



F1000106863B



SUOMI – FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 106863 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.04.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07H 19/04, 19/24

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

933654

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

19.08.1993

(24) Alkupäivä - Löpdag

18.12.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

19.08.1993

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US92/10775

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

20.12.1991 US 810906 P

29.06.1992 US 905320 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Boston Life Sciences, Inc., 501 Office Center Drive, Fort Washington, PA 10934-3210, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Arora,Sudershan K., 279 Bradford Lane, Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Thomson,David S., 602 Wick Lane, Bluebell, PA 19422, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Akhtar,M. Nayeem, 225 Chatham Place, Lansdale, PA 19446, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

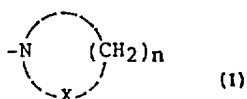
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5- tai 6-deoksiheksosifuranosimonosakkaridien valmistamiseksi, joissa on 5- tai 6-asemassa tyydyttynyt tyyppiä sisältävä heterosykli, joka kiinnittyy typpiätomien kautta
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 5- eller 6-deoxihexosifuranosmonosackarider vilka har en mättad kväveinnehållande heterocykel i position 5 eller 6, som är bunden via kväveatomen

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

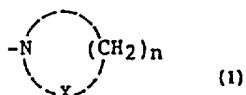
Käsillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat 5- tai 6-deoksiheksoosimonosakkarideja, joissa on tyydyttynyt tyyppiä sisältävä heterosykli 5- tai 6-asemassa, joka kiinnittyy typpiätomien kautta. Tyydyttynyt tyyppiä sisältävä heterosyklisubstituentti esitetään kaavalla,



aktiivisuutta. Tässä hakemuksessa esitetään valmistusmenetelmät, näitä yhdisteitä sisältävät koostumukset ja menetelmät inflammatoristen ja/tai autoimmuunihäiriöiden hoitamiseksi käyttämällä näitä yhdisteitä.

jossa X on CH₂, NH tai O, ja n on välillä 3 - 6. Näissä heksoosimonosakkarideissa voi olla myös eetteriryhmä ainakin yhdessä toisessa asemassa. Yhdisteillä on antiproliferatiivista ja anti-inflammatorista

Föreningarna enligt uppfinningen är 5- eller 6-deoxihexosmonosackarider med en mättad kvävehaltig heterocykel i 5- eller 6-ställningen och bundna via kväveatomen. Den mättade kvävehaltiga heterocykelsubstituenten framgår av formeln,



vari X är CH₂, NH eller O; och n är 3 - 6. Dessa hexosmonosackarider kan även vara substituerade i eterform i åtminstone en annan ställning. Föreningarna uppvisar antiproliferativ och anti-inflammatorisk aktivitet. Uppfinningen avser även framställningsförfaranden, farmaceutiska kompositioner, vilka innehåller föreningarna och förfaranden för behandling av inflammatoriska och/eller autoimmuna störningar med användning av föreningarna.

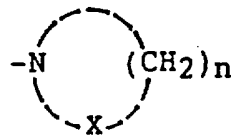
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5- tai 6-deoksiheksosofuranoosimonosakkaridien valmistamiseksi, joissa on 5- tai 6-asemassa tyydyttynyt typpeä sisältävä heterosykli, joka kiinnittyy typpiin kautta

5

Keksinnön ala

Keksintö kohdistuu menetelmään uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5- tai 6-deoksiheksosofuranoosimonosakkaridien valmistamiseksi, joissa on 5- tai 6-asemassa tyydyttynyt typpeä sisältävä heterosykli, joka kiinnittyy typpiin kautta ja jolla on kaava A.

10



(A)

15

jossa X on CH₂, NH tai O ja n on 3 - 6, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi. Nämä yhdisteet omaavat antiproliferatiivista ja anti-inflammatorista aktiivisuutta ja ne ovat hyödyllisiä hoidettaessa nisäkkäitä, joilla on inflammatorisia ja/tai autoimmuunihäiriöitä.

20

Läheisen tekniikan tason kuvaus

Tiettyjen monosakkaridien ja niiden johdannaisten tiedetään omaavan terapeuttista arvoa hoidettaessa inflammatorisia ja autoimmuunihäiriöitä. Monosakkaridit, etenkin heksoosit, ovat hyvin tunnettuja yhdisteitä. Näiden sokeiden johdannaisten synteesi voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla synteettisillä tekniikoilla.

25

Valmistettaessa monosakkaridien johdannaisia on yleistä sulkea tai suojata yksi tai useampi hydroksyyli-ryhmistä asetaalisuojaryhmillä, kuten isopropylideenillä tai sykloheksylideenillä, ja jättää vain yksi tai kaksi hydroksyyli-ryhmää vapaaksi lisäreaktiolle. Erilaisia suojaryhmiä ja menetelmiä on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 2 715 121 ja 4 056 322. Valmistettaessa esimerkiksi α, D-

30

35

glukoosin johdannainen, joka on suojattu sen furanoosirengasrakenteessa, voidaan 1,2- ja 5,6-hydroksyyli-ryhmät suojata käyttämällä isopropylideenisuojaryhmää ja 3-asema voidaan jättää vapaaksi muille lisäreaktiolle. Sen jälkeen, kun reaktio 3-aseman johdannaistamiseksi on täydellinen, voidaan suojaryhmät poistaa selektiivisesti lisäreaktion mahdollistamiseksi muissa asemissa haluttaessa.

Useita kuusihiilisten sokereiden johdannaisia samoin kuin synteettisiä menetelmiä on kuvattu US-patenttijulkaisuisissa numerot Re. 30 354, Re. 30 379, Re. 32 268, 4 056 322, 4 735 934, 4 738 953, 4 996 195 ja 5 010 058. Myös monosakkaridien ja niiden johdannaisten terapeuttista aktiivisuutta on kuvattu edellä mainituissa dokumenteissa.

Kaksi hyvin tunnettua α , β -glukoosin johdannaista, joilla on hyödyllisiä terapeuttisia ominaisuuksia, ovat amipriloosi, 1,2-O-isopropylideeni-3-O-3'-(N,N'-dimetyyliamino-n-propyyli)- α , β -glukofuranoosi ja sen kloorivetyhapposuola, amipriloosi-HCl (THERAFECTIN[®]). Näiden yhdisteiden tiedetään omaavan anti-inflammatorista aktiivisuutta ja niiden on osoitettu omaavan käyttökelpoisuutta hoidettaessa nivelreuman oireita ja merkkejä. Yleisemmin näillä yhdisteillä on aktiivisuutta immunomodulaattoreina ja siitä syystä niillä on terapeuttista vaikutusta muihin autoimmuunihäiriöihin, kuten psoriaasikseen, ihottumaan tai lupukseen.

1,2-O-isopropylideeni- α , β -glukofuranoosin deoksi-johdannaisia on kuvattu US-patenttijulkaisussa 5 010 058. Tässä julkaisussa kuvataan menetelmiä 1,2-O-isopropylideeni- α , β -glukofuranoosin deoksijohdannaisten valmistamiseksi ja tällaisten yhdisteiden käyttöä hoidettaessa nisäkkäitä, joilla on inflammatorisia ja/tai autoimmuunipuutehäiriöitä.

