



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 300 T2 2004.07.15**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 147 119 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 300.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IB00/00022**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 900 088.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/42054**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.09.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07H 9/04**
A61K 31/70

(30) Unionspriorität:

DE008699	15.01.1999	IN
276368	25.03.1999	US

(73) Patentinhaber:

Ranbaxy Laboratories, Ltd., New Delhi, IN

(74) Vertreter:

Maiwald Patentanwalts GmbH, 80335 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ARORA, Sudershan K., Haryana 122 001, IN;
KISHORE, Nawal, Haryana 136 118, IN; GUPTA,
Jang Bahadur, Haryana 122 001, IN; JOSHI,
Vishwas D., Okhla Ind. Area, New Delhi 110 020, IN**

(54) Bezeichnung: **2,3-O-ISOPROYLIDENE DERIVATIVEN VON MONOSACCHARIDEN UND VERWENDUNG ALS
ZELL-ADHÄSION-INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

ERFINDUNGSGEBIET

[0001] Diese Erfindung betrifft allgemein Verbindungen und Verfahren zur Synthese von Derivaten von 2,3-O-Isopropyliden- α -L-xylo-2-hexulofuranosonsäuren. Die Verbindungen dieser Erfindung sind unter anderem verwendbar zur Inhibierung und Verhinderung von Zelladhäsion und Zelladhäsions-vermittelten Krankheitszuständen einschließlich von Entzündungskrankheiten und Autoimmunkrankheiten, wie etwa Bronchialasthma, rheumatoide Arthritis, Typ I-Diabetes, multiple Sklerose, Fremddimplantatabstoßung und Psoriasis. Diese Erfindung betrifft auch pharmakologische Zusammensetzungen enthaltend Derivate von 2,3-O-Isopropyliden- α -L-xylo-2-hexulofuranosonsäure und die Verfahren zur Behandlung der oben genannten Krankheitszustände.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die Zelladhäsion ist ein Prozess bei dem sich Zellen miteinander assoziieren und in Richtung auf ein spezifisches Ziel wandern, das sich innerhalb der extrazellulären Matrix befindet. Spezialisierte Moleküle, genannt Zelladhäsionsmoleküle (CAM) vermitteln diese Reaktionen. Es wurde gezeigt, dass CAM in verschiedenen Zelle-Zelle-, Zelle-extrazelluläre Matrix, und Blutplättchen-Blutplättchen-Wechselwirkungen teilnehmen. CAMs beeinflussen die Adhäsion von Leukozyten am vaskulären Endothelium, deren transendotheliale Wanderung, Retention an extravaskulären Stellen und die Aktivierung von T-Zellen und Eosinophilen. Diese Prozesse sind bei den Krankheitszuständen der entzündlichen Krankheiten und Autoimmunkrankheiten von zentraler Bedeutung. Deshalb werden CAMs als potentielle Ziele zur Behandlung dieser Funktionsstörungen angesehen.

[0003] CAMs können in drei Gruppen eingeteilt werden: Integrine, Selektine und die übergeordnete Immunglobulinfamilie. Von diesen sind die Integrine die Schlüsselmediatoren bei den adhäsiven Wechselwirkungen zwischen den blutbildenden Zellen und deren Mikroumgebung. Sie bestehen aus Alpha-Beta-Heterodimeren und integrieren Signale von außerhalb auf die Innenseite der Zelle und umgekehrt. Integrine können auf Basis der Beta-Subeinheiten, welche sie enthalten, klassifiziert werden. Beispielsweise enthält die Beta-1-Unterfamilie eine Beta-1-Untereinheit, die auf nichtkovalente Weise an eine der 10 verschiedenen Alpha-Untereinheiten angebunden ist.

[0004] Das Alpha-4-Beta-1-Integrin, auch als VLA₄ (sehr spätes Aktivierungsantigen 4) bekannt, ist ein Mitglied der Beta-1-Integrinfamilie und umfasst Alpha-4 und Beta-1 in Untereinheiten. VLA₄ wechselwirkt mit zwei spezifischen Liganden – dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül (VCAM-1) und dem CS1-Bereich des Proteins Fibronectin. Die von VLA₄ vermittelte Adhäsion ist von zentraler Bedeutung für das Verfahren der transendothelialen Migration von Leukozyten. Der Ligation von VLA₄ folgt die grobe Wiederanordnung des Cytoskeletts, was zu einem Abflachen der Zellen entlang der Blutgefäßwand führt, gefolgt von Expression spezifischer Moleküle, welche die endotheliale Zellwand und die Diapedesis abbauen. Sobald im extraluminalen Bereich, spielen die Wechselwirkungen von VLA₄ mit extrazellulärem Fibronectin eine entscheidende Rolle bei der Migration von Leukozyten an die Entzündungsstelle, bei der T-Zellenproliferation, der Expression von Cytokinen und entzündlichen Mediatoren. Zusätzlich stellt die VLA₄-Ligation co-stimulierende Signale an die Leukozyten zur Verfügung, was zu einer gesteigerten Immunreaktivität führt. Daher würden entsprechende VLA₄-Antagonisten, zumindest theoretisch, die Immunantwort durch zweifache Wirkung – Inhibierung der T-Zellenrekrutierung an der Entzündungsstelle und Inhibierung der co-stimulierenden Aktivierung von Immunzellen – verbessern.

