

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162446 B

(21) Patentansøgning nr.: 5726/88

(51) Int.Cl.⁵

C 07 H 15/04

(22) Indleveringsdag: 14 okt 1988

C 07 H 15/18

(41) Alm. tilgængelig: 15 apr 1989

(44) Fremlagt: 28 okt 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 14 okt 1987 DE 3734853

(71) Ansøger: *Luitpold-Werk, Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co.; Postfach 70 12 09; D-W 8000 Muenchen, DE

(72) Opfinder: Eike *Meinetsberger; DE

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) **Bis-hexonsyreamider og fremgangsmåde til fremstilling af samme**

(56) Fremdragne publikationer

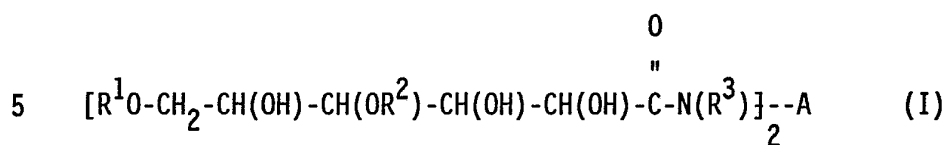
(57) Sammendrag:

5726-88

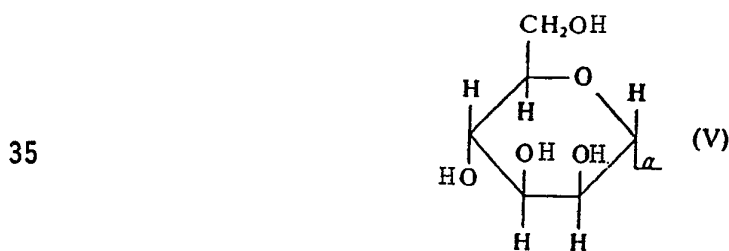
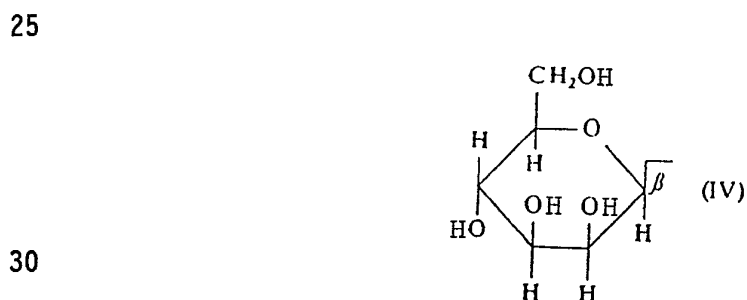
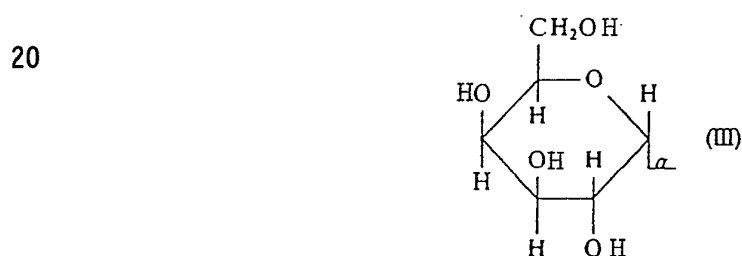
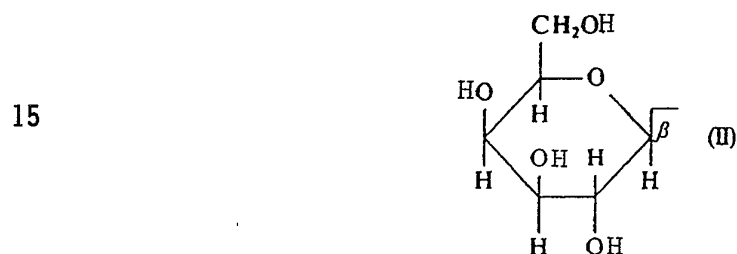
Bis-aldonamider, hvori de grundliggende aldonsyrer kan være glycosidisk forbundet til et galactopyranosyl-, mannopyranosyl-, glucopyranosyl- eller oligopyranosylradikal. Disse forbindelser er udgangsprodukter for fremstilling af de korresponderende polysvovlsyreestere.

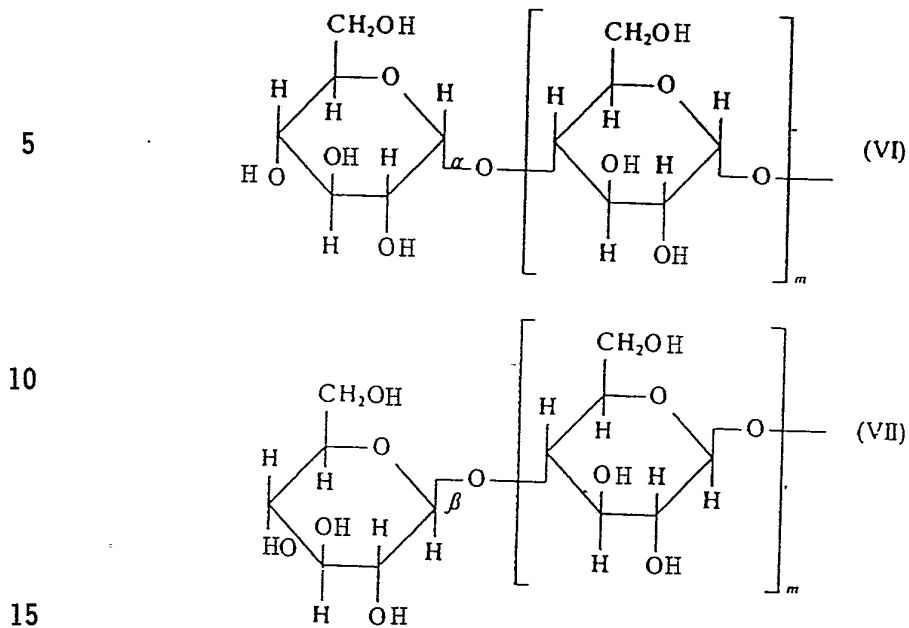
DK 162446 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte bis-hexonsyreamider med den generelle formel I:



10 hvor enten begge radikalerne R^1 og R^2 betegner et hydrogenatom, eller det ene af radikalerne R^1 og R^2 betegner et hydrogenatom, og det andet betegner et radikal med formlerne II-VII





hvor m er 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,

A i formel I betegner:

