



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 78301
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti julkistettu
Patent. tidn. 10 07 1989

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 H 19/04

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökn. 851576
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 22.04.85
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag 22.04.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 25.10.85
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.03.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 24.04.84
Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8410484
Toteennäytetty-Styrkt

(71) Societe de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques
(S.C.R.A.S.), 51/53 rue du Docteur Blanche, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

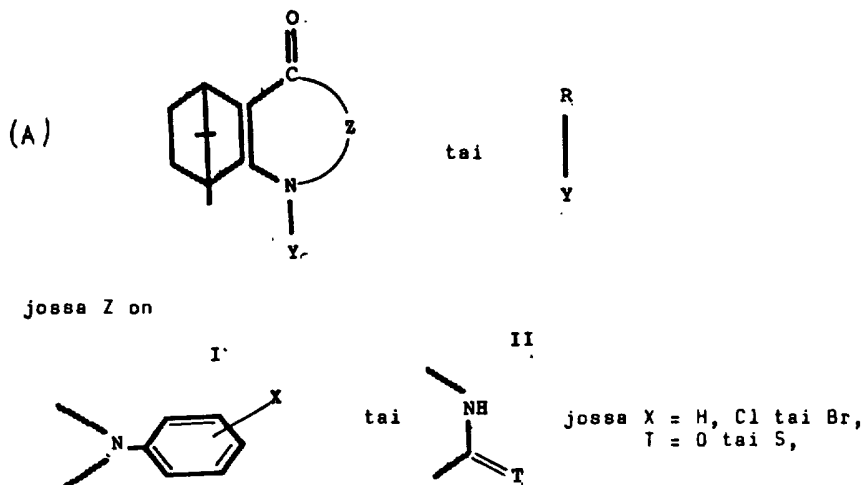
(72) Andre Esanu, Paris, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Leitzinger Oy

(54) Uusien bornaanijohdosten valmistusmenetelmä -
Förfarande för framställning av nya bornanderivat

(57) Tiivistelmä

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä, jolla valmistetaan
bornaanijohdoksia, joiden kaava on:



ja Y on arabiinosisi-, ksyloosisi- tai riboosisiryhmä, nämä asety-
loidussa muodossa, joko pyraani- tai furanikonfiguraatiossa
ja sidottuna R-ryhmään, jolloin saadaan joko α - tai β -anomeeri.
Menetelmässä saatetaan reagoimaan stökiometrinen määrä yhdistettä
R - H ja valittua osia asetyloidussa muodossa. asetonitriilissä
huoneen lämpötilassa ja sekoittaen 12 - 24 tunnin aikana
ja typpikierron alla, kun mukana on 1,1,1,3,3,3-heksametyyli-
disilatsaania, trimetyylikloorisilaania ja tinatetrakloridia.

(57) Sammandrag

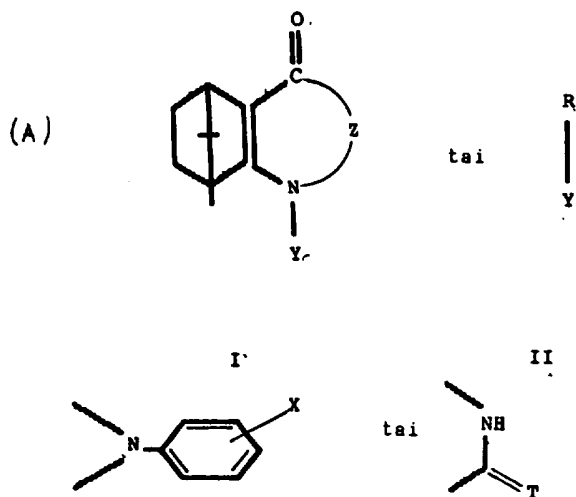
Uppfinningen avser ett förfarande, varmed framställes boranderivater med endera av formlerna A, där Z har formlerna I eller II

X = H, Cl eller Br,

T = O eller S,

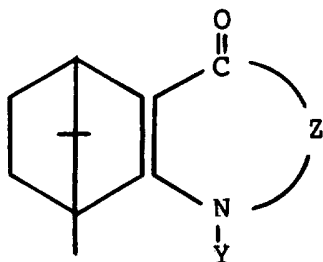
och Y är en arabinos-, xylos- eller ribosgrupp, dessa i acetylerad form, antingen i en pyran- eller furankonfiguration och bundna till R-gruppen, varvid erhålles antingen en α - eller β -anomer.

I förfarandet bringas en stökiometrisk mängd av en förening R - H och vald os i acetylerad form att reagera i acetonitril vid rumstemperatur och under omröring under 12 - 24 timmar och under kvävecirkulation i närvaro av 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan, trimetylklorasilan och tennntetraklorid.

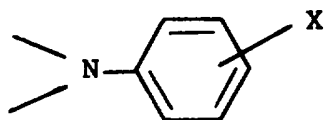


Uusien bornaanijohdosten valmistusmenetelmä - Förfarande för framställning av nya bornanderivat

Esillä olevan keksinnön kohteena on valmistusmenetelmä, jolla valmistetaan uusia bornaanijohdoksia, joilla on kaava

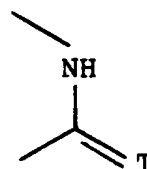


jossa Z on



(I)

tai



(II)

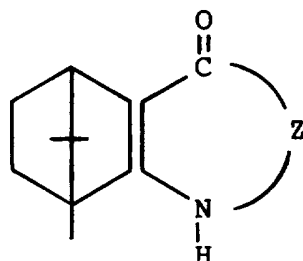
jossa X = H, Cl tai Br

T = O tai S,

ja Y tarkoittaa arabinoosi-, ksyloosi- tai riboosiryhmä, näiden asetiloituja muotoja, joko pyraani- tai furaanikonfiguraatiossa, jolloin saadaan joko α - tai β -anomeeri.

Nämä yhdisteet ovat erityisen mielenkiintoisia, koska niillä on terapeuttinen vaikutus virusten ja bakteereiden aiheuttamissa taudeissa ja koska eräät niistä ovat aktiivisia kardiovaskulaarisissa taudeissa.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, se että asetonitriilissä huoneen lämpötilassa ja sekoittaen 12 - 24 tunnin aikana ja typpikierron alla saatetaan reagoimaan stökiometrinen määrä yhdistettä, jonka kaava on



jossa Z on edellä määritelty ja arabinoosi-, ksyloosi tai riboosijohdannainen asetyloidussa muodossa, kun mukana on 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania, trimetyylikloorisilaania ja tinatetrakloridia.

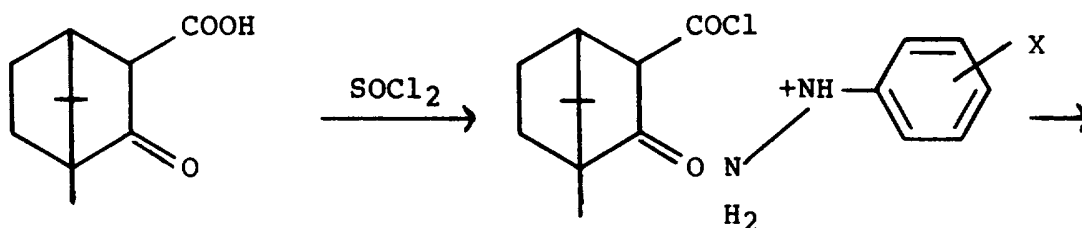
Tämä johtaa keksinnön mukaisten yhdisteiden asetyloituun muotoon; vastaavat asetyloimattomat yhdisteet saadaan tavanomaisilla desasetylointimenetelmillä.

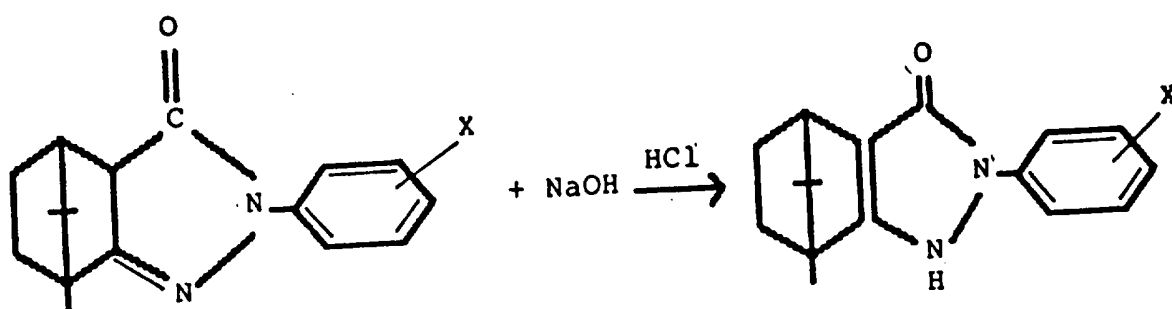
Lähtöaine:

A - Asetyloidut oosit saadaan vastaavista ooseista asetyloimalla tavalliseen tapaan etikkahappoanhydridin ylimäärällä perkloorihapon läsnäollessa sekoittamalla huoneen lämpötilassa (0,5 - 1 tunti). Reaktioseos kaadetaan jääkylmään veteen, jolloin saadaan öljymäistä tuotetta, joka uutetaan kloroformilla ja kuivataan. Haihduttamalla kloroformi alipaineessa saadaan öljyä, jonka saanto tuotteesta riippuen on noin 55 - 85 %. Koska nämä oosit esiintyvät pyranoosi- ja furanoosimuodossa, voidaan käyttää kumpaakin näitä muotoja tai niiden seoksia eri suhteissa.

B - Erilaiset rengaskondensoidut yhdisteet saadaan seuraavasti:

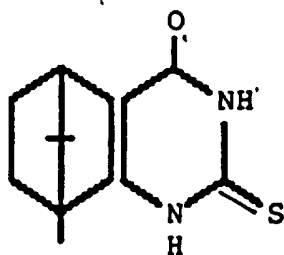
a) Z on I





Reaktiota on kuvattu tapauksessa, jossa $X = H$. Reaktio tapahtuu samalla tavoin, kun X on valittu substituentti. Yhteen litraan reaktoria kaadetaan 196 g (1 mooli) kamfohiilihappoa ja 95 ml (1,25 moolia) $SOCl_2$; seosta sekoitetaan yön yli huoneen lämpötilassa. Reagoimattoman $SOCl_2$:n poistamisen jälkeen käsitellään saatu tuote bentseenillä, sen jälkeen petrolieetterillä, joka haihdutetaan alipaineessa. Saatua öljymäistä tuotetta refluksoidaan 4 tuntia 6 litran reaktorissa, jossa on 3,5 l bentseeniä ja 119 g (1,1 moolia) fenyylihydratsiinia. Sekoitetaan yön yli ja poistetaan pieni määrä liukenematonta ainesta suodattamalla, seos väkevöidään kuiviin, jolloin saadaan kiteistä tuotetta, joka kiteytetään uudelleen petrolieetteristä. Saanto 267,5 g (93 %) amidia, joka käsitellään 72 g:lla (1,8 moolia) natriumhydroksidia ja 1,5 litralla vettä 4 litran reaktorissa refluksointilämpötilassa. Jäädymtämisen (jäähaude) ja happameksiteon (HCl) jälkeen saadaan sakkaa, joka pestään ja kuivataan. Saanto 206,5 g (85 %).

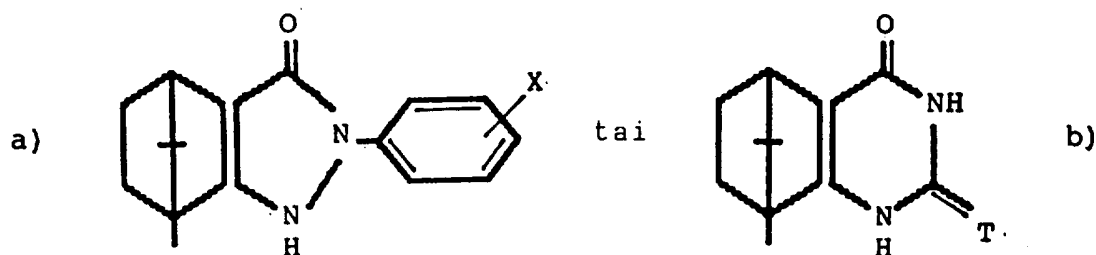
b) Z on II



Reaktio suoritetaan samalla tavoin kuin edellä paitsi,

että fenyylihydratsiini korvataan tiourealla (80 g eli 1,05 moolia), jolloin saadaan 230 g (saanto 90 %) väli-
tuotetta ja 173 g (saanto 82 %) lopputuotetta. Kun T =
O, käytetään ureaa.

Lähtöaine on siten:



jossa X = H, Cl tai Br, T = S tai O.

Keksintö voidaan helpommin ymmärtää seuraavista esimerkeis-
tä. Koska menetelmä on täysin sama kaikille yhdisteille,
yksityiskohtaisesti on kuvattu vain ensimmäinen esimerkki;
muissa esimerkeissä on annettu vain lähtöaineet ja ominai-
suudet.

Esimerkki A : lähtöaine = a

1) N-1-(β-D-2,3,4-tri-O-asettyliribopyranosyyli)-2-fenyyli-
4,5,6,7-tetrahydro-7,8,8-trimetyyli-4,7-metano-indatsol-
3-oni

X = H β-D-ribopyranoosi

Yhden litran reaktoriin, joka on varustettu sekoituslait-
teella, kaadetaan typpivirran alla 21,4 g (0,08 moolia)
2-fenyyli-4,5,6,7-tetrahydro-7,8,8-trimetyyli-4,7-
metanoindatsol-3-onia, 12,3 ml (0,0585 moolia) heksame-
tyylidisilatsaania, 27,3 ml (0,0215 moolia) tetrame-
tyylikloorisilaania, 18,7 ml (0,16 moolia) SnCl₄ ja 250
ml asetonitriiliä; sekoittamisen jälkeen saadaan liuos,

johon lisätään 25,5 g (0,08 moolia) β -D-tetra-asetyyli-ribo-pyranoosia. Sekoittamista jatketaan 24 tuntia typpeä kierrättäen. Sen jälkeen reaktioseos kaadetaan kylmään 10-prosenttiseen NaHCO_3 -liuokseen ja pH säädetään arvoon 6,7; lisätään sekoittaen 300 ml CHCl_3 ja orgaaninen faasi erotetaan, pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Kuiva tuote hierretään dietyylieetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen kuumasta etanolista. Erottamisen, pesun ja kuivaamisen jälkeen saadaan 13 g (saanto 31 %) valkoista kiteistä tuotetta, jonka analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$. Sulamispiste 191°C (Tottoli). Tämä yhdiste ei liukene veteen eikä dimetyylisulfoksidiin.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$) on valkoinen kiteinen tuote, jonka sulamispiste on $175-177^\circ\text{C}$ (Tottoli). Tuote liukenee veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

2) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-asetyyli-ribofuranosyyli)-2-fenyyli-4,5,6,7-tetrahydro-7,8,8-trimetyyli-4,7-metano-indatsol-3-oni

X = H D-ribofuranooosi

Reaktioaika 19 tuntia - saanto 29,5 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 135°C (Tottoli). Ei liukene veteen, liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$) on beigen värinen jauhe, sulamispiste $230-231^\circ\text{C}$ (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin.

3) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-asetyyli-ribofuranosyyli)-2-p-kloori-fenyli-4,5,6,7-tetrahydro-7,8,8-trimetyyli-4,7-metano-indatsol-3-oni

X = Cl β -D-ribofuranoosi

Reaktioaika 13 tuntia - saanto 33 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 178°C (Tottoli). Ei liukene veteen eikä dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa hyvin kaavaa $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cl}$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$) on beigen värinen kiteinen tuote, sulamispiste $187-189^{\circ}\text{C}$ (Tottoli). Tuote ei liukene veteen eikä dimetyylisulfoksidiin.

4) N-1-(D-2,3,5-tri-O-asetyyliarabinopyranosyyli)-2-fenyli-4,5,6,7-tetrahydro-7,8,8-trimetyyli-4,7-metano-indatsol-3-oni

X = H D-arabinopyranoosi

Reaktioaika 17 tuntia - saanto 37 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 167°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$) on valkoinen jauhe, sulamispiste $183-185^{\circ}\text{C}$ (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin.

Esimerkki B : lähtöaine = b

1) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-asetyyli-ribofuranosyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2-tiokso-4-oni

T = S D-ribofuranosyyli

Reaktioaika 22 tuntia - saanto 30,5 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 170°C (Tottoli) (hajoaa). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) on valkoinen tuote, sulamispiste 217°C (Tottoli). Liukenee veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

2) N-1-(β -D-2,3,5-tri-O-asettyliribofuranosyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2-tiokso-4-oni

T = S β -D-ribofuranooosi

Reaktioaika 20 tuntia - saanto 28 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 148°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) on valkoinen tuote, sulamispiste 227°C (Tottoli). Liukenee veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

3) N-1-(D-2,3,4-tri-O-asettyliarabinopyranoosi)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2-tiokso-4-oni

T = S $\alpha + \beta$ arabinopyranoosi

Reaktioaika 16 tuntia - saanto 26 % valkoista jauhetta, sulamispiste 127°C (Tottoli). Ei liukene veteen, liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$) on valkoinen tuote, sulamispiste 204°C (Tottoli). Liukenee

veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

4) N-1-(D-2,3,5-tri-O-asetyyliarbinofuranoosi)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2-tiokso-4-oni

T = S $\alpha + \beta$ furanoosi

Reaktioaika 17 tuntia - saanto 26 % valkoista kiteistä jauhetta, sulamispiste 127°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $C_{23}H_{30}N_2O_8S$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $C_{17}H_{24}N_2O_5S$) on valkoinen tuote, sulamispiste 193°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin.

5) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2,4-dioni

T = 0 β -D-ribofuranosyyli

Reaktioaika 21 tuntia - saanto 28,5 % valkoista kiteistä jauhetta, sulamispiste 181°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $C_{23}H_{30}N_2O_9$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $C_{17}H_{24}N_2O_6$) on valkoinen tuote, sulamispiste 212°C (Tottoli). Liukenee veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

6) N-1-(β -D-2,3,4-tri-O-asetyyli- β -D-ribofuranosyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-8,9,9-trimetyyli-5,8-metanokinatsoliini-2,4-dioni

T = 0 β -D-ribofuranosyyli

Reaktioaika 18 tuntia - saanto 31,5 % valkoista kiteistä tuotetta, sulamispiste 196°C (Tottoli). Ei liukene veteen, mutta liukenee dimetyylisulfoksidiin. Analyysi vastaa täydellisesti kaavaa $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_9$.

Vastaava desasetyloitu tuote (kaava $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$) on valkoinen tuote, sulamispiste 166°C (Tottoli). Liukenee veteen ja dimetyylisulfoksidiin.

TOKSISUUS

Rotilla ja hiirillä per os suoritettut alustavat toksisuus-tutkimukset eivät ole osoittaneet mitään toksisuutta 600 mg/kg annostuksella millekään yhdisteelle. Koska suurimmat tehokkaat terapeutit annokset ovat, hieman yhdisteestä riippuen, noin 50 mg/kg, korkeampia annoksia ei ole testattu.

FARMAKOLOGIA

Keksinnön mukaisten yhdisteiden aktiivisuus tutkittiin in vivo suojaustestinä, jossa hiiret infektoitiin emättimen-sisäisesti HerpesSimplex (tyyppi II) viruksilla. Hiiret infektoitiin ja käsiteltiin hieman muunnetulla A. K. Field'in, M. E. Davies'in et al. kuvaamalla menetelmällä (Proc. Natl. Acad. Sci., 80, 4139; 1983). CD_1 -naarashiiret jaettiin 10 eläimen ryhmiin lukuunottamatta negatiivisia kontrolleja, joita ryhmässä oli 20 hiirtä. Kahden viikon karanteenijakson jälkeen jokaisessa hiiriryhmässä huuhdeltiin emättimet suolaliuoksella ja emättimeen työnnettiin tamponi, joka oli kyllästetty laimentamattomilla Herpes Simplex (tyyppi II) viruksilla. Tunnin kuluttua tamponin asettamisesta jokaiselle 10 eläimen ryhmälle annettiin per os 0,1 ml kyseistä testattavaa ainetta suspendoituna metyylliselluloosaan. Useiden tuntien kuluttua hiirille annettiin jälleen oraalisesti testattavia aineita. Toisena

päivänä tamponit poistettiin ja niiden tilalle laitettiin tamponit, jotka oli uudelleen kasteltu Herpes Simplex (tyyppi II) viruksilla. Hiirille annettiin myös kaksi kertaa oraalisesti testattavia aineita. Kolmantena päivänä tamponit poistettiin lopullisesti ja testattavien yhdisteiden oraalin antaminen toistettiin 10 päivän ajan kaksi kertaa päivässä. Eläinten kuolleisuutta tarkkailtiin 21 päivää. Seuraavassa taulukossa on annettu yksityiskohtaiset tulokset kullekin yhdisteelle. Vertailuyhdisteenä oli asyklovir, jota annettiin kuten testattaviakin yhdisteitä, kaksi kertaa päivässä oraalisesti 50 mg/kg 10 päivän ajan kaksi kertaa päivässä. Yhdisteet on merkitty esimerkkiensä numeron avulla sellaisenaan asetyloidussa muodossa (OH) merkin seuraamina, kun kyseessä on desasetyloitu muoto. Jokaisessa päivää tarkoittavassa pystyrivissä I tarkoittaa kuolleisuusprosenttia ja II suojausprosenttia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antiviraalinen aktiivisuus in vitro määritettiin myös sekä HSV-1 että HSV-2 viruksia vastaan lakkikokeessa. Jokainen syntetisoitu yhdiste testattiin konsentraatioissa 0,0125 µg/ml - 10 µg/ml liuotettuna kukdosviljelmälustaan, joka sisälsi 0,2 % karboksimeetyliselluloosaa (CMC) ja 0,2 % Tween 80. Yleensä kaikilla yhdisteillä saatiin konsentraatioissa 0,5 - 10 µg/ml tasanne; alhaisemmissa konsentraatioissa plakkien inhiboituminen oli pienempi. Samanlaisia tuloksia saatiin HSV-2 viruksia vastaan, jolloin tasannevaikutus havaittiin konsentraatioissa välillä 1 ja 10 µg/ml, mutta alhaisemmissa konsentraatioissa plakkien väheneminen oli pienempää. Näistä tuloksista voidaan päätellä, että yhdisteiden maksimaalinen aktiivisuus on konsentraatioissa noin 0,5 µg/ml HSV-1 viruksia vastaan ja välillä 0,5 ja 1,0 µg/ml HSV-2 viruksia vastaan: Korkeammassa konsentraatioissa nämä yhdisteet eivät luultavasti enää absorboitu ja alhaisemmissa konsentraatioissa yhdisteillä on pienempi virustenvastainen aktiivisuus.

MUOTO - ANNOSTUS

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla oraaliseen antamiseen tarkoitettuina tabletteina tai gelatiinikapseleina annosyksiköissä, jotka sisältävät 100 mg aktiivista ainesosaa yhdessä sopivan kantajan kanssa. Ihmisten hoidossa annostus per os on 1 - 8 annosyksikköä päivässä.

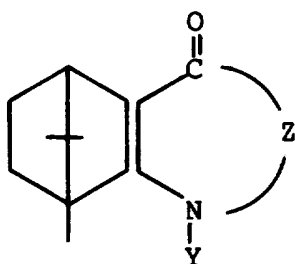
Paikalliseen applikointiin sopivia valmisteita ovat geelit, liuokset ja suihkeet, jotka sisältävät 1 - 5 painoprosenttia aktiivista ainesosaa liuotettuna dietyleeniglykolimonometyylietteriin.

T A U L U K K O

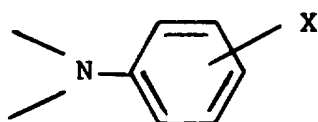
<u>Yhdiste</u>	<u>PÄIVÄ 10</u>		<u>PÄIVÄ 16</u>		<u>PÄIVÄ 21</u>	
	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>I</u>	<u>II</u>
Kontrolli	10	--	40	--	45	--
Asyklovir	20	0	26	35	27	40
A ₁ (OH)	10	0	30	25	30	33
A ₁	0	100	20	50	20	56
A ₂	0	100	10	75	10	78
A ₂ (OH)	10	0	20	50	20	56
A ₄	0	100	20	50	20	56
B ₁	0	100	10	75	10	78
B ₃	0	100	10	75	10	78
B ₄	10	0	10	75	10	78

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia bornaani-johdoksia, joiden kaava on

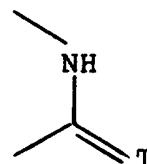


jossa Z on



(I)

tai

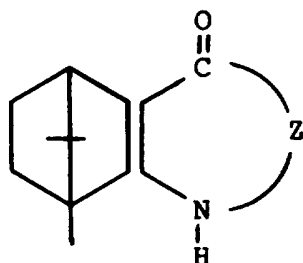


(II)

jossa X = H, Cl tai Br

T = O tai S,

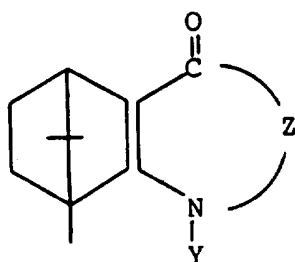
ja Y on arabinoosi-, ksyloosi- tai riboosiryhmä, nämä asetyloidussa muodossa, joko pyraani- tai furaanikonfiguraatiossa ja sidottuna R-ryhmään, jolloin saadaan joko α - tai β -anomeeri, t u n n e t t u siitä, että asetonitriilissä huoneen lämpötilassa ja sekoittaen 12 - 24 tunnin aikana ja typpikierron alla saatetaan reagoimaan stökiömetrinen määrä yhdistettä, jonka kaava on



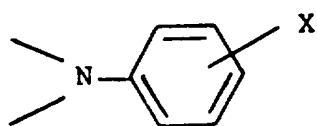
jossa Z on edellä määriteltä ja arabinoosi-, ksyloosi tai riboosijohdannainen asetyloidussa muodossa, kun mukana on 1,1,1,3,3,3-heksametyylidisilatsaania, trimetyylikloorisilaania ja tinatetrakloridia.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt användningsdugliga bornanderivater med formeln

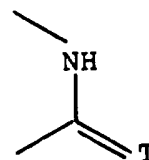


där Z är



(I)

eller

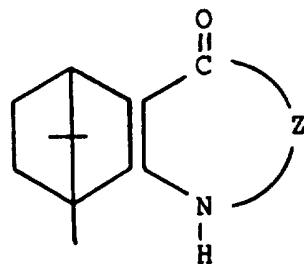


(II)

där X = H, Cl eller Br

T = O eller S,

och Y är en arabinos-, xylos- eller ribosgrupp, i en acetylerad form av dessa, antingen i pyran- eller furankonfiguration och bundna till en R-grupp, varvid erhålles antingen en α - eller β -anomer, k ä n n e t e c k n a t av, att i acetonitril vid rumstemperatur och under omröring under en tid av 12 - 24 timmar och under kvävecirkulation omsättes en stokiometrisk mängd av en förening med formeln



där Z ovan definierats och arabinos-, xylos- eller ribosderivatet är i acetylerad form, i närvaro av 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan, trimetylklorsilan och tenntetraklorid.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Chemical Abstracts, vol. 99 (1983), 122814h: Heterocycles, vol. 20 (1983), nro 6, p. 995-1000.