[0005] In dieser Hinsicht konnte gezeigt werden, dass Inhibitoren von VLA₄-Wechselwirkungen vorteilhafte therapeutische Wirkungen in verschiedenen Tiermodellen für entzündliche und allergische Krankheiten aufweisen, einschließlich dem allergischen Asthma bei Schafen (Abraham et al., J. Clin. Invest. 1994; 93: 776); Arthritis (Wahl et al., J. Clin. Invest. 1994; 94: 655); experimentelle allergische Encephalomyelitis (Yednock et al., Nature (Lond), 1992; 356: 63 und Baron et al., J. Exp. Med. 1993; 177: 57; Kontakthypersensitivität (Chisolm et al., Eur J. Immunol. 1993; 23: 682); Typ I-Diabetes (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1993; 90: 10494); und entzündliche Darmkrankheit (Podolsky et al., J. Clin. Invest. 1993; 92: 372).

[0006] Die CS1 umgebende Region von Fibronectin, die in die Wechselwirkung mit VLA₄ involviert ist, wurde als das Tripeptid Leu-Asp-Val (LDV) identifiziert (Komoriya et al., J. Biol. Chem. 1991; 266: 15075). Verschiedene Peptide enthalten die LDV-Sequenz wurden synthetisiert und zeigten eine Inhibierung der in vivo in Wechselwirkung von VLA₄ mit seinen Liganden (Ferguson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1991; 88: 8072; Wahl et al., J. Clin. Invest. 1994; 94: 655; Nowlin et al., J. Biol. Chem. 1993; 268(27): 20352; und die PCT-Publikation WO91/4862).

[0007] Trotz dieser Fortschritte verbleibt ein Bedarf für kleine und spezifische Inhibitoren der VLA₄-abhängigen Zelladhäsionsmoleküle. Idealerweise sollten diese Inhibitoren bei oraler Wirksamkeit wasserlöslich sein.

Derartige Verbindungen würden nützliche Mittel für die Behandlung, Prävention oder Unterdrückung verschiedener entzündlicher Krankheitszustände, die durch VLA₄-Bindung vermittelt werden, bereit stellen.

[0008] Es ist allgemein bekannt, dass Isopropyliden- und Benzylidengruppen die am meisten verwendeten Schutzgruppen in der Kohlenhydratchemie sind, und obwohl beide Gruppen in ein Molekül unter ähnlichen Bedingungen eingeführt werden, kann der Schutzort ziemlich unterschiedlich sein, und dieser Unterschied ist direkt mit der Stabilität jedes geschützten Moleküls verbunden. Da der Schutz normalerweise unter Bedingungen erfolgt, welcher Reversibilität ermöglichen, schreitet die Reaktion fort bis ein Gleichgewicht erreicht ist. Die Produktverteilung am Gleichgewicht wird bestimmt durch deren relative thermodynamische Stabilität. Mit anderen Worten, diese Reaktionen sind thermodynamisch kontrolliert. Benzylidengruppen sind vorzugsweise ein Teil von 6-gliedrigen Ringacetalen, während die aus der Acetonisierung stammenden Ketale im Allgemeinen 5-gliedrige Ringe sind. Dieser Unterschied wird der Wirkung der Methyl- und Phenylsubstituenten auf die Stabilität des einzelnen Ringsystems zugeschrieben. Diese Blockierungsverfahren sind in den US-Patenten Nrn. 2,715,121; 4,046,322; 4,735,934; 4,996,195 und 5,010,058 beschrieben. Andere Blockierungsverfahren sind auch beschrieben in J. Carbohydr. Chem. 1985; 4: 227 und 1984; 3: 331; Methodes in Carbohydr. Chem. 1962; 1: 107 und 1962; 1: 191; Can. J. Chem. 1984; 62: 2728; 1969; 47: 1195, 1455, sowie 1970; 48: 1754. Der Stand der Technik zeigt, dass D-Glukose an den 1,2;5,6-Positionen blockiert wird, entweder mit der Isopropyliden- oder Cyclohexyliden-Blockierungsgruppe, wobei die 3-Position offen bleibt um einer Derivatisierung zu unterliegen. Die therapeutische Wirksamkeit von Hexosen und deren Derivaten ist auch in einigen Dokumenten des oben zitierten Standes der Technik offenbart.

