный М).

Пример 82

Путем гидрирования деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-2,3'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 75), как описано в примере 10., деканатриевую соль получили бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,3'-этилендибензойной кислоты, [α]_D²⁰ -10,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 1617,2 (реконструированный М).

Пример 83

Путем гидрирования деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-стильбен-2,2'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 76), как описано в примере 10., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 2,2'-этилендибензойной кислоты, [α]_D²⁰ -11,0° (с 0,5; вода), МС: m/z 1617,2

(реконструированный М).

Пример 84

Путем гидрирования деканатриевой соли бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-стильбен-3,3'-дикарбоновой кислоты (ср. пример 73), как описано в примере 10., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) 3,3'-этилендибензойной кислоты, [α]_D²⁰ -4,2° (с 0,5; вода), МС: m/z 1617,6 (реконструированный М).

Пример 85

А. Раствор 55,3 г сложного метилового эфира 3-хлор-4-метилбензойной кислоты в 1 л тетрахлорметана смешали с 53,2 г N-бромсукцинимидом и 0,1 г дибензоилперекиси и нагревали с обратным холодильником при освещении электрической лампочкой мощностью 150 Вт в течение 2 часов. Выпавший в осадок сукцинимид отфильтровали из охлажденного реакционного раствора. Фильтрат концентрировали и хроматографировали на силикагеле с помощью тетрахлорметана/простого эфира. Элюат выпаривали и сушили в вакууме. Раствор этого сырого продукта в 750 мл бензола смешивали с 83 г трифенилфосфина и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов, при этом продукт выпал в осадок. Суспензию охлаждали до приблизительно 15°C и отфильтровали на нутче. Продукт промывали бензолом и простым эфиром и высушивали в вакууме при 50°C. В результате получили (2-хлор-4-метоксикарбонилбензил)-трифенилфосфонийбромид, МС: m/z 445,3 (M⁺).

Б. Суспензию 52,6 г (2-хлор-4-метоксикарбонилбензил)-трифенилфосфонийбромида в 500 мл тетрагидрофурана добавляли при температуре 0°C по каплям к 115 мл 2%-ного раствора метилата натрия в метаноле. Затем в течение 10 минут по каплям добавляли раствор 16,4 г сложного метилового эфира формилбензойной кислоты и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Суспензию фильтровали через дикалит и фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали с помощью этилацетата/гексана/метилхлорида и получили сложный диметиловый эфир (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 330 (M⁺), и сложный диметиловый эфир (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты в виде бесцветных кристаллов, температура плавления: 134-135°C, МС: m/z 330 (M⁺).

В. Превращением сложного диметилового эфира (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 302 (M⁺).

Г. Путем взаимодействия (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой

кислоты, $[\alpha]_D^{20} -2,0^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 630,5 ([M+H]⁺).

Д. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -5,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1650,0 (реконструированный М).

Пример 86

А. Превращением сложного диметилового эфира (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 302 (М⁺).

Б. Взаимодействием (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3. А., получили бис-D-глюцит-1-иламид (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 629,6 ([M+H]⁺).

В. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1659,5 (реконструированный М).

Пример 87.

А. Путем взаимодействия (2-бром-4-метоксикарбонилбензил)-трифенилфосфонийбромида со сложным метиловым эфиром 4-формилбензойной кислоты, как описано в примере 85. Б., получили кристаллический сложный диметиловый эфир (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 374 (М⁺) и сложный диметиловый эфир (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 374 (М⁺).

Б. Превращением сложного диметилового эфира (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 346 (М⁺).

В. Путем взаимодействия (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -2,4^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 695,5 ([M+H]⁺).

Г. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Е)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -4,2^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z

1694,0 (реконструированный М).

Пример 88

А. Превращением сложного диметилового эфира (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 72.В., получили (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновую кислоту, МС: m/z 346 (М⁺).

Б. Путем взаимодействия (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты и D-глюкамина, как описано в примере 3.А., получили бис-D-глюцит-1-иламид (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -2,4^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 673,6 ([M+H]⁺).

В. Путем сульфатирования бис-D-глюцит-1-иламида (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида) (Z)-2-бромстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -2,8^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1694,0 (реконструированный М).