20

a) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer,

25 b) et mættet, uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er afbrudt af 1 eller 2 -S-, $-S(O)_n$ -, -S-S-, eller

30 " $-C-NH$ -grupper, hvor det i tilfældet med et uforgrenet alkylradikal, af den nævnte art, som er afbrudt af en -S-, $-S(O)_n$ - eller -S-S-gruppe, kan være substitueret med en eller to $-CO_2R^4$ -grupper,

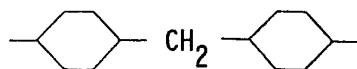
35 c) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er afbrudt af op til 5 -O- eller $-NR^5$ -grupper,

d) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er substitueret med et eller to $-CO_2R^4$ -radikaler, eller

e) et $-\text{CH}_2\text{-B-CH}_2\text{-}$ radikal, hvor B betegner et cykloalkylen- eller arylenradikal,

f) radikalet

5



eller

10 g) en enkeltbinding

n er 1 eller 2,

15 R^3 , R^4 og R^5 betegner samtidig eller uafhængigt af hinanden et hydrogenatom eller et $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylradikal,

samt deres salte med uorganiske eller organiske baser med det forbehold, at i tilfældet med bis-gluconsyreamider

20 a) betegner R^1 , R^2 og R^3 ikke samtidig hydrogenatomer, og

b) når R^2 betegner et radikal med formlen II, og R^1 og R^3 samtidig betegner hydrogenatomer, betegner A ikke $-(\text{CH}_2)_2-$ i dette tilfælde, og

25

c) når R^2 betegner et radikal med formlen VI, hvor m er lig med 0, 1, 2, 3 eller 5, og R^1 og R^3 samtidig betegner hydrogenatomer, og A betegner et usubstitueret uforgrenet alkylradikal, er antallet af kædemedlemmer et ulige antal.

30

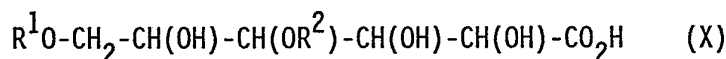
Forbindelserne ifølge opfindelsen er brugbare mellemforbindelser. Meget værdifulde aktive forbindelser, som besidder overraskende farmakologiske egenskaber, opnås ud fra disse ved omsætning med sulfaterende midler. Nogle bisaldonamider er allerede kendt og der henvises til disse med følgende litteraturkilder: F. Scholnick, P.E. Pfeffer, J. Dairy Sci. 63 (3), 471 (1980); W.N. Emmerling, B. Pfannemüller, Starch 33 (6), 202 (1981); G. Ziegast, B. Pfannemüller, Makromol. Chem. 185, 1855 (1984); J. Masse et al., C.R. Acad. Sci., Ser. 3, 301 (1), 27 (1985); : Dill et al., Inorg. Chim. Acta,

106 (4), 203 (1985). De kendte forbindelser er imidlertid i ingen tilfælde beskrevet som mellemprodukter ved fremstilling af ovennævnte aktive forbindelser. Emmerling og Pfannemüller anvendte dem ved enzymatisk syntese af amylosekæder under anvendelse af kartoffelphosphorylase. Scholnick og Pfeffer og også K. Dill et al undersøgte deres chelaterende egenskaber, og J. Massé et al undersøgte deres indflydelse på vækst og chlorofylindhold i cerealier.

Følgende kommentarer knytter sig til de forskellige substituentter eller radikaler (i de forskellige anførte formler), som er nævnt i forbindelse med den foreliggende opfindelse:

De hexonsyrer, som ligger til grund for de foreliggende polysvovlsyreestere, har den generelle formel X

15



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning. Disse hexonsyrer kan være til stede i D-formen, L-formen eller i form af racemater, fortrinsvis hovedsagelig i deres naturlige form.

Eksempler på disse hexonsyrer er allonsyre, altronsyre, galactonsyre, gluconsyre, gulonsyre, idonsyre, mannosyre og talonsyre, fortrinsvis galactonsyre, gluconsyre, gulonsyre og mannosyre. Yderligere eksempler er derivater af disse hexonsyrer, som på oxygenatomerne i 4- eller 6-stillingen er glycosidisk forbundet med et radikal med formlerne II-VII. Bindingen her kan være α - eller β -glycosidisk. Radikalerne II-V er galactopyranosyl- og mannosylradikaler. Radikalerne VI og VII er glucopyranosylradikaler (i det tilfælde hvor $m = 0$) og $\alpha(1\rightarrow4)$ - eller $\beta(1\rightarrow4)$ -forbundne oligoglucopyranosylradikaler (når $m = 1-6$). Indekset m i formlerne VI og VII står fortrinsvis for 0 eller 1. De saccharidenheder, som er forbundet med hexonsyren, er almindeligvis til stede i D-formen. Eksempler på hexonsyre med den generelle formel X, som er substitueret med radikalerne med formlerne II-VII, er glucopyranosylgluconsyrer, glucopyranosylmannosyrer, glucopyranosylgalactonsyrer, galactopyranosylgluconsyrer, mannosylgluconsyrer, mannosylmannosyrer og oligoglucopyranosylgluconsyrer.

Lactobionsyre (4-O- β -D-galactopyranosylgluconsyre), gentiobionsyre, melibionsyre (6-O- α -D-galactopyranosylgluconsyre), mannobionsyre, cellobionsyre (4-O- β -D-glucopyranosylgluconsyre) og maltobionsyre (4-O- α -D-glucopyranosylgluconsyre) og også maltotriionsyre og cello-triionsyre foretrækkes i forbindelse med den foreliggende opfindelse.

Eksempler på uorganiske og organiske salte er ammonium-, lithium-, natrium-, kalium-, magnesium-, calcium- og aluminiumsalte samt salte med ethanolamin, triethanolamin, morpholin, pyridin og piperidin. Der foretrækkes natrium-, kalium-, calcium-, aluminium- og ethanolaminsalte.

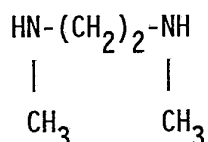
Eksempler på de mættede uforgrenede eller forgrenede alkylradikaler indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer og som repræsenterer gruppe A er ethylen, tri-, tetra-, penta-, hexa-, hepta-, octa-, nona-, deca-, undeca- og dodecamethylen og også methylethylen, methylpropylen, methylbutylen, methylpentylen og dimethylethylen. Der foretrækkes ethylen, tri-, tetra-, hexa-, nona- og dodecamethylen og også methylethylen og methylpentylen.