[0009] Die EP-A 379397 beschreibt Derivate von α -D-Glukofuranose und α -D-Allofuranose, die bei der Behandlung entzündlichen oder Autoimmunfunktionsstörungen verwendbar sind.

[0010] Die EP-A 40136 beschreibt Derivate von 1,2-O-Isopropyliden- α -D-Glukofuranose, verwendbar bei der Behandlung entzündlicher oder Autoimmunfunktionsstörungen.

[0011] Die WO-A 9411381 beschreibt Derivate von Pentosemonosacchariden, welche eine antiproliferative und entzündungshemmende Aktivität zeigen.

[0012] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden bezüglich ihrer inhibitorischen Wirksamkeit in VLA₄-vermittelten Zelladhäsionsassays und dem klassischen Murinhypersensitivitätsassay bei Mäusen gescreent. Mehrere Verbindungen zeigten eine signifikante inhibitorische Aktivität in beiden Tests. Die Salze dieser Verbindungen können in Wasser leicht solubilisiert werden und bei der Behandlung von chronischen, zelladhäsionsvermittelten, allergischen, autoimmun- und entzündlichen Funktionsstörungen, wie etwa Bronchialasthma und rheumatoide Arthritis verwendet werden. Einige Dokumente des Standes der Technik beschreiben die Entwicklung von Peptidderivaten als Zelladhäsionsantagonisten für die Behandlung dieser Krankheiten. Da die Behandlung chronischer Krankheiten jedoch eine längere (mittelfristige bis langfristige) Verabreichung von Wirkstoffen erfordert, würde die Entwicklung von spezifischen, oral verfügbaren Zelladhäsionsinhibitoren sehr vorteilhaft sein.

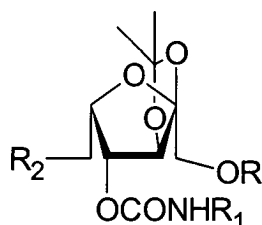
[0013] Es gibt kein verfügbares Beispiel im Stand der Technik worin die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, enthaltend einen Zuckerkern gekoppelt mit einem Carbamatrest in der Therapie für die Inhibierung, Prävention und Unterdrückung der VLA₄-vermittelten Zelladhäsion und von Krankheitszuständen die mit dieser Adhäsions verknüpft sind, verwendet werden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es ein Verfahren zur Synthese einer neuen Klasse von Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine signifikante Wirksamkeit als VLA₄-Antagonisten aufweisen. Die meisten in der im US-Patent Nr. 5,637,570 beschriebenen Verbindungen zeigten signifikante Antikrebseffekte und waren frei von jeglicher Antizelladhäsionswirkung. Daher wurden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung designed und synthetisiert um deren Antizelladhäsionseigenschaften zu steigern. Es wurde herausgefunden, dass es besonders gut ist wenn der Zucker einen Carbamatrest mit anderen Funktionalitäten aufweist, damit eine Verbindung als Zelladhäsionsinhibitor aktiv ist. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es ein Verfahren zur Herstellung von neuen kohlenhydratbasierten wasserlöslichen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine signifikante Aktivität aufweisen um als Zelladhäsionsantagonisten verwendet zu werden.

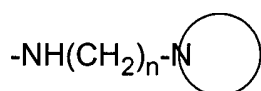
[0015] Andere Aufgaben und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden in der folgenden Beschreibung ausgeführt, und sie werden aus der Beschreibung teilweise offensichtlich oder durch die Ausführung der Erfindung erfahrbar. Die Aufgaben und Vorteile dieser Erfindung können verwirklicht und erhalten werden mittels der in den angefügten Ansprüchen dargestellten Mechanismen und Kombinationen.

[0016] Um die oben genannten Aufgaben zu lösen und gemäß einem Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Synthese von Monosaccharidderivaten und den Derivaten selbst zur Verfügung gestellt, welche die Struktur der Formel I aufweisen:



Formel I

wobei R gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken, -Alkin, (geradkettig oder verzweigt), -Aryl, substituiertes Aryl oder Alkylaryl ist; R₁ gleich Phenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, Toly, Methoxyphenyl oder Nitrophenyl ist und R₂ gleich H, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Hexamethylenimino oder ein Radikal der Formel NHR₃ ist, wobei R₃ gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken oder -Alkin (geradkettig oder verzweigt) oder ein Radikal der Formel III ist:



Formel III

wobei n eine ganze Zahl bis zu 5 ist und



ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger heterozyklischer Ring enthaltend ein oder mehrere Heteroatome ist, und wobei vorzugsweise



Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Hexamethyleniminorest ist.

