(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **152753 B**

PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(21) Patentansøgning nr.: **3776/78**

(22) Indleveringsdag: **25 aug 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **28 feb 1979**

(44) Fremlagt: **09 maj 1988**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **27 aug 1977 DE 2738717** **24 dec 1977 DE 2758025**

(51) Int.Cl.[4] **C 07 D 211/46**
C 07 D 401/06
C 07 D 405/06
C 07 H 15/26

(71) Ansøger: ***BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 5090 Leverkusen, DE**

(72) Opfinder: **Bodo *Junge; DE, Hans Peter *Krause; DE, Lutz *Mueller; DE, Walter *Puls; DE**

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

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidinderivater eller farmaceutisk acceptable salte eller stereoisomere deraf**

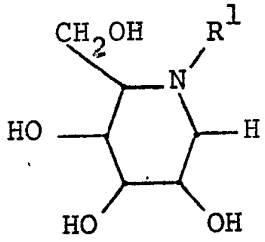
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2691/78 (P.L. § 2.2.3) (149749)

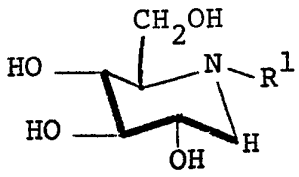
DK 152753 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidinderivater eller farmaceutisk acceptable salte eller stereoisomere deraf med terapeutisk virkning, især over for Diabetes, Hyperlipæmi og Adipositas.

De omhandlede derivater har den almene formel (Ia), fortrinsvis formel (Ib), der viser den foretrukne stereoisomere form.



(Ia)



(Ib)

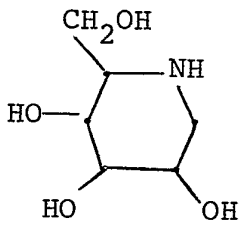
hvor R^1 betyder alkyl, alkenyl eller alkynyl med hver især op til 18 carbonatomer, som for R^1 = alkyl altid og for R^1 = alkenyl eller alkynyl eventuelt er substitueret med OH, NH_2, COOH, phenyl, nitrophenyl, carboxyphenyl, sulfophenyl, halogenphenyl, alkylphenyl med 1-6 carbonatomer i alkyldelen, phenoxy, halogenphenoxy, pyridyl, oxiranyl, N-phthalimido, glucopyranosylmercapto, cycloalkyl eller cycloalkenyl med hver især op til 6 carbonatomer, norborneyl, biphenyl, alkoxy, alkylthio, alkoxyalkoxy- eller alkoxycarbonylphenyl med hver især op til 6 carbonatomer i alkyldelene, eller R^1 betyder cycloalkyl med op til 6 carbonatomer eller desoxyglucityl.

Som farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne med formel (Ia) og (Ib) kan f.eks. nævnes chlorider, sulfater, acetater, carbonater og oxalater.

Det har vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser med formel (I) er potente inhibitorer for α-glucosidaser,

især for disaccharidaser. De hidtil ukendte forbindelser er derfor værdifulde midler til påvirkning af en mangfoldighed af stofskifteprocesser og beriger således lægemiddelsektoren. I forhold til det fra FR-offentliggørelsesskrift nr. 2.336.941 kendte 2-hydroxymethyl-3,4,5--trihydroxypiperidin har de hidtil ukendte forbindelser uventet fordelagtige terapeutiske egenskaber.

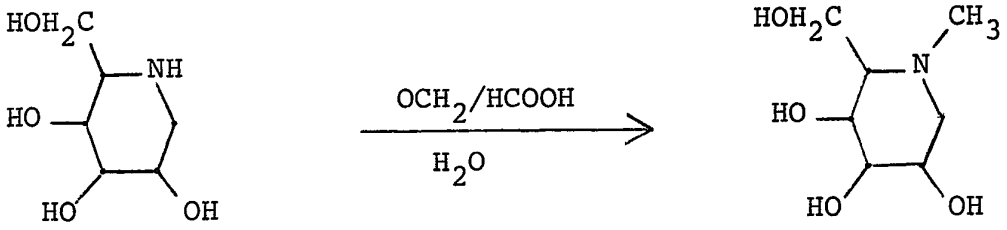
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved, at man omsætter 1-desoxynojirimycin med formlen



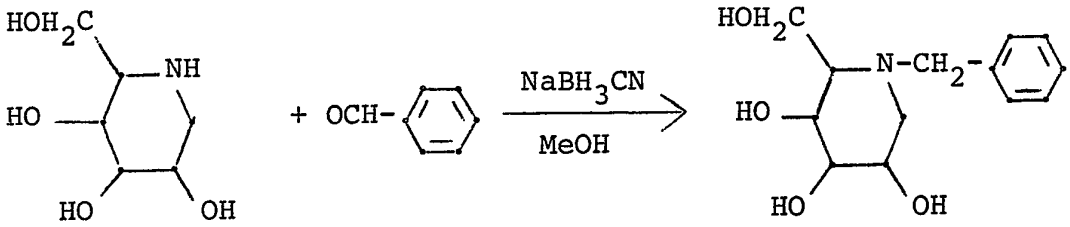
(II)

med en til gruppen R^1-svarende carbonylforbindelse i nærværelse af et hydrogen-afgivende reduktionsmiddel, fortrinsvis natriumcyanoborhydrid, hvorefter de fremstillede forbindelser med formlen (I) om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt og/eller til en stereoisomer deraf.

Med 1-desoxynojirimycin med formel (II) og formaldehyd som udgangsforbindelser er reaktionsskemaet som følger:



Med benzaldehyd som carbonylkomponent gennemføres der reduktive alkylering på nedenstående måde:



Det som udgangsmateriale anvendte 1-desoxynojirimycin er en kendt forbindelse (FR-offentliggørelsesskrift nr. 2.336.941).

De endvidere som udgangsmaterialer anvendte, til gruppen R^1 svarende carbonylforbindelser er enten kendte eller kan fremstilles ved standardfremgangsmåder.

Som typiske eksempler skal især nævnes:

Ligekædede eller forgrenede alkylaldehyder, såsom formaldehyd, acetaldehyd, n-propanal, n-butanal, 2-methylpropanal, n-pentanal, 2-methylbutanal, 3-methylbutanal, 2,2-dimethylpropanal, n-hexanal, 2-ethylbutanal, n-heptanal og n-octanal, alkenylaldehyder, såsom propenal, 2-methylpropenal, 2-butenal, 2-methyl-2-butenal og 2-ethyl-2-hexenal, cycliske aldehyder, såsom cyclopropancarbaldehyd, cyclopentancarbaldehyd, cyclopentanacetaldehyd og cyclohexancarbaldehyd, benzaldehyd, o-, m- og p-toluencarbaldehyder og phenylacetaldehyd, hydroxy-

substituerede, ligekædede og forgrenede alkylaldehyder, såsom 5-hydroxypentanal, 2-hydroxy-3-methylbutanal, 2-hydroxy-2-methylpropanal, 4-hydroxybutanal, 2-hydroxypropanal og 8-hydroxyoctanal, aminosubstituerede, ligekædede og forgrenede alkylaldehyder, såsom 5-aminopentanal, 2-aminopropanal, 3-aminopropanal, 4-aminobutanal, 2-amino-3-methylbutanal, 8-aminooctanal og mono-N-alkylderivater deraf, samt amino- og hydroxy-disubstituerede, ligekædede og forgrenede alkylaldehyder, såsom 2-hydroxy--5-aminopentanal, 3-hydroxy-3-methyl-4-aminobutanal, 2-hydroxy-4-aminobutanal, 2-hydroxy-3-aminopropanal, 2-hydroxy-2-methyl-3-aminopropanal, 2-amino-3-hydroxyoctanal og mono-N-alkylderivater deraf.

Endvidere methoxy-acetaldehyd, ethoxy-acetaldehyd, n-propoxy-acetaldehyd, i-propoxy-acetaldehyd, n-butoxy-acetaldehyd, i-butoxy-acetaldehyd, tert.butoxy-acetaldehyd, cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, cyclopropoxy-acetaldehyd, 2-methoxy-ethoxy-acetaldehyd, 2-ethoxy-ethoxy-acetaldehyd, 2-methoxy-(1-methyl-ethoxy)--acetaldehyd, 2-ethoxy-(1-methyl-ethoxy)-acetaldehyd, phenyloxy-acetaldehyd, 2-methoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-ethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-n-propoxy-2-methyl--acetaldehyd, 2-(i-propoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(n--butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-butoxy)-2-methyl--acetaldehyd, 2-(tert.butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-cyclopropylmethyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-cyclopropyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-methoxy-ethoxy-α-methyl-acetaldehyd, 2-ethoxy-ethoxy-α-methyl-acetaldehyd, 2-methoxy-(1-methyl-ethoxy)-α-methyl-acetaldehyd, 2-methoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-ethoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, 2-ω-butoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, methylthio-acetaldehyd, ethylthio-acetaldehyd, n-propylthio-acetaldehyd, i-propylthio-acetaldehyd, cyclopropylmethylthio-

-acetaldehyd, 3-methoxy-propanal, 3-ethoxy-propanal, 3-n- og 3-i-propoxy-propanal, 3-n-, 3-i- og 3-tert.butoxy-propanal, 3-cyclopropyloxy-propanal, 3-cyclopropylmethyloxy-propanal, 3-methoxy-3-methyl-propanal, 3-ethoxy-3-methyl-propanal, 3-n- og 3-i-propoxy-3-methyl-propanal, 3-n-, 3-i- og 3-tert.butoxy-3-methyl--propanal, 2,3- og 4-methoxy-butanal, 2,3- og 4-ethoxy-butanal, 2-methylthio-propanal, 2-ethylthio-propanal, 3-methylthio-propanal, 3-ethylthio-propanal, 2-methylthio-butanal, 3-methylthio-butanal, 4-methylthio-butanal, furfural, tetrahydrofurfural, thiophen, 5-bromthiophen, 5-methylfurfural og pyran-carbaldehyd.

Som ketoner skal endvidere f.eks. nævnes:

Acetone, methylethylketon, methyl-n-propylketon, diethylketon, methylbutylketon, cyclopentanon, di-n--propyl-keton, cyclohexanon, 3-methylcyclohexanon, 4-methylcyclohexanon, acetophenon, propiophenon, butyrophenon, phenylacetone, p-methoxyacetophenon og m-nitroacetophenon.

Som hydrogenafgivende reduktionsmiddel kan man f.eks. anvende myresyre (Leuckart-Wallach-reaktion). Myresyren anvendes i stort overskud. Med formaldehyd som carbonylkomponent kan reaktionen gennemføres i vandig opløsning, med ketoner og lidet reaktionsdygtige aldehyder i vandfri myresyre. Reaktionstemperaturerne ligger på mellem 100 og 200°C, og reaktionen skal eventuelt gennemføres i en autoklav.

Som hydrogenafgivende middel kan man også anvende katalytisk fremkaldt hydrogen. På tale som katalysator kommer først og fremmest Raney-nikkel, men man kan også anvende ædelmetalkatalysatorer. Reaktionen gennemføres almindeligvis ved tryk på mellem 80 og 150 atm H_2-tryk og ved temperaturer på mellem 70 og 150°C. Som opløsningsmiddel foretrækkes protiske, polære opløsningsmidler, især alkoholer.

Som hydrogenafgivende reduktionsmiddel anvendes også alkalimetalcyanoborhydrider, dialkylaminoboraner og alkalimetalborhydrider. Særlig foretrukket ved denne fremgangsmådevariant er anvendelsen af natriumcyanoborhydrid.

Reaktionen gennemføres almindeligvis ved stuetemperatur. Det kan imidlertid også være gunstigt at opvarme til tilbagesvalingstemperatur.

Fremgangsmåden gennemføres sædvanligvis i et indifferent opløsningsmiddel. Selv om der kan anvendes vandfrie, aprotiske opløsningsmidler, såsom tetrahydrofuran, når reduktionsmidlet er morpholinoboran, anvendes imidlertid almindeligvis et protisk opløsningsmiddel. Egnet som sådant er især en lavere alkanol. Der kan imidlertid også anvendes vand eller en vandig, lavere alkanol, f.eks. vandig methanol eller ethanol, eller andre, vandige opløsningsmiddelsystemer, såsom vandigt dimethylformamid, vandigt hexamethylphosphorsyretriamid, vandigt tetrahydrofuran eller vandigt ethylenglycoldimethylether.

Fremgangsmåden gennemføres almindeligvis i et pH-værdiområde på fra 1 til 11, fortrinsvis i et pH-værdiområde mellem 4 og 7.

De her omhandlede inhibitorer er egnede som terapeutiske midler ved følgende indikationer:

Præ-diabetes, Gastritis, Obstipation, Caries, infektioner i gastro-intestinal-området, Meteorismus, Flatulens, Hypertension, Atherosclerosis og især Adipositas, Diabetes og Hyperlipoprotæmi.

Til udvidelse af virkningsspektret kan det være anbefalelsesværdigt at kombinere inhibitorer for glycosidhydrolaser, som i deres virkning supplerer hinanden, hvad enten det drejer sig om kombinationer af de her omhandlede inhibitorer med hinanden eller kombinationer af de her omhandlede inhibitorer med allerede kendte.

Det kan således f.eks. være hensigtsmæssigt at kombinere de omhandlede saccharase-inhibitorer med allerede kendte amylase-inhibitorer.

Fordelagtige er i mange tilfælde også kombinationer af de her omhandlede inhibitorer med kendte, orale antidiabetika (β-cytotrope sulfonylurinstofderivater og/-eller blodsukkervirksomme biguanider) samt med blodlipidsænkende aktive forbindelser, såsom clofibrat, nicotinsyre og cholestyramin.

Forbindelserne kan indgives uden fortynding, f.eks. som pulver eller i en gelatinekapsel, eller i kombination med et bærestof i en farmaceutisk sammensætning.

Farmaceutiske præparater kan indeholde en større eller mindre mængde af inhibitoren, f.eks. 0,1-99,5%, i kombination med et farmaceutisk acceptabelt, ikke-toksisk, indifferent bærestof, hvorhos bærestoffet kan indeholde et eller flere, faste, halvfaste eller flydende fortyndingsmidler, fyldstoffer og/eller et ikke-toksisk, indifferent og farmaceutisk acceptabelt formuleringshjælpemiddel. Sådanne farmaceutiske præparater foreligger fortrinsvis i form af doseringsenheder, dvs. fysisk-diskrete enheder, der indeholder en bestemt mængde af inhibitoren, og som svarer til en brøkdel eller en mangedobling af de doser, der er nødvendige til tilvejebringelse af den ønskede hæmningsvirkning. Doseringsenhederne kan indeholde 1, 2, 3, 4 eller flere enkeltdoser eller 1/2, 1/3 eller 1/4 af en enkeltdosis. En enkeltdosis indeholder fortrinsvis en tilstrækkelig mængde aktiv forbindelse til opnåelse af den ønskede hæmningsvirkning ved en indgift ifølge et i forvejen bestemt doseringsskema med en eller flere doseringsenheder, hvorhos en hel, en halv eller en tredjedel eller en fjerdedel af dagsdosen sædvanligvis indgives til alle hoved- og bimåltider om dagen. Der kan også indtages andre terapeu-

tiske midler. Selv om doseringen og doseringsskemaet i hvert tilfælde bør afvejes omhyggeligt under anvendelse af en grundig fagmandsbedømmelse og under hensyntagen til patientens alder, vægt og tilstand samt sygdommens art og sværhedsgrad, vil doseringen sædvanligvis ligge i et område mellem ca. 1 til ca. 1 x 10^4 SIE/kg legemsvægt pr. dag. I mange tilfælde vil man opnå en tilstrækkelig, terapeutisk virkning med en mindre dosis, medens en større dosis vil være nødvendig i andre tilfælde.

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

Pulvere fremstilles ved findeling af forbindelsen til en egnet størrelse og sammenblanding af denne med et ligeledes findelt, farmaceutisk bærestof. Selv om et spiseligt carbonhydrat, såsom stivelse, lactose, saccharose eller glucose, normalt anvendes til dette formål og også kan anvendes her, er det ønskeligt at anvende et ikke-metaboliserbart carbonhydrat, såsom et cellulosederivat.

Sødemidler, smagstilsætninger, konserveringsstoffer, dispergeringsmidler og farvemidler kan også medanvendes.

Kapslerne kan fremstilles ved tilberedning af den ovenfor beskrevne pulverblanding og fyldning af allerede fremstillede gelatinekapsler. Til pulverblandingen kan man forud for fyldningsprocessen sætte smøremidler, såsom kiselgel, talkum, magnesiumstearat, calciumstearat eller fast polyethylenglycol. Til blandingen kan der ligeledes sættes en desintegrator eller opløsningsformidler, såsom agar-agar, calciumcarbonat eller natriumcarbonat, til forbedring af inhibitorens tilgængelighed ved kapslernes indtagelse.

Færdiggørelse af tabletterne sker f.eks. ved fremstilling af en pulverblanding, grov eller finkornet, og tilsætning af et smøremiddel og en desintegrator. Ud fra denne blanding formes tabletter. Der fremstilles en pulverblanding ved blanding af forbindelsen, der er findelt på egnet måde, og et fortyndingsmiddel eller en anden bæreforbindelse tilsættes som beskrevet ovenfor. Der tilsættes eventuelt et bindemiddel, f.eks. carboxymethylcellulose, alginater, gelatine eller polyvinylpyrrolidon, en opløsningsforhaler, f.eks. paraffin, en resorptionsaccelerator, såsom et kvaternært salt, og/eller et adsorptionsmiddel, såsom bentonit, kaolin eller dicalciumphosphat. Pulverblandingen kan granuleres sammen med et bindemiddel, såsom sirup, stivelsespasta, akacieslim eller opløsninger af cellulose- eller polymermaterialer. Dernæst presses produktet gennem en grov sigte. Som alternativ hertil kan man lade pulverblandingen løbe gennem en tabletteringsmaskine og findele de uregelmæssigt formede stykker, der fremkommer, til kornstørrelse. For at de fremkomne korn ikke skal blive hængende i de tabletdannende dyser, kan der sættes et smøremiddel til dem, f.eks. stearinsyre, stearatsalt, talkum, elelr mineralolie. Denne blanding, der er gjort glidedygtig, presses dernæst i tabletform. De aktive forbindelser kan også kombineres med fritstrømmende, indifferente bærestoffer og bringes direkte på tabletform under udeladelse af granulat- eller sønderdelingstrinene. Man kan forsyne produktet med et klart eller opakt beskyttelseshylster, f.eks. et overtræk af shellak, et overtræk af sukker eller polymerforbindelser og et poleret hylster af voks. Farvestoffer kan sættes til disse overtræk, for at der kan skelnes mellem de forskellige doseringsenheder.