Vaikkakin jotkut sinänsä tunnetut monosakkaridijohdannaiset ovat osoittaneet edullista terapeuttista aktiivisuutta, tarvitaan tällaisia monosakkarideja usein suuria

annoksia, jotta ne olisivat tehokkaita ja antaisivat haluttu tulokset. Koska tällaisten inflammatoristen ja autoimmuunihäiriöiden hoito on usein pitkäaikaista, on olemassa tarve kehittää tehokkaita, myrkyttömiä yhdisteitä, joita
5 voidaan antaa suun kautta hoidon helpottamiseksi ja potilaan komlianssin varmistamiseksi.

Tästä syystä käsillä olevan keksinnön kohde on antaa käyttöön uusia yhdisteitä, jotka ovat merkittävästi tehokkaampia kuin tällä hetkellä saatavat yhdisteet.

10 **Keksinnön yhteenveto**

Edellä kuvatun keksinnön kohteen saavuttamiseksi ja keksinnön tarkoituksen mukaisesti, kuten tässä hakemuksessa on ilmennetty ja laajasti kuvattu, saadaan käyttöön:

15 kaavan A mukaiset 5- tai 6-deoksiheksosifuranosimonosakkaridit, joissa on tyydyttynyt tyyppiä sisältävä heterosykli 5- tai 6-asemassa ja joka kiinnittyy typpi-atomin kautta. Nämä heksoosimonosakkaridit voidaan substituoida eetterisesti yhdessä tai useammassa muussa asemassa. Yhdisteillä on edullisia terapeuttisia ominaisuuksia ja ne ovat hyödyllisiä hoidettaessa inflammatorisia ja
20 autoimmuunihäiriöitä. Erityisesti näillä yhdisteillä on kuvattu omaavan ehkäisevää vaikutusta fibroblastin lisäkasvuun ja immunomodulatorista aktiivisuutta *in vitro* seulontatesteissä. Tällaista aktiivisuutta omaavat yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa eläimiä ja ihmisiä, joilla
25 on erilaisia dermatologisia ja/tai artriittisiä tiloja, kuten psoriasis, atooppinen ihotulehdus, nivelreuma, luumiveltulehdus, ihonkovettumatauti ja systeeminen punottava lupus.

30 Edullisesti käsillä olevan keksinnön kohteena olevat yhdisteet omaavat suuremman tehon niiden aktiivisuuden suhteen kuin muut tunnetut monosakkaridit.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien, kaavan A mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että

5 1) tosyloidaan sopivasti suojatun, substituoitavan monosakkaridin hydroksyyliasemassa; ja

 2) annetaan tosyloidun monosakkaridin olla kosketuksessa tyydyttyneen syklisen amiinin kanssa tosylaattiryhmän korvaamiseksi.

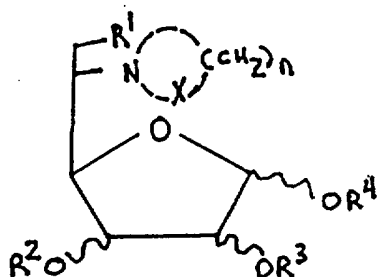
10 Edullisia heterosyklisiä renkaita ovat pyrrolidinyyllirengas, piperidinyyllirengas ja morfolinyyllirengas.

 Edullisessa suoritusmuodossa keksinnön mukaisesti saatavat 5- tai 6-deoksiheksofuranoosimonosakkaridiyhdisteet on substituoitu myös eetterisesti yhdessä tai useammassa asemassa sokerissa. Yksi tai useampi monosakkaridin vapaista hydroksyyli ryhmistä on substituoitu substituentilla C_{1-20} -alkyyli ryhmä, C_{3-20} -alkenyyliryhmä, C_{3-20} -alkynyyliryhmä, $(CH_2)_mNR'R''$ -ryhmä, jossa m on 1 - 5, R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli ryhmä, tai alkyyliaryyliryhmä. Kun eetterisubstituentti on $(CH_2)_mNR'R''$ -ryhmä, on m edullisesti 3, R' ja R'' ovat kumpikin H, metyyli, etyyli tai propyyli ja edullisimmin R' ja R'' ovat kumpikin metyyli. Kun eetterisubstituentti on alkyyli ryhmä, on se edullisesti C_{7-20} -alkyyli ryhmä. Edullinen alkyyliaryyli-ryhmä on propyylifenyyliryhmä.

25 Tässä hakemuksessa kuvatut 5- tai 6-deoksiheksofuranoosimonosakkaridit voivat myös omata substituentteja, jotka yhdessä muodostavat asetaalisuojaryhmän. Edullisia asetaalisuojaryhmiä ovat isopropylideeniryhmä ja sykloheksylideeniryhmä.

30 Yhdessä käsillä olevan keksinnön suoritusmuodossa heksofuranoosimonosakkaridi on 5-deoksiheksosimonosakkaridi, jossa tyyppiä sisältävä heterosykli on 5-asemassa. Eräs tämän suoritusmuodon mukainen ryhmä yhdisteitä voidaan esittää kaavalla I:

35



(I)

5

jossa

R¹ on H tai OR⁵, jossa R⁵ on C₁₋₂₀-alkyyli, C₃₋₂₀-alkenyyli, C₃₋₂₀-alkynyyli, (CH₂)_mNR'R''-ryhmä, jossa m on 1 - 5, R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai alkyyliaryyli;

R² on H, C₁₋₂₀-alkyyli, C₃₋₂₀-alkenyyli, C₃₋₂₀-alkynyyli, (CH₂)_mNR'R''-ryhmä, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli tai R² on alkyyliaryyli;

R³ ja R⁴ ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

X on CH₂, NH tai O;

n vaihtelee välillä 3 - 6;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävä suola. Edullisia substituentteja ovat edellä kuvatut.

Kaavan I mukaisia heksofuranoosimonosakkarideja ovat heksoosimonosakkaridit, joissa heksoosimonosakkaridi on idoosi tai taloosi.

Edullisia idoosiyhdisteitä ovat:

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-dodekyyli-β,L-idofuranoosi, (Ia);

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-pentadekyyli-β,L-idofuranoosi, (Ib);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli-β,L-idofuranoosi, (Ic);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli-β,L-idofuranoosi, (Id);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli-β,L-idofuranoosi, (Ie);

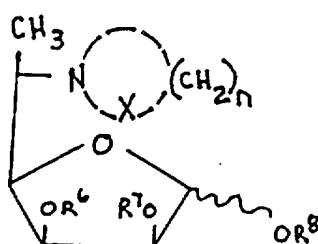
1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi, (If); ja

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-piperidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi, (Ig).

5 Erityisen edullisia idoosiyhdisteitä ovat yhdisteet Ie ja If.

Keksinnön mukaisesti saatavat 5-deoksiheksosifuranosimonosakkaridit käsittävät myös kaavan II mukaiset guuloosiyhdisteet:

10



(II)

15 joissa

R⁶ ja R⁷ ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

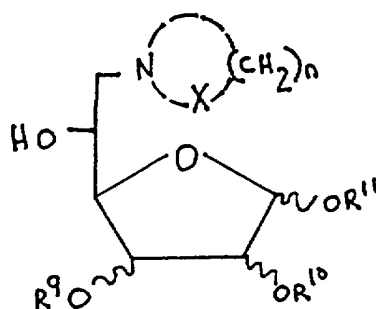
20 R⁸ on C₁₋₂₀-alkyyli, C₃₋₂₀-alkenylyli, C₃₋₂₀-alkynylyli, (CH₂)_mNR'R'', jossa m on 1 - 5, R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli-ryhmä, tai alkyyliaryyli;

X on CH₂, NH tai O;

n vaihtelee välillä 3 - 6;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat. Edulliset substituentit on kuvattu edellä. Edullinen kaavan II mukainen yhdiste on 3-fenyylipropyli -2,3-O-isopropylideeni-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -gulofuranosidi (IIa).

30 Eräässä toisessa suoritusmuodossa keksinnön mukaisesti saatava heksosifuranosimonosakkaridi on 6-deoksiheksosimonosakkaridi, jossa tyyppä sisältävä heterosykli on 6-asemassa. Yksi ryhmä tämän suoritusmuodon mukaisia yhdisteitä ovat kaavan III mukaiset yhdisteet:



(III)

35

joissa

R^9 on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$, jossa m on 1 - 5, R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyliiryhmä, tai alkyyliaryyli;

5 R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

X on CH_2 , NH tai O;

n vaihtelee välillä 3 - 6;

10 ja niiden fysiologisesti hyväksyttävä suola. Edulliset substituentit on kuvattu edellä.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden joukossa ovat ne yhdisteet, joissa heksoosimonosakkaridi on glukoosi ja alloosi.

Edullisia glukoosiyhdisteitä ovat:

15 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIa);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIb);

20 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIc);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIId);

1,2-O-isopropylideeni-3-O-eikosyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIe);

25 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-piperidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIf);

1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIg);

30 1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi, (IIIh).

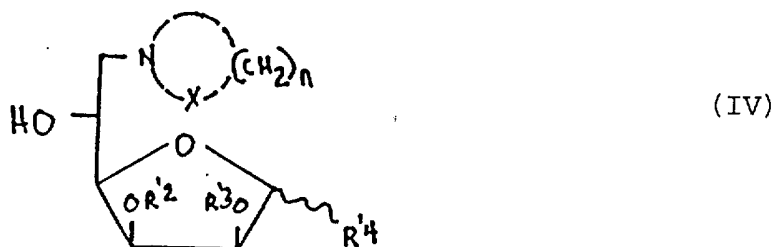
Edullisia alloosiyhdisteitä ovat:

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -allofuranoosi, (IIIi); ja

35 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-morfolinyyli- α , $\underline{D}$ -allofuranoosi, (IIIj).

Erityisen edullisia kaavan III mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet IIIc ja IIIi.

Keksinnön mukaisesti saatavat 6-deoksiheksosimonosakkaridit käsittävät myös ne yhdisteet, joissa heksofuranosimonosakkaridi on mannoosi. Mannoosijohdannaiset on esitetty kaavassa IV:



jossa

R^{12} ja R^{13} ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

R^{14} on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$, jossa m on 1 - 5, R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli-ryhmä, tai alkyyliaryyli;

X on CH_2 , NH tai O;

n vaihtelee välillä 3 - 6;

ja niiden fysiologisesti hyväksyttävä suola. Edulliset substituentit on kuvattu edellä. Edullisia kaavan IV mukaisia yhdisteitä ovat:

3-fenyylipropyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-piperidinyyli- α ,D-mannofuranosidi (IVa); ja

Undekyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-mannofuranosidi (IVb).

Mannoosiyhdiste IVb on erityisen edullinen.

Käsillä olevan keksinnön mukaisesti uudet kaavan A mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yleisten synteettisten menetelmien mukaisesti. Jäljempänä olevat esimerkit kuvaavat yleisiä synteettisiä menetelmiä samoin kuin kaavan A mukaisten yhdisteiden spesifistä valmistusta.

Yleistä työnsuoritusmenetelmää voidaan kuvata seuraavasti. Ensin alkyloidaan sopivasti suojattu heksofura-

noosi, jossa on vapaa hydroksyyli-ryhmä, siinä hydroksyyli-ryhmässä emäksellä ja sopivalla alkyylihalidilla. Suojaryhmän selektiivinen poisto antaa käyttöön välituotteen, joka voidaan valikoivasti tosyloida kummassa tahansa asemassa. Sitten tuloksena saatu tosylaatti korvataan käsittelemällä tyydyttyneellä heterosyklisellä amiinilla, jolloin saadaan suoraan kaavan A mukaisia deoksi, N-heterosyklisiä yhdisteitä. Vaihtoehtoisesti tosylaatti voitaisiin pelkistää sopivalla pelkistysaineella, jolloin saadaan välituote, joka toisen tosyloinnin ja sitä seuraavan reaktion jälkeen tyydyttyneellä heterosyklisellä amiinilla antaa toisen sarjan dideoksiyhdisteitä, kuten yhdisteet Ic - Ig.

Saadun yhdisteen käsittely vesipitoisella hapolla poistaa lopullisen suojaryhmän ja tuottaa sarjan täysin suojaamattomia yhdisteitä. Nämä täysin vapaat monosakkariidihdisteet voivat esiintyä olennaisesti kolmessa erilaisessa rakennemuodossa liuoksessa: avoin ketjumuoto, furanoosi ja pyranoosirengasrakenteet. Tasapaino saadaan aikaan näiden erilaisten muotojen välille, jonka aste riippuu spesifisistä yhdisteistä. Yhdisteiden eristys yhdessä tai useammassa näistä muodoista voidaan suorittaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Farmakologinen aktiivisuus

Keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä on osoitettu olevan immunomodulatorisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia biologisissa määrityksissä. Standardit *in vitro* immunologiset määritykset suoritettiin kaikilla keksinnön mukaisesti saatavilla yhdisteillä antiproliferatiivisen ja immunomodulatorisen aktiivisuuden vahvistamiseksi. Tällaisia määrityksiä olivat Sekalymfosyyttivaste (MLR), hiiren pernasolun mitogeenin indusoima blastogeneesimääritys ja BUD-8 solulinjan fibroblastiproliferaatiomääritys. MLR toimii yhdisteiden immunomodulatoristen vaikutusten testinä, jossa inhiboivat vaikutukset

T-lymfosyyttiaktivaatioon ja antigeenien esiintymiseen määritetään. Antiproliferatiiviset vaikutukset osoitettiin mittaamalla keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden inhiboivat vaikutukset konkanavaliini A stimuloitujen hiiren pernasolujen ja BUD-8 ihmisen fibroblastien sellulaariseen lisäkasvuun. Koska tulehduksen ja autoimmuunisairauksien synnyssä tarvittavat mekanismit aiheuttavat sellulaariaktivaatiota ja proliferaatiota samoin kuin epänormaali immuunisysteemiaktivaatio, soveltuvat nämä määritykset käyttäviksi uusien, inflammatorisia ja/tai autoimmuunihäiriöiden hoidossa tarvittavien yhdisteiden seulonnassa.

Kaikki keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet osoittivat antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia aktiivisuuksia. Testatut pitoisuudet vaihtelivat välillä 3 - 300 μmol . Suurina aktiivisuuksina, jotka määritetään pienempinä kuin 30 μmol puolimaksimaalisina inhiboivina konsentraatioina, osoittivat keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet kauttaaltaan vahvoja *in vitro* antiproliferatiivisia vaikutuksia. Vastaavasti tämän sarjan yhdisteiden havaittiin olevan myös vahvoja immunomodulaattoreita poikkeuksena yhdiste IIId, jolla osoitettiin olevan antiproliferatiivista aktiivisuutta mutta heikompa immunomodulatorista aktiivisuutta. Tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet ovat erittäin aktiivisia aineita, joilla on voimakkaita *in vitro* aktiivisuuksia.

Keksinnön mukaisesti saatavat deoksiheksosijohdannaiset ovat käyttökelpoisia hoidettaessa eläimiä ja nisäkkäitä, joilla on inflammatorisia ja/tai autoimmuunihäiriöitä, kuten proriasis, atooppinen ihottuma, nivelreuma, luu-niveltulehdus, ihonkovettumatauti tai systeeminen ponnottava lupus. Keksinnön mukaisesti saatavien yhdisteiden tai niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen arvokkaista farmakologisista ominaisuuksista johtuen, ne ovat erityisen sopivia käytettäväksi aktiivisina yhdisteinä

farmaseuttisissa koostumuksissa hoidettaessa esimerkiksi imflammatorisia reumaattisia häiriöitä.

5 Hoidettaessa sellaisia eläimiä tai ihmisiä, jotka kärsivät inflammatorisista ja/tai autoimmuunihäiriöistä, niille annetaan tehokas määrä ainakin yhtä keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä tai sen happoadditiosuolaa yhdessä tai ilman farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

10 Yhdisteitä voidaan antaa joko yksin mikrokapseleiden muodossa, seoksessa toisen kanssa tai yhdessä hyväksyttävän farmaseuttisen kantajan kanssa. Siten tämän keksinnön avulla saadaan farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät tehokkaan määrän ainakin yhtä keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä yhdessä tai ilman farmaseuttisesti ja fysiologisesti hyväksyttävää kantajaa. Tarvit-

15 taessa yhdiste voi olla fysiologisesti hyväksyttävän suolan esimerkiksi happoadditiosuolan muodossa.

Kyseisiä koostumuksia voidaan antaa oraalisesti, topikaalisesti, rektaalisesti, sisäisesti tai haluttaessa parenteraalisesti; oraallinen anto on edullinen.

20 Sopivia kiinteitä tai nestemäisiä galeenisia formulaatioita ovat esimerkiksi rakeet, jauheet, päällystetyt tabletit, mikrokapselit, peräpuikot, siirapit, eliksiirit, suspensiot, emulsiot, tipat tai injektoitavat liuokset. Yhdisteitä voidaan käyttää myös valmisteissa, joissa aktiivista yhdistettä vapautuu pitkällä aikavälillä. Yleis-

25 sestä käytettäviä lisäaineita pitkittyneen vapautumisen omaavissa valmisteissa ovat täyteaineet; hajotusaineet, sidonta-aineet, päällystysaineet, turvotusaineet, liukastusaineet, makuaineet, makeutusaineet tai liuotusaineet.

30 Spesifisemmin, tavanomaisesti käytettäviä lisäaineita ovat esimerkiksi magnesiumkarbonaatti, titaanidioksidi, laktoosi, mannitoli ja muut sokerit, talkki, laktalbumiini, ge-

latiini, tärkkelys, selluloosa ja sen johdannaiset, eläin- ja kasvisöljyt, polyetyleeniglykolit ja liuottimet.

Käytettyjä liuottimia ovat steriili vesi ja monovety- tai polyvetyalkoholit, kuten glyseroli.

5 Farmaseuttiset koostumukset tuotetaan ja annetaan edullisesti yksikköannoksina, joista jokainen yksikkö sisältää aktiivisena komponenttina tehokkaan annoksen vähintään yhtä keksinnön mukaisesti saatavaa yhdistettä ja/tai ainakin yhtä sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa. Nisäkkäiden ollessa kyseessä tehokas annos hoidettaessa autoimmuuni- ja/tai anti-inflammarorisia häiriöitä voi vaihdella välillä noin 1 - 100 mg painokiloa kohden päivässä.

Esimerkit

NMR-spektri rekisteröitiin Varian XL-300 MHz laitteella käyttäen TMS:a sisäisenä standardivertailuarvona. FTIR-spektri otettiin Nicolet MX-1 laitteella käyttäen 15 KBr-levyjä. Optinen rotaatio mitattiin Perkin-Elmer mallin 241 polarimetrillä. CIMS saatiin Finnigan MAT 4510 massaspektrometrillä INCOS-tietosysteemillä. Yleisesti käytettiin suoraa säteilykoetinta ja ammoniakkia käytettiin reagenssikaasuna (0,35 mmHg, 120 °C lähteen lämpötila).

Esimerkki 1

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-dodekyyli- β ,L-idofuranoosi, yhdiste Ia

Vaihe 1: 1,2:3,5-di-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli- α ,D-glukofuranoosin valmistus:

25 Seosta, jossa oli 1,2:3,5-di-O-isopropylideeni- α ,D-glukofuranoosia (10 g) ja kuivaa jauhattua natriumhydroksidia (4,6 g), lämmitettiin 100 °C:ssa yksi tunti käyttäen alipainetta. Sitten vakuumiputki kytkettiin pois ja dodekyylibromidia (11,5 g) lisättiin. Seosta sekoitettiin 30 120 °C:ssa 2 tuntia. Sitten reaktiopullo jäähdytettiin ja siihen lisättiin eetteriä (150 ml), suodatettiin seliitin läpi ja pestiin vielä 150 millilitralla eetteriä. Yhdistetyt eetteriliuokset laitettiin pyöröhaihduttimeen ja saatu jäännös puhdistettiin liekkikromatografisesti käyttäen

5-prosenttista eetteriä heksaanissa puhtaan yhdisteen saamiseksi (13,7 g, 84 %).

Vaihe 2: 1,2-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli- α ,D-glukofuranoosin valmistus:

5 Vesipitoista perkloorihappoa (30 %, 13,7 ml) lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,2:3,5-di-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli- α ,D-glukofuranoosia (13,7 g) THF:ssa (14 ml) 0 - 5 °C:ssa. Tunnin kuluttua siihen lisättiin kyllästettyä kaliumkarbonaattiliuosta, 10 kunnes saavutettiin pH-arvo 9,0. Sitten reaktioseos suodatettiin seliitin läpi, pestiin THF:lla (100 ml) ja liuotin poistettiin. Raaka tuote puhdistettiin liekkikromatografi-sesti käyttäen 10-prosenttista eetteriä heksaanissa. Puhtaan tuotteen saanto oli 5,3 g (43 %).

15 **Vaihe 3: 1,2-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli-5-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosin valmistus:**

Liuos, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (2,6 g) pyridiinissä (15 ml), lisättiin tipoittain sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,2-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli- α ,D-glukofuranoosia (5,3 g) pyridiinissä (15 ml) 20 jäähauteen lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tuntia. Sitten pyridiini poistettiin ja saatu jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml), pestiin kyllästetyllä NaHCO₃-liuoksella (2 x 30 ml), kyllästetyllä suolavesiliuoksella (2 x 30 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin, 25 kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja liuotin poistettiin. Jäännös puhdistettiin liekkikromatografisesti käyttäen 5-prosenttista eetteriä heksaanissa otsikon mukaisen yhdisteen (2 g) saamiseksi 28,5 % saannolla.