[0017] Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen wobei R₁ und R₂ nicht gleichzeitig H sind. Säureadditionssalze der oben genannten Verbindungen sind auch in der Erfindung enthalten.

[0018] Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird eine Reihe von Verbindungen zur Verfügung gestellt, wie in der Beschreibung in der Erfindung gezeigt.

[0019] Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung werden Verfahren zur Verhinderung, Inhibierung oder Unterdrückung von Zelladhäsion in einem Lebewesen (der Begriff Lebewesen wie hier verwendet umfasst Menschen oder Säugetiere) zur Verfügung gestellt, umfassend die Verabreichung der oben beschriebenen Verbindungen an das Lebewesen.

[0020] Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung eines Lebewesens das unter Bronchialasthma, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Typ I-Diabetes, Psoriasis, fremde Implantatabstoßung und anderen entzündlichen und/oder Autoimmunfunktionsstörungen leidet zur Verfügung gestellt, umfassend die Verabreichung der oben beschriebenen Verbindungen an dieses Lebewesen.

[0021] Gemäß einem wiederum anderen Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Verhinderung, Inhibierung oder Unterdrückung von zelladhäsionsverknüpfter Entzündung mit den oben beschriebenen Verbindungen zur Verfügung gestellt.

[0022] Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Veränderung, Inhibierung oder Unterdrückung einer zelladhäsionsverknüpften Immun- oder Autoimmunantwort mit den oben beschriebenen Verbindungen zur Verfügung gestellt. Gemäß einem weiteren Gesichtspunkt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung oder Verhinderung einer Krankheit zur Verfügung gestellt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Asthma, Arthritis, Psoriasis, Fremdimplantatabstoßung, multiple Sklerose, Diabetes und entzündliche Darmkrankheit mit den Verbindungen wie oben beschrieben.

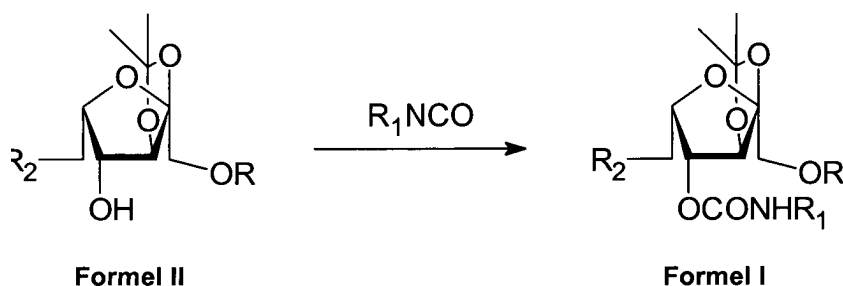
[0023] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind neu und zeigen eine signifikante Potenz hinsichtlich ihrer Aktivität, die durch in vitro VLA₄-vermittelte Zelladhäsionsassay und in vivo Mausohren-Schwellungstest bestimmt wurden. Die Verbindungen die sich im in vitro assay als aktiv erwiesen wurden in vivo getestet. Einige der Verbindungen der vorliegenden Erfindung erwiesen sich als potente VLA₄-Antagonisten. Daher stellt

die vorliegende Erfindung die pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine mögliche Behandlung von Bronchialasthma und anderen entzündlichen und Autoimmunfunktionsstörungen zur Verfügung. Außerdem können die Verbindungen der obigen Erfindung oral oder parenteral verabreicht werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch im Stand der Technik gut bekannte Techniken hergestellt werden die dem durchschnittlichen organischen Synthesechemiker vertraut sind. Außerdem können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch die folgende neue und erfinderische Reaktionsfolge hergestellt werden, welche auch die bevorzugten R, R₁ und R₂-Gruppen zeigt.

SCHEMA I



[0025] 2,3-O-Isopropyl-1-O-alkyl oder Arylalkyl-6-deoxy-6-aminosubstituiertes-L-xylo-2-hexulofuranoseverbindungen der Formel II, wie in Schema 1 gezeigt, werden hergestellt nach dem Verfahren das im US-Patent Nr. 5,637,570 beschrieben ist und sind die Zwischenstufen für die Synthese der Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung. Daher wurden die folgenden Zwischenstufen gemäß dem Verfahren wie im US-Patent Nr. 5,637,570 beschrieben hergestellt:

2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-hexamethylenimino-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-hexamethylenimino-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-hexamethylenimino-1-O-heptyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-pyrrolidiny-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-pyrrolidiny-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-pyrrolidiny-1-O-heptyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-morphiliny-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-morphiliny-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-morphiliny-1-O-heptyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-piperidiny-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-piperidiny-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-piperidiny-1-O-heptyl- α -L-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylpyrrolidiny-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylpyrrolidiny-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylpyrrolidiny-1-O-heptyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylmorpholiny-1-O-dodecyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylmorpholiny-1-O-decyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-6-deoxy-6-ethylmorpholiny-1-O-heptyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