De tilberedningsformer, der skal indgives oralt, såsom opløsninger, sirup og eliksirer, kan fremstilles i doseringsenheder, således at en bestemt mængde præparat indeholder en bestemt mængde aktiv forbindelse. Sirup

kan fremstilles på den måde, at den aktive forbindelse opløses i en vandig opløsning, der indeholder egnede smagsstoffer. Eliksirer fås under anvendelse af ikke-toksiske, alkoholiske bærestoffer. Suspensioner kan fremstilles ved dispergering af forbindelsen i et ikke-toksisk bærestof. Opløsningsformidlere og emulgeringsmidler, såsom ethoxylerede isostearylalkoholer og polyethylensorbitestere, konserveringsmidler, smagsforbedrende tilsætninger, såsom pebermynteolie eller saccharin, kan også tilsættes.

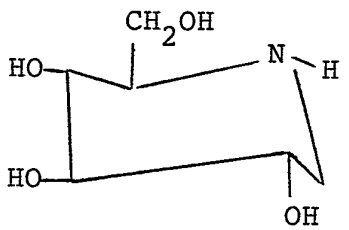
Doseringsforskrifter kan angives på kapslen. Derudover kan doseringen være sikret således, at den aktive forbindelse afgives forsinket, f.eks. ved indeslutning af den aktive forbindelse i f.eks. polymerforbindelser eller voks.

Virkningen af forbindelserne med formel (I) på blodglucosespejlet ved et stivelse-belastningsforsøg er blevet undersøgt.

Ved dette belastningsforsøg med kogt stivelse sættes den undersøgte forbindelse i forskellige koncentrationer til det af kogt stivelse bestående foder, og til hvert forsøg fodres en gruppe på 6 rotter dermed. 30 minutter efter fodringen bestemmes stigningen i blodglucosespejlet på gængs måde.

Belastningen bestemmes ved sammenligning med en kontrolgruppe på 6 rotter, som fodres med kogt stivelse uden forsøgsforbindelse, og en kontrolgruppe på 6 rotter, som hverken får kogt stivelse eller forsøgsforbindelse.

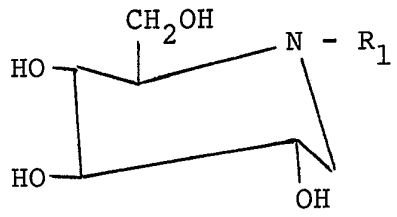
Den på denne måde opnåede absolutværdi af belastningsforsøget med kogt stivelse og det som sammenligningsforbindelse anvendte l-desoxynojirimycin med formlen



(kendt fra FR-offentliggørelsesskrift nr. 2.336.941)

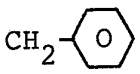
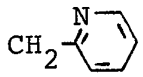
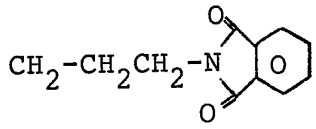
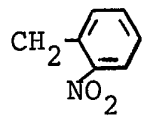
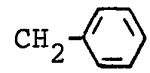
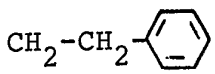
sættes til relativværdien 1.

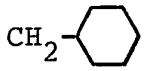
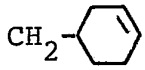
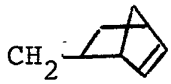
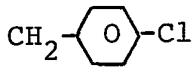
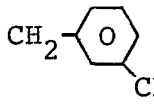
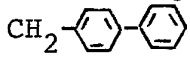
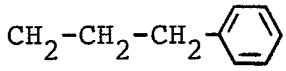
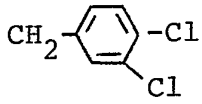
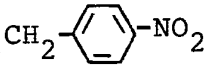
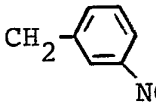
I nedenstående tabel er angivet, hvor mange gange de omhandlede forbindelser med formlen



er bedre end sammenligningsforbindelsen.

De i tabellen anvendte tegn "<" og ">" angiver, at der for de pågældende forbindelser ikke er gennemført en fuldstændig forsøgsrække, men kun målt en orienterende værdi. Tegnet "<" betyder, at den angivne værdi ikke er helt nået, men den ville givetvis være blevet opnået ved en fuldstændig forsøgsrække. Omvendt betyder tegnet ">", at den angivne værdi er nået, men ville have været endnu højere ved en fuldstændig forsøgsrække.

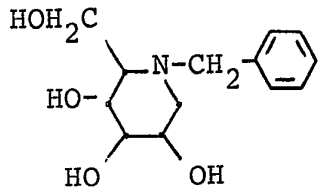
Eksempel	R_1	Faktor
1		<11,1
1		<16,7
1	CH_2-CH_2OH	33,3
1	$CH_2-CH(OH)CH_2OH$	<16,7
1		<16,7
1	$CH_2CH_2-CH_2NH_2$	<16,7
1	CH_2-COOH	<16,7
1		<16,7
1		<16,7
2		5,5

Eksempel	R_1	Faktor
2	$n\text{-}C_4H_8\text{-}CH_2OH$	16,7
2		16,7
2		<16,7
2		16,7
2		<1,1
2		>16,7
2		>16,7
2		16,7
3	$CH_2\text{-}CH{=}CH_2$	11,1
3	$CH_2\text{-}C{\equiv}CH$	2,2
3		<16,7
3		<16,7
3		<16,7
4	$CH_2\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$	34,4
-	$CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3$	47,8
-	$(CH_2)_{10}\text{-}OH$	16,7
-	$(CH_2)_9OH$	<16,7

Fremstillingseksempler

Eksempel 1.

N-Benzyl-1-desoxynojirimycin



Til 3,2 g 1-desoxynojirimycin (0,02 mol) i 40 ml absolut methanol sættes successivt 14,0 ml benzaldehyd, 0,01 mol methanolisk HCl og 1,5 g $NaCNBH_3$ under isafkøling og omrøring. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 12 timer. Den inddampes dernæst til tørhed på en rotationsfordamper. Remanensen opløses i 50 ml vand og ekstraheres med 3 x 30 ml $CHCl_3$. Den vandige fase bringes på ny til tørhed, og remanensen optages i 30 ml H_2O og påføres en 50 cm høj og 2 cm bred søjle, der er fyldt med en stærkt basisk ionbytter i $OH^{\ominus}$-formen ("Amberlite IRA 400" eller "Dowex 1 x 2").

Der elueres med vand, og de enkelte fraktioner undersøges tyndtlagschromatografisk. (Kiselgelplader, løbemiddel: ethylacetat/methanol/vand/25%'s ammoniak i forholdet 100:60:40:2, sprøjtereagens: $KMnO_4$-opløsning). De fraktioner, der indeholder N-benzyl-1-desoxynojirimycin, sammenfattes, og denvandige opløsning inddampes på en rotationsfordamper. Der sættes acetone til remanensen, hvorved der indtræder krystallisation.

Krystallerne frasuges, eftervaskes kort med acetone og tørres. Der fås 3 g N-benzyl-1-desoxynojirimycin med smp.: 183-184°C (methanol).

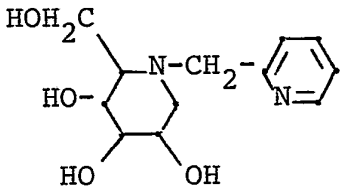
Massespektrum:

Den vigtigste spids i det øvre masseområde finder man ved m/e = 222 ($M-CH_2OH$).

Ved mindre reaktionsdygtige aldehyder sættes molekylsigte 3Å til reaktionsblandingen til binding af reaktionsvandet.

Analog med denne forskrift fremstilles:

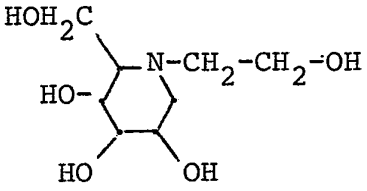
N-(2-Pyridyl)-methyl-1-desoxynojirimycin



Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde finder man ved m/e = 255 (M+H), m/e = 236 ($M-H_2O$) og m/e = 223 ($M-CH_2OH$).

Smp.: 174-175°C (ethanol).

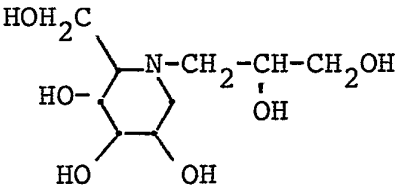
N-2-Hydroxyethyl-1-desoxynojirimycin



Smp.: 114°C (ethanol).

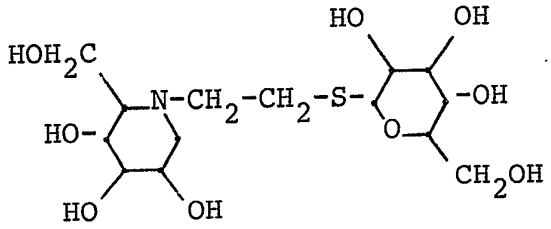
Massespektrum: Den vigtigste spids i det øvre masseområde ligger ved m/e = 176 ($M-CH_2OH$).

N-2,3-Dihydroxy-n-propyl-1-desoxynojirimycin



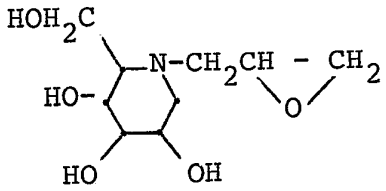
Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde ligger ved m/e = 206 ($M-CH_2OH$) og m/e = 176. Forbindelsen er en blanding af to diastereomere forbindelser.

N-(S-β-D-Glucopyranosyl-2-mercaptoethyl)-1-desoxynojirimycin



Massespektrum: Massespektret måles af den i en blanding af pyridin og acetanhydrid peracetylerede forbindelse. De vigtigste spidser i det øvre masseområde finder man ved m/e = 648 ($M-CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$), m/e = 588 og m/e = 344. Det til omsætningen nødvendige aldehyd fremstilles ud fra O-acetyleret 1-thioglucose og chloracetaldehyd. Fraspaltningen af acetylgrupperne sker i slutproduktet ved omesterificering med katalytiske mængder $NaOCH_3$ i MeOH.

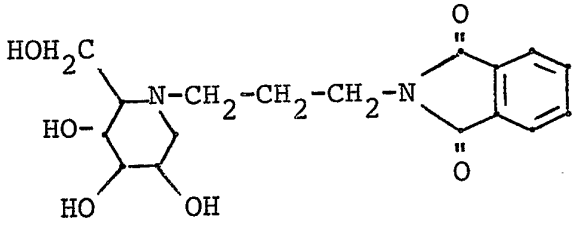
N-Oxiranyl-methyl-1-desoxynojirimycin



Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde finder man ved m/e = 219 (M), m/e = 202, m/e = 188 ($M-CH_2-OH$) og m/e = 176 ($M-CH-CH_2$, O).

Forbindelsen er en blanding af to diastereomere forbindelser.

N-(3-N-Phthalimido-n-propyl)-1-desoxynojirimycin

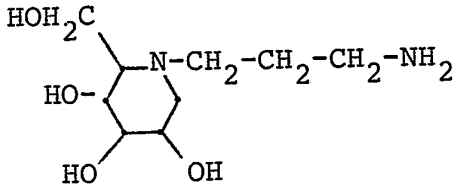


Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde findes ved m/e = 348, m/e = 319 ($M-CH_2OH$), m/e = 301, m/e = 200, m/e = 188, m/e = 174, m/e = 160 og m/e = 147.

I dette tilfælde gives der afkald på chromatografien på basisk ionbytter, og forbindelsen renses ved udkogning med acetone og omkrystallisation fra ethanol.

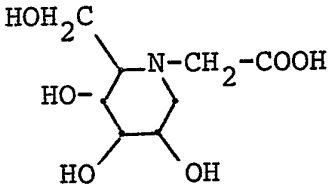
Smp.: 208-210°C.

N-(3-Amino-n-propyl)-1-desoxynojirimycin



Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde ligger ved m/e = 189 ($M-CH_2OH$) og m/e = 146. Forbindelsen udvindes fra ovenstående phthalimidoforbindelse ved hydrazinolyse i methanol.

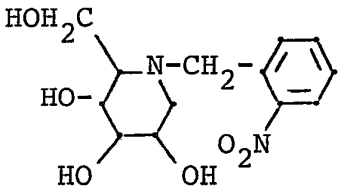
N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-eddikesyre



Massespektrum: De vigtigste spidser i det øvre masseområde finder man ved m/e = 203 ($M-H_2O$), m/e = 159, m/e = 145 og m/e = 100. Rensningen af forbindelsen sker ikke ved chromatografi over basisk ionbytter, men ved omkrystallisation fra en blanding af methanol og vand.

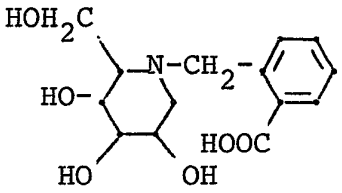
Smp.: 187-188°C.

N-o-Nitrobenzyl-1-desoxynojirimycin



R_f-Værdi: 0,85 (på TC-færdigplader fra firmaet Merck, Kieselgel 60, strømmemiddel: ethylacetat/methanol/H_2O/-25%'s ammoniak i forholdet 100:60:40:2).
Til sammenligning: R_f-værdi af 1-desoxynojirimycin: 0,3.

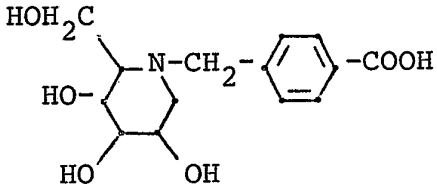
N-o-Carboxybenzyl-1-desoxynojirimycin



R_f-Værdi: 0,7 (plader og strømmemiddel som angivet ved ovenstående forbindelse).

Til rensning chromatograferes forbindelsen som angivet ovenfor over basisk ionbytter, idet der imidlertid elueres med 1%'s eddikesyre til sidst.

N-p-Carboxybenzyl-1-desoxynojirimycin



R_f-Værdi: 0,7 (plader og strømmemiddel som angivet ovenfor). Også her elueres forbindelsen fra den basiske byter med 1%'s eddikesyre.

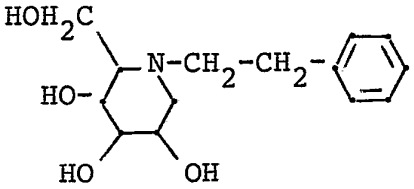
Smp.: 280-281°C (methanol):

N-p-Sulfobenzyl-1-desoxynojirimycin

Til 2 g 1-desoxynojirimycin i 40 ml ethanol sættes 4,8 g benzaldehyd-4-sulfonsyre, 1,8 ml iseddike og 0,8 g $NaCNBH_3$. Der opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer og omrøres ved stuetemperatur natten over. Det udfældede reaktionsprodukt frasuges og omkrystalliseres fra vand. Udbytte: 1,2 g, smp.: $\sim$ 320°C (sønderdeling).

Eksempel 2.

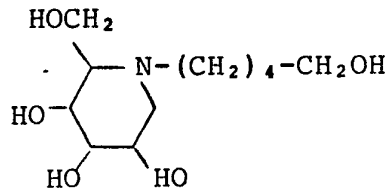
N-β-Phenylethyl-1-desoxynojirimycin



Til 2 g 1-desoxynojirimycin og 1,8 ml eddikesyre i 40 ml methanol sættes 3 g phenylacetaldehyd og 0,8 g $NaCNBH_3$. Der omrøres dernæst ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed på en rotationsfordamper. Remanensen opløses i en blanding i forholdet 2:1 af ethanol og vand og påføres en søjle, der er fyldt med stærkt sur ionbytter $H^{\oplus}$-formen ("Amberlite IR 120"). Søjlen vaskes med 2 liter af en blanding i forholdet 2:1 af ethanol og vand. Reaktionsproduktet elueres dernæst fra søjlen med en blanding i forholdet 2:1 af ethanol og 2%'s vandig NH_3. De enkelte fraktioner undersøges tyndtlagschromatografisk, og de, der indeholder N-β-phenylethyl-1-desoxynojirimycin, sammenfattes og bringes til tørhed. Remanensen krystalliseres fra ca. 100 ml ethanol. Udbytte: 2,5 g N-β-phenylethyl-1-desoxynojirimycin med smp.: 179-181°C.

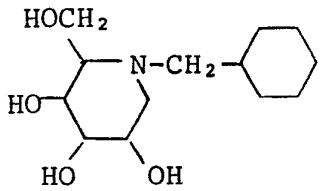
På analog måde fremstilles:

N-n-(5'-Hydroxypentyl)-1-desoxynojirimycin



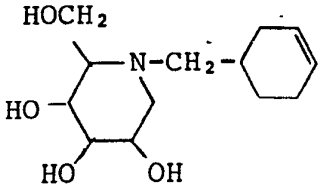
Smp.: 86-87°C (fra butanol).

N-Cyclohexylmethyl-1-desoxynojirimycin



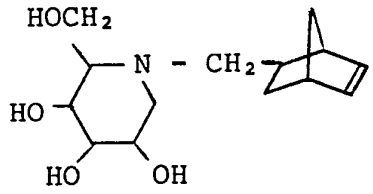
Smp.: 138-140°C (fra acetone).

N-(3'-Cyclohexenylmethyl)-1-desoxynojirimycin



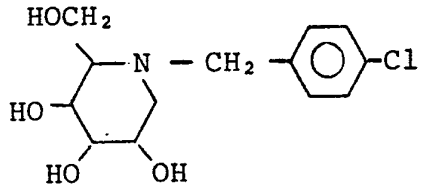
Smp.: 142-144°C (fra acetone).

N-(2'-Norbornen-5'-yl-methyl)-1-desoxynojirimycin



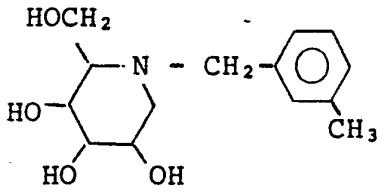
Smp.: 160-162°C (fra ethanol).

N-p-Chlorbenzyl-1-desoxynojirimycin



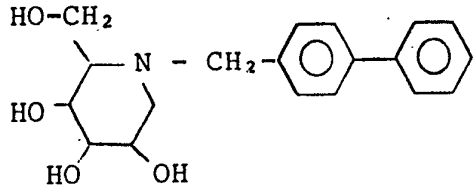
Smp.: 153-155°C (fra acetone).

N-m-Methylbenzyl-1-desoxynojirimycin



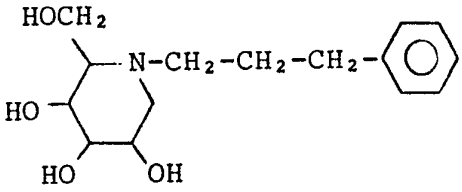
Smp.: 134-136°C (fra methanol).

N-(p-Biphenylmethyl)-1-desoxynojirimycin



Smp.: 240-245°C (fra vand/ethanol).

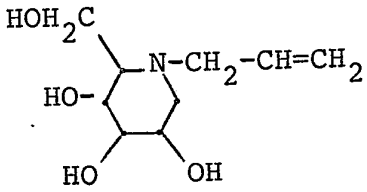
N-(n-3'-Phenylpropyl)-1-desoxynojirimycin



Smp.: 125-127°C (fra ethanol).

Eksempel 3.

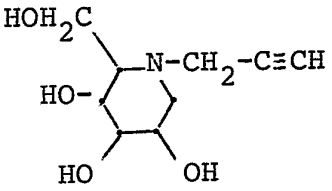
N-Allyl-1-desoxynojirimycin



5 g 1-Desoxynojirimycin i 30 ml dimethylformamid og 30 ml H_2O omrøres med 5 g Ag_2O og 5 g allylbromid ved stuetemperatur i 3 timer. Sølvsaltene filtreres dernæst fra, og filtratet inddampes til tørhed på en rotationsfordamper. Remanensen omkrystalliseres fra ethanol. Udbytte: 4,5 g N-allyl-1-desoxynojirimycin med smp.: 131-132°C.

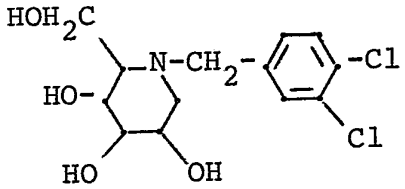
På analog måde fremstilles nedenstående forbindelser. Her sker isoleringen og rensningen af slutprodukterne eventuelt også ved chromatografi over stærkt sur ionbytter ($H^{\oplus}$-form).

N-Propargyl-1-desoxynojirimycin



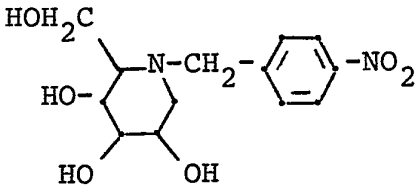
Smp.: 160°C (fra acetone).

N-(3',4'-Dichlorbenzyl)-1-desoxynojirimycin



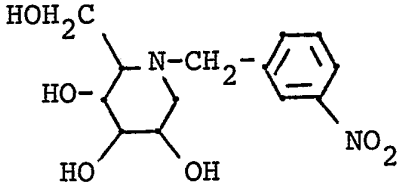
Smp.: 130-132°C.

N-(p-Nitrobenzyl)-1-desoxynojirimycin



Smp.: 144-146°C.

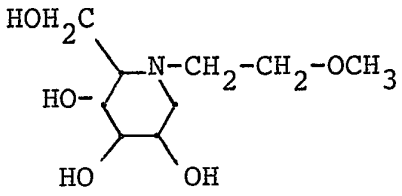
N-(m-Nitrobenzyl)-1-desoxynojirimycin



Smp.: 168-170°C.

Eksempel 4.

N-(β-Methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin



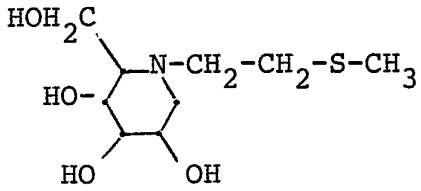
5,2 g β-methoxyacetaldehyddimethylacetal i 15 ml H_2O og 5 ml methanol hydrolyseres med 0,6 ml koncentreret HCl ved stuetemperatur i 48 timer og ved 60°C i 6 timer. Ved stuetemperatur tilsættes dernæst 1,6 g 1-desoxynojirimycin og 0,7 g $NaCNBH_3$. Blandingen får lov at reagere ved stuetemperatur natten over og dernæst ved 50°C i yderligere i 12 timer. Reaktionsblandingen bringes til tørhed i vakuum, og remanensen påføres i vand en søjle, der er fyldt med stærkt sur ionbytter i $H^{\oplus}$-formen ("Amberlite IR 120"). Der elueres først med vand og dernæst med 2%'s ammoniak. De fraktioner, der indeholder N-(β-methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin, sammenfattes og koncentreres. Remanensen chromatograferes på en cellulosesøjle til fraskillelse af en ringe mængde udgangsprodukt (1-desoxynojirimycin). Som strømmemiddel anvendes en blanding i forholdet 9:1 af butanol og vand. Udbytte af N-(β-methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin: 1,2 g.

R_f-Værdi: 0,57 (tyndtlagschromatografisk på brugsfærdige silicagel 60-plader fra Merck, løbemiddel: ethylacetat/methanol/H_2O/25% ammoniak i forholdet 100:60:40:2).

Til sammenligning er R_f-værdien for desoxynojirimycin 0,3.

På analog måde fremstilles:

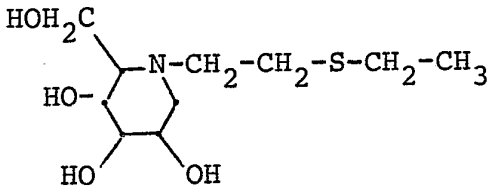
N-(β-Methylmercaptoethyl)-1-desoxynojirimycin



Massespektrum:

De vigtigste spidser i det øvre masseområde ligger ved m/e = 220, m/e = 206 og m/e = 176 (basespids).

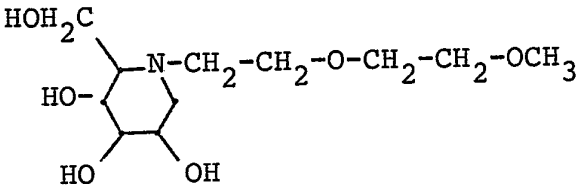
N-(β-Ethylmercaptoethyl)-1-desoxynojirimycin



Massespektrum:

De vigtigste spidser i det øvre masseområde ligger ved m/e = 220 og m/e = 176 (basespids).

N-[β-(β'-Methoxy)-ethoxyethyl]-1-desoxynojirimycin



Massespektrum:

De vigtigste spidser i det øvre masseområde ligger ved m/e = 234 og m/e = 176. Yderligere spidser finder man ved m/e = 218, m/e = 204, m/e = 158, m/e = 146 og m/e = 132.

Eksempel 5.

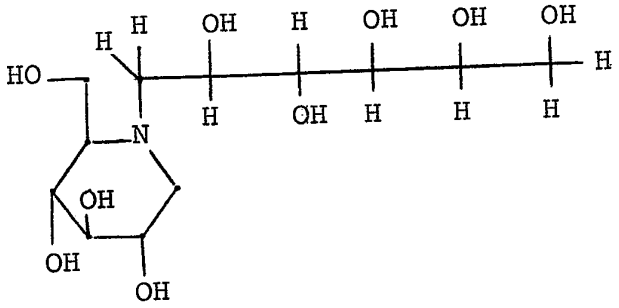
N-Cyclohexyl-1-desoxynojirimycin

2 g (12,25 mmol) 1-desoxynojirimycin opløses i 40 ml absolut methanol og 1,8 ml (30 mmol) iseddike, og

5,2 ml (50 mmol) cyclohexanon og 3,4 g (54 mmol) natriumcyanoborhydrid tilsættes successivt. Denne blanding opvarmes til tilbagesvaling i 96 timer (TC-kontrol), afkøles og koncentreres i vakuum. Den sirupagtige inddampningsremanens tages op i en blanding i forholdet 1:1 af methanol og vand og renses over en byttersøjle med "Dowex 50 WX 4" i $H^{\oplus}$-formen. Der fås 1,9 g rent produkt.
R_f: 0,58; ethylacetat/methanol/vand/25%'s ammoniakvand i forholdet 120:70:10:1, TC-plader: "Kieselgel 60 F 254" fra Merck.
R_f for 1-desoxynojirimycin: 0,13.

Eksempel 6.

N-(1-Desoxyglucityl)-1-desoxynojirimycin



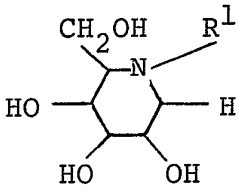
0,8 g (0,01 mol) desoxynojirimycin, 7,2 g (0,04 mol) glucose, 40 ml methanol, 10 ml vand, 1,5 ml iseddike og 1,3 g $NaBN_3CN$ omrøres ved stuetemperatur natten over og koges dernæst under tilbagesvaling i 6 timer. Blandingen inddampes til tørhed i vakuum, 10 ml 2 N HCl tilsættes, den opvarmes til 40°C indtil endt hydrogenudvikling, påføres en søjle (30 cm høj og 2,5 cm i diameter) med sur ionbytter ("Lewatit TWS 40") og eftervaskes med 2 liter vand. Reaktionsproduktet elueres dernæst fra søjlen med 0,3 N NH_3-opløsning, eluatet inddampes i vakuum, og remanensen renses søjlechromatografisk på 100 g kiselgel fra firmaet Merck (0,062-0,210 mm) med en blanding i forholdet 10:5 af methanol og koncentreret ammoniakopløsning.

Udbytte: 1 g.

Reaktionsproduktet kan karakteriseres i massespektret ved nedenstående fragmenter: m/e = 296 (20%), 278 (15%), 176 (100%), 158 (30%) og 132 (30%).

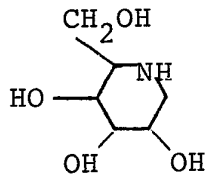
Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2--hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidinderivater med den almene formel



(I)

hvor R^1 betyder alkyl, alkenyl eller alkynyl med hver især op til 18 carbonatomer, som for R^1 = alkyl altid og for R^1 = alkenyl eller alkynyl eventuelt er substitueret med OH, NH_2, COOH, phenyl, nitrophenyl, carboxyphenyl, sulfophenyl, halogenphenyl, alkylphenyl med 1-6 carbonatomer i alkyldelen, phenoxy, halogenphenoxy, pyridyl, oxiranyl, N-phthalimido, glucopyranosylmercapto, cycloalkyl eller cycloalkenyl med hver især op til 6 carbonatomer, norborneyl, biphenyl, alkoxy, alkylthio, alkoxyalkoxy- eller alkoxycarbonylphenyl med hver især op til 6 carbonatomer i alkyldelene, eller R^1 betyder cycloalkyl med op til 6 carbonatomer eller desoxyglucityl, eller farmaceutisk acceptable salte eller stereoisomere deraf, kendetegnet ved, at man omsætter 1-desoxynojirimycin med formlen



(II)

med en til gruppen R^1 svarende carbonylforbindelse i nærværelse af et hydrogen-afgivende reduktionsmiddel, fortrinsvis natriumcyanoborhydrid, hvorefter de fremstillede forbindelser med formlen (I) om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt og/eller til en stereoisomer deraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at der som carbonylforbindelse anvendes et aldehyd.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at der som carbonylforbindelse anvendes en forbindelse med formlen R^2CHO, hvori R^2 betyder alkyl med 1-6 carbonatomer, hydroxymethyl eller phenyl.

4. Analogifremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at R^2 betyder CH_2OH.