Пример 89

А. Путем взаимодействия 4-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламин)-3-нитробензойной кислоты с (Е)-4,4'-диаминостильбеном, как описано в примере 68. Б., получили (Е)-4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N, N'-стильбен-4,4'-диилдобензамид, $[\alpha]_D^{20} -10,4^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 1287,4 ([M+Na]⁺).

Б. Путем превращения (Е)-4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N, N'-стильбен-4,4'-диилдобензамида, как описано в примере 68. В., получили (Е)-4,4'-бис-D-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N, N'-стильбен-4,4'-диилдобензамид, $[\alpha]_D^{20} +25,0^\circ$ (с 0,5; DMSO), МС: m/z 867,4 ([M+Na]⁺).

В. Путем превращения (Е)-4,4'-бис-D-глюцит-1-иламино-3,3'-динитро-N, N'-стильбен-4,4'-диилдобензамида, как описано в примере 67.Б., получили деканатриевую соль (Е)-4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N, N'-стильбен-4,4'-диилдобензамида в виде желто-оранжевого порошка, $[\alpha]_D^{20} +5,8^\circ$ (с 0,5; вода), МС: m/z 1887,0 (реконструированный М).

Пример 90

А. Суспензию 1,69 г (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты в 40 мл тетрагидрофурана, 40 мл ацетонитрила и 1,43 мл N-метилморфолина смешивали с 2,22 г 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триамина и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления 2,3 г 1-амино-1-дезоксид-маннитола перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Кристаллы,

выпавшие в осадок, отфильтровывали и ацетилювали уксусным ангидридом в пиридине. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле. Очищенный продукт деацетилювали, как описано в примере 1.А., и получили бис-Д-маннит-1-иламид (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 595,5 ($[M+H]^+$).

Б. Путем превращения бис-Д-маннит-1-иламида (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-маннит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} +19,5^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1614 (реконструированный М).

Пример 91

А. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты с 1-амино-1-дезоксид-галактитолом, как описано в примере 90.А., получили бис-Д-галактит-1-иламид (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

Б. Путем превращения бис-Д-галактит-1-иламида (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-галактит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -14,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1615 (реконструированный М).

Пример 92

А. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты с 1-амино-1-дезоксид-арабинитолом, как описано в примере 90.А. получили бис-Д-арабинит-1-иламид (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 557,4 ($[M+Na]^+$).

Б. Путем превращения бис-Д-арабинит-1-иламида (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили октанатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-арабинит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} +25,5^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1350,0 (реконструированный М).

Пример 93

А. Путем взаимодействия (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты с 1-амино-1-дезоксид-рамнитолом, как описано в примере 90.А. получили бис-Л-рамнит-1-иламид (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, МС: m/z 563,7 ($[M+H]^+$).

Б. Путем превращения бис-Л-рамнит-1-иламида (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, как описано в примере 2.Б., получили октанатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Л-рамнит-1-иламида) (Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты, $[\alpha]_D^{20} -21,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1379,0 (реконструированный М).

Пример 94

А. Суспензию 2,0 г 1-амино-1-дезоксид-маннитола в 20 мл диметилформамида смешивали с толуилен-2,6-диизоцианатом и перемешивали

в течение 6 часов при комнатной температуре. Путем добавки ацетангидрида и пиридина непосредственно ацетилювали. Реакционную смесь концентрировали и хроматографировали на силикагеле. Чистые фракции продукта концентрировали, растворяли в метаноле/диоксане и смешивали с 2%-ным раствором метилата натрия в метаноле. Через 18 часов при комнатной температуре образовавшиеся кристаллы отфильтровывали на нутче, промывали метанолом и сушили. В результате получили 3,3'-ди-Д-маннит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевину, МС: m/z 537,6 ($[M+H]^+$).

Б. Путем превращения 3,3'-ди-Д-маннит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-маннит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} +16,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1556,0 (реконструированный М).

Пример 95

А. Путем взаимодействия 1-амино-1-дезоксид-галактитола с толуилен-2,6-диизоцианатом, как описано в примере 94.А. получили 3,3'-ди-Д-галактит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевину, МС: m/z 537,5 ($[M+H]^+$).

Б. Путем превращения 3,3'-ди-Д-галактит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описано в примере 2.Б., получили деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-галактит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} -3,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1556,0 (реконструированный М).

Пример 96

А. Путем взаимодействия 1-амино-1-дезоксид-арабинитола с толуилен-2,6-диизоцианатом, как описано в примере 94.А. получили 3,3'-ди-Д-арабинит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевину, МС: m/z 499,5 ($[M+Na]^+$).

Б. Путем превращения 3,3'-ди-Д-арабинит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описано в примере 2.Б., получили октанатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Д-арабинит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} +14,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1293,0 (реконструированный М).

Пример 97

А. Путем взаимодействия 1-амино-1-дезоксид-рамнитола с толуилен-2,6-диизоцианатом, как описано в примере 94.А. получили 3,3'-ди-Л-рамнит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевину, МС: m/z 527 ($[M+Na]^+$).

Б. Путем превращения 3,3'-ди-Л-рамнит-1-ил-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, как описано в примере 2.Б., получили октанатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-Л-рамнит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины, $[\alpha]_D^{20} -15,0^\circ$ (с 0,2; вода), МС: m/z 1321,0 (реконструированный М).

Пример А

Таблетка:

1. Соединение формулы I - 500 мг

2. Лактоза, безводная - 150 мг
3. Микрокристаллическая целлюлоза - 150 мг
4. Поливинилпирролидон - 40 мг
5. Тальк - 50 мг
6. Стеарат магния - 10 мг

Вес таблетки 900 мг

Ингредиенты 1-4 пропускают через сито и смешивают. Эту смесь гранулируют с деминерализованной водой и высушенный гранулят смешивают с ингредиентами 5 и 6. Затем прессуют в таблетки соответствующей формы.

Пример В

Гранулы:

1. Соединение формулы I - 500 мг
2. Микрокристаллическая целлюлоза - 200 мг
3. PRIMOJEL - 70 мг
4. Порошок ароматических веществ - 10 мг
5. Тальк - 20 мг

Смешанные и пропущенные через сито ингредиенты 1-3 увлажняют в достаточной степени деминерализованной водой и с помощью экструдера пропускают через соответствующую решетку. Экструдат подают в гранулятор, с помощью которого получают гранулы в виде круглых шариков, которые затем высушивают. Затем смешивают с пропущенными через сито ингредиентами 4 и 5 и фасуют их в бумажные пакетики (или аналогичное).

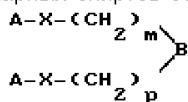
Пример С

Инъекционный раствор:

Для получения инъекционного раствора 50 мг соединения формулы I, а также 0,5 мг трис-буфера растворяют в воде для инъекционных целей по 1 мл и доводит величину pH до 7,4. Раствор фильтруют в стерильных условиях и после заполнения в ампулы обрабатывают в автоклаве.

Формула изобретения:

1. Сложные эфиры серной кислоты сахарных спиртов общей формулы I



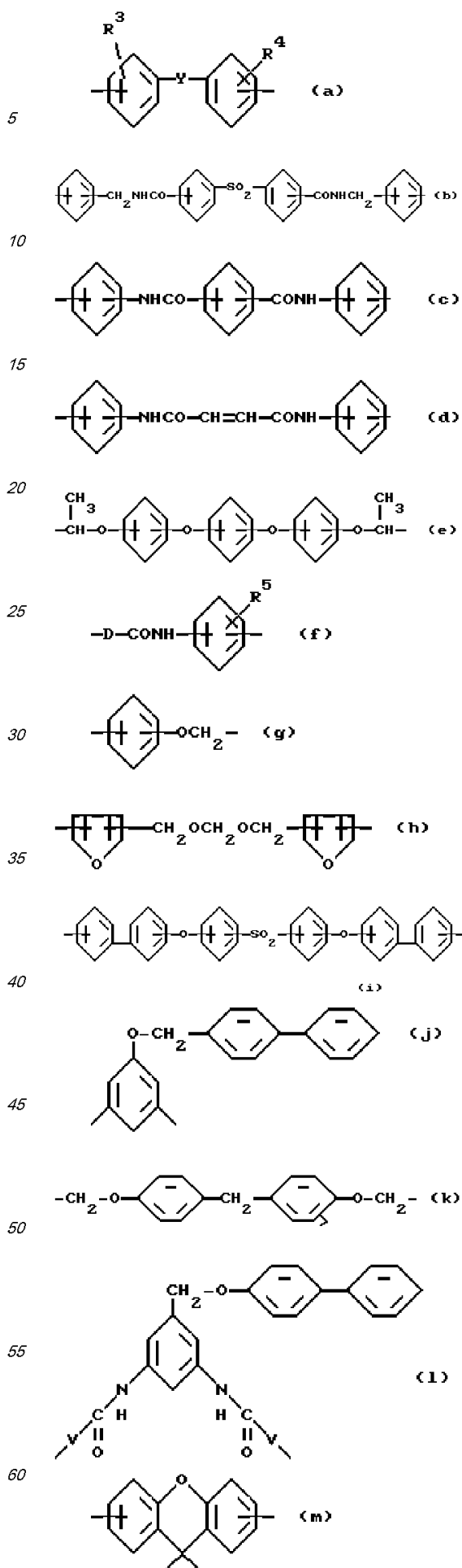
где А обозначает уменьшенный на 1-гидроксильную группу остаток сахарного спирта или его производного, или трис-(гидроксиметил)метильный остаток, причем по меньшей мере одна гидроксильная группа остатка А этерифицирована серной кислотой;

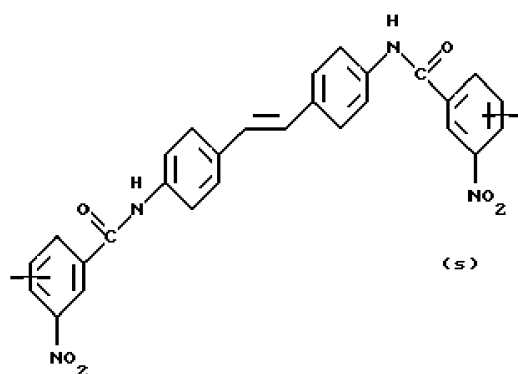
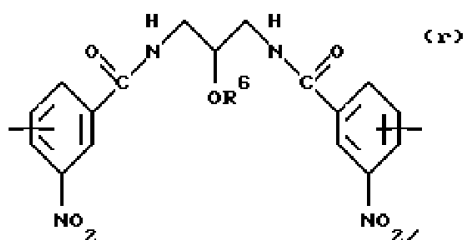
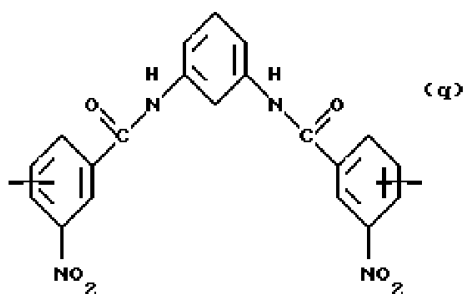
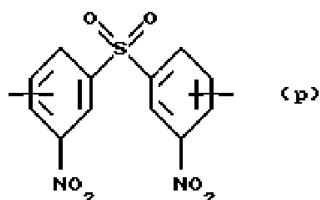
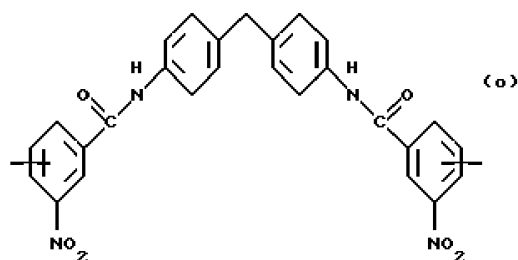
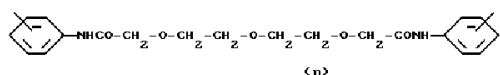
Х обозначает -NR¹CO-; -NHCONH-; -NHCSNH-; -NHCO₂-; -NR¹- или -O-;

м и р независимо друг от друга обозначают 0 или 1;

R¹ обозначает водород, (низш.)алкил или гидроксид(низш.)алкил;

В обозначает систему сопряженных многократных связей, представляющую собой полиен- или полиин-углеводородный остаток с 2 - 8 сопряженными многократными связями или ароматическую кольцевую систему, обозначающую фенилен, (низш.)алкилфенилен, нафтилен, флуоренилен или остаток одной из формул (a)-(s)





где Y обозначает связь углерод-углерод, -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH(O)CH-, -SO₂-, -C(CF₃)₂-, -CONR¹-, -NHCONH-, -NHCOCONH-, фенилен или фениленокси;

R¹ обозначает водород, (низш.)алкил или гидрокси(низш.)алкил;

R³ и R⁴ обозначают водород, (низш.)алкил, (низш.)алкокси, галоген или -SO₃H;

R⁵ обозначает (низш.)алкокси-(низш.)алкокси, фенокси или галогензамещенный фенокси;

R⁶ обозначает водород или -SO₃H;

D обозначает -CH₂-CH₂- или -CH=CH-; и

V обозначает -CH=CH-, -CH₂-CH₂- или однократную связь;

или их соли.