[0026] Daher wird die Verbindung der Formel II mit einem entsprechenden Isocyanat in einem geeigneten Lösungsmittel bei niedriger Temperatur, vorzugsweise bei 0 bis 10°C behandelt um die Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung zu ergeben. Eine exemplarische Auflistung bestimmter Verbindungen gemäß der Erfindung die nach dem Schema I hergestellt werden können umfasst:

Verbindung Nr.	Chemische Bezeichnung
01.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
02.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
03.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
04.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
05.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
06.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
07.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
08.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
09.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
10.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
11.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
12.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
13.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
14.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
15.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
16.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
17.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
18.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
19.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
20.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
21.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
22.	2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

- 23. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 24. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 25. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 26. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 27. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 28. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 29. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 30. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 31. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 32. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 33. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 34. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 35. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 36. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 37. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 38. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
- 39. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

40. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
41. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
42. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
43. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
44. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
45. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
46. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
47. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
48. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
49. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
50. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
51. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
52. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
53. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
54. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
55. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

56. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
57. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
58. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
59. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
60. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
61. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
62. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
63. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
64. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
65. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
66. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamate)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
67. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
68. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
69. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
70. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
71. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
72. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

73. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
74. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
75. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
76. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
77. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
78. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
79. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
80. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
81. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
82. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
83. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
84. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
85. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
86. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
87. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
88. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

89. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
90. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
91. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
92. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylpiperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
93. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
94. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
95. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
96. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
97. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
98. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
99. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
100. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
101. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
102. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
103. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
104. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
105. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

106. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
107. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-ethylmorpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
108. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
109. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
110. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
111. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
112. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
113. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
114. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
115. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
116. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
117. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
118. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
119. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat.)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
120. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
121. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
122. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
123. 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0027] Die Zuckerderivate der vorliegenden Erfindung zeigen verschiedene pharmakologische Eigenschaften und sind verwendbar zur Behandlung von Lebewesen, wobei der Begriff Lebewesen wie hierin verwendet Menschen und Säugetiere umfasst, mit verschiedenen entzündlichen oder Autoimmunkrankheiten, wie etwa Bronchialasthma, rheumatoide Arthritis, Typ I-Diabetes, multiple Sklerose, Fremddimplantatabstoßung und Psoriasis.

[0028] Die freien Aminverbindungen der vorliegenden Erfindung sind basisch und bilden organische und anorganische Säuresalze. Die resultierenden Salze sind selbst verwendbar so wie in der therapeutischen Zusammensetzung und dem Anwendungsverfahren. Die Salze können hergestellt werden nach den üblichen Techniken des Standes der Technik, wie etwa Suspendieren der Verbindung in Wasser und anschließendes Zusetzen eines Äquivalents der gewünschten organischen oder Mineralsäure. Beispiele bevorzugter Säuren umfassen Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Maleinsäure, Benzolsäure, Weinsäure, Essigsäure, p-Aminobenzosäure, Oxasäure, Bernsteinsäure und Glukuronsäure.

[0029] Die neutrale Lösung des resultierenden Salzes wird einer Rotationsverdampfung unter verringertem Druck bis zu dem Volumen unterzogen, das notwendig ist um eine Ausfällung des Salzes bei Abkühlung sicher zu stellen, das dann abfiltriert und getrocknet wird. Die Salze der vorliegenden Erfindung können auch unter strikt nichtwässrigen Bedingungen hergestellt werden. Beispielsweise bewirkt das Auflösen des freienamins in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, das Zusetzen von exakt einem Äquivalent der gewünschten Säure zum gleichen Lösungsmittel und Rühren der Lösung bei 0 bis 5°C eine Ausfällung des Aminsalses, das dann abfiltriert, mit Lösungsmittel gewaschen und getrocknet wird. Die Aminsalze sind oft bevorzugt zur Verwendung bei der Formulierung therapeutischer Zusammensetzungen, da sie kristallin sind und relativ stabiler und nicht hygroskopisch sind auch besser geeignet für die intramuskuläre Injektion als die freien Amine.