Eksempler på arylenradikalet B i den for A betegnende gruppe $-\text{CH}_2\text{-B-CH}_2\text{-}$ er phenylen, naphthylen, anthrylen, phenanthrylener og fluorenylener. I denne forbindelse foretrækkes ortho-, meta- og para-phenylenradikaler.

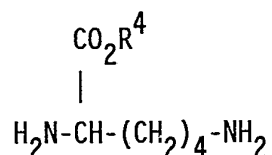
Eksempler på cykloalkylenradikalet B i den for A betegnende gruppe $-\text{CH}_2\text{-B-CH}_2\text{-}$ er cyclopentylen, cyclohexylen, cycloheptylen og cyclo-octylen, hvor 1,3- og 1,4-cyclohexylen foretrækkes.

Hvis det mættede uforgrenede eller forgrenede alkylradikal i gruppe A er afbrudt med en -O- eller -NR⁵-gruppe, er det fortrinsvis med én eller to af disse grupper.

Specifikke eksempler på alkylradikaler, som repræsenterer gruppe A ifølge definitionen, er grupper afledt fra nedenstående α,ω -diaminer:

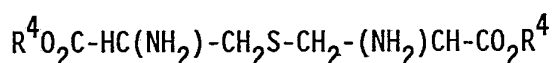


5



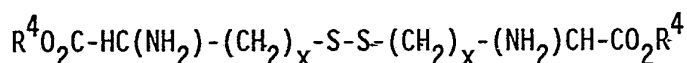
10 Enantiomerer af lysin ($\text{R}^4 = \text{H}$) og estere heraf ($\text{R}^4 = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$).

Indeholdende S-atomer:



15

Diastereomerer af lanthionin ($\text{R}^4 = \text{H}$) og estere ($\text{R}^4 = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$)

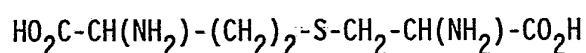


20

Diastereomerer af cystin ($x = 1$, $\text{R}^4 = \text{H}$) og estere ($\text{R}^4 = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$)

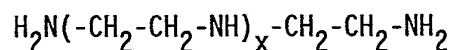
Diastereomerer af homocystin ($x = 2$, $\text{R}^4 = \text{H}$) og estere ($\text{R}^4 = \text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$)

25



Diastereomerer af cystathionin

30 Indeholdende NH-grupper:

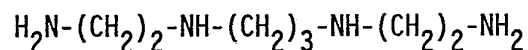


$x = 1$ diethylentriamin

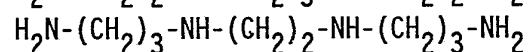
$x = 2$ triethyltetramin

$x = 3$ tetraethylenpentamin

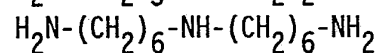
35



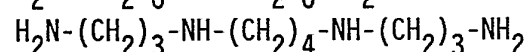
1,9-diamino-3,7-diazanonan



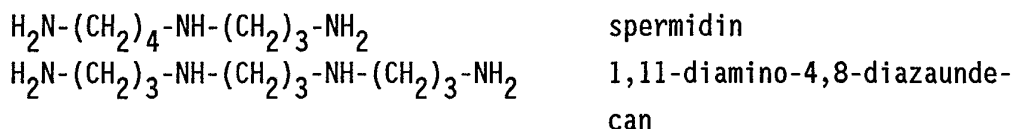
1,10-diamino-4,7-diazadecan



bis-(6-aminoheptyl)amin



spermin

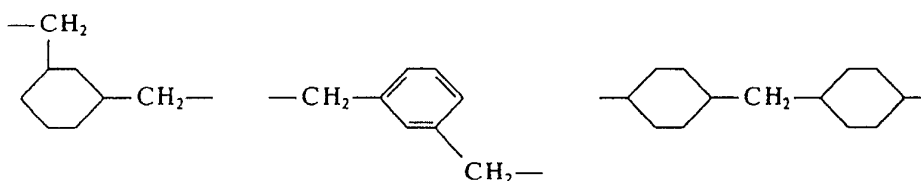


5 Indeholdende 0 atomer:

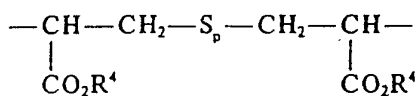
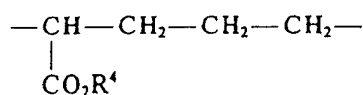


Gruppe A kan fortrinsvis betegne følgende radikaler:

10

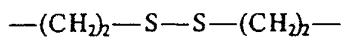


15

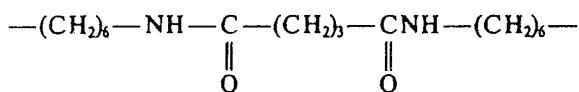


hvor p = 1 eller 2

20



25

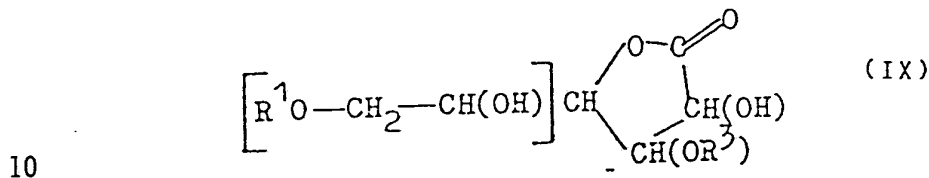
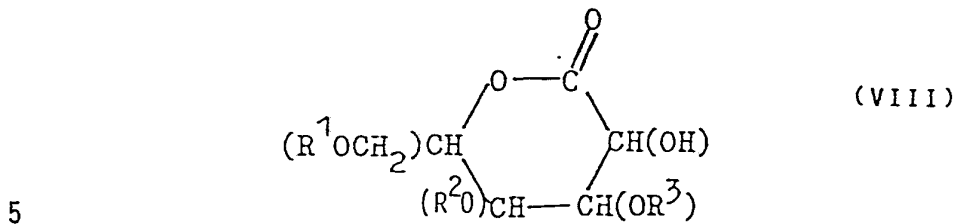


30

Eksempler på C_1 - C_6 -alkylradikaler af grupperne R^3 , R^4 og R^5 er methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl, isopropyl, isobutyl, tertier-butyl, neopentyl, hvor methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, tertier-butyl og n-butyl foretrækkes.