30 **Vaihe 4: 1,2-O-isopropylideeni-6-O-dodekyyli-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli- β ,L-idofuranoosin valmistus:**

Seosta, jossa oli edellä kuvatussa vaiheesta 3 saatua 5-p-tosyyliyhdistettä (2,0 g) ja pyrrolidiiniä (6 ml), lämmitettiin öljyhauteessa 85 °C:ssa 4,5 tuntia. Se 35 dytettiin ympäristön lämpötilaan ja siihen lisättiin eet-

teriä (50 ml). Eetterikerros pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (2 x 20 ml), kyllästetyllä suolavesiliuoksella (1 x 20 ml), kuivattiin MgSO_4 :lla ja suodatettiin. Liuotin poistettiin suodoksesta ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti (50 % eetteri heksaanissa). Puhtaan yhdisteen saanto oli 54 % (0,9 g).

Esimerkki 2

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-pentadekyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin, yhdisteen (Ib), valmistus

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on kuvattu sillä poikkeuksella, että dodekyylibromidi korvattiin pentadekyylibromidilla. Kokonaisaanto lähtien 1,2:3,5-di-O-isopropylideeni- α , $\underline{\text{D}}$ -glukofuranoosista oli 20,02 %.

Esimerkki 3

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin, yhdisteen (Ic), valmistus

Vaihe 1: 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi- α , $\underline{\text{D}}$ -glukofuranoosin valmistus:

Tämä yhdiste valmistettiin samalla menetelmällä kuin tähän hakemukseen viitteenä liitettyssä US-patenttijulkaisun 5 010 058 esimerkissä 3 on kuvattu.

Vaihe 2: 1,2-O-isopropylideeni-6-deoksi-5-p-tolueenisulfonyyli-3-O-heptyyli- α , $\underline{\text{D}}$ -glukofuranoosin valmistus:

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi- α , $\underline{\text{D}}$ -glukofuranoosia (23,7 g) pyridiinissä (200 ml), lisättiin liuosta, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (12 g) pyridiinissä (100 ml), sekoittaen huoneenlämmössä 10 tuntia ja tätä seosta työstettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 vaiheessa 3 on kuvattu. Puhtaan yhdisteen saanto oli 82 %.

Vaihe 3: 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin valmistus:

Tämä yhdiste saatiin 81 prosentin saannolla antamalla edellä esitetyssä vaiheessa 2 saadun 5-tosyyliyhdisteen reagoida pyrrolidiinin kanssa. Käytetty menetelmä oli sama kuin esimerkin 1 vaiheessa 4 on kuvattu. Puhtaan yhdisteen saanto oli 68 %.

Esimerkki 4

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin, yhdisteen (Id), valmistus

Tätä tuotetta saatiin kokonaissaannolla 37 % samalla menetelmällä kuin esimerkin 3 vaiheissa 1 - 3 on kuvattu sillä poikkeuksella, että dekyylibromidia käytettiin heptyylibromidin sijasta.

Esimerkki 5

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin, yhdisteen (Ie), valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä saatiin kokonaissaannolla 41 % käyttämällä samaa menettelytapaa kuin esimerkissä 4 on kuvattu. Dodekyylibromidia käytettiin kuitenkin dekyylibromidin sijasta.

Esimerkki 6

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\text{L}}$ -idofuranoosin, yhdisteen (If), valmistus

Otsikon mukaista yhdistettä saatiin kokonaissaannolla 35 % käyttämällä samaa kokeellista menettelytapaa kuin esimerkissä 4 on kuvattu. Pentadekyylibromidia käytettiin kuitenkin dekyylibromidin sijasta.

Esimerkki 7

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-piperidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosin, yhdisteen (Ig), valmistus

Tätä yhdistettä saatiin 34 prosentin kokonaissaannolla samalla menetelmällä kuin esimerkin 3 vaiheissa 1 - 3 on kuvattu sillä erotuksella, että dekyylibromidin sijasta käytettiin heptyylibromidia vaiheessa 1 ja pyrrolidiinin sijasta käytettiin piperidiiniä vaiheessa 3.

Esimerkki 8

3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -gulofuranosidi, yhdiste (IIa)

Vaihe 1: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi- α , $\underline{D}$ -mannofuranosidi

Tämä yhdiste syntetisoitiin 50 prosentin saannolla 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-6-p-tosyyli- α , $\underline{D}$ -mannofuranosidista. Reaktio-olosuhteet ja -menetelmät olivat samat kuin esimerkissä 3 on kuvattu.

Vaihe 2: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-5-p-tosyyli-6-deoksi- α , $\underline{D}$ -mannofuranosidi

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin 60 prosentin saannolla käsittelemällä 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi- α , $\underline{D}$ -mannofuranosidia p-tolueenisulfonylikloridilla pyridiinissä esimerkin 3 vaiheen 2 mukaisesti.

Vaihe 3: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -gulofuranosidi (IVa)

Tätä yhdistettä saatiin 42 prosentin saannolla antamalla 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-5-p-tosyyli-6-deoksi- α , $\underline{D}$ -mannofuranosidin reagoida pyrrolidiinin kanssa esimerkin 3 vaiheen 3 mukaisesti.

Esimerkki 9

Yleinen menetelmä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-alkyyli-6-p-tosyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosien (alkyyli = C_7H_{15}) syntetisoimiseksi on kuvattu tähän hakemukseen viitteenä liitettävän US-patenttijulkaisun 5 010 058 esimerkissä 3.

Muita 3-O-alkyylijohdannaisia, kuten $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$ ja $C_{15}H_{31}$ johdannaiset voidaan valmistaa korvaamalla US-patenttijulkaisun esimerkissä 3 käytetty 1-bromiheptaani sopivalla alkyylihalidilla.

5 **Esimerkki 10**

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIa), valmistus

Seosta, jossa oli 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (1,95 g, valmistettu esimerkin 9 mukaisesti) ja pyrrolidiiniä (6 ml), lämmitettiin 75 - 80 °C:ssa yksi tunti. Sitten pyrrolidiinin ylimäärä poistettiin ja jäännöstä työstettiin samalla menetelmällä kuin esimerkin 1 vaiheessa 4 on kuvattu. Puhtaan yhdisteen saanto oli 82 %.

15 **Esimerkki 11**

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIb), valmistus

20 Tätä yhdistettä saatiin 68 prosentin saannolla käsittelemällä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti korvaamalla 1-bromiheptaani 1-bromidekaanilla) pyrrolidiinillä. Käytetty menetelmä oli sama kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

25 **Esimerkki 12**

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIc), valmistus

30 Tämä yhdiste valmistettiin 77 prosentin saannolla käsittelemällä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti korvaamalla 1-bromiheptaani 1-bromidodekaanilla) pyrrolidiinillä käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

35

Esimerkki 13

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIId), valmistus

5 Tätä yhdistettä syntetisoitiin 71 prosentin saannolla käsittelemällä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti korvaamalla 1-bromiheptaani 1-bromipentadekaanilla) pyrrolidiinillä. Reaktio-olosuhteet ja reaktion
10 työstämismenetelmät olivat samat kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

Esimerkki 14

1,2-O-isopropylideeni-3-O-eikosyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIe), valmistus

15 Tätä yhdistettä valmistettiin 47 prosentin saannolla käsittelemällä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-eikosyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti korvaamalla 1-bromiheptaani 1-bromieikosaanilla)
20 pyrrolidiinillä. Reaktio-olosuhteet ja reaktion työstämismenetelmät olivat samat kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

Esimerkki 15

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-piperidenyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIIf), valmistus

25 Tätä yhdistettä valmistettiin 77 prosentin saannolla käsittelemällä 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoosia (valmistettu esimerkin 9 mukaisesti) piperidiinillä. Reaktio-olosuhteet ja reaktion
30 työstämismenetelmät olivat samat kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

Esimerkki 16

1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIg), valmistus

5 1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dekyyli-6-p-tosyyli-
 α ,D-glukofuranoosi valmistettiin US-patenttijulkaisun
5 010 058 esimerkissä 5 käytetyn menetelmän mukaisesti
korvaamalla 1,2:5,6-di-O-isopropylideeni- α -D-glukofura-
noosi 1,2:5,6-di-O-sykloheksylideeni- α -D-glukofuranoosil-
10 la.

Otsikon mukainen yhdiste syntetisoitiin 70 prosen-
tin saannolla käsittelemällä pyrrolidiinillä 1,2-O-syklo-
heksylideeni-3-O-dodekyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoo-
sia, joka oli valmistettu esimerkissä 9 kuvatun menetelmän
15 mukaisesti.

Esimerkki 17

1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosin, yhdisteen (IIIh), valmistus

20 1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dodekyyli-6-p-tosyyli-
 α ,D-glukofuranoosi valmistettiin US-patenttijulkaisun
5 010 058 esimerkissä 5 käytetyn menetelmän mukaisesti
korvaamalla 1,2:5,6-di-O-isopropylideeni- α -D-glukofura-
noosi 1,2:5,6-di-O-sykloheksylideeni- α -D-glukofuranoosilla
ja 1-bromiheptaani 1-bromidodekaanilla.
25

Otsikon mukainen yhdiste syntetisoitiin 75 prosen-
tin saannolla käsittelemällä pyrrolidiinillä 1,2-O-syklo-
heksylideeni-3-O-dodekyyli-6-p-tosyyli- α ,D-glukofuranoo-
sia, joka oli valmistettu esimerkissä 16 kuvatun menetel-
30 män mukaisesti.

Esimerkki 18

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-allofuranoosin, yhdisteen (IIIi), valmistus

5 Otsikon mukaista yhdistettä valmistettiin 21 prosentin kokonaissaannolla 1,2:5,6-di-O-isopropylideeni- α -D-allofuranoosista (J. D. Stevens, *Methods in Carbohydr. Chem.* VI, (1972) 123), kuten esimerkissä 10 on kuvattu.

Esimerkki 19

10 **1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-morfolinyyli- α ,D-allofuranoosin, yhdisteen (IIIj), valmistus**

Tätä otsikon mukaista yhdistettä syntetisoitiin 20 prosentin kokonaissaannolla 1,2:5,6-di-O-isopropylideeni- α -D-allofuranoosista, kuten esimerkissä 18 on kuvattu.

15 **Esimerkki 20**

3-fenyylipropyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-piperidinyyli- α ,D-mannofuranosidin, yhdisteen (IVa), valmistus

20 **Vaihe 1: 2,3:5,6-di-O-isopropylideeni- α ,D-mannofuranoosin valmistus**

Seosta, jossa oli D-mannoosia (60 g), asetonia (1 000 ml) ja konsentroitua rikkihappoa (5 g), sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Reaktioseos neutraloitiin kiinteällä K_2CO_3 :lla, sitten se suodatettiin ja suodos konsentroitiin. Näin saatu raaka reaktioseos kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 1:1 dietyylieetteri-heksaania, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä 56 prosentin saannolla.

25 **Vaihe 2: 3-fenyylipropyyli-2,3:5,6-di-O-isopropylideeni- α ,D-mannofuranosidi**

30 Liuokseen, jossa oli 2,3:5,6-di-O-isopropylideeni- α ,D-mannofuranosidia (20 g) ja fenyylipropyylibromidia (18,4 g) DMF:ssa (50 ml), lisättiin natriumhydridiä (2,2 g). Tuloksena saatua seosta lämmitettiin 35 °C:ssa 3 tuntia, jonka jälkeen reaktio sammutettiin metanolilla

(20 ml) ja sitten vedellä (10 ml). Raaka seos konsentroidiin tyhjössä ja saatu jäännös liuotettiin eetteriin (200 ml), suodatettiin ja pestiin vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidiin. Raaka materiaali puhdistettiin silikageelillä kromatografisesti käyttäen 15-prosenttista dietyylieetteriä heksaanissa. Otsikon mukaista yhdistettä saatiin 50 prosentin saannolla.

Vaihe 3: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni- α ,D-mannofuranosidi

Otsikon mukainen yhdiste syntetisoitiin esimerkin 1 vaiheessa 2 kuvatulla tavalla 60 prosentin saannolla.

Vaihe 4: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-6-p-tosyyli- α ,D-mannofuranosidi

Tämä yhdiste syntetisoitiin esimerkissä 9 kuvatulla tavalla 35 prosentin saannolla.

Vaihe 5: 3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-piperidinyyli- α ,D-mannofuranosidin (IIa) valmistus

Otsikon mukainen yhdiste valmistettiin esimerkin 10 mukaisesti 20 prosentin kokonaissaannolla.

Esimerkki 21

Undekyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-mannofuranosidin, yhdisteen (IVb), valmistus

Tämä yhdiste valmistettiin undekyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-p-tosyyli- α ,D-mannofuranosidista 34 prosentin kokonaissaannolla. Reaktio-olosuhteet ja työskentelymenetelmät olivat samat kuin esimerkissä 10 on kuvattu.

Esimerkkien 1 - 8, 10 - 15 ja 18 - 21 yhdisteiden fysikaaliset tiedot

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-dodekyyli- β ,L-idofuranoosi, yhdiste (Ia)

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,87 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,93 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 1,63 (br s, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,19 (br s, 18H), 0,85 (t, 3H); MS, M/Z: 442 (M+H)

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-pentadekyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (Ib)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,92 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,09 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,65 (br s, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,25 (br s, 24H), 0,85 (t, 3H); MS, M/Z: 484 (M+H)

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (Ic),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,88 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 1,70 (br s, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (br s, 8H), 0,98 (d, 3H), 0,84 (t, 3H); MS m/z 356 (M + 1).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (Id)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,87 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 1,70 (br s, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,21 (br s, 14H), 0,98 (d, 3H), 0,83 (t, 3H); MS m/z 398 (M + 1).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (Ie)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,86 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,64 (br d, 4H), 1,70 (br s, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,20 (br s, 18H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (t, 3H); MS m/z 426 (M + 1).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (If)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,89 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,66 (br d, 4H), 1,71 (br s, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,22 (br s, 24H), 0,99 (d, 3H), 0,85 (t, 3H); MS m/z 468 (M + 1).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-piperidinyyli- β , $\underline{\underline{L}}$ -idofuranoosi, yhdiste (Ig)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,90 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,56 (m, 4H), 1,52 (br d, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (br s, 14H), 0,92 (d, 3H), 0,84 (t, 3H); MS m/z 412 (M + 1).

3-fenyylipropyli-2,3-O-isopropylideeni-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β ,L-gulofuranosidi, yhdiste (IIa)

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,10 (m, 5H), 4,99 (s, 1H), 4,63 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,63 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,06 (d, 3H); MS m/z 376 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIIa)

10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,85 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,91 (br s, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 7H), 1,72 (br s, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (br s, 8H), 0,83 (t, 3H); MS m/z 372 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIIb)

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,85 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,92 (br s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 7H), 1,74 (br s, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,22 (br s, 14H), 0,84 (t, 3H); MS m/z 414 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIIc)

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,90 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,95 (br s, 3H), 3,59 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 7H), 1,78 (br s, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,26 (br s, 18H), 0,89 (t, 3H); MS m/z 442 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIId)

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,87 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,93 (br s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 7H), 1,74 (br s, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (br s, 24H), 0,85 (t, 3H); MS m/z 484 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-eikosyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIIe)

30 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,87 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (br s, 3H), 3,58 (m, 2H), 2,80-2,40 (m, 7H), 1,75 (br s, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,23 (br s, 34H), 0,87 (t, 3H); MS m/z 554 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-piperidenyyli- α ,D-glukofuranoosi, yhdiste (IIIIf)

35 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,84 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,70-2,20 (m, 7H), 1,53 (br d, 4H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (br s, 10H), 0,84 (t, 3H); MS m/z 386 ($M + 1$).

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-allofuranoosi, yhdiste (IIIi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,74 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,83 (t, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,29 (dd, 1H), 1,74 (br s, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,53 (br s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (br s, 15H), 0,84 (t, 3H); MS, M/Z: 414 (M+H)

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-morfolinyyli- α ,D-allofuranoosi, yhdiste (IIIj)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,73 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,38 (m, 3H), 1,53 (br s, 5H), 1,31 (s, 3H), 1,21 (br s, 15H), 0,84 (t, 3H), MS, M/Z : 430 (M+H).

3-fenyylipropyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-piperidinyyli- α ,D-mannofuranosidi, yhdiste (IVa)

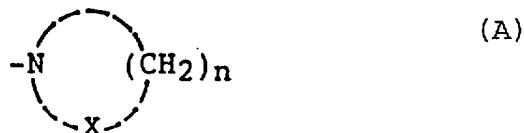
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,10 (m, 5H), 4,95 (s, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,61 (m, 6H), 2,32 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (s, 3H); MS m/z 406 (M + 1).

Undekyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-mannofuranosidi, yhdiste (IVb)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,49 (s, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 3,94 (dt, 1H), 3,72 (dd, 1H), 3,62 (br s, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,48 (br d, 2H), 1,74 (br t, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,22 (br s, 16H), 0,84 (t, 3H).

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 5- tai 6-deoksiheksosofuranoosimonosakkaridien valmistamiseksi, joissa on 5- tai 6-asemassa tyydyttynyt tyyppiä sisältävä heterosykli, joka kiinnittyy typpiin kautta ja jolla on kaava A

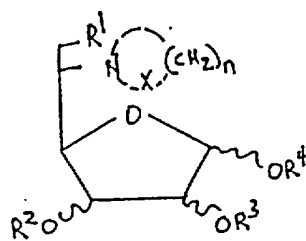


jossa X on CH₂, NH tai O ja n on 3 - 6, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

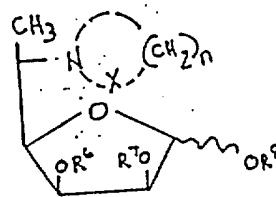
1) tosyloidaan sopivasti suojatun, substituoitavan monosakkaridin hydroksyyliasemassa; ja

2) annetaan tosyloidun monosakkaridin olla kosketuksessa tyydyttyneen syklisen amiinin kanssa tosylaattiryhmän korvaamiseksi.

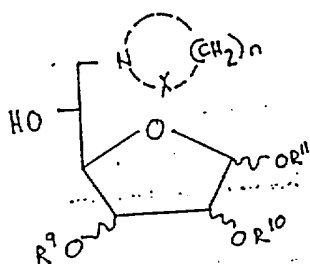
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan heksofuranoosimonosakkaridi, jolla on jokin kaavoista I - IV



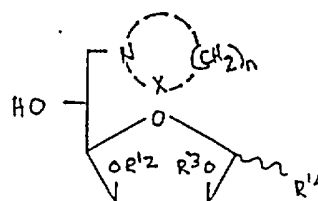
I



II



III



IV

jolloin

R^1 on H tai OR^5 , jossa R^5 on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$ -ryhmä, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai R^1 on alkyyliaryyli;

R^2 on H, C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$ -ryhmä, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai R^2 on alkyyliaryyli;

R^3 ja R^4 ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

R^6 ja R^7 ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

R^8 on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai R^8 on alkyyliaryyli;

R^9 on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai R^9 on alkyyliaryyli;

R^{10} ja R^{11} ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

R^{12} ja R^{13} ovat kumpikin H tai ne muodostavat yhdessä asetaalisuojaryhmän;

R^{14} on C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyyli, C_{3-20} -alkynyyli, $(CH_2)_mNR'R''$, jossa m on 1 - 5 ja R' ja R'' ovat kumpikin H tai alempi alkyyli, tai R^{14} on alkyyliaryyli;

X on CH_2 , NH tai O; ja

n on 3 - 6;

tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan heksofuranoosimonosakkaridi, jossa heterosyklinen rengas on pyrrolidinyylirengas, piperidinyylirengas tai morfolinyylirengas.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-dodekyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-5-deoksi-5-pyrrolidinyyli-6-O-pentadekyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi;

5 1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi;

10 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi; tai

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-5,6-dideoksi-5-piperidinyyli- β , $\underline{L}$ -idofuranoosi.

15 5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan II mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on 3-fenyylipropyyli-2,3-O-isopropylideeni-5,6-dideoksi-5-pyrrolidinyyli- β , $\underline{L}$ -gulofuranosidi.

20 6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan III mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

25 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

30 1,2-O-isopropylideeni-3-O-pentadekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-3-O-eikosyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

1,2-O-isopropylideeni-3-O-heptyyli-6-deoksi-6-piperidinyyli- α , $\underline{D}$ -glukofuranoosi;

1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi; tai

1,2-O-sykloheksylideeni-3-O-dodekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-glukofuranoosi.

5 7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan III mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on

1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-allofuranoosi; tai

10 1,2-O-isopropylideeni-3-O-dekyyli-6-deoksi-6-morfolinyyli- α ,D-allofuranoosi.

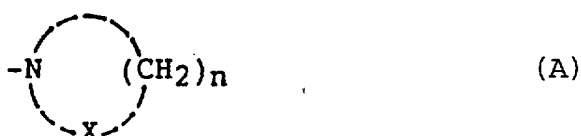
8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan IV mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on 3-fenyylipropyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-piperidinyyli- α ,D-mannofuranosidi.

15 9. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan IV mukainen heksofuranoosimonosakkaridi, joka on undekyyli-2,3-O-isopropylideeni-6-deoksi-6-pyrrolidinyyli- α ,D-mannofuranosidi.

20

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 5- eller 6-deoxihexofuranosmonosackarider vilka har en mättad kväveinnehållande heterocykel i position 5 eller 6, som är bunden via kväveatomen och som har formeln A

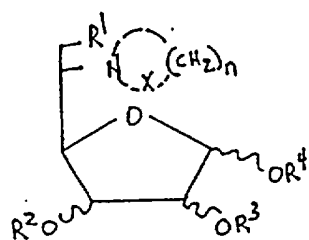


där X är CH_2 , NH eller O och n är 3 - 6, samt framställning av deras farmaceutiskt acceptabla salter, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

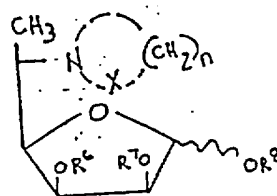
1) man tosylerar i dess hydroxylposition en lämpligt skyddad monosackarid som skall substitueras; och

2) leder den tosylerade monosackariden i kontakt med en mättad cyklisk amin för att ersätta tosylatgruppen.

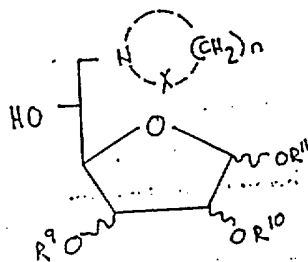
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t man framställer en hexofuranosmonosackarid som har någon av formlerna I - IV



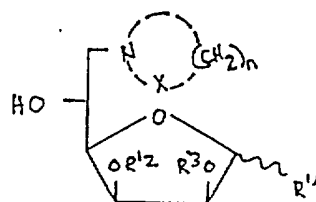
I



II



III



IV

varvid

R^1 är H eller OR^5 , där R^5 är C_{1-20} -alkyl, C_{3-20} -alkenyl, C_{3-20} -alkynyl, en $(CH_2)_mNR'R''$ -grupp, där m är 1 - 5 och R' och R'' vardera är H eller en lägre alkyl, eller R^1 är alkylaryl;

R^2 är H, C_{1-20} -alkyl, C_{3-20} -alkenyl, C_{3-20} -alkynyl, en $(CH_2)_mNR'R''$ -grupp, där m är 1 - 5 och R' och R'' vardera är H eller en lägre alkyl, eller R^2 är alkylaryl;

R^3 och R^4 är vardera H eller så bildar de tillsammans en acetalskyddsgrupp;

R^6 och R^7 är vardera H eller så bildar de tillsammans en acetalskyddsgrupp;

R^8 är C_{1-20} -alkyl, C_{3-20} -alkenyl, C_{3-20} -alkynyl, $(CH_2)_mNR'R''$, där m är 1 - 5 och R' och R'' vardera är H eller en lägre alkylgrupp, eller R^8 är alkylaryl;

R^9 är C_{1-20} -alkyl, C_{3-20} -alkenyl, C_{3-20} -alkynyl, $(CH_2)_mNR'R''$, där m är 1 - 5 och R' och R'' vardera är H eller en lägre alkylgrupp, eller R^9 är alkylaryl;

R^{10} och R^{11} är vardera H eller så bildar de tillsammans en acetalskyddsgrupp;

R^{12} och R^{13} är vardera H eller så bildar de tillsammans en acetalskyddsgrupp;

R^{14} är C_{1-20} -alkyl, C_{3-20} -alkenyl, C_{3-20} -alkynyl, $(CH_2)_mNR'R''$, där m är 1 - 5 och R' och R'' vardera är H eller en lägre alkylgrupp, eller R^{14} är alkylaryl;

X är CH_2 , NH eller O ; och

n är 3 - 6;

eller ett fysiologiskt acceptabelt salt därav.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofuranosmonosackarid, där den heterocykliska ringen är en pyrrolidinyll-, piperidinyll- eller en morfolinyllring.

4. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexo-

furanosmonosackarid enligt formel I, vilken hexofuranosmonosackarid är

1,2-O-isopropyliden-5-deoxi-5-pyrrolidinyl-6-O-dodekyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

5 1,2-O-isopropyliden-5-deoxi-5-pyrrolidinyl-6-O-pentadekyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-heptyl-5,6-dideoxi-5-pyrrolidinyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

10 1,2-O-isopropyliden-3-O-dekyl-5,6-dideoxi-5-pyrrolidinyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-dodekyl-5,6-dideoxi-5-pyrrolidinyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-pentadekyl-5,6-dideoxi-5-pyrrolidinyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos eller

15 1,2-O-isopropyliden-3-O-dekyl-5,6-dideoxi-5-piperidinyl- β , $\underline{L}$ -idofuranos;

5. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofuranosmonosackarid enligt formel II, vilken hexofuranosmonosackarid är 3-fenylpropyl-2,3-O-isopropyliden-5,6-dideoxi-5-pyrrolidinyl- β , $\underline{L}$ -gulofuranosid;

20 6. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofuranosmonosackarid enligt formel III, vilken hexofuranosmonosackarid är

25 1,2-O-isopropyliden-3-O-heptyl-6-deoxi-6-pyrrolidinyl- α , $\underline{D}$ -glukofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-dekyl-6-deoxi-6-pyrrolidinyl- α , $\underline{D}$ -glukofuranos;

30 1,2-O-isopropyliden-3-O-dodekyl-6-deoxi-6-pyrrolidinyl- α , $\underline{D}$ -glukofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-pentadekyl-6-deoxi-6-pyrrolidinyl- α , $\underline{D}$ -glukofuranos;

35 1,2-O-isopropyliden-3-O-eikosyl-6-deoxi-6-pyrrolidinyl- α , $\underline{D}$ -glukofuranos;

1,2-O-isopropyliden-3-O-heptyl-6-deoxi-6-piperidin-
yl- α ,D-glukofuranos;

1,2-O-cyklohexyliden-3-O-dekyl-6-deoxi-6-pyrroli-
dinyll- α ,D-glukofuranos eller

5 1,2-O-cyklohexyliden-3-O-dodekyl-6-deoxi-6-pyrroli-
dinyll- α ,D-glukofuranos.

7. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofu-
ranosmonosackarid enligt formel III, vilken hexofuranos-
10 monosackarid är

1,2-O-isopropyliden-3-O-dekyl-6-deoxi-6-pyrrolidin-
yl- α ,D-allofuranos; eller

1,2-O-isopropyliden-3-O-dekyl-6-deoxi-6-morfolinyl-
 α ,D-allofuranos;

15 8. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofu-
ranosmonosackarid enligt formel IV, vilken hexofuranosmo-
nosackarid är 3-fenylpropyl-2,3-O-isopropyliden-6-deoxi-6-
piperidinyll- α ,D-mannofuranosid;

20 9. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n -
n e t e c k n a t därav, att man framställer en hexofu-
ranosmonosackarid enligt formel IV, vilken hexofuranosmo-
nosackarid är undekyl-2,3-O-isopropyliden-6-deoxi-6-pyrro-
lidinyll- α ,D-mannofuranosid.