[0030] Aufgrund dieser wertvollen pharmakologischen Eigenschaften können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an ein Lebewesen verabreicht werden, für die Behandlung auf oralem topischen, rektalem,

intranasalem Weg oder über die parenterale Route. Wenn die therapeutische Zusammensetzung oral verabreicht werden soll ist es bevorzugt, dass die Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einem Füllstoff und/oder Bindemittel vermengt werden, wie etwa Stärke, sowie einem Zerfallhilfsmittel. Die Mischung kann zu einer Tablette verpresst werden die eine übliche Größe für die orale Verabreichung aufweist. Auch können Kapseln mit der gepulverten therapeutischen Zusammensetzung für die orale Verabreichung gefüllt werden. Alternativ hierzu kann eine wässrige Lösung des Aminsalzes oder eine Suspension für die therapeutische Zusammensetzung mit einem mit Geschmacksstoff angereicherten Sirup vermengt werden und oral verabreicht werden. Ein Salz der freien Säure wird üblicherweise bevorzugt wenn die Verbindung auf parenteralem Weg verabreicht wird.

[0031] Die pharmazeutischen Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise in Darreichungsformen produziert und verabreicht, wobei jede Einheit eine bestimmte Menge von mindestens einer Verbindung der Erfindung und/oder mindestens einem physiologisch akzeptablen Salz davon enthält. Die Dosierung kann über extrem breite Grenzen variiert werden, da die Verbindungen bei geringen Dosierungsniveaus wirksam sind und relativ frei von Toxizität sind. Die Verbindungen können in der niedrigen Mikromolar-konzentration verabreicht werden, die therapeutisch wirksam ist, und die Dosierung kann erhöht werden wie gewünscht, bis zur maximalen Dosis die von dem Patienten toleriert wird.

[0032] Die vorliegende Erfindung umfasst in ihrem Schutzzumfang auch Prodrugs der Verbindungen der Formel I. Im Allgemeinen werden derartige Prodrugs funktionale Derivate dieser Verbindungen sein, die in vivo einfach in die definierten Verbindungen umgewandelt werden. Herkömmliche Vorgehensweisen für die Auswahl und Herstellung geeigneter Prodrugs sind bekannt.

[0033] Die vorliegende Erfindung umfasst auch Enantiomere, Diastereomere, N-oxide, polymorphe und pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen wie auch Metaboliten welche dieselbe Wirkungsweise aufweisen. Diese Erfindung umfasst ferner pharmazeutische Zusammensetzungen umfassend die Moleküle der Formel I oder Prodrugs, Metabolitenantiomere, Diastereomere, N-oxide, polymorphe oder pharmazeutisch akzeptable Salze davon, in Kombination mit pharmazeutisch akzeptablen Trägern und gegebenenfalls in Hilfsstoffen eingebaut.

[0034] Die unten angegebenen Beispiele zeigen die allgemeine synthetische Vorgehensweise wie auch die spezifische Herstellung bevorzugter Verbindungen. Die Beispiele werden zur Verfügung gestellt um Details der Erfindung zu veranschaulichen und sollten nicht als den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung einschränkend betrachtet werden.

EXPERIMENTELLES

[0035] Verschiedene Lösungsmittel wie Aceton, Methanol, Pyridin, Ether, Tetrahydrofuran, Hexan und Dichlormethan wurden unter Verwendung verschiedener Trocknungsmittel gemäß den literaturbekannten Vorgehensweisen getrocknet. Nasse Lösungsmittel gaben schlechte Ausbeuten der Produkte und Zwischenstufen. IR-Spektren wurden als Nujolverreibungen oder als Dünnschicht auf einem Perkin-Elmer-Paragoninstrument aufgezeichnet. Kernmagnetresonanz (NMR)-Daten (¹H, ¹³C) wurden unter Verwendung eines Varian XL-300 MHz-Instruments unter Verwendung von Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Chemische Ionisationsmassenspektren (CIMS) wurden erhalten unter Verwendung eines Finnigan MAT-4510 Massenspektrometers, ausgestattet mit einem INCOS-Datensystem. Im Allgemeinen wurde eine direkt ausgesetzte Probe und Methan als Reagenzgas (0,33 mm Quecksilber, 120°C Ausgangstemperatur) verwendet.

BEISPIEL 1

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0036] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose (hergestellt gemäß dem Verfahren wie im US-Patent Nr. 5,637,570 beschrieben) (2,0 g) wurde in trockenem Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden tropfenweise bei 0 bis 10°C Phenylisocyanat (0,64 g) zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde bei der gleichen Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Dann wurde mit Wasser (2 x 5 ml) und Salzlösung (2 x 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Säulenchromatographie gereinigt und mit 50% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 61%.

[0037] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat synthetisiert: 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofura-

nose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 2

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

[0038] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben durch Ersetzen der Hexamethyleniminogruppe mit Pyrrolidin an Position 6) (1,9 g) wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde tropfenweise bei 0 bis 10°C Phenylisocyanat (0,56 g) zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 2 Stunden gerührt. Die organische Lösung wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, gefolgt von einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid (2 × 10 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde mit Rotationsverdampfung entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 53,80% (1,0 g).