35

Den foreliggende opfindelse angår også en fremgangsmåde til fremstilling af bis-hexonsyreamider med den generelle formel I, hvilken fremgangsmåde omfatter, at en hexonsyrelacton med den generelle formel VIII eller IX



omsættes med en diaminoforbindelse med den generelle formel $\text{R}^3\text{HN}-\text{A}-\text{NHR}^3$, hvor R^3 og A har den ovenfor anførte betydning.

15 Forbindelserne med de generelle formler VIII og IX opnås ved elimi-
nering af vand fra hexonsyrerne X. Hexonsyrerne kan opnås ved
fremgangsmåder, der er kendt inden for litteraturen (se f.eks. W.N.
Emmerling, B. Pfannemüller, *Starch* **33** (6), 202 (1981); R. Schaffer,
H.S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2178 (1959), H.W. Diehl et al.,
20 *Carbohydrate Research* **38**, 364 (1974)), ved elektrokemisk eller
hypohalitoxidation af de tilsvarende aldoser.

For at fremstille de foreliggende bis-hexonsyreamider benyttes der 2
mol hexonsyrelacton pr. mol diaminoforbindelse.

25 Passende opløsningsmidler til reaktionen er methanol, ethanol,
ethylenglycol, dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller N-methyl-
pyrrolidon. Der foretrækkes dimethylformamid.

30 Reaktionstiderne er fra flere timer til dage, fortrinsvis mellem 5
og 8 timer.

Reaktionstemperaturerne ligger på mellem stuetemperatur og koge-
punkterne for de respektive opløsningsmidler, fortrinsvis mellem 40
35 og 80°C.

Hexonsyreamiderne krystalliserer enten ud af reaktionsopløsningen
eller kan præcipiteres ved at tilsætte et organisk opløsningsmiddel.
Til dette formål er methanol, ethanol, isopropanol eller acetone,

fortrinsvis isopropanol egnet.

I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge den fore-
liggende opfindelse fremstilles forbindelserne med formlen I ud fra
5 hexonsyrer med formlen X uden isolering af lactonerne.

I den forbindelse fremstilles der en vandig opløsning af de frie
hexonsyrer X ved hjælp af en kationbytter ud fra alkalimetaisalte
eller alkaliske jordartsmetaisalte af hexonsyrerne X, der kan købes
10 eller syntetiseres ved hjælp af fremgangsmåder, der kendt fra
litteraturen (jvf. ovenfor), og denne koncentrerer væsentligt. De
lactoner, som svarer til hexonsyrerne X, fremstilles derpå uden
isolering ved eliminering af vand. Til dette formål opløses resten,
som generelt repræsenterer en vandholdig blanding af hexonsyrer og
15 lacton, i et højt kogende opløsningsmiddel. Eksempler på højt kogende
opløsningsmidler er dimethylsulfoxid, dimethylformamid, N-methyl-
pyrrolidon, dimethoxymethylether osv., hvor dimethylformamid fore-
trækkes. Et andet lavt kogende opløsningsmiddel, som kan danne en
azeotrop med vand, tilsættes derpå. Egnede opløsningsmidler er
20 f.eks. n-pentan, n-hexan, cyclohexan, benzen, osv., hvor n-hexan
foretrækkes. Vand elimineres derpå kvantitativt fra hexonsyrerne i
en vandseparator. Det lavt kogende opløsningsmiddel afdestilleres
dernæst, og den lacton, som er tilbage i det resterende højt kogende
opløsningsmiddel, omsættes derpå uden isolering med diamino-for-
25 bindelsen. Reaktionstemperaturerne ligger på mellem 20 og 120°C,
fortrinsvis mellem 50 og 80°C. Reaktionsprodukterne opnås ved
præcipitation med et organisk opløsningsmiddel. Egnede opløsnings-
midler er f.eks. diethylether og andre ethere, methanol, ethanol,
isopropanol, carboxylsyreestere og acetone. Der foretrækkes iso-
30 propanol og acetone. Om nødvendigt kan forbindelserne befries for
uomsatte udgangsforbindelser ved at behandle med sure og basiske
ionbyttere.

En yderligere behandling af de foreliggende bis-hexonsyreamid til
35 deres polysulfaterede produkter og også disse produkter i sig selv
samt deres farmakologiske egenskaber er beskrevet i DE patent nr.
P 37 34 815 med samme ansøger og samme ansøgningsdato (ansøgers
reference PSE-BAA, benævnelse: "Polysvovlsyreestere af bis-hexonsy-
reamider og derivater deraf samt fremgangsmåder til fremstilling af

samme samt medikamenter omfattende samme"), hvilken beskrivelse medtages heri ved denne henvisning.

5 Eksemplerne nedenfor illustrerer fremstilling af de foreliggende forbindelser samt deres yderligere behandling.

Eksempel 1

N,N'-1,3-propandiylobis-D-gluconamid

10

7,13 g D(+)-glucono-1,5-lacton Blev opløst i 40 ml aminfrit dimethylformamid, og der blev tilsat 1,67 ml 1,3-diaminopropan. Blandingen blev derpå opvarmet til 60°C og omrørt i 5 timer. Det resulterende præcipitat blev frafiltreret, vasket med methanol og

15 tørret. Der blev opnået 7,96 g af et hvidt pulver.

Smeltepunkt: 165-173°C

20

IR (KBr): $\nu = 3540, 2960, 2915, 2890, 1660, 1537, 1100, 1040 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1,76 (d, 2H, 6,5 Hz); 3,30 (t, 4H, 6,5 Hz); 3,4-4,0 (m, 8H); 4,09 (m, 2H); 4,30 (d, 2H, 3Hz); 4,70 (H₂O, intern standard).

25

Eksempel 2

N,N'-1,12-dodecandiylobis-D-gluconamid

30

7,1 g D-glucono-1,5-lacton Blev suspenderet i 90 ml dimethylformamid, der blev tilsat 4,0 g 1,12-diaminododecan og blandingen blev omrørt i 5 timer ved 60°C. Efter afkøling blev blandingen omrørt i 0,3 l methanol, og det faste stof blev indvundet og vasket med methanol. Det faste stof blev derpå suspenderet i 1 N HCl, omrørt i

35 1 time ved stuetemperatur, og det faste stof blev igen indvundet og vasket med vand, acetone og endelig med diethylether. Der blev opnået 9,9 g af et hvidt pulver.

Smeltepunkt: 192-195°C

IR (KBr): $\nu = 2920, 2850, 1630, 1550, 1085, 1027 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,7-1,8 (m, 20H); 3,06 (m, 4H); 3,25-3,75 (m, 8H); 3,75-4,2 (m, 4H); 4,40 (s, 10H); 7,51 (t, 2H, 5,5 Hz); intern standard: tetramethylsilan.

Eksempel 3

N,N'-1,3-propandiylbis-[4-O- β -D-galactopyranosyl]-D-gluconamid]

10

395,4 g Calciumlactobionat blev opløst i 1,2 l vand, og opløsningen blev behandlet i 1 time med 0,7 l Lewatit S 100 (H^+ -form) ved en batch-proces. Blandingen blev sugefiltreret, og udbytningsmaterialet blev vasket med 2 x 1 l vand. De kombinerede eluater blev koncentreret væsentlig under vakuum. Den glaslignende rest blev derpå opløst i 800 ml aminfrit dimethylformamid, der blev tilsat 800 ml n-hexan, og blandingen blev opvarmet til kogning i en vandseparator under kraftig omrøring. Efter at vandadskillelsen var fuldstændig blev n-hexanen afdestilleret, der blev tilsat 43 ml 1,3-diaminopropan og blandingen blev omrørt i 7 timer ved 63°C . Blandingen blev derpå omrørt i 5 l isopropanol, og det faste stof blev indvundet og vasket med 1 l isopropanol. Efter tørring blev der opnået 350 g af et hvidt fast stof. For at opnå oprensning blev dette opløst i 2 l vand. Opløsningen blev behandlet i 1 time med 100 ml Lewatit S 100 (H^+ -form), derpå med 100 ml Amberlyst A 21 (OH^- -form). Efter frysetørring blev titelforbindelsen opnået i ren form.

15

20

25

Smeltepunkt: $125\text{-}132^\circ\text{C}$

30 IR (KBr): $\nu = 2930, 1645, 1550, 1080 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,75 (dt, 2H, 6 Hz); 3,27 (t, 4H, 6 Hz); 3,4-4,1 (m, 20H); 4,15 (t, 2H, 3 Hz); 4,39 (d, 2H, 3 Hz); 4,54 (d, 2H, 7 Hz); 4,70 (H_2O , intern standard)

35

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): δ 30,79; 38,99; 63,73; 64,65; 71,30; 73,12; 73,74; 74,14; 74,50; 75,06; 75,18; 77,99; 83,71; 106,10; 176,84; intern standard: CH_3OH δ 51,56.

Eksempel 4N,N'-1,6-hexandiylbis-[4-O- β -D-galactopyranosyl]-D-gluconamid]

5 17,0 g Lactobion-1,5-lacton blev suspenderet i 100 ml aminfrit dime-
thylformamid, der blev tilsat 2,9 g 1,6-diaminohexan og blandingen
blev omrørt i 6 timer ved 80°C. Efter afkøling blev blandingen
filtreret, og filtratet blev rørt ud i 1 l diethylether. Det delvis
10 olieagtige præcipitat blev opløst i 50 ml vand og behandlet med 80
ml ionbytter (Merck 4765, H⁺-form). Blandingen blev filtreret og
efter frysetørring blev der opnået 19,5 g farveløst pulver, der
sønderdelte fra 175°C under brunfarvning.

IR: $\nu = 2930, 2860, 1645, 1548, 1080 \text{ cm}^{-1}$

15

¹H-NMR (D₂O): δ 1,0-1,8 (m, 8H); 3,25 (t, 4H, 5,5 Hz); 3,3-4,1
(m, 20H); 4,15 (t, 2H, 3 Hz); 4,38 (d, 2H, 3
Hz); 4,55 (d, 2H, 7 Hz); 4,70 (H₂O); intern
20 standard: 3-trimethylsilylpropansulfonsyre-Na-
salt

¹³C-NMR (D₂O): δ 28,19; 30,89; 41,63; 63,68; 64,64; 71,25;
73,06; 73,72; 74,12; 74,96; 75,18; 77,97; 83,61;
106,08; 176,42; intern standard: CH₃OH δ 51,54.

25

Eksempel 5N,N'-1,12-Dodecandiylbis-[4-O- β -D-galactopyranosyl]-D-gluconamid]

30 40,8 g Lactobion-1,5-lacton blev suspenderet i 150 ml aminfrit
dimethylformamid, der blev tilsat 12,0 g 1,12-diaminododecan og
blandingen blev omrørt i 6 timer ved 60°C. Blandingen blev dråbevis
under omrøring sat til 1,5 l isopropanol. Præcipitatet blev vasket
med isopropanol og opløst i 250 ml vand. Opløsningen blev først
35 behandlet med 20 ml syreionbytter (Lewatit S 100), dernæst med en
basisk ionbytter (Merck 4767). Efter frysetørring blev der opnået
35,0 g af et farveløst pulver.

Smeltepunkt: 79-81°C

IR: $\nu = 2920, 2850, 1645, 1550, 1080 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0,8-1,9 (m, 20H); 3,24 (t, 4H, 5,5 Hz);
 3,4-4,1 (m, 20H); 4,17 (t, 2H, 3 Hz); 4,38 (d,
 5 2H, 3 Hz); 4,55 (d, 2H, 7 Hz); 4,68 (H₂O, intern
 standard)

$^{13}\text{C-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 29,02; 31,36; 31,70; 41,86; 63,64; 64,69;
 71,20; 73,08; 73,72; 74,17; 75,03; 75,20; 77,97;
 10 83,72; 106,12; 176,24; intern standard: CH₃OH δ
 51,56.

Eksempel 6

15 N,N'-1,9-Nonandiylobis-[4-O- β -D-galactopyranosyl]-D-gluconamid]

Fremstilling og oprensning var analog med den ifølge eksempel 5. Der blev opnået 15,0 g af titelforbindelsen ud fra 15,0 g lactobion-1,5-lacton og 3,47 g 1,9-diaminononan.

20

IR: $\nu = 2930, 2860, 1660, 1545, 1080 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0,9-1,8 (m, 14H); 3,20 (t, 4H, 5,5 Hz);
 3,3-4,1 (m, 20H); 4,15 (t, 2H, 3 Hz); 4,38 (d,
 25 2H, 3 Hz); 4,55 (d, 7 Hz); 4,68 (H₂O, intern
 standard).

Eksempel 7

30 N,N'-1,12-Dodecandiylobis-[4-O- β -D-glucopyranosyl]-D-gluconamid]

2,04 g Cellobion-1,5-lacton (H.W. Diehl et al., Carbohydr. Res. 38, 364 (1974)) blev omsat med 0,60 g 1,12-diaminododecan på tilsvarende måde, som i eksempel 5, og der blev opnået 0,60 g af titelforbindelsen.

35

IR: $\nu = 2925, 2850, 1645, 1545, 1075, 1040 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0,7-1,9 (m, 20H); 3,0-4,6 (m, 30H); 4,68 (H₂O

intern standard).

Eksempel 8

5 N,N'-1,12-Dodecandiylbis-[4-O- α -D-glucopyranosyl-D-gluconamid]

20,0 g Calciummaltobionat (W.N. Emmerling, B. Pfannemüller, Starch 33, 202, (1981) blev omsat med 1,12-diaminododecan på tilsvarende måde, som i eksempel 3, og der blev opnået 17,8 g af produktet.

10

IR: $\nu = 2925, 2850, 1650, 1545, 1145, 1075, 1030$
 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0,7-1,9 (m, 20H); 3,20 (t, 4H, 5,5 Hz);
15 3,3-4,4 (m, 24H); 5,15 (d, 2H, 3 Hz); 4,68 (H₂O,
intern standard)

Eksempel 9

20 N,N'-1,12-Dodecandiylbis-[6-O- α -D-glucopyranosyl-D-gluconamid]

3,96 g Kaliummelibionat (Sigma Chemie) blev omsat med 1,00 g 1,12-diaminododecan på tilsvarende måde, som i eksempel 3, og der blev opnået 3,3 g af titelforbindelsen.

25

Smeltepunkt: 114-123°C

IR (KBr): $\nu = 2925, 1855, 1645, 1550, 1150, 1080, 1030,$
980 cm^{-1}

30

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0,8-1,8 (m, 20H); 3,20 (m, 4H); 3,4-4,2 (m,
22H); 4,29 (d, 2H, 3 Hz); 4,95 (s, 2H); 4,68
(H₂O, intern standard).

35 Eksempel 10

N,N'-1,3-Propandiylbis-(6-O- α -D-galactopyranosyl-D-gluconamid)

Fremstillingen var analog med den ifølge eksempel 9. Der blev opnået

3,0 g af produktet ud fra 3,96 g kaliummelibionat og 0,37 g 1,3-diaminopropan.

Smeltepunkt: 90-96°C

5

IR (KBr): $\nu = 2925, 1645, 1550, 1152, 1080, 1030, 975 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1,76 (dt, 2H, 6,5 Hz); 3,30 (t, 4H, 6,5 Hz);
3,4-4,2 (m, 22H); 4,33 (d, 2H, 3 Hz); 4,96 (s, 2H); 4,70 (H₂O, intern standard)

10

$^{13}\text{C-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 30,73; 38,96; 63,75; 70,94; 74,13; 71,90;
72,12; 73,06; 73,52; 74,52; 75,97; 100,99;
176,91

15 Eksempel 11

N,N'- α,α' -m-Xylendiylbis-[4-O- β -D-galactopyranosyl-D-gluconamid]

Hvis 17,0 g lactobion-1,5-lacton og 3,3 ml 3-(aminomethyl)benzylamin blev anvendt ved fremgangsmåden ifølge eksempel 5, blev der på tilsvarende måde opnået 12,2 g af titelforbindelsen som et farveløst pulver.

20

IR: $\nu = 2920, 1665, 1545, 1080 \text{ cm}^{-1}$

25

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 3,3-4,6 (m, 30H); 4,68 (H₂O); 7,24 (m, 4 H).

Eksempel 12

N,N'-4,4'-Dicyclohexylmethandiylbis-[4-O- β -D-galactopyranosyl-D-gluconamid]

30

Fremstilling og oprensning ud fra 17,0 g lactobion-1,5-lacton og 5,3 g 4,4'-diaminodicyclohexylmethan var analog med fremgangsmåden ifølge eksempel 5.

35

Udbytte: 21,3 g

IR: $\nu = 2930, 2850, 1645, 1545, 1080 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 0,6-2,2 (m, 20H); 3,2-4,6 (m, 28H); 4,68 (H_2O).

Eksempel 13

5

$\text{N,N}'$ -1,6-(3,4-Dithiahexandiylbis)-4-O- β -D-galactopyranosyl-D-gluconamid

10

6,9 ml Triethylamin blev ved stuetemperatur sat til 17,0 g lactobion-1,5-lacton og 5,63 g cystamindihydrochlorid i 50 ml aminfrit DMF, og blandingen blev efterfølgende omrørt i 6 timer ved 60°C. Den blev derpå præcipiteret under anvendelse af 500 ml ethanol, og præcipitatet blev yderligere behandlet som i eksempel 5. Der blev opnået 13,2 g hvidt pulver.

15

IR: $\nu = 2925, 1650, 1545, 1080 \text{ cm}^{-1}$

20

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 2,90 (t, 4H, 6 Hz); 3,2-4,1 (m, 24H); 4,16 (t, 2H, 3 Hz); 4,38 (d, 2H, 3 Hz); 4,55 (d, 2H, 7 Hz); 4,68 (H_2O , intern standard).

Eksempel 14

25

N,N ,-1,7-(4-Azaheptandiylbis)-4-O- β -D-galactopyranosyl-D-gluconamid

30

17,0 g Lactobion-1,5-lacton blev suspenderet i 100 ml aminfrit dimethylformamid, 2,28 ml bis-(3-aminopropyl)amin blev tilsat ved stuetemperatur og blandingen blev omrørt i 10 timer. Den blev derpå omrørt i 4 timer ved 40°C og filtreret. Filtratet blev rørt ud i 900 ml acetone, og der blev opnået 23,0 g hvide krystaller efter acetonevask og tørring. Disse blev opløst i 80 ml vand og præcipiteret under anvendelse af 900 ml acetone. Det delvis olieagtige præcipitat blev opløst i 150 ml vand, filtreret og frysetørret. Udbytte: 16,5 g.

35

IR: $\nu = 2920, 1650, 1545, 1080 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,82 (dt, 4H, 6 Hz); 2,91 (t, 4H, 6 Hz); 3,30 (t, 4H, 6 Hz); 3,45-4,6 (m, 26H); 4,68 (H_2O).

Eksempel 15N,N'-1,12-(4,9-Dioxadodecandiylbis)-4-0-β-D-galactopyranosyl-D-gluconamid

5

Fremstilling og oprensning var analog med eksempel 5. Der blev opnået 18,9 g af titelforbindelsen ud fra 17,0 g lactobion-1,5-lacton og 5,1 g 1,12-diamino-4,9-dioxadodecan.

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 1,4-2,0 (m, 8H); 3,1-4,1 (m, 32H); 4,6 (t, 2H, 3 Hz); 4,38 (d, 2H, 3 Hz); 4,55 (d, 2H, 7 Hz).

Eksempel 16

15 N,N'-Dimethyl-N,N'-1,2-ethandiylbis-(4-0-β-D-galactopyranosyl-D-gluconamid)

20 Fremstilling og oprensning var analog med eksempel 5. Der blev opnået 3,0 g af titelforbindelsen ud fra 3,40 g lactobion-1,5-lacton og 0,44 g N,N'-dimethylethylendiamin.

Smeltepunkt: 125-133°C

IR (KBr): $\nu = 2930, 1640, 1400, 1075 \text{ cm}^{-1}$

25 -

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 2,99, 3,16 (2s, 6H); 3,3-4,3 (m, 28H); 4,49 (d, 2H, 7 Hz); 4,68 (H_2O , intern standard).

Eksempel 17

30

N,N'-1,5-(1-Ethoxycarbonyl)pentandiylbis-(4-0-β-D-galactopyranosyl-D-gluconamid)

35

2,47 g Lysinethylesterdihydrochlorid blev suspenderet i 40 ml aminfrit dimethylformamid, der blev tilsat 3,0 ml triethylamin og blandingen blev omrørt i 15 min. Der blev derpå tilsat 6,8 g lactobion-1,5-lacton, og blandingen blev opvarmet til 60°C og omrørt i 1 dag. Den blev derpå filtreret, og filtratet blev rørt ud i 400 ml isopropanol. Præcipitatet blev indvundet, opløst i 60 ml

dimethylformamid og igen præcipiteret under anvendelse af 300 ml isopropanol. Præcipitationen blev gentaget, og præcipitatet blev vasket med isopropanol og diethylether, og der blev således opnået 4,05 g af et hvidt pulver.

5

Smeltepunkt: 106°C

IR: $\nu = 2930, 1735, 1655, 1550, 1075 \text{ cm}^{-1}$

10

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1,25 (t, 3H, 7 Hz); 1,2-2,2 (m, 6H); 3,25 (t, 2H, 5,5 Hz); 3,4-4,6 (m, 29H); 4,68 (H₂O, intern standard).

Eksempel 18

15

N,N'-1,3-Propandiylobis-D-gulonamid

20

3,56 g D-gulon- γ -lacton og 0,84 ml 1,3-diaminopropan blev opløst i 40 ml dimethylformamid, og blandingen blev omrørt i seks timer ved 60°C. Blandingen blev dernæst udrørt i 200 ml isopropanol og præcipitatet blev vasket med isopropanol og diethylether. Det faste stof blev opløst i 20 ml dimethylformamid og præcipiteret igen under anvendelse af 200 ml isopropanol. Præcipitatet blev opløst i vand og frysetørret. Der blev opnået 2,2 g farveløst pulver.

25

Smeltepunkt: 49-54°C under sintring, 168°C under sønderdeling

IR (KBr): $\nu = 2930, 2890, 1645, 1545, 1440, 1080 \text{ cm}^{-1}$

30

$^1\text{H-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 1,74 (dt, 2H, 6,5 Hz); 3,27 (t, 4H, 6,5 Hz); 3,45-4,05 (m, 10H); 4,23 (d, 2H, 6 Hz); 4,68 (H₂O, int. std.)

35

$^{13}\text{C-NMR (D}_2\text{O)}$: δ 30,65; 39,02; 65,13; 72,64; 74,69; 75,00; 75,12; 176,78; int. std. CH₃OH δ 51,56

Eksempel 19N,N'-1,2-Propanediylbis-D-galactonamid

5 4,1 g Af titelforbindelsen blev opnået som et farveløst pulver på
tilsvarende måde som i eksempel 37 ud fra 7,12 g D-galacton- γ -lacton
og 1,48 g 1,2-diaminopropan.

Smeltepunkt: 183-193⁰C under sønderdeling og brunfarvning.

10

IR (KBr): $\nu = 2940, 1656, 1552, 1109, 1055, 1044, 1028,$
865 cm⁻¹

15

¹H-NMR (D₂O): δ 1,18 (d, 3H, 6 Hz); 3,1-4,6 (m, 15H); 4,68
(H₂O, int. std.)

¹³C-NMR (D₂O): δ 19,64; 19,77; 46,16; 47,87; 48,10; 65,90;
71,93; 72,64; 73,49; 177,75; 178,42; 178,54

20

Eksempel 20N,N'-1,4-Butandiylobis-L-mannonamid

25 2,4 g Af titelforbindelsen blev opnået som farveløst pulver på
tilsvarende måde, som i eksempel 18, ud fra 3,56 g L-mannon- γ -lacton
og 0,90 g putrescin. Sønderdeling fra 181-188⁰C under brunfarvning.

IR (KBr): $\nu = 2955, 2925, 2855, 1643, 1555, 1231, 1098,$
1043, 1031, 880, 740, 640 cm⁻¹

30

¹H-NMR (D₂O): δ 1,58 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 3,75 (m, 8H);
4,02 (d, 2H 7 Hz); 4,26 (d, 2H, 7 Hz); 4,68 (H₂O
int. std.)

35

¹³C-NMR (D₂O): δ 28,42; 41,38; 65,67; 72,58; 72,76; 73,43;
75,19; 177,09

Eksempel 21N,N'-Dilactobionoylhydrazin

5 6,1 g Råprodukt blev opnået på tilsvarende måde, som i eksempel 37, ud fra 6,8 g lactobion-1,5-lacton og 0,5 ml hydrazinhydrat. Søjle-kromatografi over Fractogel TSK HW 40S gav det rene produkt som et farveløst pulver efter frysetørring.

10

15

20

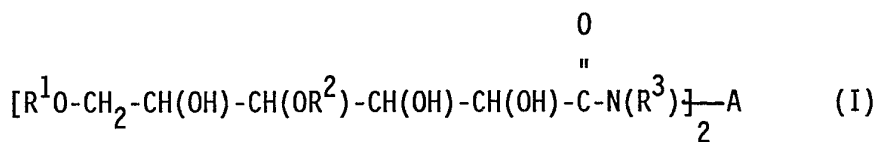
25

30

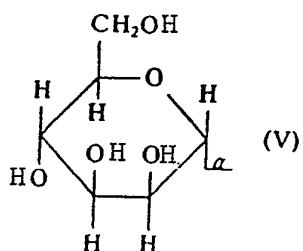
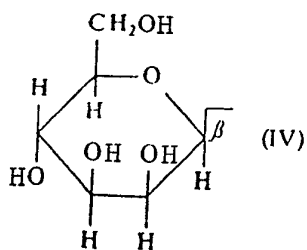
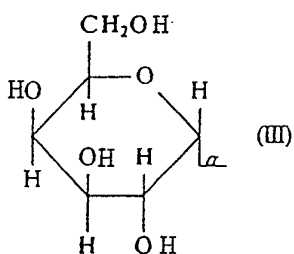
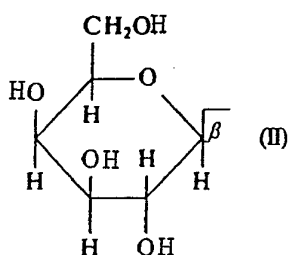
35

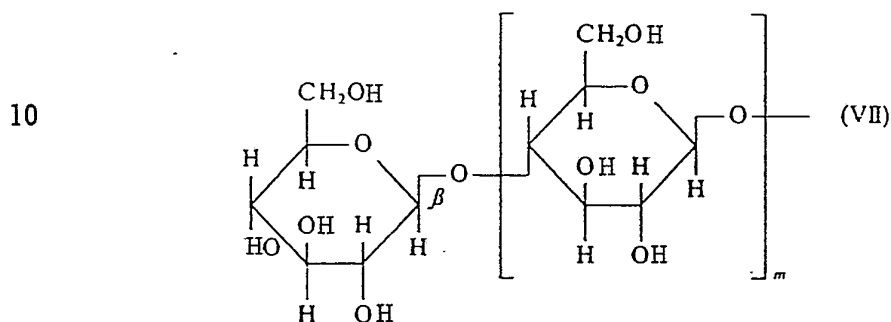
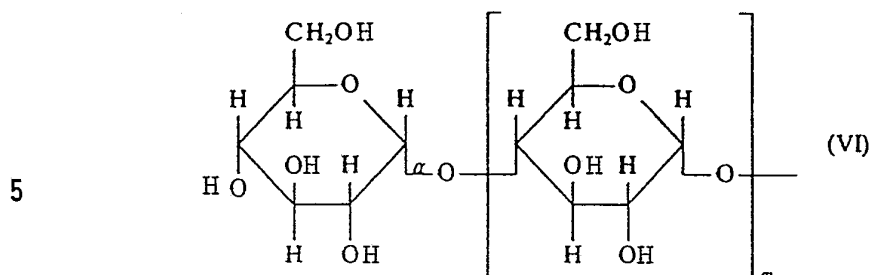
P a t e n t k r a v

1. Bis-hexonsyreamid er kendt tegnet ved, at de har den
5 generelle formel I



10 hvor enten begge radikalerne R^1 og R^2 betegner et hydrogenatom, eller det ene af radikalerne R^1 og R^2 betegner et hydrogenatom, og det andet betegner et radikal med formlerne II-VII,





15

m betegner 0, 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,

A i formelen I betegner:

20 a) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer,

b) et mættet, uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er afbrudt af 1 eller 2 -S-, -S(O)_n-,
25 -S-S, eller

30 ⁰
" -C-NH-grupper, hvor det i tilfældet med et uforgrenet alkylradikal, af den nævnte art, som er afbrudt af en -S-, -S(O)_n- eller -S-S-gruppe, kan være substitueret med en eller to -CO₂R⁴-grupper,

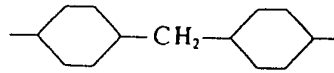
35 c) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er afbrudt af op til 5 -O- eller -NR⁵-grupper,

d) et mættet uforgrenet eller forgrenet alkylradikal indeholdende fra 2 til 12 carbonatomer, som er substitueret med et eller to -CO₂R⁴-radikaler, eller

e) et $-\text{CH}_2\text{-B-CH}_2\text{-}$ radikal, hvor B betegner et cykloalkylen- eller arylenradikal,

f) radikalet

5



eller

10 g) en enkeltbinding

n er 1 eller 2,

15 R^3 , R^4 og R^5 betegner samtidig eller uafhængigt af hinanden et hydrogenatom eller et $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ alkylradikal,

samt deres salte med uorganiske eller organiske baser med det forbehold, at i tilfældet med bis-gluconsyreamider

20 a) betegner R^1 , R^2 og R^3 ikke samtidig hydrogenatomer, og

b) når R^2 betegner et radikal med formlen II, og R^1 og R^3 samtidig betegner hydrogenatomer, betegner A ikke $-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ i dette tilfælde, og

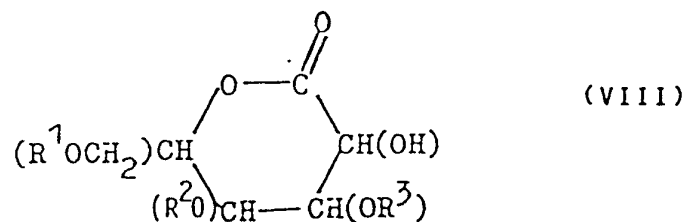
25

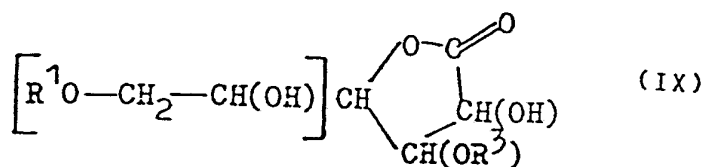
c) når R^2 betegner et radikal med formlen VI, hvor m er lig med 0, 1, 2, 3 eller 5, og R^1 og R^3 samtidig betegner hydrogenatomer, og A betegner en usubstitueret uforgrenet alkylradikal, er antallet af kædemedlemmer i dette tilfælde et ulige antal.

30

2. Fremgangsmåde til fremstilling af bis-hexonsyreamider med den generelle formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at en hexonsyrelacton med den generelle formel VIII eller IX

35





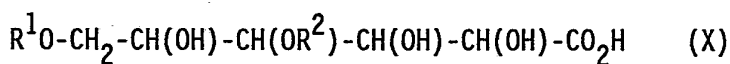
5

omsættes med en diaminoforbindelse med den generelle formel $R^3HN-A-NHR^3$, hvor R^3 og A har den i krav 1 anførte betydning.

10

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendetegnet ved, at hexonsyrelactonerne med de generelle formler VIII og IX fremstilles in situ ved vandeliminering fra de korresponderende hexonsyrer med den generelle formel X

15



og bringes til omsætning med diaminoforbindelsen uden isolering.

20

25

30

35