2. Соединения по п. 1, где X обозначает -NR¹CO-, -NHCONH-, -NHCSNH-, NHSO₂- или -O-; и B обозначает полиенуглеводородный остаток с 2 - 8 сопряженными многократными связями или их соли.

3. Соединения по п.1 или 2, где A обозначает остаток -(CHR²)_nCH₂R² и n обозначает целое число 1-5; R² обозначает H, -OSO₃H или OZ; Z обозначает защитную группу; и по меньшей мере остаток R² обозначает -OSO₃H.

4. Соединения общей формулы I по пп.1-3, представляющие собой: деканатриевую соль (Z)-[3-бифенил-4-илоксиметил-5-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-илкарбамоил)-акр

илоиламино]-фениламид]-2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида (Z)-бутендикислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)(E)-2-хлорстильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)(Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)(2E, 4E, 6E, 8E, 10E, 12E, 14E)-2,6,11,15-тетраметил-гексадека-2,4,6,8,10,12,14-гептаендикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)4,4'-этилен-добензойной кислоты;

деканатриевую соль 3,3'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-1,1'-(толуол-2,6-диил)-димочевины;

деканатриевую соль 4,4'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламино)-3,3'-динитро-N,N'-(4,4'-метилден-дифенил)-добензамида;

деканатриевую соль N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-2,2'-динитро-4,4'-сульфонилданилина;

октанатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-L-рамнит-1-иламида)(Z)-стильбен-4,4'-дикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль нафталин-1,5-дисульфокислота-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида);

октанатриевую соль N,N'-бис-[4-(2,3,4,5-тетра-О-сульфо-D-арабинит-1-илокси)-фенил]-изофталамида;

деканатриевую соль 1,3'-бис-[4-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-галактит-6-илокси)-фенил]-мочевины;

деканатриевую соль N,N'-бис-[4-(3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо)-фенил]-изофталамида;

деканатриевую соль бис-[метил-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-амида]

9-оксо-9H-флуорен-2,7-дикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)4,4'-метилден-добензойной кислоты;

деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)нафталин-2,6-дикарбоновой кислоты;

деканатриевую соль N,N'-бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-изофталамида; деканатриевую соль N,

N'-бис-[4-[3-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-ил)-уреидо] -фенил] -фумарамида; деканатриевую соль бис-(2,3,4,5,6-пента-О-сульфо-D-глюцит-1-иламида)4,4'-сульфонил-дибензойной кислоты.

5. Лекарственные средства, обладающие антипролиферативной активностью при лечении и/или профилактике артериосклеротических изменений стенок сосудов, содержащие активное вещество и терапевтически инертный наполнитель, отличающиеся тем, что в качестве активного вещества они включают соединение по одному из пп.1 - 4.

6. Способ получения соединений по

одному из пп.1 - 4, отличающийся тем, что соответствующее несulfатированное соединение преобразуют сульфатирующим средством.

Приоритет по признакам:

5 07.11.94 при соединении формулы I, где В представляет собой систему сопряженных многократных связей, обозначающую полиин-углеводородный остаток с 2-8 сопряженными многократными связями или остаток одной из формул (j)-(s), и X

10 представляет собой -NR¹-;

14.01.94 при соединении с другими радикалами.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Пример	Антипролифера- тивная активность ri	Антикоагулятивная активность IC ₅₀ [мкг/мл]	
		Тромбин	Фактор Ха
1	0,6	>1000	>1000
3	1,5	>1000	>1000
4	0,3	>1000	>1000
6	1,5	>1000	>1000
10	1,5	>1000	>1000
11	1,0	>1000	>1000
12	0,9	>1000	>1000
14	0,6	>1000	>1000
16	0,7	>1000	>1000
26	1,5	>1000	>1000
33	0,8	>1000	>1000
34	0,4	>1000	>1000
37	0,7	>1000	>1000
56	2,2	>1000	>1000
65	0,8	>1000	>1000
67	1,0	>1000	>1000
68	1,1	>1000	>1000
85	2,1	>1000	>1000
93	1,0	>1000	>1000
Гепарин	1,0	1,9	2,7