[0039] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 3

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0040] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben) durch Ersetzen der Hexamethyleniminogruppe mit der Morpholingrouppe an Position 6) (2,0 g) wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 0 bis 10°C tropfenweise Phenylisocyanat (1,0 ml) zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, gefolgt von gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 10 ml) über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde mit einem Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 54,6% (1,20 g).

[0041] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 4

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0042] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose (hergestellt wie für Beispiel 1 beschrieben durch Ersetzen der Hexamethyleniminogruppe mit der Piperidinogruppe an Position 6) (2,0 g) wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Phenylisocyanat (0,58 g) tropfenweise bei 0 bis 10°C zugesetzt und die Reaktionsmischung bei der gleichen Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie (TLC) überwacht. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen, gefolgt von gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 10 ml), über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfung entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 35,1% (0,90 g).

[0043] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 5

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0044] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben durch Ersetzen der Hexamethyleniminogruppe der 2-Ethylpyrrolidinylgruppe an Position 6) (1,5 g) wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 0 bis 10°C tropfenweise Phenylisocyanat (1,0 ml) zugesetzt und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit TLC überwacht. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 10 ml), gefolgt von gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 60,2% (1,1 g).

[0045] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 6

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0046] 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben durch Ersetzen der Hexamethyleniminogruppe mit der 2-Ethylmorpholinogruppe an Position 6) (2,0 g) wurde in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde bei 0 bis 10°C tropfenweise Phenylisocyanat (1,0 ml) zugesetzt und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit TLC überwacht. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 10 ml), gefolgt von gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 60,2% (1,1 g).

fenweise Phenylisocyanat (0,56 g) zugesetzt und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktion wurde mit TLC überwacht. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gefolgt von gesättigter Natriumchloridlösung (2 × 10 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt mittels Rotationsverdampfung. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie unter Verwendung von Silicagel gereinigt und mit 30% Ethylacetat in Hexan eluiert. Reinproduktausbeute: 30,4% (0,75 g).

[0047] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit einem geeigneten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbammat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbammat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbammat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbammat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbammat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 7

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0048] Diese Verbindung wurde hergestellt gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 58%.

[0049] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-chlorophenylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-tolylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-methoxyphenylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(p-nitrophenylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-dodecyl-4-(methylcarbammat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 8

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0050] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren hergestellt durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 61%.

[0051] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem erwünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbammat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 9

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0052] Diese Verbindung wurde hergestellt gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren zur Umsetzung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 69%.

[0053] Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem erwünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 10

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0054] Diese Verbindung wurde hergestellt gemäß dem Verfahren wie in Beispiel 3 beschrieben durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 74%.

[0055] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 11

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0056] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C hergestellt. Reinproduktausbeute: 74%.

[0057] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem erwünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidiny- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 12

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0058] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren hergestellt durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 72%.

[0059] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem erwünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-decyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 13

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0060] Diese Verbindung wurde hergestellt gemäß dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 85,4%.

[0061] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-pyrrolidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 14

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0062] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren hergestellt durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 79%.

[0063] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 15

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0064] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C hergestellt. Reinproduktausbeute: 91%.

[0065] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 16

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0066] Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C hergestellt. Produktausbeute: 47,6%.

[0067] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose

BEISPIEL 17

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0068] Diese Verbindung wurde hergestellt gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 68%.

[0069] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

Herstellung von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(phenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

[0070] Diese Verbindung wurde auf ähnliche Weise hergestellt gemäß dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit Phenylisocyanat bei 0 bis 10°C. Reinproduktausbeute: 75,8%.

[0071] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise synthetisiert durch Umsetzen von 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose mit dem gewünschten Isocyanat:

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-chlorophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-tolylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-methoxyphenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

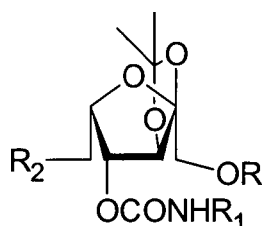
2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(p-nitrophenylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose

[0072] Obwohl die vorliegende Erfindung hinsichtlich ihrer spezifischen Ausführungsformen beschrieben wurde, sind bestimmte Modifikationen und Äquivalente den Fachleuten offensichtlich und werden als im Schutzbereich dieser Erfindung liegend angesehen, der nur durch den Schutzbereich der beigefügten Ansprüche beschränkt wird.

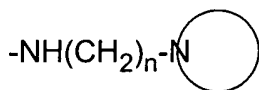
Patentansprüche

1. Verbindung mit der Struktur gemäß Formel I:



Formel I

und deren pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester, Enantiomere, Diastereomere, N-Oxide, Amide, wobei R gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken, -Alkin, (geradkettig oder verzweigt), -Aryl, substituiertes Aryl oder Aralkyl ist und R₁ gleich Phenyl, o-, m-, oder p-Chlorphenyl, Toly, Methoxyphenyl oder Nitrophenyl ist, und R₂ gleich H, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Hexamethylenimino oder ein Radikal der Formel NHR₃ ist, wobei R₃ gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken oder -Alkin (geradkettig oder verzweigt) oder ein Radikal der Formel III ist:



Formel III

wobei n eine ganze Zahl bis zu 5 ist und



ein fünf-, sechs- oder siebengliedriger heterozyklischer Ring enthaltend ein oder mehrere Heteroatome ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

3. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

21/25

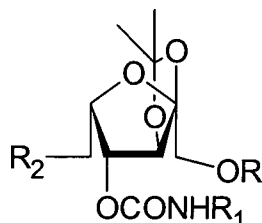
[illegible]

[illegible]

2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat.)-6-deoxy-6-morpholinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-hexamethylenimino- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-piperidinyl- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylpyrrolidinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose
 2,3-O-Isopropyliden-1-O-heptyl-4-(methylcarbamat)-6-deoxy-6-(2-ethylmorpholinyl)- α -L-xylo-2-hexulofuranose.

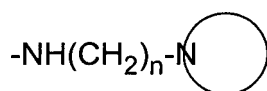
4. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung wie in den Ansprüchen 1,2 oder 3 definiert, sowie einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 gemäß Formel I:



Formel I

und deren pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester, Enantiomere, Diastereomere, N-Oxide, Amide, wobei R gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken, -Alkin, (geradkettig oder verzweigt), -Aryl, substituiertes Aryl oder Aralkyl ist und R₁ gleich Phenyl, o-, m-, oder p-Chlorphenyl, Toly, Methoxyphenyl oder Nitrophenyl ist, und R₂ gleich H, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Hexamethylenimino oder ein Radikal der Formel NHR₃ ist, wobei R₃ gleich C₁ bis C₁₅-Alkyl, -Alken oder -Alkin (geradkettig oder verzweigt) oder ein Radikal der Formel III ist:

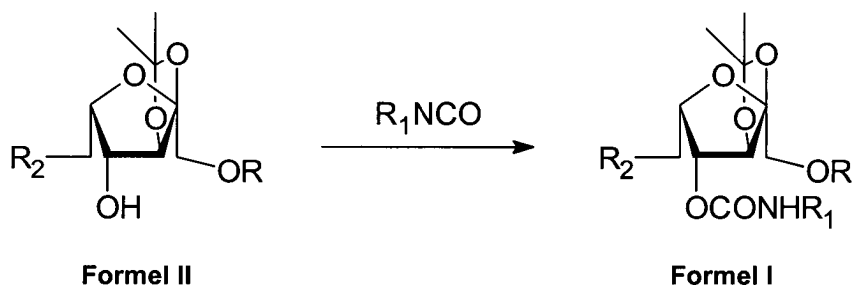


Formel III

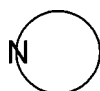
wobei n eine ganze Zahl bis zu 5 und



ein fünf-, sechs-, oder siebengliedriger heterozyklischer Ring enthaltend ein oder mehrere Heteroatome ist, durch Behandeln der Verbindung gemäß Formel II mit einem geeigneten Isocyanat und in einem geeigneten Lösemittel bei niedriger Temperatur wie folgt:



6. Verfahren gemäß Anspruch 5, wobei



Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Hexamethylenimino ist.

7. Verwendung einer Verbindung wie in Anspruch 1 definiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Vorbeugung, Verhinderung oder Unterdrückung von Zelladhäsion oder zelladhäsionsvermittelten pathologischen Befunden bei einem Lebewesen.

8. Verwendung einer Verbindung wie in Anspruch 1 definiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Bronchialasthma, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Typ I Diabetes, Psoriasis, Fremdimplantatabstoßung, sowie anderer entzündlicher und/oder Autoimmunkrankheiten bei einem Lebewesen.

9. Verbindung wie in Anspruch 1 definiert, zur Verhinderung, Inhibierung oder Unterdrückung von Zelladhäsion oder zelladhäsionsvermittelten pathologischen Zuständen bei einem Lebewesen.

10. Verbindung wie in Anspruch 1 definiert, zur Verwendung bei der Behandlung von Bronchialasthma, rheumatoider Arthritis, multipler Sklerose, Typ I Diabetes, Psoriasis, Fremdimplantatabstoßung, sowie anderer entzündlicher und/oder Autoimmunkrankheiten bei einem Lebewesen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen