

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 950127 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **950127**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07C305/06
C07C305/10
C07C335/16
C07C311/17
C07C317/44
C07C317/22
C07D307/68
C07C317/36**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.01.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.01.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.07.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoiikeus - Prioritet - Priority

14.01.1994 CH 114/94 07.11.1994 CH 3315/94

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Chucholowski, Alexander**, Germany, SAKSA, (DE)
- 2 •Fingerle, Jürgen**, Germany, SAKSA, (DE)
- 3 •Iberg, Niggi**, Switzerland, SVEITSI, (CH)
- 4 •Märki, Hans Peter**, Basel, SVEITSI, (CH)
- 5 •Müller, Rita**, Switzerland, SVEITSI, (CH)
- 6 •Pech, Michael**, Germany, SAKSA, (DE)
- 7 •Rouge, Marianne**, Switzerland, SVEITSI, (CH)
- 8 •Schmid, Gerard**, Switzerland, SVEITSI, (CH)
- 9 •Tschopp, Thomas**, Switzerland, SVEITSI, (CH)
- 10 •Wessel, Hans Peter**, 7843 Heitersheim 2, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

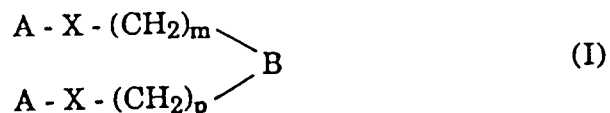
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Sokerialkoholien uusia rikkihappoestereitä

Nya svavelsyrastrar av sockeralkoholer

Sokerialkoholien uusia rikkihappoestereitä

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat sokerialkoholien ja sokerialkoholin kaltaisten yhdisteiden uudet rikkihappoesterit, joiden yleinen kaava on



10 jossa

A on sokerialkoholien tai sen johdannaisen 1-hydroksiryhmällä pienennetty tähde tai tris(hydroksimetyyli)metyyli-tähde, jolloin vähintään yksi tähden A hydroksiryhmistä on esteröity rikkihapolla;

15 X on $-\text{NR}^1\text{CO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-\text{NHCSNH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NR}^1-$ tai $-\text{O}-$; m ja p ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1; R^1 on vety, alempi-alkyyli tai hydroksi-alempi-alkyyli; ja B on konjugoitu useampikertainen sidos, ja niiden suolat.

20 Lisäksi keksinnön kohteena ovat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa; yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen käyttö lääkkeinä, varsinkin lääkkeinä arterioskleroottisten verisuonimuutosten hoitamiseen ja/tai ennaltaehkäisyyn, esim. verisuonien uudelleen ah-
25 tautumisen estämiseen sepelvaltimon tai perifeeristen suonten uudellen muovauksen tai ohitusleikkauksen jälkeen; lääkkeiden valmistus mainittuihin indikaatioihin; sekä menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden
30 suolojen valmistamiseksi.

Edullisesti sokerialkoholien 1-hydroksiryhmällä pienennetty tähde A on tähde $-(\text{CHR}^2)_n\text{CH}_2\text{R}^2$ ja n on kokonaisluku 1 - 5; R^2 on H, $-\text{OSO}_3\text{H}$ tai OZ ; Z on suojaryhmä; ja ainakin yksi tähde on $\text{R}^2-\text{OSO}_3\text{H}$.

Esimerkkejä sokerialkoholeista, joista tähte A on johdettu, ovat heksitolit, kuten glukitoli, galaktitoli, mannitoli ja gulitoli, ja pentitolit, kuten arabinitoli, ribitoli ja ksylitoli. Esimerkkejä tällaisten sokerien johdannaisista ovat yksinkertaisesti tai moninkertaisesti desoksygenoidut sokerialkoholit, kuten L-ramnitoli. Nämä sokerialkoholit voivat olla D- tai L-muodossa tai rase-

5 maatteina, jolloin edullinen on luonnossa esiintyvä muoto tai muoto, joka vastaa perustana olevaa luonnossa esiintyvää sokeria.

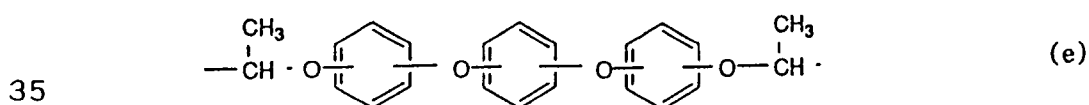
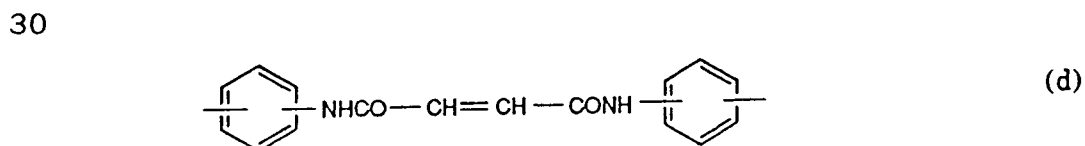
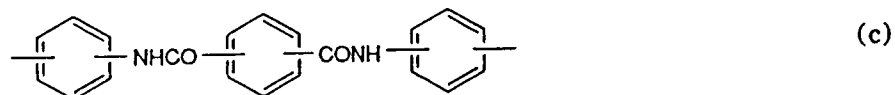
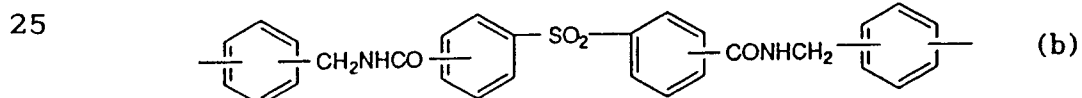
10

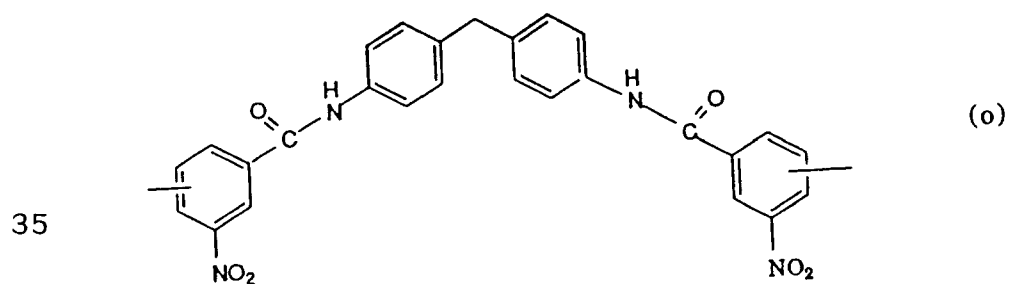
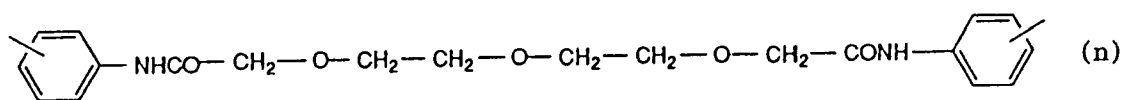
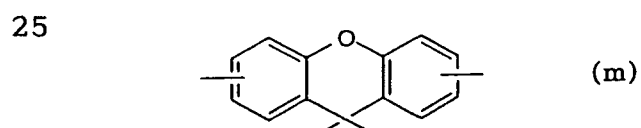
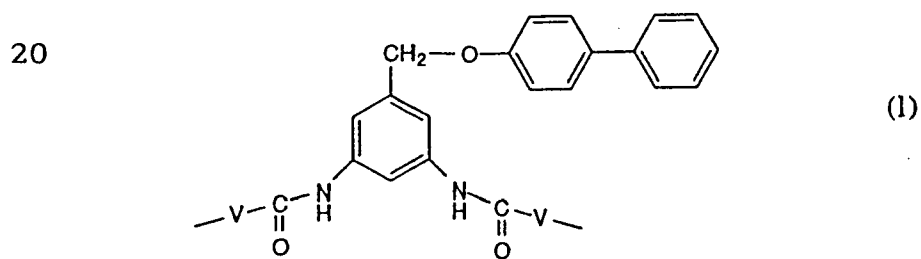
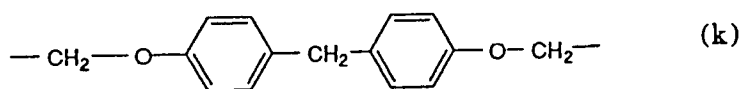
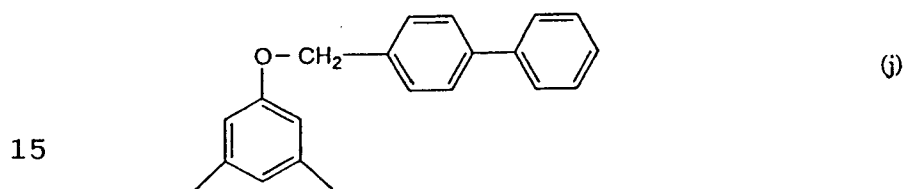
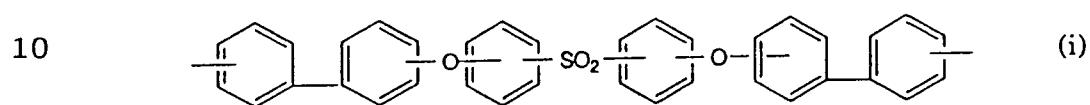
Konjugoidut moninkertaiset sidokset ovat edullisesti konjugoituja kaksoissidoksia.

Esimerkkejä konjugoitujen kaksoissidosten systeemeistä ovat polyeenihiilivetytäteet, joissa on 3 - 8 kon-

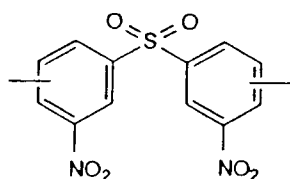
15 jugoitua kaksoissidosta, esim. okta-2,4,6-trieeni-2,7-diyyyli ja 6,11-dimetyyli-heksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeeni-2,15-diyyyli; ja aromaattiset rengassysteemit, varsinkin fenyleeni, alemmalla alkyyllillä substituoitu fenyleeni, naftyleeni tai fluorenyleeni, tai kaavojen (a) - (s)

20 mukaiset systeemit



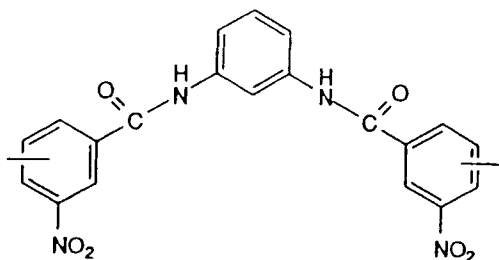


35



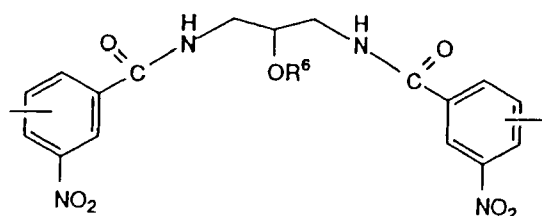
(p)

5



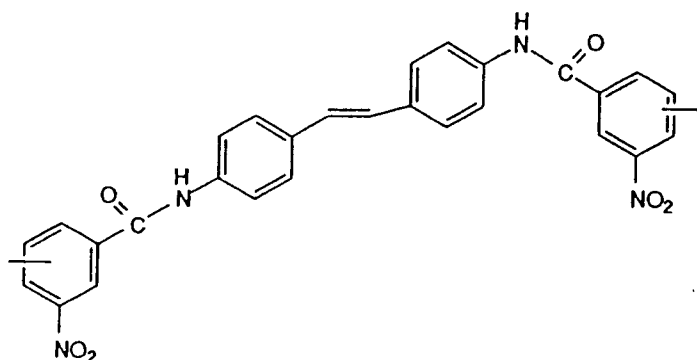
(q)

10



(r)

15



(s)

20

25 joissa Y on hiili-hiilisidos; -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-,
 -CH=CH-, -C-C-, -CH(O)CH-, -SO₂-, -C(CF₃)₂-, -CONR¹-,
 -NHCONH-, -NHCOCONH-, fenyleeni tai fenyleenidioksi; R¹ on
 vety, alempi-alkyyli tai hydroksi-alempi-alkyyli; R³ ja R⁴
 30 ovat vety, alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, halogeeni tai
 -SO₃H, R⁵ on alempi-alkoksi-alempi-alkoksi tai fenoksi tai
 halogeenilla substituoitu fenoksi; R⁶ on vety tai SO₃H ja
 D on -CH₂CH₂- tai -CH=CH- ja V on -CH=CH-, -CH₂CH₂- tai yk-
 sinkertainen sidos.

Ilmaisu "alempi" tarkoittaa 1 - 6 C atomia sisältä-
 35 viä ryhmiä, joista esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, pro-

pyyli, butyyli tai vastaavasti metoksi, etoksi, propoksi ja butoksi. Halogeeni käsittää fluorin, kloorin, bromin ja jodin, joista kloori on edullinen. Fenyleenitähteet ovat edullisesti 1,3- ja 1,4-fenyleenitähteitä. Naftyleenitähteet ovat edullisesti 1,4-, 1,5- ja 2,6-naftyleenitähteitä. Edullinen fluorenyleenitähde on 2,7-fluorenyleeni. Kaavoissa (a) - (i) renkaista ulostulevat sidokset ovat edullisesti p-asemassa toistensa suhteen.

Esimerkkejä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloista ovat alkalimetallisuolat, kuten Na- tai K-suolat, ammoniumsuolat ja tertiaaristen amiinien suolat, kuten trietyyliamiini- tai pyridinium- tai imidatsoliumsuolat tai kvaternaariset ammoniumsuolat, kuten dodekyylitrimetyyliammonium-, etyyliipyridinium- ja bentsetoniumsuolat; sekä maa-alkalimetallisuolat, kuten Ca- tai Mg-suolat.

Esimerkkejä edustavista yhdisteistä, joissa aromaattisena systeeminä on kaavan (a) mukainen tähde, ovat:

- (E)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-sulfonylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-karbonylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-metyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-oksidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-(heksafluoripropaani-2,2-diyyliidi)bentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

- bifenyyli-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dikloori-4,4'-metyleenidifenylyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 5 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dimetyyli-bifenyyli-4,4'-diyyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dimetoksibifenyyli-4,4'-diyyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 10 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-diklooribifenyyli-4,4'-diyyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 1,1'-(4,4'-metyleenidifenylyli)-3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 15 (E)-4,4'-bis[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)tioureido]stilbeeni-2,2'-disulfonihappo-dodekanatriumsuola,
- 20 bifenylyli-4,4'-disulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-oksidibentseenisulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 1,3-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]urea-oktanatriumsuola,
- 25 N-metyyli-N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-N'-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]tereftalamidi-dekanatriumsuola,
- N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-N'-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]tereftalamidi-dekanatriumsuola,
- 30 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]oksalamidi-dekanatriumsuola,
- (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2-hydroksisulfonyylioksi-1,1-bishydroksisulfonyylioksimetyylietyyliamidi)heksanatriumsuola,
- 35

- 4,4'-etynyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyyli)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola,
- 5 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-bifenyyli-4,4'-diyylidi-D-arabinitoli-oktanatriumsuola,
- (Z)-2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(4,4'-etyleenidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola,
- 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(4,4'-etaani-1,2-diyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola,
- 10 la,
- 1,3-bis[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-6-yylioksi)fennyli]urea-dekanatriumsuola,
- cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyylidibentsoehappo-bis-
- 15 (2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 20 (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 25 (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 30 (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 3,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

2,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

2,3'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

5 2,2'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

3,3'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

10 (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

(Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

15 (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

(Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

20 (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-mannit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

(Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

25 (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-arabinit-1-yyliamidi)oktanatriumsuola,

(Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-L-ramnit-1-yyliamidi)oktanatriumsuola.

30 Esimerkkejä edustavista yhdisteistä, joissa aro-maattisena systeeminä on naftyleeni tai fluorenyleni, ovat:

naftaleeni-2,6-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

35 naftaleeni-1,5-disulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

naftaleeni-1,4-dikarboksyylimahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylimahappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-
5 suola,

9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylimahappo-bis[mettyyli(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi]dekanatriumsuola.

Esimerkkejä edustavista yhdisteistä, joissa aro-
10 maattisena systeeminä on fenyleeni tai alemmalla alkyylilä substituoitu fenyleeni, ovat:

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(bentseeni-1,4-diiyli)ditiourea-dekanatriumsuola,

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-
15 1,1'-(bentseeni-1,4-diiyli)ditiourea-dekanatriumsuola,

N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-tereftalamidi-dekanatriumsuola,

N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-isofthalalamidi-dekanatriumsuola,

20 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-dekanatriumsuola,

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(bentseeni-1,3-diiyylidimetyyleeni)diurea-dekanatrium-
suola,

25 N,N'-dimettyyli-N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)tereftalamidi-dekanatriumsuola,

3,3'-dimettyyli-3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-dekanatrium-
riumsuola,

30 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-mannit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-dekanatriumsuola,

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-dekanatriumsuola,

35 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-arabinit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-oktanatriumsuola,

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-L-ramnit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-oktanatriumsuola.

Esimerkkejä edustavista yhdisteistä, joissa aromaattisena systeeminä on kaavan (b) - (s) mukainen tähde,
5 ovat:

4,4',-sulfonyyli-dibentsoehappo-bis[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bentsyyliamidi]-dekanatriumsuola, kaava b)

10 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofotalamidi]dekanatriumsuola, kaava c)

N,N'-bis[4-(2,3,4,5,6-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]isofotalamidi]oktanatriumsuola, kaava c)

15 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofotalamidi]dekanatriumsuola, kaava c)

N,N'-bis[4-(2,3,4,5,6-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]tereftalamidi]oktanatriumsuola, kaava c)

20 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]fumaramidi]dekanatriumsuola, kaava d)

2-[4-[4-[4-[1-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)etoksi]fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihappo-2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi]dekanatriumsuola, kaava e)

25 (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahappo-1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]amidi-4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-dekanatriumsuola, kaava f)

30 N1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuola, kaava f)

(Z)-but-2-eenidikarboksyylimahappo-1-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)-4-[4-(2-metoksietoksi)-

3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikrbamoyyli)fenyyli]amidi-dekanatriumsuola, kaava f)

5 N1-[4-(2-metoksietoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuola, kaava f)

N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)-bentsamidi-dekanatriumsuola, kaava g)

10 5,5'-(metyleen-bis-oksimetyleen)difuraani-2-karboksylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, kaava h)

15 4'-[4-[4-[4'-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bifenyl-4-yylioksi]fenyylisulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksylihappo-2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi-dekanatriumsuola, kaava i)

5-bifenyl-4-yylimetoksi-N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)isofotalamidi-dekanatriumsuola, kaava j)

20 N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-2-[4-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)bentsyyli]fenoksi]asetamidi-dekanatriumsuola, kaava k)

25 (Z)-buteenidihappo-(Z)-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)akryloyyliamino]fenyyliamidi]-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-dekanatriumsuola, kaava l)

30 N1-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)propionyyliamino]fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuola, kaava l)

3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyylibentseeni-1,3-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, kaava l)

2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(9,9-dime-
tyyli-9H-ksanteeni-3,6-diiyli)di-D-arabinitoli-oktanat-
riumsuola, kaava m)

5 3,6,9-trioksaundekaanidihappo-bis[4-(2,3,4,5-tetra-
O-sulfo-D-arabibit-1-yylioksi)fenyyliamidi]oktanatriumsuo-
la, kaava n)

4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli-
amino)-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibents-
amidi-dekanatriumsuola, kaava o)

10 N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-
2,2'-dinitro-4,4'-sulfonyylidianiliini-dekanatriumsuola,
kaava p)

4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli-
amino)-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diiylidibentsamidi-
15 dekanatriumsuola, kaava q)

4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli-
amino)-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksisulfonyylioksipropaa-
ni-1,3-diiyli)dibentsamidi-undekaanatriumsuola, kaava r)

20 (E)-4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yy-
liamino)-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diiylidibents-
amidi-dekanatriumsuola, kaava s).

Esimerkkejä edustavista yhdisteistä, joissa konju-
goitujen useampikertaisten sidosten systeemi B on polyee-
nihiilivety, ovat:

25 (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-tetrametyyli-
heksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeenidikarboksyyliahappo-
bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanat-
riumsuola,

30 (2E,4E,6E)-2,7-dimetyyliokta-2,4,6-trieenidikarbok-
syyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliami-
di)dekanatriumsuola.

Konjugoiduista kolmoissidossysteemeistä esimerkkinä
on poly'yyni-hiilivetytähde, jossa on 2 konjugoitua kol-
moissidosta; edustava esimerkki tällaisesta yhdisteestä on

2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyyylidi-D-arabinitoli-oktanatriumsuola.

5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yleistä kaavaa I vastaava sulfatoimaton yhdiste reagoimaan sulfatointiaineen kanssa.

Keksinnön mukainen sulfatointi voidaan suorittaa hydroksiryhmien sulfatoinnissa käytetyin sinänsä tunnetuin menetelmin. Esimerkkejä sulfatointiaineista ovat SO_3 -kompleksit, kuten SO_3 ·pyridiini, SO_3 ·trimetyyliamiini, SO_3 ·dioksaani ja SO_3 ·dimetyyliformamidi. Muita esimerkkejä sulfa-

10 tointiaineista ovat kloorisulfonihappo, kloorisulfonihapon ja rikkihapon seokset ja piperidiini-N-sulfaatti.

Reaktio suoritetaan tarkoituksemukaisesti sopivassa liuottimessa, varsinkin poolisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai heksametyylifosforitriamidissa. Reaktio voidaan suorittaa huoneenlämpötilassa tai korotetussa lämpötilassa, esim.

15 20 - 70 °C:ssa, jolloin sulfatointiasteeseen voidaan vaikuttaa vaihtelemalla reaktioaikaa ja -lämpötilaa. Kulloinkin saavutettu sulfatointiaste voidaan arvioida HPLC:llä. Eräässä edullisessa suoritussuodossa valitsemalla sopiva reaktioaika ja -lämpötila saadaan sulfatoitua käytännöllisesti katsoen kaikki vapaat hydroksiryhmät. Reaktioseoksen

20 jatkokäsittely tai vastaavasti kaavan I mukaisen reaktiotuotteen eristäminen voidaan suorittaa sinänsä tunnetuin menetelmin, esim. geelisuodatuksella tai ultrasuodatuksella. Ennen reaktioseoksen jatkokäsittelyä on tarkoituksenmukaista lisätä reaktioseokseen kaavan I mukaisten yhdisteiden sulfonihapporyhmien kanssa suolanmuodostukseen pysyvää, riittävän emäksistä yhdistettä, esim. alkalimetalliasetaattia, kuten natriumasetaattia, ja eristää kaavan I mukainen yhdiste suolan muodossa, esim. natriumsuolana.

25 30

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt lähtöaineet, so. kaavan I mukaisia yhdisteitä vastaavat sulfatoimattomat yhdisteet, voidaan valmistaa siten kuin jäljempä-

35

nä esitetyissä suoritusesimerkeissä on kuvattu tai analogisesti niiden kanssa. Kaavan I mukaisten yhdisteiden lähtöyhdisteet voidaan yleisesti valmistaa seuraavasti:

Kun $X = -NR^1CO$, sopiva glykamiini, so. sokerin
 5 1-amino-1-desoksijohdannainen, vastaava R^1 -substituoitu glykamiini tai tris(hydroksimetyyli)metyyliamiini voidaan saattaa reagoimaan sopivan karboksyylihapon kanssa. Tällöin karboksyylihapo aktivoidaan peptidikemiasta tunnetulla tavalla, kuten esim. muuttamalla seka-ahydridiksi
 10 tai aktiiviseksi esteriksi, joissakin tapauksissa voidaan kytkentäreaktioon käyttää myös yksinkertaista esterää tai laktonia.

R^1 -substituoidut glykamiinit voidaan saattaa reagoimaan suoraan tai glykamiinit voidaan myös ensin kytkeä ja
 15 sitten muuttaa R^1 -johdannaisiksi.

Urea- tai tiourea johdannaisia ($X = -NHCONH-$ tai $-NHCSNH-$) voidaan valmistaa suoraan esim. saattamalla isosyanaatti tai isotiosyanaatti reagoimaan sopivan glykamiinin, vastaavan substituoidun glykamiinin tai tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin kanssa.
 20

Sulfonamideja ($X = -NHSO_2-$) voidaan periaatteessa saada aktivoidun sulfonyyliyhdisteen $-SO_2Z:n$ (esim. sulfonyylikloridin) reaktiolla sopivan glykamiinin, vastaavan substituoidun glykamiinin tai tris(hydroksimetyyli)metyyliamiinin kanssa.
 25

Analogisia eettereitä ($X = O$) voidaan saada glykitolin ja fenolin tai bentsyyli- tai allyylialkoholin välisellä reaktiolla. Periaatteessa tunnetuilla eetterinmuodostusmenetelmillä yksi hydroksyyli-ryhmistä voidaan aktivoida (esim. Mitsunobun menetelmällä) tai reaktioon voidaan käyttää aktivoitua hydroksyyli-ekvivalenttia (kuten esim. allyyli- tai bentsyylihalogenidia). Aminoyhdisteitä ($X = NR^1$) voidaan valmistaa sinänsä tunnetuin menetelmin, esimerkiksi saattamalla aminoglykitoli reagoimaan aktivoidun aromaatin kanssa.
 30
 35

Keksinnön mukaiset yhdisteet estävät verisuonen seinämien sileiden lihassolujen vaellusta ja lisäkasvua. Niitä voidaan siten käyttää valtimonkovetustaudin verisuoniseinämissä aiheuttamien muutosten käsittelyyn ja/tai ennaltaehkäisyyn, varsinkin verisuonien uudelleen ahtautumisen estämiseen sepelvaltimon tai perifeeristen suonten uudellenmuovauksen tai ohitusleikkauksen jälkeen. Periaatteessa näitä yhdisteitä voidaan käyttää kaikkien sellaisien tautien käsittelyyn ja/tai ennaltaehkäisyyn, joiden syntyy sileiden lihassolujen vaellus ja lisäkasvu vaikuttavat.

Päinvastoin kuin hepariini näillä yhdisteillä ei ole lainkaan AT_{III} -aktiivisuutta (antitrombiini III) eikä siten lainkaan estävää vaikutusta hyytymistekijöihin IIa ja Xa. Sen johdosta niiden veren hyytymistä estävä aktiivisuus on huomattavasti vähäisempi kuin hepariinilla, ja siten hoidettaessa näillä aineilla verenvuotoriski on minimaalinen.

Kun hepariinia sitovat proteiinit ovat tärkeitä vaikuttajia erilaisten sairauksien hoidossa, voidaan hepariinin kaltaisia aineita, kuten tässä patenttihakemuksessa mainittuja yhdisteitä, lisäksi käyttää näiden sairauksien hoitoon: esim. tällaiset aineet estävät erilaisten virusten (Herpes, HIV) vastaanottoa, ne estävät valtimotukosten (vWF, verihiutaleiden adheesio) muodostumista, niiden vaikutuksesta komplementtisysteemin aktivoitumista (esim. uusintaperfuusiossa) voidaan vähentää ja erilaisia kasvutekijöitä tai sytokiinejä (esim. bFGF kasvannaisissa) ehkäistä.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset aktiivisuudet voidaan osoittaa seuraavassa kuvatuilla koejärjestelyillä:

Lisäkasvua estävä aktiivisuus

Substanssin lisäkasvua estävä aktiivisuus ilmaistaan r_1 -arvona, joka on vertailuarvo verrattaessa aktiivi-

suutta hepariinin vastaavaan aktiivisuuteen ja joka saatiin soluviljelmässä seuraavasti: rotan sileitä lihassoluja lisättiin soluviljelylevyille solutiheytenä 8×10^3 solua/syvennys (viljelyväliaine: DMEM + 10 % FCS:ää. Viljely 37 °C:ssa 5 % CO₂:ta). 5 tunnin kuluttua toisiinsa liittyneiden solujen luku määritettiin ja viljelmiin lisättiin kokeiltavia substansseja (100 µg/ml vesiliuoksena). Kontrolleina olivat a) solut, joihin ei lisätty mitään, ja b) hepariini (100 µg/ml). Sitten soluja inkuboitiin 48 tuntia ja sen jälkeen määritettiin jälleen solujen luku.

Näistä arvoista laskettiin solujen kasvun estyminen i , so. solujen kasvunopeuden aleneminen prosentteina kontrolliin verrattuna.

$$i = 100 \frac{\mu_{\text{substanssi}}}{\mu_{\text{kontrolli}}} \cdot 100$$

jolloin kasvunopeus μ laskettiin seuraavasti

$$\mu = \frac{\Delta \ln Z}{\Delta t_{[d]}} = \ln \frac{Z_{(t_2)}}{Z_{(t_1)}} \cdot \frac{1}{\Delta t_{[d]}} \quad [d^{-1}]$$

jossa Z on solujen lukumäärä.

Lopuksi laskettiin r_1 - suhteellinen estoaktiivisuus - joka ilmoittaa substanssin aktiivisuuden (konsentraationa 100 µg/ml) verrattuna hepariinin samalla konsentraatiolla samanlaisessa kokeessa saatuun aktiivisuuteen:

$$r_1 = \frac{i_{\text{substanssi}}}{i_{\text{hepariini}}}$$

Veren hyytymisen estyminen

Veren hyytymistä estävä vaikutus saatiin seuraavasti:

Trombiinin tai Xa-tekijän estyminen kromogeeni-substraattikokeessa (Teien et al. Thrombosis Research 10, 399 - 410 (1977): Määrittäminen tehtiin Cobas-Bio Centrifugal Automatic -spektrofotometrissä. Käytetyn puskuriliuoksen koostumus oli 50 mM tris-puskuria, 180 mM NaCl:ää, 7,5 mM EDTA-Na₂:ta, 1 % PEG 6000:ta ja 0,02 % Tween-80:tä, pH 8,4. Koeliuos sisälsi 50 µl puskuria, 30 µl antitrombiini III:a (1 U/ml, Kabi-Diagnostica) ja 20 µl veriheraa ja erilaisina konsentraatioina koeyhdisteitä. Analyysiautomaatissa koekyvetteihin lisättiin 30 µl koeliuosta ja 20 µl vettä yhdessä trombiinin (180 µl, 1 U/ml, Thrombin Reagent Roche Basel) kanssa. 240 sekunnin inkuboinnin jälkeen 37 °C:ssa lisättiin 60 µl S-2238:aa (H-D-Phe-Pip-Arg-NH·pNa, Kabi Diagnostica, Möndal, Ruotsi, 0,75 mM vedessä) ja 20 µl vettä. pNA:n (p-nitroaniliini) vapautumista seurattiin 60 sekunnin ajan 405 nm:ssä 10 sekunnin aikaväleillä verrattuna vedellä saatuun sokkoarvoon. Estovaikutus ilmoitetaan IC₅₀-arvoina, so. konsentraationa (µg/ml), jossa trombiinin amidolyyttinen aktiivisuus verrattuna plasma-kontrolliarvoon on alentunut 50 %.

Samalla tavalla mitattiin Xa-tekijän estyminen, jolloin käytettiin Xa-tekijän liuosta [2,8 nkat/ml ja 2 mM S-2222:ta (Bz-CO-Ile-Glu-Arg-NH·pNA, Kabi Diagnostica)] vedessä trombiinin ja S-2238:n sijasta.

Seuraavassa taulukossa esitetään edellä kuvatuilla koejärjestelyillä useilla kaavaa I edustavilla yhdisteillä saadut aktiivisuustulokset:

5	Esimerkki	Lisäkasvua estävä ak- tiivisuus r_i	Hyytymistä estävä aktiivi- suus IC ₅₀ (ug/ml)	
			Trombiini	Xa-tekijät
10	1	0,6	> 1000	> 1000
	3	1,5	> 1000	> 1000
	4	0,3	> 1000	> 1000
	6	1,5	> 1000	> 1000
	10	1,5	> 1000	> 1000
	11	1,0	> 1000	> 1000
	12	0,9	> 1000	> 1000
	14	0,6	> 1000	> 1000
	16	0,7	> 1000	> 1000
	26	1,5	> 1000	> 1000
15	33	0,8	> 1000	> 1000
	34	0,4	> 1000	> 1000
	37	0,7	> 1000	> 1000
	56	2,2	> 1000	> 1000
	65	0,8	> 1000	> 1000
	67	1,0	> 1000	> 1000
	68	1,1	> 1000	> 1000
	85	2,1	> 1000	> 1000
	93	1,0	> 1000	> 1000
20	Hepariini	1,0	1,9	2,7

Koetulokset osoittavat, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä on lisäkasvua ehkäisevä vaikutus, joka vastaa hepariinin vaikutusta (tai on lähellä sitä) tai on suurempi kuin se, mutta jolla päinvastoin kuin hepariinilla, ei ole lainkaan tai on erittäin paljon vähemmän veren hyytymistä estävää vaikutusta.

Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin perustuvia lääkkeitä voidaan antaa ruuansulatuskanavan kautta, esim. suun kautta tabletteina, lakkatabletteina, drageina, kova- ja pehmeägelatiinikapseleina, liuoksina, emulsioina tai suspensioina, tai peräsuolen kautta, esim. suppositoreina. Lääkeanto tapahtuu kuitenkin edullisemmin ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti, esim. injektio-liuosten muodossa.

Tablettien, lakkatablettien, drageiden, kova- ja pehmeägelatiinikapseleiden valmistamiseksi vaikuttava aine voidaan sekoittaa farmaseuttisesti vaikuttamattomien, epä-
 5 orgaanisten tai orgaanisten täyteaineiden kanssa. Sellaisina täyteaineina voidaan tabletteihin, drageihin ja kova-
 gelatiinikapseleihin käyttää esim. laktoosia, maissitärk-
 kelystä tai sen johdannaisia, talkkia, steariinihappoa tai
 sen suoloja. Pehmeägelatiinikapseleissa käytettäviksi so-
 pivat esim. kasviöljyt, vahat, rasvat, puolikiinteät ja
 10 nestemäiset polyolit; vaikuttavan aineen ominaisuuksista
 riippuen ei pehmeägelatiinikapseleissa ylipäänsä ole vält-
 tämätöntä käyttää täyteaineita. Liuosten ja siirappien
 valmistukseen sopivat täyteaineiksi esim. vesi, polyolit,
 sakkaroosi, inverttisokeri ja glukoosi, injektiooliuoksiin
 15 sopivat esim. vesi, alkoholit polyolit, glyseroli ja kas-
 viöljyt, ja suppositoreihin sopivat esim. luonnon tai ko-
 vetetut öljyt, vahat, rasvat ja puolikiinteät tai neste-
 mäiset polyolit.

Farmaseuttiset valmisteet voivat lisäksi sisältää
 20 vielä säilytysaineita, liuotusvälittäjiä, stabilointiai-
 neita, pinta-aktiivisia aineita, emulgointiaineita, makeu-
 tusaineita, värejä, aromiaineita, suoloja osmoottisen pai-
 neen muuttamiseksi, puskureita, päällysteaineita tai anti-
 oksidantteja. Ruuansulatuskanavan kautta annostettaessa
 25 voidaan vaikuttavan aineen imeytymistä parantaa liposomien
 avulla.

Vaikuttavan aineen annostus voi vaihdella laajoissa
 rajoissa ja se on jokaisessa yksittäisessä tapauksessa so-
 peutettava yksilöllisten tarpeiden mukaan. Yleensä ruuan-
 sulatuskanavan ulkopuolisessa lääkeannossa aikuisen sopiva
 30 annos on noin 0,1 - 100 mg/kg, edullisesti noin 1,5 - 15
 mg/kg, jolloin kuitenkin edellä ilmoitettu yläraja voidaan
 myös ylittää, kun se osoittautuu tarpelliseksi.

Keksintöä valaistaan edelleen seuraavilla esimer-
 35 keillä.

Esimerkki 1

A. Naftaleeni-2,6-dikarboksyylihapon (4,33 g) suspensioon veden (5 ml) ja asetonin (20 ml) seoksessa lisättiin 0 - 5 °C:ssa 15 minuutin aikana 6,2 ml trietyyliaminiä 50 ml:ssa asetonia. Sitten lisättiin -5 - 0 °C:ssa 4,8 g kloorimuurahaishappoetyyliesteriä 30 ml:ssa asetonia. Seokseen tiputettiin 20 minuutin kuluessa 0 - 5 °C:n lämpötilassa D-glukamiinin (1-amino-1-desoksiglukitoli) (8,33 g) liuos 50 ml:ssa vettä. 20 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännöstä asetyloitiin asetanhydridillä pyridiinissä huoneenlämpötilassa 17 tuntia, sitten haihdutettiin jälleen kuiviin. Jäännöksen jatkokäsittely suoritettiin lisäämällä jäävettä ja uuttamalla metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Tuotetta sisältävät fraktiot eluoitiin metyleenikloridilla, ja tuotteen kiteyttämiseksi lisättiin metanolia. Värittömät kiteet suodatettiin ja pestiin metanolilla ja kylmällä eetterillä. Tämän tuotteen (5,0 g) suspensioon dioksaanin (75 ml) ja metanolin (50 ml) seoksessa lisättiin 3 ml vastavalmistettua natriummetylaattiliuosta (2 % Na:ta metanolissa) ja sitten sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen 20 minuuttia jäällä jäähdyttäen. Naftaleeni-2,6-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidisakka suodatettiin, pestiin metanoli/dioksaaniseoksella 1:1 ja kuivatettiin, $[\alpha]_D^{20}$ 14° (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 543,5 ($[M+H]^+$).

B. Naftaleeni-2,6-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidin (1,1 g) ja rikkihappotrioksiditrimetyyliamini-kompleksin (5,6 g) suspensiota 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia sekoitettiin 22 tuntia 70 - 75 °C:ssa. Seoksen jäähdyttyä lisättiin 6,56 g natriumasetaattia

50 ml:ssa vettä ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen ja pH säädettiin 7 - 8:ksi. Liuos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin tislatussa vedessä geelisuodatuksella (Sephadex^R LH 20). Tuotefraktiot lyofilisoitiin, jolloin saatiin naftaleeni-2,6-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -7,4° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1562,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 2

- 10 A. E-Stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihapon (4,03 g) suspensioon asetonitriilin (37,5 ml) ja tetrahydrofuraanin (37,5 ml) seoksessa lisättiin -10 °C:ssa 4,6 ml trietyyliamiinia ja 4,3 ml kloorimuuraishaishappoisobutyylimesteriä ja seosta sekoitettiin -4 - 0 °C:ssa argonkehässä 50 minuut-
- 15 tia. Seokseen tiputettiin D-glukamiinin (6,79 g) liuos veden (20 ml) ja asetonitriilin (10 ml) seoksessa. 3 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa ja 16 tunnin kuluttua 50 °C:ssa seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös asetuloitiin asetanhydridillä pyridiinissä. Suorittamalla jatkokäsittely, yhdisteen eristäminen ja deasetyloiminen siten
- 20 kuin esimerkissä 1.A. kuvattiin, saatiin (E)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20}$ -2,6° (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 595,44 ([M+H]₊).
- 25 B. (E)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidin (0,59 g) ja rikkitrioksiditrimetyyliamini-
- 30 nikompleksin (2,78 g) suspensiota 20 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia sekoitettiin 22 tuntia 70 - 75 °C:ssa. Seoksen jäähtyttyä ylempi faasi dekantoiitiin pois. Jäännökseen lisättiin 1,64 g natriumasetaattia 20 ml:ssa vettä, sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen, haihdutettiin jälleen kuiviin ja jäännös puhdistettiin tislatussa vedessä geelisuodattamalla (Sephadex^R LH 20). Tuotetta sisältävät fraktiot lyofilisoitiin, jolloin
- 35 saatiin (E)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,-

5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -5,6 ° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1614,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 3

5 A. (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihapon (1,34 g) suspensioon asetonitriilin (12,5 ml), tetrahydrofuraanin (12,5 ml) ja dimetyyliformamidin (12,5 ml) seoksessa lisättiin -10 °C:ssa 2,0 ml trietyyliamiinia ja 1,44 ml kloorimuuraishaishappoisobutyryyliesteriä 5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin -15 - -20 °C:ssa argonkehässä 20 minuuttia. Sitten lisättiin 2,27 g D-glukamiinia. 2 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa ja 18 tunnin kuluttua 45 °C:ssa seos haihdutettiin kuiviin ja jäännös asetyloitiin asetanhydridillä pyridiinissä. Suorittamalla jatkokäsittely, yhdisteen eristäminen ja deasetyloiminen siten kuin esimerkissä 1.A. kuvattiin, saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20}$ -3,8° (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

20 B. Sulfatoimalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi siten kuin esimerkissä 2.B. kuvattiin saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -3,5° (c 0,4, vesi), MS: m/z 1615,5 (rekonstruoitu M).

25 Esimerkki 4

4,4'-sulfonyyli-bis(bentsoehappometyyliesterin) (3,34 g) liuokseen vedettömässä metanolissa (100 ml) lisättiin 7,24 g D-glukamiinia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 4 päivää. Seoksen jäähdyttyä reaktiotuote suodatettiin ja kuivattiin. Asetylointi, kromatografia ja deasetylointi suoritettiin analogisesti esimerkin 1.A. kanssa, jolloin saatiin 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20}$ -7,4° (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 633,4 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi siten kuin esimerkissä 2.B. kuvattiin saatiin 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -3,5^\circ$ (c 0,4, vesi), MS: m/z 1652,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 5

A. 4,4'-(fenyleeni-1,4-dioksi)difenolin (1,472 g) liuokseen 10 ml:ssa dimetyyliformamidia tiputettiin hitaasti 0 - 5 °C:ssa kosteudelta suojattuna natriumhydrididispersio (0,48 g) dispergoituna dimetyyliformamidiin (10 ml) ja sitten sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sitten reaktioseokseen tiputettiin 5 minuutin kuluessa 2-bromipropionihappoetyyliesterin (2,0 g) liuos dimetyyliformamidissa ja reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia 100 °C:ssa. Sitten reaktioseos kaadettiin jääveteen (150 ml), uutettiin metyleenikloridilla, metyleenikloridifaasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin.

Saatu öljymäinen raakatuote liuotettiin metanolin (50 ml) ja 4 N KOH-liuoksen (10 ml) seokseen ja liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttären 4 tuntia. Jäähdyneestä liuoksesta tislattiin alennetussa paineessa pois suurin osa metanolista, liuos tehtiin happameksi laimealla HCl-vesiliuoksella ja muodostunut sakka suodatettiin. Näin saatiin 2-[4-[4-[4-(1-karboksietoksi)fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihappo raseemisten ja mesomuotojen seoksena valkeina kiteinä, sp. 135 - 136 °C.

B. 2-[4-[4-[4-(1-karboksietoksi)fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihapon (0,877 g) suspensioon asetonitriilissä (10 ml) lisättiin voimakkaasti sekoittaen kosteudelta suojattuna 0 - 5 °C:ssa 10 minuutin kuluessa 0,5 ml 4-metyylimorfoliinia. Sitten lisättiin 0,704 g kiinteää 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triaatsiinia ja sekoittamista jatkettiin 0 - 5 °C:ssa vielä 2 tuntia. Sitten lisättiin 0,725 g D-glukamiinia ja sen jälkeen 10 ml dimetyyliformamidia ja

sekoittamista jatkettiin edelleen huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa 40 - 50 °C:ssa, sama toistettiin useita kertoja. Näin saatu raakatuote
 5 kromatografoitiin LiChroprep-18-silikageelillä käyttäen vettä ja sitten vettä, joka sisälsi kasvavia määriä metanolia. Haihduttamalla tuotetta sisältävät fraktiot ja kuivaamalla jäännös 50 °C:ssa vakuumissa saatiin 2-[4-[4-[4-(1-D-glukit-1-yylikarbamoyylietoksi)fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihappo-D-glukit-1-yyliamidi, 3:n diastereomeerin
 10 seoksena, valkeana jauheena, MS: m/z 765,4 [(M+H)⁺].

C. Edellä saatu 2-[4-[4-[4-(1-D-glukit-1-yylikarbamoyylietoksi)fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihappo-D-glukit-1-yyliamidi saatettiin reagoimaan analogisesti esimerkissä 1.B. kuvatun menetelmän kanssa 2-[4-[4-[4-(1-(2,3,-
 15 4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)etoksi)fenoksi]fenoksi]fenoksi]propionihappo-2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi-dekanatriumsuolaksi (3:n diastereomeerin seos), $[\alpha]_D^{20}$ -5,7 (0,6 vesi), MS: m/z 1785,5 (rekonstruoitu M).
 20

Esimerkki 6

A. 8,8'-diapo-psii,psii-karotiini-8,8'-dikarboksyylilihapon (0,660 g) suspensioon asetonitriilissä (10 ml) lisättiin kosteudelta suojattuna voimakkaasti sekoittaen
 25 0 - 5 °C:ssa 10 minuutin kuluessa 4-metyylimorfoliinia (0,5 ml). Sitten lisättiin 0,705 g kiinteää 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinia. Sekoittamista jatkettiin edelleen 2 tuntia 0 - 5 °C:ssa. Sitten lisättiin 0,73 g D-glukamiinia ja sen jälkeen 10 ml dimetyyliformamidia ja
 30 sekoittamista jatkettiin edelleen huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä ja haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa 40 - 50 °C:ssa, sama toistettiin useita kertoja. Tämän jälkeen lisättiin 40 ml vettä ja 3 ml trietyyliamiinia, seos kiehautettiin
 35 ja suodatettiin selluloosasuodattimella (0,8 µm). Suodat-

timelle jäänyt sakka pestiin vedellä ja kuivattiin 60 °C:n lämpötilassa vakuuissa. Näin saatiin valkeana jauheena (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-tetrametyyliheksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeenidikarboksyylimihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, MS: m/z 655,6 ([M+H]⁺).

B. Edellä saatu (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-tetrametyyliheksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeenidikarboksyylimihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi muutettiin analo-
gisesti esimerkin 1.B. kanssa (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-
2,6,11,15-tetrametyyliheksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptae-
nidikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-
1-yyliamidi)dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -4,3° (c 1,0, vesi).

Esimerkki 7

A. D-Glukamiinin (27,0 g) suspensioon vedettömässä
dimetyyliformamidissa (500 ml) lisättiin 5 - 10 °C:ssa
annoksittain 24,9 g 4-nitrofenyyli-isosyanaattia. 3 tunnin
sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa lisättiin 800 ml
metanolia. Muodostunut sakka suodatettiin, pestiin metano-
lilla ja eetterillä ja kuivattiin, sitten se sekoitettiin
veteen, suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. Saa-
tiin 1-D-glukit-1-yyli-3-(4-nitrofenyyli)urea, $[\alpha]_D^{20}$ -17,4°
(c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 346,2 ([M+H]⁺).

B. 1-D-glukit-1-yyli-3-(4-nitrofenyyli)urean (18 g)
liuokseen pyridiinissä (250 ml) lisättiin 125 ml asetan-
hydridiä, sitten sekoitettiin 6 tuntia huoneenlämpötilassa
ja seos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa. Jään-
nös liuotettiin etyyliasetaattiin, liuos pestiin jäävedel-
lä, 2 N H₂SO₄-vesiliuoksella, vedellä, kyllästetyllä NaHCO₃-
vesiliuoksella ja kyllästetyllä NaCl-vesiliuoksella, kui-
vattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin.
Tämä raakatuote liuotettiin etanolin (300 ml) ja 1 N kloo-
rivetyhapon (160 ml) seokseen ja hydrattiin käyttäen
10-%:ista Pd/aktiivihiilikatalysaattoria (2,9 g) 110 kPa:n
paineessa. 4 tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin
käyttäen suodatusapua ja pestiin etanoli/vesiseoksella.

Suodos haihdutettiin, jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja liuos pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella ja kyllästetyllä NaCl -liuoksella. Orgaaninen faasi kromatografoitiin silikageelillä ja tuotefraktiot kiteytettiin metyleenikloridi/eetteri/heksaaniseoksesta. Saatiin 1-(4-aminofenyylimorfoliini)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)urea, $[\alpha]_D^{20} +13,8^\circ$ (c 0,5, kloroformi), MS: m/z 526,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

C. 1-(4-aminofenyylimorfoliini)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)urean (2,1 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin 5 - 10 °C:ssa 1,6 ml 4-metyylimorfoliinia ja 410 mg isohtaalihappodikloridia. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa seos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä NaCl -liuoksella ja vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Tuotefraktiot haihdutettiin kuiviin ja deasetyloitiin siten kuin esimerkiksi 1.A. kuvattiin. Saatiin N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofhtalamidi, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 760,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

D. Sulfatoimalla N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofhtalamidi siten kuin esimerkissä 2.B. kuvattiin saatiin N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofhtalamidi-dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} +1,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1781 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 8

Tolueeni-2,4-diyyliidi-isosyanaatin (1,74 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (50 ml) lisättiin 0 °C:ssa 3,8 g D-glukamiinia ja seosta sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin suurvakuumissa. Jäännökseen lisättiin metanolia (100 ml) ja 30 minuutin sekoittamisen jälkeen suodatettiin. Suodattimella oleva sakka pestiin metanolilla ja eetterillä ja kuivatettiin,

jolloin saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,4-diyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20} -12,4^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 537,3 (M^+).

5 B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,4-diyyli)diurea siten kuin esimerkissä 2.B. kuvattiin saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-D-glukit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,4-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -1,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1556,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 9

10 A. 1,4-fenyleenidi-isotiosyanaatin (0,96 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (30 ml) lisättiin 0 °C:ssa 1,9 g D-glukamiinia ja seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin suurvakuumissa. Jäännökseen lisättiin metanolia (50 ml) ja sitten sekoi-

15 tettiin, kunnes saatiin yhtenäinen suspensio, se suodatettiin. Suodattimelle jäänyt sakka pestiin metanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(bentseeni-1,4-diyyli)ditiourea, $[\alpha]_D^{20} -17,8^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 555,3 (M^+).

20 B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(bentseeni-1,4-diyyli)ditiourea siten kuin esimerkissä 2.B. kuvattiin saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-D-glukit-1-yyli-1,1'-(bentseeni-1,4-diyyli)ditiourea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +4,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1574,5 (re-

25 konstruoitu M).

Esimerkki 10

(E)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuolan (vrt. esimerkki 2) liuosta 15 ml:ssa vettä hydrattiin 3

30 tuntia huoneenlämpötilassa 10-%:isen Pd/hiilikatalyysaattorin läsnä ollessa. Katalyysaattori suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin ioninvaihtopylväässä, jolloin saatiin 4,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanat-

riumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ $-4,8^\circ$ (c 0,4, vesi), MS: m/z 1616,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 11

D-glukamiinin (14,5 g) vesiliuoksen (vettä 120 ml) päälle kaadettiin kerros naftaleeni-1,5-disulfonyylikloridin (11,4 g) liuosta 300 ml:ssa etyyliasetaattia. Seokseen lisättiin tipoittein voimakkaasti sekoittaen 4 tunnin aikana 1,0 N NaOH-liuos (80 ml). 20 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa vesifaasi erotettiin, pestiin kerran etyyliasetaatilla (100 ml) ja haihdutettiin kierto-haihduttimessa 50°C :ssa. Viskoosinen jäännös haihdutettiin atseotrooppisesti tolueenin kanssa (3 x 50 ml), sitten jäännökseen lisättiin pyridiinin (300 ml) ja asetanhydridin (100 ml) seosta ja reaktioseosta keitettiin palautusjäähdyttään 8 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin jälleen kuiviin ja jäännös jaettiin veteen ja etyyliasetaattiin liukeneviin osiin. Orgaaninen faasi pestiin vedellä ja NaHCO_3 -liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani/etyyliasetaattiseosta. 5,6 g puhdistettua tuotetta liuotettiin metanoliin (100 ml) ja liuokseen lisättiin 2 mg natriumia. 16 tunnin kuluttua liukenematon sakka suodatettiin. Se kuivattiin 50°C :ssa suurvakuumissa, jolloin saatiin naftaleeni-1,5-disulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, MS: m/z 615 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 637 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

B. Naftaleeni-1,5-disulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidin (2,78 g) ja rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin (8,8 g) liuosta vedettömässä dimetyyliamidissa sekoitettiin 48 tuntia 80°C :ssa. Reaktioliuos haihdutettiin $50 - 60^\circ\text{C}$:ssa ja jäännös liuotettiin pieneen määrään vettä. Liuokseen lisättiin 6,5 g natriumasetaattia ja sitten haihdutettiin jälleen kuiviin. Kuiviin haihduttaminen veden (5 ml) kanssa suoritettiin 3 kertaa. Geelisuodattamalla veteen liuotettu raakatuote Sephadex^R SP 25:llä ja

Sephadex^R LH 20:llä saatiin naftaleeni-1,5-disulfonihappobis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, MS: m/z 1635 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 12

5 A. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitolin (11,6 g), 4-nitrofenolin (7,23 g) ja trifenyylifosfiinin (16,4 g) seokseen vedettömässä tetrahydrofuraanissa (450 ml) tiputettiin argonkehässä sekoittaen korkeintaan 10 °C:n lämpötilassa dietyyliatsodikarboksylaatin (8,94
10 ml) liuos tetrahydrofuraanissa (50 ml). Sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuotin tislattiin pois vesisuihkupumppuvakuuissa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina heksaani/metyleenikloridiseosta. Saatiin 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-
15 O-(4-nitrofenyyli)-D-arabinitoli, joka kiteytettiin heksaanista. Sp. 63 - 65 °C.

 B. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-O-(4-nitrofenyyli)-D-arabinitoli (9,29 g) pelkistettiin katalyyttisesti hydraamalla metanolissa 10-%:isen Pd/hiili-katalysaattorin
20 (2,1 g) läsnä ollessa. Katalysaattori suodatettiin pois ja liuotin tislattiin vesisuihkupumppuvakuuissa, jolloin saatiin 1-O-(4-aminofenyyli)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitoli, MS: m/z 323 (M⁺).

 C. 1-O-(4-aminofenyyli)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitoli (1,36 g) saatettiin reagoimaan 5 °C:ssa argonkehässä metyleenikloridissa (30 ml) isoftaloyylidikloridin (0,42 g) kanssa samalla lisäten trietyyliamiinia (1,38 ml); reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 60 tuntia. Liuotin tislattiin pois vesisuihkupumppuvakuu-
25 missa ja raakatuote kiteytettiin metyleenikloridi/heksaaniseoksesta. Saatiin N,N'-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]isoftalamidi, MS: m/z 777,4 ([M+H]⁺).
30

 D. N,N'-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]isoftalamidia (1,30 g) sekoitet-
35

tiin dioksaanissa (20 ml) trifluorietikkahapon (1,4 ml) ja tislatusveden (2,8 ml) kanssa palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Sitten lisättiin tolueenia (50 ml) ja haihdutettiin kuiviin vesisuihkupumppuvakuu-
 5 toistettiin. Näin saatua jäännöstä kuivattiin suurvakuumissa huoneenlämpötilassa fosforipentoksidin yllä 4 tuntia. Saatiin N,N'-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)isof-
 ftalamidi, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

E. N,N'-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)isof-
 10 amidi (0,7 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa siten kuin esimerkissä 1.B. kuvattiin. Näin saatiin N,N'-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]isof-
 ftalamidi-oktanatriumsuola, MS: m/z 1433 (rekonstruoitu M).

15 Esimerkki 13

A. Suorittamalla tereftaalihapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis-D-glukit-1-yyli-tereftalamidi, $[\alpha]_D^{20} -10,0^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 491,7 ($[M-H]^-$).

20 B. Sulfatoimalla N,N'-bis-D-glukit-1-yyli-tereftalamidi esimerkissä 1.B. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)tereftalamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -9,0^\circ$ (c 0,5, vesi).

Esimerkki 14

25 A. Suorittamalla isoftaalihapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis-D-glukit-1-yyli-isof-
 ftalamidi, $[\alpha]_D^{20} -12,5^\circ$ (c 0,4, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 493,4 ($[M+H]^+$).

30 B. Sulfatoimalla N,N'-bis-D-glukit-1-yyli-isof-
 ftalamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)isof-
 ftalamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -9,5^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1512,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 15

35 A. Suorittamalla bentsofenoni-4,4'-dikarboksyylia-
 hapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. ku-

vatulla tavalla saatiin 4,4'-karbonyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -7,0^\circ$ (c 0,4, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 597,4 ($[M+H]^+$).

- 5 B. Sulfatoimalla 4,4'-karbonyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 1.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-karbonyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -7,8^\circ$ (c 0,5, vesi).

Esimerkki 16

- 10 A. Suorittamalla difenyyli-metaani-4,4'-dikarboksylihapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-metyleenidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -6,4^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 583,4 ($[M+H]^+$).

- 15 B. Sulfatoimalla 4,4'-metyleenidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 1.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-metyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -6,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1602,5 (rekonstruoitu M).

- 20 **Esimerkki 17**

A. Suorittamalla 4,4'-oksidibentsoehapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-oksidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -5,8^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 585,2 ($[M+H]^+$).

- 25 B. Sulfatoimalla 4,4'-oksidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-oksidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -5,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1604,5 (rekonstruoitu M).

- 30

Esimerkki 18

- A. Suorittamalla 4,4'-(heksafluoripropaani-2,2'-diyyli)dibentsoehapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-(heksafluoripropaani-2,2'-diyyli)dibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliami-
- 35

di, $[\alpha]_D^{20} -5,6^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 719,4 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla 4,4'-(heksafluoripropaani-2,2-di-
yyli)dibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä
5 1.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-(heksafluoripropaani-
2,2-diyyli)dibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-
glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ (c 0,5,
vesi), MS: m/z 1738,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 19

10 A. Suorittamalla bifenyylimidi-4,4'-dikarboksyylimihapon
ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatul-
la tavalla saatiin bifenyylimidi-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis-
D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ (c 0,2, dimetyylisulfok-
sidi), MS: m/z 569,2 ($[M+H]^+$).

15 B. Sulfatoimalla bifenyylimidi-4,4'-dikarboksyylimihappo-
bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla taval-
la saatiin bifenyylimidi-4,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,-
5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
[$\alpha]_D^{20} -6,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1588,5 (rekonstruoit-
20 tu M).

Esimerkki 20

A. Suorittamalla naftaleeni-1,4-dikarboksyylimihapon
ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatul-
la tavalla saatiin naftaleeni-1,4-dikarboksyylimihappo-bis-
25 D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -8,6^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfok-
sidi), MS: m/z 963,4 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla naftaleeni-1,4-dikarboksyylimihappo-
bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla taval-
la saatiin naftaleeni-1,4-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,-
30 5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
[$\alpha]_D^{20} -14,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1562,5 (rekonstruoit-
tu M).

Esimerkki 21

A. Suorittamalla (4-karboksifenoksi)etikkahapon ja
35 D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 1.A. kuvatulla

tavalla saatiin N-D-glukit-1-yyli-4-(D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)bentsamidi, $[\alpha]_D^{20} -10,8^\circ$ (c 0,5, dimetyyli-sulfoksidi), MS: m/z 523,4 ($[M+H]^+$).

5 B. Sulfatoimalla N-D-glukit-1-yyli-4-(D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)bentsamidi esimerkissä 2.B. kuvattulla tavalla saatiin N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)bentsamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -14,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1562,5 (rekonstruoitu M).

10 **Esimerkki 22**

A. Suorittamalla 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 3.A. kuvattulla tavalla saatiin 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -2,5^\circ$ (c 15 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvattulla tavalla saatiin 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -7,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1614 20 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 23

A. Suorittamalla 1,1';4'1"-terfenyyli-4,4"-dikarboksyylihapon ja D-glukamiinin välinen reaktio esimerkissä 25 3.A. kuvattulla tavalla saatiin 1,1';1,1"-terfenyyli-4,4"-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, MS: m/z 645,6 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla 1,1';4'1"-terfenyyli-4,4"-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. 30 kuvattulla tavalla saatiin 1,1';4'1"-terfenyyli-4,4"-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -5,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1665,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 24

35 A. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin (2E,4E,6E)-2,7-dimetyyliokta-2,4,6-trieenidikarboksyyliha-

posta ja D-glukamiinista (2E,4E,6E)-2,7-dimetyyliokta-2,4,6-trieenidikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi valkeana jauheena, MS: m/z 523,4 ($[M+H]^+$).

5 B. Edellä valmistettu (2E,4E,6E)-2,7-dimetyyliokta-2,4,6-trieenidikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi saatettiin reagoimaan analogisesti esimerkin 1.B.kanssa (2E,4E,6E)-2,7-dimetyyliokta-2,4,6-trieenidikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -6,3° (c 0,7, vesi).

10 **Esimerkki 25**

A. 1,51 g 4-(aminometyyli)bentsoehappoa ja 2,767 g kaliumkarbonaattia liuotettiin lämmittämällä veteen (40 ml). Sitten liuokseen lisättiin 1,72 g 4,4'-sulfonyylidibentsoylikloridia lietettynä tolueeniin (40 ml). Reaktio-
15 seosta sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa 18 tuntia ja sitten se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa, jäännöstä keitettiin vedessä ja seos suodatettiin selluloosasuodattimella (0,8 µm). Suodattimelle jäänyttä materiaalia keitettiin vielä laimeassa kloorivetyhapossa
20 ja sitten suodatettiin jälleen selluloosasuodattimella (0,8 µm). Näin saatiin 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis-(4-karboksyylihappobentsyyliamidi) värittöminä kiteinä, MS: m/z 571,3 ($[M-H]^-$).

25 B. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis(4-karboksyylihappobentsyyliamidista) ja D-glukamiinista 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylibentsyyliamidi) valkeana jauheena, $[\alpha]_D^{20}$ -4,0° (c 0,4, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 899,4 ($[M+H]^+$).

30 C. Edellä valmistettu 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylibentsyyliamidi) saatettiin reagoimaan analogisesti esimerkin 1.B. kanssa 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bentsyyliamidi]dekanatriumsuolak-

si, $[\alpha]_D^{20} -3,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1920,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 26

5 A. Saattamalla tolueeni-2,6-diyyylidi-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20} -8,4^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 537,5 ($[M+H]^+$).

10 B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -1,6^\circ$ (c 0,5, vesi) MS: m/z 1556,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 27

15 A. Saattamalla (bentseeni-1,3-diyylidimetyleeni)di-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(bentseeni-1,3-diyylidimetyleeni)diurea, $[\alpha]_D^{20} -4,0^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 551,6 ($[M+H]^+$).

20 B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(bentseeni-1,3-diyylidimetyleeni)diurea esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(bentseeni-1,3-diyylidimetyleeni)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -1,6^\circ$ (c 0,5 vesi) MS: m/z 1556,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 28

30 A. Saattamalla 2,2'-dikloori-4,4'-metyleeni-bisfenyyli-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-D-glukit-1-yyli-1,1'-(3,3'-dikloori-4,4'-metyleenidifenyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20} -7,5^\circ$ (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 681,4 ($[M+H]^+$).

35 B. Sulfatoimalla 3,3'-D-glukit-1-yyli-1,1'-(3,3'-dikloori-4,4'-metyleenidifenyyli)diurea esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dikloori-4,4'-metyleenidi-

fenyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +0,8^\circ$ (c 0,5 vesi)
MS: m/z 1702,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 29

5 A. Saattamalla 4,4'-(3,3'-dimetyylibifenyyliidiyy-
li)di-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimer-
kissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-D-glukit-1-yyli-
1,1'-(3,3'-dimetyylibifenyyli-4,4'-diyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20}$
-15,5° (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 627,3
([M+H]⁺).

10 B. Sulfatoimalla 3,3'-D-glukit-1-yyli-1,1'-(3,3'-
dimetyylibifenyyli-4,4'-diyyli)diurea esimerkissä 2.B. ku-
vatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-
D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dimetyylibifenyyli-4,4'-diyy-
li)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +1,0^\circ$ (c 0,5 vesi) MS:
15 m/z 1647,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 30

A. Saattamalla (3,3'-dimetoksibifenyyli-4,4'-diyy-
li)di-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimer-
kissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-D-glukit-1-yyli-
20 1,1'-(3,3'-dimetoksibifenyyli-4,4'-diyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20}$
-10,0° (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 659,3
([M+H]⁺).

25 B. Sulfatoimalla 3,3'-D-glukit-1-yyli-1,1'-(3,3'-
dimetoksibifenyyli-4,4'-diyyli)diurea esimerkissä 2.B. ku-
vatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-
D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-dimetoksibifenyyli-4,4'-diyy-
li)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +1,6^\circ$ (c 0,5, vesi).

Esimerkki 31

30 A. Saattamalla 4,4'-(3,3'-diklooribifenyyliidiyyli)-
di-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkis-
sä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-D-glukit-1-yyli-
1,1'-(3,3'-diklooribifenyyli-4,4'-diyyli)diurea, MS: m/z
667,4 ([M+H]⁺).

35 B. Sulfatoimalla 3,3'-D-glukit-1-yyli-1,1'-(3,3'-
diklooribifenyyli-4,4'-diyyli)diurea esimerkissä 2.B. ku-

vatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(3,3'-diklooribifenyyli-4,4'-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +4,6^\circ$ (c 0,5, vesi).

Esimerkki 32

5 A. Saattamalla 4,4'-difenyylimetaanidi-isosyanaatti reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 8.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(4,4'-metyleenidifenyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20} -13,2^\circ$ (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 613,4 ($[M+H]^+$).

10 B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(4,4'-metyleenidifenyyli)diurea esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 1,1'-(4,4'-metyleenidifenyyli)-3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -0,8^\circ$ (c 0,5 vesi).

15 Esimerkki 33

A. Saattamalla 1-(4-aminofenyyli)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)urea reagoimaan tereftaloyylidikloridin kanssa esimerkissä 7.C. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]tereftalamidi.

20 B. Sulfatoimalla N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]tereftalamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]isofhtalamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} 0,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1781,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 34

30 A. Saattamalla 1-(4-aminofenyyli)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)urea reagoimaan fumaarihapodidikloridin kanssa esimerkissä 7.C. kuvatulla tavalla saatiin N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]fumaramidi, $[\alpha]_D^{20} -12,5^\circ$ (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 711,4 ($[M+H]^+$).

35 B. Sulfatoimalla N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]fumaramidi esimerkissä 2.B. kuvatulla ta-

valla saatiin N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]fumaramidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ 1,0° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1731,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 35

5 A. Saattamalla 4,4'-di-isosyanaatto-E-stilbeeni-2,2'-disulfonihappo-dinatriumsuola reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 9.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-4,4'-bis(3-D-glukit-1-yyli)tioureido)stilbeeni-2,2'-disulfonihappo-dinatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -16,4° (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 860,0 (M⁺).

10 B. Sulfatoimalla (E)-4,4'-bis(3-D-glukit-1-yyli)tioureido)stilbeeni-2,2'-disulfonihappo-dinatriumsuola esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-4,4'-bis[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)tioureido)stilbeeni-2,2'-disulfonihappo-dodekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -2,0° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1880,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 36

20 A. N-metyyli-D-glukamiinin (1,92 g) ja kaliumkarbonaatin (1,36 g) liuokseen vedessä (15 ml) lisättiin 1 g tereftaalihappodikloridia lietetynä tolueeniin (15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin voimakkaasti huoneenlämpötilassa 20 tuntia, sitten seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös kromatografoitiin LiChroprep RP-18 -silikageelillä käyttäen eluenttina vettä ja sitten vettä, joka sisälsi eneneviä määriä metanolia. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin ja jäännös kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin N,N'-diglukit-1-yyli-N,N'-dimetyylitereftalamidi värittöminä kiteinä, $[\alpha]_D^{20}$ -7,4° (c 0,5, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 521,2 ([M+H]⁺).

30 B. Saatu N,N'-diglukit-1-yyli-N,N'-dimetyylitereftalamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N,N'-dimetyyli-N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)tereftalamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -14,2° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1541,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 37

A. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihaposta ja N-metyyli-D-glukamiinista 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis[(D-glukit-1-yyli)metyyliamidi] kellertävänä jauheena, $[\alpha]_D^{20} -2^\circ$ (c 0,4, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 623,4 ($[M+H]^+$).

B. Edellä saatu 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis[(D-glukit-1-yyli)metyyliamidi] muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksyylihappo-bis[metyyli(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi]-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} +2,2^\circ$ (c 0,5, vesi).

Esimerkki 38

A. Saattamalla tolueeni-2,6-diyyliidi-isosyanaatti reagoimaan N-metyyli-D-glukamiinin kanssa esimerkissä 8.A kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-3,3'-dimetyyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, $[\alpha]_D^{20} +35,5^\circ$ (c 0,2, dimetyylisulfoksidi), MS: m/z 565,4 ($[M+H]^+$).

B. Sulfatoimalla 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-3,3'-dimetyyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-dimetyyli-3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -1,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1584,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 39

A. D-glukamiinin (7,25 g) liuokseen 1,0 N NaOH-liuoksessa (22 ml) lisättiin 3,66 g bifenyyl-4,4'-disulfonyylikloridia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. 56 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa vesifaasi erotettiin ja haihdutettiin kiertoahduttimessa 50 °C:ssa. Jäännös haihdutettiin atseotrooppisesti tolueenin kanssa (3 x 50 ml) ja asyloitiin sitten asetanhydridillä pyridiinissä. Jatkokäsittely ja puhdistus suoritettiin esimerkissä 11.A. kuvatulla tavalla, jolloin saatiin bifenyyl-

4,4'-disulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, MS: m/z 640 ([M-H]⁻).

B. Sulfatoimalla bifenyyl-4,4'-disulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 11.B. kuvatulla tavalla
 5 saatiin bifenyyl-4,4'-disulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)-dekanatriumsuola, MS: m/z 1661 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 40

Saattamalla 4,4'-oksi-bis(bentseenisulfonyylikloridi) reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 11.A. ku-
 10 vatulla tavalla saatiin 4,4'-oksidibentseenisulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, MS: m/z 657 ([M+H]⁺).

B. Sulfatoimalla 4,4'-oksidibentseenisulfonihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 11.B. kuvatulla ta-
 15 valla saatiin 4,4'-oksidibentseenisulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +4,4^\circ$ (c 1,0, vesi).

Esimerkki 41

A. 0,68 g 1-O-(4-aminofenyyl)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitolia saatettiin reagoimaan metyleenikloridissa (15 ml) 5 °C:ssa argonkehässä tereftaloyylikloridin (0,21 g) kanssa trietyyliamiinin (0,69 ml) läsnä ollessa, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 60 tuntia. Liuotin tislattiin pois vesisuihkupumppuvakuu-
 20 missa ja raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina metyleenikloridi/metanoliseosta. Saatiin N,N'-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyl]tereftalamidi, MS: m/z 778,4 ([M+H]⁺).

B. N,N'-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyl]tereftalamidia (0,77 g) sekoitettiin dioksaanissa (15 ml) trifluorietikkahapon (1,0 ml) ja tislatus veden (2 ml) kanssa 18 tuntia 50 °C:ssa, sitten reaktioseokseen lisättiin tolueenia (50 ml) ja seos haihdutettiin kuiviin vesisuihkupumppuvakuu-
 30 mmissa ja sama toistettiin, jäännöstä kuivattiin suurvakuuissa 50 °C:ssa

fosforipentoksidin yllä 3 tuntia. Saatiin N,N'-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)tereftalamidi, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

5 C. N,N'-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)tereftalamidi (0,3 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimerkin 1.B. kanssa. Saatiin N,N'-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]tereftalamidi-oktanatriumsuola, MS: m/z 1432 (rekonstruoitu M).

10 Esimerkki 42

A. 1-O-(4-aminofenyyli)-2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitolia (0,65 g) ja N,N-karbonyylidi-imidatsolia (0,16 g) sekoitettiin tetrahydrofuraanissa (15 ml) argonkehässä huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännökseen lisättiin jäävettä ja se uutettiin eetterillä, yhdistetyt eetterifaasit pestiin laimealla kloorivetyhapolla, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 1,3-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]urea, 15 joka kiteytettiin metyleenikloridi/n-heksaaniseoksesta, MS: m/z 673,4 ($[M+H]^+$).

25 B. 1,3-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]ureaa (0,40 g) ja 50-%:ista trifluorietikkahappoa sekoitettiin yhdessä dioksaanissa (15 ml) palautusjäähdytyslämpötilassa 4 tuntia analogisesti esimerkin 12.D. mukaisesti, ja jatkokäsittely suoritettiin analogisesti. Saatiin 1,3-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)urea, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

30 C. 1,3-bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyli)urea (0,37) saatettiin reagoimaan analogisesti esimerkin 1.B. kanssa rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa. Tällöin saatiin 1,3-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyli]urea-oktanatriumsuola, MS: m/z 1328 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 43

A. Tereftaalihappo-monometyyliesterikloridi (0,995 g) ja 4-(aminometyyli)bentsoehappometyyliesteri (0,756) liuotettiin asetoniin (25 ml) ja liuokseen lisättiin vedetöntä kaliumkarbonaattia (0,691 g). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 tuntia. Sitten reaktioseos haihdutettiin, jäännökseen lisättiin vettä ja muodostuneet kiteet suodatettiin. Näin saatiin N-(4-metoksikarbonyylifenyyli)-N-metyyli-tereftaalimonoamidihappometyyliesteri värittömien kiteiden muodossa, MS: m/z 327 (M^+).

B. N-(4-metoksikarbonyylifenyyli)-N-metyyli-tereftaalimonoamidihappometyyliesteri (0,99 g) liuotettiin asetoniin (10 ml), liuokseen lisättiin 1 N NaOH-liuosta (10 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Sitten seos tehtiin happameksi 1 N kloorivetyhapolla ja muodostunut sakka suodatettiin. Näin saatua N-(4-karboksifenyyli)-N-metyyli-tereftaalimonoamidihappoa käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

C. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin N-(4-karboksifenyyli)-N-metyyli-tereftaalimonoamidihaposta ja D-glukamiinista N-(D-glukit-1-yyli)-N'-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli)-N'-metyylitereftalamidi valkeana jauheena, MS: m/z 626,4 ($[M+H]^+$).

D. Edellä saatu N-(D-glukit-1-yyli)-N'-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli)-N'-metyylitereftalamidimuutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N'-metyyli-N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-N'-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli)tereftalamidi-dekanatrium-suolaksi, $[\alpha]_D^{20} -5,7^\circ$ (c 0,6, vesi), MS: m/z 1645,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 44

A. Analogisesti esimerkkien 43.A ja 43.B kanssa saatiin tereftaalihappo-monometyyliesterikloridista ja 4-aminobentsoehappometyyliesteristä N-(4-karboksifenyyli)-

tereftaalimonoamidihappo värittömänä jauheena, MS: m/z 284,1 ($[M-H]^-$).

5 B. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin N-(4-karboksifenyyli)tereftaalimonoamidihaposta ja D-glukamiinista N-D-glukit-1-yyli-N'-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-fenyyli)tereftalamidi valkeana jauheena, MS: m/z 612,4 ($[M+H]^+$).

10 C. Edellä saatu N-D-glukit-1-yyli-N'-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli)tereftalamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-N'-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]tereftalamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -6,1° (c 0,7, vesi), MS: m/z 1632,0 (rekonstruoitu M).

15 Esimerkki 45

A. (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-3-karboksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyliamidi hankittiin Maybridge Chemical Company Ltd. -firmasta. Se voidaan valmistaa seuraavasti:

20 A.1. 2-(4-kloorifenoksi)-5-nitrobentsoehappometyyliesteri pelkistetään Pd/C-katalysaattorin läsnä ollessa vedyn avulla liuottimessa, kuten metanolissa 5-amino-2-(4-kloorifenoksi)bentsoehappometyyliesteriksi. Tämä pelkistysvaihe voidaan myös suorittaa pelkistämällä joko edellä
25 mainittu esteri tai vapaa 2-(4-kloorifenoksi)-5-nitrobentsoehappo käyttäen tinakloridia HCl-vesiliuoksessa tai käyttäen natriumsulfidia metanoli/vesiseoksessa ja korkeampaa lämpötilaa kummassakin tapauksessa, jolloin saadaan 5-amino-2-(4-kloorifenoksi)bentsoehappo, joka sen
30 jälkeen voidaan kuumentamalla HCl-metanolissa muuttaa 5-amino-2-(4-kloorifenoksi)bentsoehappometyyliesteriksi.

A.2. Saattamalla 5-amino-2-(4-kloorifenoksi)bentsoehappometyyliesteri reagoimaan maleiinihappoanhydridin kanssa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa tai dime-
35 tyyliformamidissa pyridiin tai 4-dimetyyliaminopyridii-

nin läsnä ollessa, saadaan (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-3-karbometoksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyliamidi, joka voidaan saippuoimalla NaOH- tai KOH-vesiliuoksen ja toisen liuottimen, kuten metanolin, etanolin tai asetonitriilin seoksessa, muuttaa (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-3-karboksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyliamidiksi, sp. 224 - 226 °C.

B. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-3-karboksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyliamidista ja D-glukamiinista (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli]amidi-4-D-glukit-1-yyliamidi valkeana jauheena, MS: m/z 688,4 ($[M+H]^+$).

C. Edellä saatu (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli]amidi-4-D-glukit-1-yyliamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]amidi-4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1708,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 46

A. 3'-karboksi-4'-(4-kloorifenoksi)meripihkahappomonoanilidi hankittiin Maybridge Chemical Company Ltd.-firmasta. Se voidaan valmistaa siten kuin esimerkissä 45.A. kuvattiin, jolloin maleiinihappoanhydridin sijasta käytetään meripihkahappoanhydridiä. Näin saadaan N-[3-karboksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyli]meripihkahappomonoamidi, sp. 226 - 228 °C.

B. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin N-[3-karboksi-4-(4-kloorifenoksi)fenyyli]meripihkahappomonoamidista ja D-glukamiinista N1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli]-N4-D-glukit-1-yyliameripihkahappoamidi valkeana jauheena, MS: m/z 690,2 ($[M+H]^+$).

C. Edellä saatu N1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-D-glukit-1-yylikarbamoyylifenyyli]-N4-D-glukit-1-yyli-meripihkahappoamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N1-[4-(4-kloorifenoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -4,6° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1710,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 47

10 A. (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-3-karboksi-4-(2-metoksietoksi)fenyyliamidi hankittiin Maybridge Chemical Company Ltd. -firmasta. Se voidaan valmistaa seuraavasti:

15 A.1. 2-hydroksi-5-nitrobentsoehappometyyli-esteri saatetaan reagoimaan emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumhydridin tai natriummetylaatin, läsnä ollessa liuotuksessa, kuten metanolissa tai dimetyyliformamidissa, korotetussa lämpötilassa 1-bromi-2-metoksietaanin tai 2-metoksietyyli-4-tolueenisulfonaatin kanssa 2-(2-metoksietoksi)-5-nitrobentsoehappometyyli-esteriksi. Tämä muutetaan sitten esimerkeissä 45.A.1 ja 45.A.2. kuvatulla tavalla (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-3-karboksi-4-(2-metoksietoksi)fenyyliamidiksi, sp. 202 - 205 °C.

25 B. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-3-karboksi-4-(2-metoksietoksi)fenyyliamidista ja D-glukamiinista (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-1-D-glukit-1-yyliamidi-4-[3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-4-(2-metoksietoksi)fenyyli]amidi valkeana jauheena, alkuaineanalyysi laskettu kaavalle $C_{26}H_{41}N_3O_{15} \cdot 1,1H_2O$:
30 C 47,65 %, H 6,64 %, N 6,41 %; saatu: C 47,47 %, H 6,65 %, N 6,46 %.

C. Edellä saatu (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-1-D-glukit-1-yyliamidi-4-[3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-4-(2-metoksietoksi)fenyyli]amidi muutettiin analogisesti
35 esimerkin 1.B. kanssa (Z)-but-2-eenidikarboksyylimahppo-1-

(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-4-[4-(2-metoksietoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]amidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -2,7^\circ$ (c 0,6, vesi), MS: m/z 1655,5 (rekonstruoitu M).

5 **Esimerkki 48**

A. (Z)-but-2-eenidikarboksyylihappo-1-D-glukit-1-yyliamidi-4-[3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-4-(2-metoksietoksi)fenyyli]amidin (1,0 g) liuokseen 8 ml:ssa vettä lisättiin 100 mg 10-%:ista Pd/C-katalysaattoria ja reaktioliuosta hydrattiin vetykehässä 2 tuntia. Sitten katalysaattori suodatettiin pois ja suodos lyofilisoitiin. Näin saatiin N1-D-glukit-1-yyli-N4-[3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-4-(2-metoksietoksi)fenyyli]meripihkahappo harmahtavana jauheena, MS: m/z 638,4, $([M+H]^+)$.

10 B. Edellä saatu N1-D-glukit-1-yyli-N4-[3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli-4-(2-metoksietoksi)fenyyli]meripihkahappo muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N1-[4-(2-metoksietoksi)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -2,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1657,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 49

A. 4-(4-hydroksifenyyli)bentsoehappo (1,07 g), vedetön kaliumkarbonaatti (2,8 g), bis(4-fluorifenyyli)sulfoni (0,65 g) ja disykloheksano-18-kruunu-6 suspendoitiin 1,3-dimetyyli-2-imidatsolidinoniin (18 ml) ja suspensiota sekoitettiin argonkehässä 6 tuntia 150 °C:ssa ja sen jälkeen 3 tuntia 175 °C:ssa. Sitten reaktioseos kaadettiin etanoliin, erottuneet kiteet suodatettiin ja pestiin etanolii/eetteriseoksella. Näin saatu raakatuote kromatografoitiin LiChroprep RP-18 -silikageelillä käyttäen ensin vettä ja sitten vettä, jossa oli eneneviä määriä metanolia. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin, jäännöstä keitettiin hetken aikaa 1 N kloorivetyhapossa, sitten suodatettiin 0,8 µm selluloosasuodattimella, jolloin saatiin

4'-[4-[4-(4'-karboksibifenyl-4-yylioksi)fenyyლისulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksyylimihappo värättömänä jauheena, MS: m/z 641,2 ([M-H]⁻).

5 B. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin 4'-[4-[4-(4'-karboksibifenyl-4-yylioksi)fenyyლისulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksyylimihaposta ja D-glukamiinista 4'-[4-[4-[4'-(D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bifenyl-4-yylioksi]fenyyლისulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksyylimihappo-D-glukit-1-yyliamidi, jota käytettiin suoraan seuraavassa
10 vaiheessa.

C. Edellä saatu 4'-[4-[4-[4'-(D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bifenyl-4-yylioksi]fenyyლისulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksyylimihappo-D-glukit-1-yyliamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa 4'-[4-[4-[4'-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)bifenyl-4-yylioksi]fenyyლისulfonyyli]fenoksi]bifenyyli-4-karboksyylimihappo-2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi-dekanatrium-suolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -4,3° (c 0,6, vesi), MS: m/z 1989,0 (rekonstruoitu M).

20 Esimerkki 50

A. Analogisesti esimerkin 5.B. kanssa saatiin 5,5'-(metyleen-bis-oksimetyleen)difuraani-2-karboksyylimihaposta ja D-glukamiinista 5,5'-(metyleen-bis-oksimetyleen)-difuraani-2-karboksyylimihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi valkeana jauheena, MS: m/z 623,4 ([M+H]⁺).

25 B. Edellä saatu 5,5'-(metyleen-bis-oksimetyleen)-difuraani-2-karboksyylimihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa 5,5'-(metyleen-bis-oksimetyleen)difuraani-2-karboksyylimihappo-bis-
30 (2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -2,2° (c 0,6, vesi), MS: m/z 1642,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 51

35 A. 1-(4-aminofenyyli)-3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)urean (vrt. esimerkki 7.B.) (3,15 g) ja

oksaalihappodi-imidatsolidin (0,63 g) liuosta asetonitrii-
lissä (30 ml) sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia,
sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin
silikageelillä käyttäen eluenttina metyleenikloridi/iso-
5 propanoliseosta, jolloin saatiin N,N'-bis[4-[3-(penta-O-
asetyyli-D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]oksalamidi, $[\alpha]_D^{20}$
-21,2° (c 0,5, kloroformi), MS: m/z 1105,7 ([M+H]⁺).

B. Edellä saadun N,N'-bis[4-[3-(penta-O-asetyyli-
D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]oksalamidin liuosta dime-
10 toksietaanin (10 ml) ja metanolin (25 ml) seoksessa sekoitettiin
natriummetylaatin 2-%:isen metanoliuoksen (1 ml)
läsnä ollessa 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Muodostunut
sakka suodatettiin, pestiin metanolilla ja eetterillä ja
kuivattiin 60 °C:ssa. Saatiin N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-
15 yyli)ureido]fenyyli]oksalamidi, $[\alpha]_D^{20}$ -15,4° (c 0,5, dime-
tyylisulfoksidi), MS: m/z 685,2 ([M+H]⁺).

C. Sulfatoimalla esimerkissä 1.B. kuvatulla tavalla
N,N'-bis[4-[3-(D-glukit-1-yyli)ureido]fenyyli]oksalamidi
saatiin N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-
20 1-yyli)ureido]fenyyli]oksalamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$
+3,6° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1705,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 52

A. Saattamalla Z-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimahappo
reagoimaan tris(hydroksimetyyli)aminometaanin kanssa esi-
25 merkissä 2.A. kuvatulla tavalla saatiin Z-stilbeeni-4,4'-
dikarboksyylimahappo-bis(2-hydroksi-1,1-bis-hydroksimetyyli-
etyyliamidi), MS: m/z 475,4 ([M+H]⁺).

B. Sulfatoimalla Z-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylimahap-
po-bis(2-hydroksi-1,1-bis-hydroksimetyylietyyliamidi) esi-
30 merkissä 1.B. kuvatulla tavalla saatiin Z-stilbeeni-4,4'-
dikarboksyylimahappo-bis(2-hydroksisulfonyylioksi-1,1-bis-
hydroksisulfonyylioksimetyylietyyliamidi)heksanatriumsuo-
la, MS: m/z 1086,8 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 53

A. 5-hydroksi-isoftaalihappoa (18,2 g) kuumennet-
35 tiin 18 tuntia palautusjäähdyttämällä ja sekoittamalla metano-

lissa (300 ml), jossa oli lisänä 5 ml 96-%:ista rikkihap-
 poa. Seos jäädytettiin 5 °C:seen, siihen lisättiin kyl-
 lästettyä NaHCO₃-liuosta pH-arvoon 8, sitten metanoli tis-
 lattiin pois vesisuihkupumppuvakuuissa. Heterogeeninen
 5 jäännös uutettiin perusteellisesti metyleenikloridilla,
 orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suoda-
 tettiin ja haihdutettiin. Saatiin 5-hydroksi-isoftaalihap-
 podimetyyliesteri, joka kiteytettiin uudelleen metyleeni-
 kloridi/n-heksaaniseoksesta, sp. 159 - 161 °C.

10 B. 5-hydroksi-isoftaalihappodimetyyliesterin (0,690
 g), bifenyl-4-yylimetanolin (0,582 g) ja trifenyylifosfi-
 nin (1,182 g) liuokseen tetrahydrofuraanissa (40 ml) li-
 sätettiin -10 °C:ssa 1,043 g kiinteää di-tert-butyyliatsodi-
 karboksylaattia. Reaktioseosta sekoitettiin argonkehässä
 15 tunnin ajan 0 °C:ssa ja sitten vielä 16 tuntia huoneenläm-
 pötilassa. Sitten reaktioseos suodatettiin, suodattimelle
 jäänyt aines pestiin metyleenikloridilla ja suodos haihdu-
 tettiin. Näin saatu jäännös kromatografoitiin silikagee-
 lillä käyttäen metyleenikloridia. Tällöin saatiin 5-bife-
 nyl-4-yylimetoksi-isoftaalihappodimetyyliesteri, sp. 118 -
 20 119 °C.

C. 5-bifenyl-4-yylimetoksi-isoftaalihappodimetyyli-
 esterinä (1,03 g) sekoitettiin 1 N NaOH-liuoksen (12 ml) ja
 asetonitriilin (6 ml) seoksessa 16 tuntia huoneenlämpöti-
 25 lassa. Reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa,
 jäännökseen lisättiin vettä ja sitten laimeaa KHSO₄-liuos-
 ta happameen reaktioon asti ja seos suodatettiin. Näin
 saatiin 5-bifenyl-4-yylimetoksi-isoftaalihappo, MS: m/z
 347,3 ([M-H]⁻).

30 D. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin 5-bi-
 fenyl-4-yylimetoksi-isoftaalihaposta ja D-glukamiinista
 5-bifenyl-4-yylimetoksi-N,N'-di-D-glukit-1-yyli-isoftal-
 amidi valkeana jauheena, MS: m/z 675,4 ([M+H]⁺).

E. Edellä saatu 5-bifenyl-4-yylimetoksi-N,N'-di-D-
 35 glukit-1-yyli-isoftalamidi muutettiin analogisesti esimer-

kin 1.B. kanssa 5-bifenyl-4-yylimetoksi-N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)isofthalamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -6,5^\circ$ (c 0,8, vesi).

Esimerkki 54

5 A. Saattamalla 4,4'-etynyleenidibentsoehappo [Tetrahedron Lett. 32, 3117 (1967)] reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-etynyleenidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -3,2^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 593,5 ($[M+H]^+$).

10 B. Sulfatoimalla 4,4'-etynyleenidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-etynyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -5,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1613,0 (rekonstruoitu M).

15 Esimerkki 55

 A. Bis(4-hydroksifenyyli)metaanin (0,4 g) liuokseen asetonitriilissä (8 ml) lisättiin argonkehässä 0,3 g kaliumkarbonaattijauhetta ja 0,4 g tert-butyylibromiasetaattia, sitten sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia. 20 Lisättiin jälleen 0,13 g tert-butyylibromiasetaattia ja sekoitettiin 70 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/eetteriseosta (95:5), jolloin saatiin 4,4'-metyyleeni-bis-fenoksietikkahappodi-tert-butyyliesteri värittömänä kiinteänä aineena, 25 MS: m/z 428 ($[M]^+$).

 B. 4,4'-metyyleeni-bis-fenoksietikkahappodi-tert-butyyliesterin ((1,0 g) liuokseen dioksaanissa (18 ml) lisättiin 3 ml trifluorietikkahappoa ja 3 ml vettä, sitten 30 sekoitettiin 8 tuntia 110 °C:ssa. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännökseen lisättiin vettä. Saostuneet kiteet suodatettiin, jolloin saatiin 4,4'-metyyleeni-bis-fenoksietikkahappo värittömänä kiinteänä aineena, MS: m/z 316 ($[M]^+$).

C. Analogisesti esimerkin 6.A. kanssa saatiin 4,4'-metyleeni-bis-fenoksietikkahaposta ja D-glukaminista N-D-glukit-1-yyli-2-[4-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksibentsyyli)fenoksi]asetamidi värittömänä kiinteänä aineena, MS: m/z 665,3 ([M+Na]⁺).

D. Edellä saatu N-D-glukit-1-yyli-2-[4-(4-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksibentsyyli)fenoksi]asetamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli-2-[4-[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyylimetoksi)bentsyyli]fenoksi]asetamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} +5,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS m/z 1663,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 56

A. (Z)-3-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[(Z)-3-karboksiakryloyyliamino]fenyylikarbamoyyli]akryylihapon (0,98 g) suspensioon dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin kosteudelta suojattuna 0 - 5 °C:ssa 0,5 ml 4-metyyli-morfoliinia ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 10 minuuttia. Sitten lisättiin 0,75 g kiinteää 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinia ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tuntia 0 - 5 °C:ssa. Sitten lisättiin 0,75 g D-glukamiinia ja sekoitettiin edelleen 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä ja haihdutettiin 40 - 50 °C:ssa alennetussa paineessa, sama toistettiin useita kertoja. Näin saatu raakatuote kromatografoitiin LiChroprep RP-18 -silikageelillä käyttäen eluointiin vettä ja sitten vettä, joka sisälsi kasvavia määriä metanolia. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin ja jäännös kuivatettiin 50 °C:ssa vakuumissa, jolloin saatiin (Z)-buteenidihappo-(Z)-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-(3-D-glukit-1-yylikarbamoyyliakryloyyliamino)fenyyliamidi]-D-glukit-1-yyliamidi ruskehtavana jauheena, MS: m/z 835,2 ([M+Na]⁺).

B. Edellä saatu (Z)-buteenidihappo-(Z)-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-(3-D-glukit-1-yylikarbamoyyliakryloyy-

liamino)fenyyliamidi]-D-glukit-1-yyliamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa (Z)-buteenidihappo-(Z)-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)akryloyyliamino]fenyyliamidi]-
 5 di]-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-dekatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -3,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1834,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 57

A. 5-(bifenyl-4-yylioksimetyyli)bentseeni-1,3-diamiinia (0,581 mg), maleiinihappoanhydridiä (0,4 g), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (40 mg) ja trietyyliamiinia (0,6 ml) sekoitettiin metyleenikloridissa (18 ml) argonkehässä 18 tuntia. Sitten reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla.
 15 Vesifaasista saostettiin tuote lisäämällä 1 N kloorivetyhappoa. Sakka suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin (Z)-3-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[(Z)-3-karboksiakryloyyliamino]fenyylikarbamoyyli]akryylihappo ruskehtavana kiinteänä aineena, MS: m/z 485,3 ($[M-H]^-$).

20 B. (Z)-3-[bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[(Z)-3-karboksiakryloyyliamino]fenyylikarbamoyyli]akryylihapon (0,94 g) suspensioon dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin kosteudelta suojattuna 0 - 5 °C:ssa 4-metyylimorfoliinia ja reaktioseosta sekoitettiin voimakasti 10 minuuttia.
 25 Sitten lisättiin kiinteää 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinia (0,702 g) ja sekoittamista 0 - 5 °C:ssa jatkettiin kaksi tuntia. Seokseen lisättiin D-glukamiinia (0,727 g) ja sekoittamista jatkettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Sitten reaktioseos laimennettiin vedellä ja
 30 haihdutettiin alennetussa paineessa 40 - 50 °C:ssa, sama toistettiin useita kertoja, sitten lisättiin 40 ml pyridiiniä ja 50 ml asetanhydridiä ja sekoitettiin vielä 18 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin jälleen kuiviin ja jäännökseen lisättiin jäävettä ja 1 N kloorivetyhappoa. Saatu
 35 sakka suodatettiin ja kromatografoitiin silikageelillä

käyttäen metyleenikloridi/isopropanoliseosta. Näin saatiin (Z)-buteendikarboksyylimahappo-(Z)-1-[3-[bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)akryloyyliamino]fenyyliamidi]-4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamidi) ruskehtavana kiinteänä aineena, MS: m/z 1250,6 ($[M+NH_4]^+$).

C. (Z)-buteendikarboksyylimahappo-Z-1-[3-[bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)akryloyyliamino]fenyyliamidi]-4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamidi) (0,188 g) hydrattiin täydellisesti etyyliasetaatissa 10-%:isen Pd/C-katalyysaattorin läsnä ollessa (30 mg) vetykehässä. Sitten reaktioseos suodatettiin dikalsiitin avulla ja suodos haihdutettiin. Näin saatiin N1-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)-N4-[5-bifenyl-4-yylioksimetyyli-3-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)-propionyyliamino]fenyyli]meripihkahappoamidi värittömänä kiinteänä aineena, MS: m/z 1259,7 ($[M+Naa]^+$).

D. N1-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)-N4-[5-bifenyl-4-yylioksimetyyli-3-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)propionyyliamino]fenyyli]meripihkahappoamidin (0,17 g) liuokseen metanolissa (10 ml) lisättiin 10 mg vedetöntä natriumkarbonaattia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin metanolilla. Näin saatiin N1-[5-bifenyl-4-yylioksimetyyli-3-(3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)propionyyliamino]fenyyli]-N4-D-glukit-1-yyli-meripihkahappoamidi ruskehtavana kiinteänä aineena, MS: m/z 839,6 ($[M+Na]^+$).

E. Edellä saatu N1-[5-bifenyl-4-yylioksimetyyli-3-(3-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)propionyyliamino]fenyyli]-N4-D-glukit-1-yyli-meripihkahappoamidi muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa N1-[3-bifenyl-4-yylioksimetyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarbamoyyli)-propionyyliamino]fenyyli]-N4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-

glukit-1-yyli)meripihkahappoamidi-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20}$ -4,4° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1837,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 58

5 A. 3,5-dinitrobentsyylikloridia (1,1 g), 4-hydrok-
sibifenyylimä (0,85 g) ja hienoksi jauhettua kaliumkarbo-
naattia (0,7 g) kuumennettiin asetonitriilissä (10 ml)
argonkehässä 50 °C:ssa 2,5 tuntia ja sitten palautusjääh-
dyttäen vielä 8 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haih-
10 dutettiin. Saatu jäännös kromatografoitiin silikageelillä
käyttäen eluointiin metyleenikloridi/heksaaniseosta (9:1).
Näin saatiin 4-(3,5-dinitrobentsyylioksi)bifenyylimä keller-
tävänä kiinteänä aineena; alkuaineanalyysi, laskettu kaa-
valle $C_{19}H_{14}N_2O_5$: C 65,14 %, H 4,03 %, N 8,00 %; saatu:
15 C 64,84 %, H 4,04 %, N 7,79 %.

 B. 4-(3,5-dinitrobentsyylioksi)bifenyylimä (2,65 g)
hydrattiin täydellisesti etyyliasetaatissa platinaoksidi-
katalysaattorin läsnä ollessa vetykehässä. Sitten reaktio-
seos suodatettiin dikalsiitin avulla ja suodos haihdutet-
20 tiin. Jäännös kiteytettiin eetteri/heksaaniseoksesta, jol-
loin saatiin 5-(bifenyl-4-yylioksimetyylimä)bentseeni-1,3-
diamiini värittöminä kiteinä, MS: m/z 290 ($[M]^+$).

 C. 5-(bifenyl-4-yylioksimetyylimä)bentseeni-1,3-di-
amiinin (1,0 g) jäillä jäähdytettynä liuokseen tetrahydro-
25 furaanissa (25 ml) lisättiin argonkehässä 0,97 ml trietyy-
liamiinia ja 690 mg trifosgeenia, sitten sekoitettiin hu-
oneenlämpötilassa 4 tuntia. Tämän jälkeen seos suodatet-
tiin. Suodos haihdutettiin, jäännös liuotettiin dimetyylimä-
formamidiin (20 ml), liuokseen lisättiin 1,3 g D-glukamii-
30 nia ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia.
Sitten haihdutettiin jälleen kuiviin, jäännökseen lisät-
tiin 50 ml pyridiiniä ja 50 ml asetanhydridiä ja sekoitta-
mista jatkettiin 18 tuntia. Sitten reaktioseos haihdutet-
tiin, jäännökseen lisättiin jäävettä ja 1 N kloorivetyhap-
35 poa ja seos uutettiin metyleenikloridilla. Metyleeniklori-

difaasit kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatia. Tuotetta sisältävät fraktiot liuotettiin metanolin (25 ml) ja tetrahydrofuraanin (10 ml) seokseen, liuokseen lisättiin 1 ml 1 M natriummetylaatin metanoliliuosta ja sitten sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Saostunut sakka suodatettiin ja lisäpuhdistamiseksi se asetyloitiin uudelleen pyridiinillä (25 ml) ja asetanhydridillä (25 ml). Raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/isopropanoliseosta (91:9). Näin saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyyllibentseeni-1,3-diyyli)diurea värittömänä vaahtona. MS: m/z 1142,6 ($[M+NH_4]^+$).

D. 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyyllibentseeni-1,3-diyyli)diurean (0,68 g) liuokseen metanolin (10 ml) ja tetrahydrofuraanin (4 ml) seoksessa lisättiin 0,5 ml natriummetylaatin 1 M metanoliliuosta, sitten sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen muodostunut sakka suodatettiin, jolloin saatiin 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyyllibentseeni-1,3-diyyli)diurea värittömänä kiinteänä aineena, MS: m/z 705,4 ($[M+H]^+$).

E. Edellä saatu 3,3'-di-D-glukit-1-yyli-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyyllibentseeni-1,3-diyyli)diurea muutettiin analogisesti esimerkin 1.B. kanssa 3,3'-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-glukit-1-yyli-1,1'-(5-bifenyl-4-yylioksimetyyllibentseeni-1,3-diyyli)diurea-dekanatriumsuolaksi, $[\alpha]_D^{20} -0,86^\circ$ (c 0,7, vesi), MS: m/z 1726,0 (rekonstruoitu M).

30 Esimerkki 59

A. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-O-(4-metyyllifenyyliisulfonyyli)-D-arabinitolia (3,00 g), 9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diolia (0,94 g) ja kaliumkarbonaattia (5,38 g) sekoitettiin dimetyyliformamidissa (130 ml) palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseos laimen-

nettiin jäävedellä ja uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt metyleenikloridifaasit kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Sitten raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen heksaania, metyleenikloridia ja metanolia. Saatiin 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-(9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diyyli)di-D-arabinitoli, MS: m/z 655 ($[M-CH_3]^+$).

B. 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-(9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diyyli)di-D-arabinitolia (1,80 g) sekoitettiin dioksaanissa (70 ml) 50-prosenttisen trifluorietikkahapon vesiliuoksen (12 ml) kanssa 3 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Huoneenlämpötilaan jäähtynyt reaktioseos haihdutettiin, jäännökseen lisättiin 50 ml tolueenia ja seos haihdutettiin, sama toistettiin; näin saatuun jäännökseen lisättiin 50 ml vettä, sitten sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa, seos jäähdytettiin 10 °C:seen ja suodatettiin. Sakka kuivattiin 50 °C:ssa fosforipentoksidin yllä, jolloin saatiin 1,1'-O-(9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diyyli)di-D-arabinitoli, IR (KBr, cm^{-1}): 3394, 1613, 1502, 1262, 1180, 1041, 833.

C. 1,1'-O-(9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diyyli)-di-D-arabinitoli (1,02 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimerkin 1.B. kanssa. Näin saatiin 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(9,9-dimetyyli-9H-ksanteeni-3,6-diyyli)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola, MS: m/z 1327,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 60

A. 3,6,9-trioksaundekaanidihapon (0,47 g) liuosta asetonitriilissä (10 ml) sekoitettiin voimakkaasti 0 - 5 °C:ssa 4-metyylimorfoliinin (0,44 ml) kanssa kosteudelta suojattuna 10 minuutin ajan. Sitten lisättiin kiinteää 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinia (0,70 g) ja sekoittamista 0 - 5 °C:ssa jatkettiin 2 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin 1-O-(4-aminofenyyl)-2,3:4,5-di-O-isopropy-

lideeni-D-arabinitolin (1,29 g) liuos asetonitriili/dime-
 tyyliformamidiseoksessa (2:1) ja sekoittamista jatkettiin
 vielä 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin tislattiin
 pois suurvakuumissa ja jäännös kromatografoitiin silika-
 geelillä käyttäen metyleenikloridia ja metanolia. Saatiin
 5 3,6,9-trioksaundekaanidihappo-bis[4-(2,3:4,5-di-O-isopro-
 pylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyyliamidi], MS: m/z 833
 ([M+H]⁺).

B. Saattamalla 3,6,9-trioksaundekaanidihappo-bis[4-
 10 (2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinit-1-yylioksi)fenyy-
 liamidi] (1,12 g) reagoimaan esimerkissä 12.D. kuvatulla
 tavalla ja käsittelemällä sitten reaktioseosta samoin kuin
 esimerkissä 12.D. saatiin 3,6,9-trioksaundekaanidihappo-
 bis(4-D-arabinit-1-yylioksifenyyliamidi), IR (KBr, cm⁻¹):
 15 3410, 3264, 1661, 1514, 1236, 1112, 1043, 825.

C. 3,6,9-trioksaundekaanidihappo-bis(4-D-arabinit-
 1-yylioksifenyyliamidi) saatettiin reagoimaan rikkitriok-
 siditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimer-
 kin 1.B. kanssa. Näin saatiin 3,6,9-trioksaundekaanidihap-
 20 po-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fe-
 nyyliamidi]oktanatriumsuola, MS: m/z 1489,5 (rekonstruoit-
 tu M).

Esimerkki 61

A. 4,4'-dihydroksibifenyyli ja 2,3:4,5-di-O-isopro-
 25 pylideeni-1-O-(4-metyylifenyyli-sulfonyyli)-D-arabinitoli
 saatettiin reagoimaan esimerkissä 59.A. kuvatulla tavalla
 ja saadun reaktioseoksen jatkokäsittely suoritettiin sa-
 malla tavalla kuin esimerkissä 59.A. Raakatuote kromato-
 grafoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridia ja
 30 metanolia. Saatiin 2,3:2',3':4,5,4',5'-tetra-O-isopropyl-
 ideeni-1,1'-O-bifenyyli-4,4'-diyyliidi-D-arabinitoli, MS:
 m/z 614 ([M]⁻).

B. 2,3:2',3':4,5,4',5'-tetra-O-isopropylideeni-
 1,1'-O-bifenyyli-4,4'-diyyliidi-D-arabinitolia (0,98 g) se-
 35 koitettiin analogisesti esimerkin 12.D. kanssa trifluori-

etikkahapon (6 ml) (70 % vedessä) ja dioksaanin (15 ml) kanssa 6 tuntia palautujäähdytyslämpötilassa. Huoneenlämpötilaan jäähtynyt reaktioseos suodatettiin, jäännös pestiin etyyliasetaatilla (2 x 5 ml) ja kuivattiin suurvakuumissa 50 °C:ssa fosforipentoksidin yllä. Saatiin 1,1'-O-bifenyyli-4,4'-diyyylidi-D-arabinitoli, MS: m/z 455 ($[M]^+$).

C. 1,1'-O-bifenyyli-4,4'-diyyylidi-D-arabinitoli (0,55 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimerkin 1.B. kanssa. Näin saatiin 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-bifenyyli-4,4'-diyyylidi-D-arabinitoli-oktanatriumsuola, MS: m/z 1271,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 62

A. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-O-(4-metyylifenyylisulfonyyli)-D-arabinitoli ja 4,4'-etyynidiyylidifenoli saatettiin reagoimaan esimerkin 59.A. mukaisesti ja reaktioseosta käsiteltiin jatkossa samoin kuin esimerkissä 59.A. Raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen heksaania, metyleenikloridia ja asetonitriiliä. Saatiin 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli, MS: m/z 638 ($[M]^+$).

B. 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli (1,57 g) saatettiin reagoimaan trifluorietikkahapon (25 ml) (60 % vedessä) kanssa dioksaanissa (50 ml) esimerkissä 59.B. kuvatulla tavalla ja reaktioseosta käsiteltiin jatkossa samoin kuin esimerkissä 59.B. Näin saatiin 1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli, alkuaineanalyyysi laskettu kaavalle $C_{24}H_{30}O_{10}$: C 60,24 %, H 6,32 %; saatu: C 59,98 %, H 6,35 %.

C. 1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli (1,00 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimerkin 1.B. kanssa. Näin saatiin 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sul-

fo-1,1'-O-(4,4'-etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola, MS: m/z 1294,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 63

2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(4,4'-
 5 etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola
 (0,40 g) hydrattiin Lindlar-katalysaattorin (0,16 g) läsnä
 ollessa pyridiinin (1,5 ml) ja veden (12 ml) seoksessa.
 Katalysaattori suodatettiin pois ja suodos lyofilisoitiin,
 jolloin saatiin (Z)-2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-
 10 O-(4,4'-etyleenidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatrium-
 suola, MS: m/z 1296,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 64

2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-(4,4'-
 etyynidiyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli-oktanatriumsuola
 15 (0,42 g) hydrattiin katalyyttisesti 10-%:isen Pd/C-kataly-
 saattorin (0,17 g) läsnä ollessa 10 ml:ssa vettä. Kata-
 lysaattori suodatettiin pois ja suodos lyofilisoitiin,
 jolloin saatiin 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-
 (4,4'-etaani-1,2-diyylidifenyleeni)di-D-arabinitoli-okta-
 20 natriumsuola, MS: m/z 1299,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 65

A. 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni- α -D-galaktopyranoo-
 si (24,50 g) saatettiin reagoimaan huoneenlämpötilassa 18
 tunnin aikana p-tolueenisulfonyylikloridin (19,70 g) ja
 25 4-dimetyyliaminopyridiinin (0,12 g) kanssa 200 ml:ssa py-
 ridiiniä. Reaktioseos laimennettiin jäävedellä ja uutet-
 tiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin 2 ker-
 taa vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin
 ja haihdutettiin. Raakatuote kromatografoitiin silikagee-
 30 lillä käyttäen metyleenikloridia ja metanolia. Saatiin
 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-(p-tolyylisulfonyyli)- α -
 D-galaktopyranooosi, joka kiteytettiin n-heksaanista, sp.
 91 - 92 °C.

B. 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-(p-tolyylisul-
 35 fonyyli)- α -D-galaktopyranooosi (18,64 g) ja 4-nitrofenoli

(6,85 g) saatettiin reagoimaan toistensa kanssa analogisesti esimerkin 59.A. kanssa. Näin saatu raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen n-heksaania ja metyleenikloridia. Saatiin 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-

5 (4-nitrofenyyli)- α -D-galaktopyranoosi, MS: m/z 381 ($[M]^+$).

C. 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-(4-nitrofenyyli)- α -D-galaktopyranoosi (13,60 g) hydrattiin Pd/C-katalyssaattorin (3,0 g) läsnä ollessa 150 ml:ssa metanolia. Katalyssaattori suodatettiin ja pestiin 2 kertaa metanolilla.

10 Suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-(4-aminofenyyli)- α -D-galaktopyranoosi, MS: m/z 351 ($[M]^+$).

D. 1,2:3,4-di-O-isopropylideeni-6-O-(4-aminofenyyli)- α -D-galaktopyranoosi (4,35 g) saatettiin reagoimaan

15 huoneenlämpötilassa 16 tunnin aikana dibentsyylidikarbo-naatin (3,72 g) ja trietyyliamiinin (6,20 ml) kanssa 150 ml:ssa dioksaani/vesiseosta (2:1). Reaktioseos laimennettiin vedellä ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja

20 haihdutettiin. Näin saatu raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen n-heksaania, metyleenikloridia ja asetonitriiliä. Näin saatiin 6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-1,2:3,4-di-O-isopropylideeni- α -D-galaktopyranoosi, MS: m/z 485 ($[M]^+$).

25 E. 6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-1,2:3,4-di-O-isopropylideeni- α -D-galaktopyranoosia (1,49 g) sekoitettiin trifluorietikkahapon (15 ml) (35 % vedessä) ja dioksaanin (20 ml) kanssa analogisesti esimerkin 12.D. kanssa 3 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Liuotin

30 tislattiin pois suurvakuumissa ja jäännös kiteytettiin metanolista ja eetteristä. Näin saatiin 6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-D-galaktoosi, MS: m/z 485 ($[M+H]^+$).

35 F. 6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-D-galaktoosia (3,60 g) sekoitettiin natriumboorihydridin

(1,40 g) kanssa metanolissa (125 ml) huoneenlämpötilassa 65 tuntia. Reaktioseos hydrolysoitiin ja neutraloitiin ja haihdutettiin sitten kuiviin. Jäännöstä kuivattiin suurvakuumissa fosforipentoksidin yllä 4 tuntia. Tuotteen puhdistamiseksi se muutettiin asetanhydridin kanssa pyridiinissä vastaavaksi penta-asetyylijohdannaiseksi, joka kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridia. Näin saatiin 1,2,3,4,5-penta-O-asetyyli-6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-D-galaktitoli, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

G. 1,2,3,4,5-penta-O-asetyyli-6-O-(4-bentsyylioksikarbonyyliaminofenyyli)-D-galaktitoli (5,20 g) hydrattiin tyetrahydrofuraanissa (150 ml) 10-%:isen Pd/C-katalysaattorin (1,0 g) läsnä ollessa. Katalysaattori suodatettiin pois ja liuotin tislattiin. Jäännös kiteytettiin metyleenikloridista ja n-heksaanista. Näin saatiin 1,2,3,4,5-penta-O-asetyyli-6-O-(4-aminofenyyli)-D-galaktitoli, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

H. 1,2,3,4,5-penta-O-asetyyli-6-O-(4-aminofenyyli)-D-galaktitolia (3,37 g) sekoitettiin metanolissa (250 ml) natriummetylaatin 5,4 M metanoliliuoksen (5,30 ml) kanssa huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Reaktioseos neutraloitiin 2 N kloorivetyhapolla ja liuotin tislattiin pois. Raakatuotteeseen lisättiin 50 ml vettä ja sitä sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, sitten suodatettiin ja jäännös pestiin vedellä (2 x 10 ml). Jäännöstä sekoitettiin 2 N kloorivetyhapon kanssa palautusjäähdytyslämpötilassa 3 tuntia, sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä kuivattiin suurvakuumissa huoneenlämpötilassa fosforopentoksidin yllä 6 tuntia. Saatiin 6-O-(4-aminofenyyli)di-galaktitoli-hydrokloridi, MS: m/z 273 ([M]⁺).

I. 6-O-(4-aminofenyyli)-D-galaktitoli-hydrokloridia (1,24 g) sekoitettiin dimetyyliformamidissa (40 ml) 1,1'-karbonyylidi-imidatsolin (0,32 g) ja trietyyliamiinin (1,12 ml) kanssa huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Tuote

saostettiin lisäämällä vettä, se suodatettiin, pestiin 2 kertaa vedellä ja kuivattiin 5 tuntia suurvakuumissa fosforipentoksidin yllä 50 °C:ssa. Saatiin 1,3-bis(4-D-galaktit-6-yylioksifenyyli)urea, MS: m/z 595 ([M+Na]⁺).

- 5 K. 1,3-bis(4-D-galaktit-6-yylioksifenyyli)urea saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa analogisesti esimerkin 1.B.kanssa. Näin saatiin 1,3-bis[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-6-yylioksi)-fenyyli]urea-dekanatriumsuola, MS: m/z 1593,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 66

- A. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-D-arabinitolia (2,79 g) sekoitettiin propargyylibromidin (0,98 ml) ja kaliumhydroksidin (0,78 g) tetrahydrofuraaniliuoksen (30 ml tetrahydrofuraania) kanssa huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Liuotin tislattiin pois ja raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridia. Näin saatiin 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-O-prop-2-ynyyli-D-arabinitoli, MS: m/z 255 ([M-CH₃]⁻).

- 20 B. 2,3:4,5-di-O-isopropylideeni-1-O-prop-2-ynyyli-D-arabinitolia (2,06 g sekoitettiin 1,2-diklooribentseenissä (55 ml) 80 °C:ssa 2 tuntia N,N,N',N'-tetrametyyletyleenidiamiinin (1,11 ml), kupari(I)kloridin (0,07 g) ja molekyylliseulan 4Å (11,1 g) kanssa samalla johtaen happea reaktioseoksen lävitse. Liuotin tislattiin pois ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridia ja metanolia. Näin saatiin 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyyylidi-D-arabinitoli, MS: m/z 523 ([M-CH₃]⁻).

- 30 C. 2,3:2',3':4,5:4',5'-tetra-O-isopropylideeni-1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyyylidi-D-arabinitoli (1,10 g) saatettiin reagoimaan dioksaanissa (35 ml) analogisesti esimerkin 12.D. kanssa trifluorietikkahapon (70 % vedessä) (6,6 ml) kanssa. Saatiin 1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyy-

lidi-D-arabinitoli, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

D. 1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyyylidi-D-arabinitoli (0,75 g) saatettiin reagoimaan rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin kanssa esimerkissä 1.B. kuvatulla tavalla. Näin saatiin 2,2',3,3',4,4',5,5'-okta-O-sulfo-1,1'-O-heksa-2,4-diyyini-1,6-diyyylidi-D-arabinitoli-oktanatriumsuola, MS:m/z 1194,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 67

10 A. 4,4'-difluori-3,3'-dinitrodifenyyylisulfonin (3,44 g) liuokseen vedettömän dimetyyliformamidin (50 ml) ja trietyyliamiinin (3 ml) seoksessa lisättiin 3,7 g D-glukamiinia ja seosta sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Sitten lisättiin tipoitain 50 ml metanolia, 15 saostunut tuote suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin. Saatiin N,N'-di-D-glukit-1-yyli-2,2'-dinitro-4,4'-sulfonyylidianiliini keltaisena jauheena, $[\alpha]_D^{20} +12,2^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 689,7 ($[M+Na]^+$).

20 B. Saattamalla N,N'-di-D-glukit-1-yyli-2,2'-dinitro-4,4'-sulfonyylidianiliini reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla (jolloin rikkitrioksiditrimetyyliamiinikompleksin sijasta käytettiin rikkitrioksiditrietyyliamiinikompleksia) saatiin N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-2,2'-dinitro-4,4'-sulfonyylidianiliini-dekanatriumsuola oranssina jauheena, $[\alpha]_D^{20} -2,0^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1687,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 68

30 A. 4-fluori-3-nitrobentsoehapon (7,4 g) liuokseen dimetyyliformamidissa (100 ml) lisättiin 16,0 g D-glukamiinia, ja seosta sekoitettiin 4 tuntia huoneenlämpötilassa. Siihen lisättiin 6 ml trietyyliamiinia ja sekoittamista jatkettiin 40 °C:ssa 16 tuntia. Reaktioliuos haihdutettiin kuiviin. Jäännöstä sekoitettiin pyridiinin (400 ml) ja etikkahappoanhydridin (200 ml) kanssa huoneenlämpötilassa 5 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännökseen 35

lisättiin vettä ja 5-%:ista kloorivetyhappoa pH-arvoon 2 - 3, sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaniset uutteen pestiin jäävedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluentina etyyliasetaattia. Tuotetta sisältävät fraktiot haihdutettiin, jäännös kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin 4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamiini)-3-nitrobentsoehappo keltaisina kiteinä, $[\alpha]_D^{20} -23,0^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 579,7 ($[M+Na]^+$).

B. 4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamiini)-3-nitrobentsoehapon (1,12 g) liuokseen dimetyyli-formamidin (6 ml) ja N-metyylimorfoliinin (0,23 ml) seoksessa lisättiin 0 °C:ssa 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatziinia (385 mg), sitten sekoitettiin 2 tuntia. Seokseen lisättiin 4,4'-diaminodifenyyylimetaania (198 mg) ja sitä sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa, sitten haihdutettiin kuiviin. Jäännös laimennettiin jäävedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uutteen pestiin jäävedellä ja kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/isopropanoliseosta, jolloin saatiin 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibentsamidi keltaisena jauheena, $[\alpha]_D^{20} -6,8^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 1298,3 ($[M+Na]^+$).

C. 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibentsamidin (1,3 g) liuosta tetrahydrofuraanin (13 ml) ja metanolin (15 ml) seoksessa sekoitettiin natriummetanolaa-tin 2-%:isen metanoliliuoksen (1,3 ml) kanssa 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Sakka suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamiini-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)di-

bentsamidi kellanoranssina jauheena $[\alpha]_D^{20} +24,0^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 877,7 ($[M+Na]^+$).

D. Saattamalla 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamiini-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibentsamidi reagoimaan esimerkissä 67.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibentsamidi-dekanatrium-suola kellanoranssina jauheena, $[\alpha]_D^{20} +8,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1875,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 69

A. Saattamalla 4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3-nitrobentsoehappo reagoimaan 1,3-diaminobentseenin kanssa esimerkissä 68.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diyylidibentsamidi, $[\alpha]_D^{20} -6,6^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 1207,6 ($[M+Na]^+$).

B. Saattamalla 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diyylidibentsamidi reagoimaan esimerkissä 68.C. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diyylidibentsamidi $[\alpha]_D^{20} +27,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 787,5 ($[M+Na]^+$).

C. Saattamalla 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diyylidibentsamidi reagoimaan esimerkissä 67.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-bentseeni-1,3-diyylidibentsamidi-dekanatrium-suola kellanoranssina jauheena, $[\alpha]_D^{20} +9,8^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1785,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 70

A. Saattamalla 4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3-nitrobentsoehappo reagoimaan 1,3-diaminopropan-2-olin kanssa esimerkissä 68.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksipropaani-1,3-diyy-

li)dibentsamidi, $[\alpha]_D^{20} -3,8^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 1189,3 ($[M+Na]^+$).

5 B. Saattamalla 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksipropaani-1,3-diyyli)dibentsamidi reagoimaan esimerkissä 68.C. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksipropaani-1,3-diyyli)dibentsamidi, $[\alpha]_D^{20} +27,2^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 769 ($[M+Na]^+$).

10 C. Saattamalla 4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksipropaani-1,3-diyyli)dibentsamidi reagoimaan esimerkissä 67.B. kuvatulla tavalla saatiin 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-(2-hydroksisulfonylipropaani-1,3-diyyli)dibentsamidi-undekanatriumsuola kellanoranssina jauheena, $[\alpha]_D^{20} +14,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1869,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 71

20 A. (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuolan (vrt. esimerkki 3) liuokseen metyleenikloridissa (25 ml) lisättiin m-klooribentsoehappoa (1,0 g), ja reaktioliuosta sekoitettiin 5 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioliuos kaadettiin jääveteen ja uutettiin metyleenikloridilla. Uutteet pestiin vedellä ja NaHCO_3 -liuoksella, kuivattiin ja
25 haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen metyleenikloridi/isopropanoliseosta, jolloin saatiin cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamidi), $[\alpha]_D^{20} +18,8^\circ$ (c 0,5, kloroformi), MS: m/z 1054,5 ($[M+Na]^+$).

30 B. cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamidin) (1,6 g) suspensioon metanolissa (25 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (480 mg), sitten sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin
35 käänteisfaasipylväässä (RP 18) vesi/asetonitriiliseoksel-

la. Lyofilisoimalla tuotetta sisältävät fraktiot saatiin puhdas cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -7,0^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 611,4 ($[M+H]^+$).

5 C. Sulfatoimalla cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyyylidibentsoehappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 67.B. kuvatulla tavalla saatiin cis-4,4'-oksiraani-2,3-diyyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -4,0^\circ$ (c 0,9, vesi), MS: m/z
10 1632,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 72

A. Kirjallisuudesta tunnetun (3-bromibentsyyli)tri-fenyyllifosfoniumbromidin (38,0 g) liuokseen tetrahydrofu-
raanissa (250 ml) lisättiin -10 °C:ssa 8,75 g kalium-tert-
15 butylaattia, sitten sekoitettiin 3 minuuttia. Kellanoranssiin suspensioon lisättiin tipoittain 15 minuutin kuluessa 4-bromibentsaldehydin (14,8 g) liuos. 60 minuutin sekoit-
tamisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Jäännös
laimennettiin jäävedellä ja uutettiin etyyliasetaatte/eet-
20 teriseoksella. Orgaaniset faasit pestiin vedellä ja kyl-
lästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatil-
la ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kromatografoitiin
silikageelillä käyttäen heksaania ja heksaani/eetteriseos-
ta (99:1), jolloin saatiin (E)-3,4'-dibromistilbeeni vä-
25 rittöminä kiteinä, MS: m/z 338 (M^+), sekä (Z)-3,4'-dibromi-
stilbeeni värittömänä öljynä, MS: m/z 338 (M^+).

B. (E)-3,4'-dibromistilbeenin (3,38 g) liuokseen vedettömässä eetterissä (200 ml) lisättiin -10 °C:ssa 5 -
10 minuutin kuluessa 20 ml butyyllilitiumin 1,6 N heksaani-
30 liuosta. 3 tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos kaa-
dettiin hiilihappojää/eetteriseokseen ja lämmitettiin hi-
taasti 10 °C:seen. Eetteriliuos uutettiin useita kertoja
vedellä. Vesiliuos tehtiin happameksi 2 N kloorivetyhapol-
la, muodostunut sakka pestiin vedellä ja kuivattiin yön
35 yli 60 °C:ssa kuivauskaapissa. Raakatuote liuotettiin di-

metoksietaaniin (50 ml), liuokseen lisättiin diatsometaaniliuosta (30 ml) ja seosta sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Ylimääräinen diatsometaani hajotettiin lisäämällä etikkahappoa. Reaktioseos haihdutettiin ja
 5 jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasettaatti/heksaani/metyleenikloridiseosta. Saatiin (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

C. (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesterin (2,2 g) liuokseen dimetoksietaanin (25 ml) ja metanolin (12 ml) seoksessa lisättiin 10 ml 2 M natriumhydroksidiliuosta ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 18 tuntia. Reaktioliuos haihdutettiin. Vesipitoinen jäännös laimennettiin edelleen vedellä ja tehtiin happameksi
 15 2 N kloorivetyhapolla pH-arvoon 1. Sakka suodatettiin, pestiin jäävedellä ja kuivattiin kuivauskaapissa 60 °C:ssa yön yli. Saatiin (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo hieman värjäytyneenä jauheena. MS: m/z 268 (M^+).

D. Saattamalla (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -1,6^\circ$ (c 0,5, DMSO), m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

E. Sulfatoimalla (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -6,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1615,0 (rekonstruoitu M).

30 Esimerkki 73

A. Saattamalla 3-bromibentsaldehydi reagoimaan (3-bromibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidin kanssa esimerkissä 72.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-3,3'-dibromistilbeeni värittömänä kiteinä, MS: m/z 338 (M^+), sekä (Z)-
 35 3,3'-dibromistilbeeni värittömänä öljynä, MS: m/z 338 (M^+).

B. Saattamalla (E)-3,3'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M⁺).

5 C. Saattamalla (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M⁺).

10 D. Saattamalla (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20}$ -3,2° (c 0,5, DMSO), m/z 595,5 ([M+H]⁺).

15 E. Sulfatoimalla (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20}$ -7,8° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1616,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 74

20 A. Saattamalla 4-bromibentsaldehydi reagoimaan (2-bromibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidin kanssa esimerkissä 72.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2,4'-dibromistilbeeni värittöminä kiteinä, MS: m/z 338 (M⁺), sekä (Z)-2,4'-dibromistilbeeni värittömänä öljynä, MS: m/z 338 (M⁺).

25 B. Saattamalla (E)-2,4'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M⁺).

30 C. Saattamalla (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M⁺).

D. Saattamalla (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappo

po-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -11,8^\circ$ (c 0,5, DMSO), m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

E. Sulfatoimalla (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -7,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1615,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 75

A. Saattamalla 3-bromibentsaldehydi reagoimaan (2-bromibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidin kanssa esimerkissä 72.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2,3'-dibromistilbeeni värittöminä kiteinä, MS: m/z 338 (M^+), sekä (Z)-2,3'-dibromistilbeeni värittömänä öljynä, MS: m/z 338 (M^+).

B. Saattamalla (E)-2,3'-dibromistilbeeni reagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

C. Saattamalla (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M^+).

D. Saattamalla (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -9,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

E. Sulfatoimalla (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -9,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1616,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 76

A. Saattamalla 2-bromibentsaldehydi reagoimaan (2-bromibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidin kanssa esi-

merkissä 72.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2,2'-dibromistilbeeni värittömänä öljynä, MS: m/z 338 (M^+).

B. Saattamalla (Z)-2,2'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

C. Saattamalla (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M^+).

D. Saattamalla (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -8,2^\circ$ (c 0,5, DMSO), m/z 595,5 ($[M+H]^+$).

E. Sulfatoimalla (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylilihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -15,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1615,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 77

A. Saattamalla (Z)-3,4'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappo, MS: m/z 268 (M^+).

D. Saattamalla (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -8,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 595,5 ($[M+H]^+$).

E. Sulfatoimalla (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylilihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla

tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -6,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1616,0 (rekonstruoitu M).

5 **Esimerkki 78**

A. Saattamalla (Z)-3,3'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

10 B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M^+).

15 C. Saattamalla (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -9,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

20 D. Sulfatoimalla (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-suola, $[\alpha]_D^{20} -8,6^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1615,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 79

25 A. Saattamalla (Z)-2,3'-dibromistilbeenireagoimaan esimerkissä 72.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: m/z 296 (M^+).

30 B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 268 (M^+).

C. Saattamalla (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylihap-

po-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -6,0^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

5 D. Sulfatoimalla (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylimihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylimihappo-bis-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -11,0^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1615,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 80

10 Hydraamalla (E)-stilbeeni-3,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola (vrt. esimerkki 72) esimerkissä 10 kuvatulla tavalla saatiin 3,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$
15 $-6,0^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1617,5 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 81

20 Hydraamalla (E)-stilbeeni-2,4'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola (vrt. esimerkki 74) esimerkissä 10 kuvatulla tavalla saatiin 2,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$
 $-8,4^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1616,8 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 82

25 Hydraamalla (E)-stilbeeni-2,3'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola (vrt. esimerkki 75) esimerkissä 10 kuvatulla tavalla saatiin 2,3'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$
 $-10,0^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1617,2 (rekonstruoitu M).

30 Esimerkki 83

Hydraamalla (E)-stilbeeni-2,2'-dikarboksyylimihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola (vrt. esimerkki 76) esimerkissä 10 kuvatulla tavalla saatiin 2,2'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-

penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -11,0° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1617,2 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 84

Hydraamalla (E)-stilbeeni-3,3'-dikarboksyylihappo-
 5 bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola (vrt. esimerkki 73) esimerkissä 10 kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20}$ -4,2° (c 0,5, vesi), MS: m/z 1617,5 (rekonstruoitu M),

10 Esimerkki 85

A. 3-kloori-4-metyyllibentsoehappometyyliesterin (55,3 g) liuokseen hiilitetrakloridissa (1 l) lisättiin N-bromimsukkinimidiä (53,2 g) ja dibentsoyyliperoksidia (0,1 g) ja seosta kuumennettiin 2 tuntia palautusjäähdyttämällä ja valaisten 150 W:n hehkulampulla. Jäähdytystä reaktioseoksesta suodatettiin pois saostunut sukkinimidi. Suodos haihdutettiin ja kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina hiilitetrakloridi/eetteriseosta. Eluaatti haihdutettiin ja jäännös kuivattiin vakuuissa.
 15 Tämän raakatuotteen liuokseen bentseenissä (750 ml) lisättiin 83 g trifenyylifosfiinia ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 4 tuntia, jolloin tuote saostui. Suspensio jäähdytettiin 15 °C:seen ja suodatettiin. Tuote pestiin bentseenillä ja eetterillä ja kuivattiin vakuuimissa
 20 50 °C:ssa. Saatiin (2-kloori-4-metoksikarbonyyllibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidi, MS: m/z 445,3 (M⁺).

B. (2-kloori-4-metoksikarbonyyllibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidin (52,6 g) suspensioon tetrahydrofuraa-
 nissa (500 ml) lisättiin tipoittain 0 °C:ssa natriummety-
 30 laatin 2-%:ista metanoliliuosta (115 ml). Sitten lisättiin tipoittain 10 minuutin kuluessa 4-formyylibentsoehappome-
 tyyliesterin (16,4 g) liuos ja sekoitettiin tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suspensio suodatettiin dikalsiitilla ja suodos haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin käyttäen etyyliasetaatti/heksaani/metyleenikloridiseosta, jol-
 35

loin saatiin (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappodimetyyliesteri, MS m/z 330 (M⁺), ja (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappodimetyyliesteri värittöminä kiteinä sp. 134 - 135 °C, MS m/z 330 (M⁺).

5 C. Saattamalla (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo, MS: m/z 302 (M⁺).

10 D. Saattamalla (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -2,0^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 630,5 ([M+H]⁺).

15 E. Sulfatoimalla (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -5,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1650,0 (rekonstruoitu M).

20 Esimerkki 86

A. Saattamalla (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo, MS: m/z 302 (M⁺).

25 B. Saattamalla (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 629,6 ([M+H]⁺).

30 C. Sulfatoimalla (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyyliahappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -4,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1659,5 (rekonstruoitu M).

35

Esimerkki 87

A. Saattamalla (2-bromi-4-metoksikarbonyylibentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidi reagoimaan 4-formyylibentsoehappometyyliesterin kanssa esimerkissä 85.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: 374 (M^+), ja (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri, MS: 374 (M^+).

B. Saattamalla (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 346 (M^+).

C. Saattamalla (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -2,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 695,5 ($[M+H]^+$).

D. Sulfatoimalla (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -4,2^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1694,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 88

A. Saattamalla (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappodimetyyliesteri reagoimaan esimerkissä 72.C. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo, MS: m/z 346 (M^+).

B. Saattamalla (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo reagoimaan D-glukamiinin kanssa esimerkissä 3.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} -2,4^\circ$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 673,6 ($[M+H]^+$).

C. Sulfatoimalla (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-D-glukit-1-yyliamidi esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-2-bromistilbeeni-4,4'-dikar-

boksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -2,8^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1694,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 89

5 A. Saattamalla 4-(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamiini)-3-nitrobentsoehappo reagoimaan (E)-4,4'-diaminostilbeenin kanssa esimerkissä 68.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diyylidibentsamidi, $[\alpha]_D^{20} -10,4$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 1287,4 ([M+Na]⁺).

10

B. Saattamalla (E)-4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-asetyyli-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diyylidibentsamidi reagoimaan esimerkissä 68.C. kuvatulla tavalla saatiin (E)-4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diyylidibentsamidi, $[\alpha]_D^{20} +25,0$ (c 0,5, DMSO), MS: m/z 867,4 ([M+Na]⁺).

15

C. Saattamalla (E)-4,4'-bis-D-glukit-1-yyliamino-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diyylidibentsamidi reagoimaan esimerkissä 67.B. kuvatulla tavalla saatiin (E)-4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamino)-3,3'-dinitro-N,N'-stilbeeni-4,4'-diyylidibentsamidi-dekanatriumsuola kellanoranssina jauheena, $[\alpha]_D^{20} +5,8^\circ$ (c 0,5, vesi), MS: m/z 1887,0 (rekonstruoitu M).

20

25 Esimerkki 90

A. (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihapon (1,69 g) suspensioon tetrahydrofuraanin (40 ml), asetonitriilin (40 ml) ja N-metyylimorfoliinin (1,43 ml) seoksessa lisättiin 2-kloori-4,6-dimetoksi-1,3,5-triatsiinia (2,22 g), sitten sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin 2,3 g 1-amino-1-desoksi-D-mannitolia, ja seosta sekoitettiin 18 tuntia huoneenlämpötilassa. Saotuneet kiteet suodatettiin ja asetyloitiin asetanhydridillä pyridiinissä. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Puhdistettu tuote deasetyloitiin esimer-

30

35

kissä 1.A. kuvatulla tavalla, jolloin saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-mannit-1-yyliamidi, $[\alpha]_D^{20} +3,5^\circ$ (c 0,2, DMF), MS: m/z 595,5 ($[M+H]^+$).

5 B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-mannit-1-yyliamidi reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-mannit-1-yyliamidi-dekanatriumsuola $[\alpha]_D^{20} +19,5^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1614 (rekonstruoitu M).

10 Esimerkki 91

A. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo reagoimaan 1-amino-1-desoksi-D-galaktitolin kanssa esimerkissä 90.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-galaktit-1-yyliamidi, MS: 15 m/z 595,4 ($[M+H]^+$).

B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-galaktit-1-yyliamidi reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola $[\alpha]_D^{20} -14,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 20 1615 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 92

A. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo reagoimaan 1-amino-1-desoksi-D-arabinitolin kanssa esimerkissä 90.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-arabinit-1-yyliamidi, MS: 25 m/z 557,4 ($[M+Na]^+$).

B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis-D-arabinit-1-yyliamidi reagoimaan esimerkissä 2.B. 30 kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-arabinit-1-yyliamidi)oktanatriumsuola $[\alpha]_D^{20} +25,5^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1350,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 93

35 A. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyyliliippo reagoimaan 1-amino-1-desoksi-L-ramnitolin kanssa esi-

merkissä 90.A. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-L-ramnit-1-yyliamidi, MS: m/z 563,7 ($[M+H]^+$).

B. Saattamalla (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-L-ramnit-1-yyliamidi reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-L-ramnit-1-yyliamidi)-oktanatriumsuola $[\alpha]_D^{20} -21,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1379,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 94

A. 1-amino-1-desoksi-D-mannitolin (2,0 g) suspensioon dimetyyliformamidissa (20 ml) lisättiin toluyleenin-2,6-di-isosyanaattia, sitten sekoitettiin 6 tuntia huoneenlämpötilassa. Asetylointi suoritettiin suoraan lisäämällä asetanhydridiä ja pyridiiniä. Reaktioseos haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. Puhtaat tuotefraktiot haihdutettiin, jäännös liuotettiin metanoli/dioksaaniseokseen ja liuokseen lisättiin natriummetylaatin 2-%:ista metanoliliuosta. 18 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa muodostuneet kiteet suodatettiin, pestiin metanolilla ja kuivattiin. Saatiin 3,3'-di-D-mannit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, MS: m/z 537,6 ($[M+H]^+$).

B. Saattamalla 3,3'-di-D-mannit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-mannit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-dekanatriumsuola $[\alpha]_D^{20} +16,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1556,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki 95

A. Saattamalla 1-amino-1-desoksi-D-galaktitolireagoimaan toluyleenin-2,6-di-isosyanaatin kanssa esimerkissä 94.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-galaktit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, MS: m/z 537,5 ($[M+H]^+$).

B. Saattamalla 3,3'-di-D-galaktit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea reagoimaan esimerkissä 2.B. kuva-

tulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-dekanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -3,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1556,0 (rekonstruoitu M).

5 **Esimerkki 96**

A. Saattamalla 1-amino-1-desoksi-D-arabinitolireagoimaan toluyleenin-2,6-di-isosyanaatin kanssa esimerkissä 94.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-D-arabinit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, MS: m/z 499,5 ($[M+Na]^+$).

10 B. Saattamalla 3,3'-di-D-arabinit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-arabinit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-oktanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} +14,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1293,0 (rekonstruoitu M).

15 **Esimerkki 97**

A. Saattamalla 1-amino-1-desoksi-L-ramnitoli reagoimaan toluyleenin-2,6-di-isosyanaatin kanssa esimerkissä 94.A. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-di-L-ramnit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea, MS: m/z 527 ($[M+Na]^+$).

20 B. Saattamalla 3,3'-di-L-ramnit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea reagoimaan esimerkissä 2.B. kuvatulla tavalla saatiin 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-L-ramnit-1-yyli-1,1'-(tolueeni-2,6-diyyli)diurea-oktanatriumsuola, $[\alpha]_D^{20} -15,0^\circ$ (c 0,2, vesi), MS: m/z 1321,0 (rekonstruoitu M).

Esimerkki A

Tabletti

30	1	Kaavan I mukainen yhdiste	500 mg
	2	Laktoosi, vedetön	150 mg
	3	Mikrokiteinen selluloosa	150 mg
	4	Polyvinyylipyrrolidoni	40 mg
	5	Talkki	50 mg
	6	Magnesiumstearaatti	<u>10 mg</u>
35		Tabletin paino	900 mg

Aineosat 1 - 4 seulotaan ja sekoitetaan. Tämä seos rakeistetaan demineralisoidun veden kanssa ja kuivatut rakeet sekoitetaan aineosien 5 ja 6 kanssa. Seoksesta puristetaan sopivan muotoisia tabletteja.

5

Esimerkki B**Pelletit**

	1	Kaavan I mukainen yhdiste	599 mg
	2	Mikrokiteinen selluloosa	200 mg
	3	Primojel	70 mg
10	4	Aromijauhe	10 mg
	5	Talkki	20 mg

Sekoitetut ja seulotut aineosat 1 - 3 kostutetaan sopivasti demineralisoidulla vedellä ja puristetaan kierukkapusertimen avulla sopivan reikälevyn lävitse. Pursote siirretään pelletointilautaselle, pyöristetään pieniksi kuuliksi ja kuivataan. Niihin lisätään aineosat 4 ja 5 ja ne pakataan paperisiin pikkupusseihin (tai sen kaltaisiin).

15

Esimerkki C

20

Injektioliuos

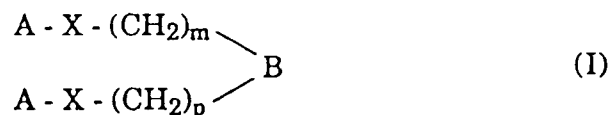
Injektioliuoksen valmistamiseksi 50 mg kaavan I mukaista yhdistettä ja 0,5 mg tris-puskuria liuotetaan injektiotarkoituksiin sopivaan veteen (1 ml:ksi) ja pH-arvo säädetään 7,4:ksi. Liuos steriilisuodatetaan ja ampulleihin täyttämisen jälkeen steriloidaan autoklaavissa.

25

Patenttivaatimukset

1. Yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että niillä on yleinen kaava

5



jossa

10 A on sokerialkoholien tai sen johdannaisen 1-hydroksiryhmällä pienennetty tähde tai tris(hydroksimetyyli)metyyli-tähde, jolloin vähintään yksi tähteen A hydroksiryhmistä on esteröity rikkihapolla;

X on $-NR^1CO-$, $-NHCONH-$, $-NHCSNH-$, $-NHSO_2-$, $-NR^1-$ tai $-O-$;

m ja p ovat toisistaan riippumatta 0 tai 1;

15 R^1 on vety, alempi-alkyyli tai hydroksi-alempi-alkyyli; ja B on konjugoitu useampikertainen sidos, ja niiden suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että X on $-NR^1CO-$, $-NHCONH-$, 20 $-NHCSNH-$, $-NHSO_2-$ tai $-O-$ ja B on konjugoitu kaksoissidos, ja niiden suolat.

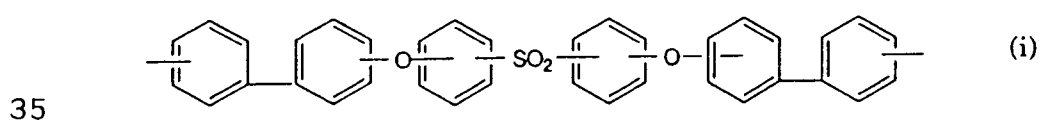
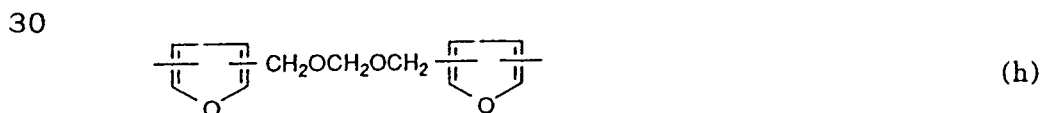
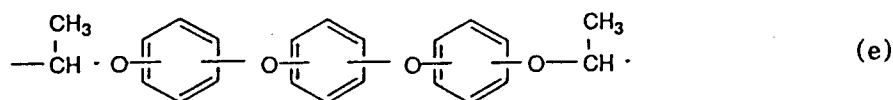
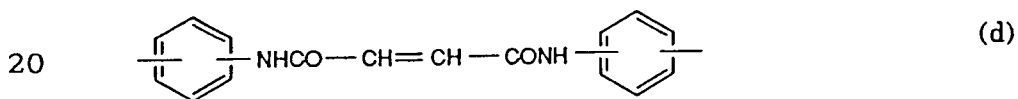
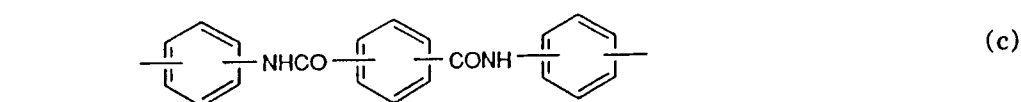
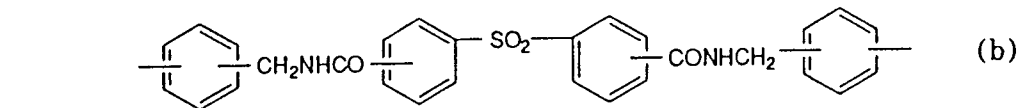
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että A on tähde $-(CHR^2)_nCH_2R^2$ ja n on kokonaisluku 1 - 5, R^2 on H, $-OSO_3H$ tai OZ , Z on suo- 25 jaryhmä, ja ainakin yksi tähteistä R^2 on $-OSO_3H$.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että konjugoitujen useampikertaisten sidosten systeemi B on polyeeni- tai poly'yyni-hiilivetytähde, jossa on 2 - 8 konjugoitua 30 useampikertaista sidosta.

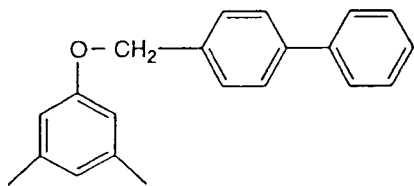
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 4 mukaiset yhdisteet, t u n n e t u t siitä, että konjugoitujen useampikertaisten sidosten systeemi B on konjugoitujen kaksoissidosten systeemi.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukaiset yhdisteet, tunnetut siitä, että konjugoitujen kaksoissidosten systeemi on aromaattinen rengassysteemi.

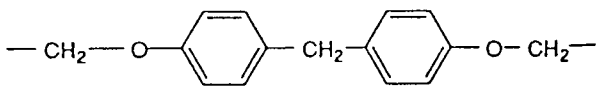
7. Patenttivaatimuksen 6 mukaiset yhdisteet, tunnetut siitä, että aromaattinen rengassysteemi on fenyleeni, alempi-alkyyli-substituoitu fenyleeni, naftyleeni, fluorenyleeni tai jonkin kaavoista (a) - (s) mukainen tähde



5

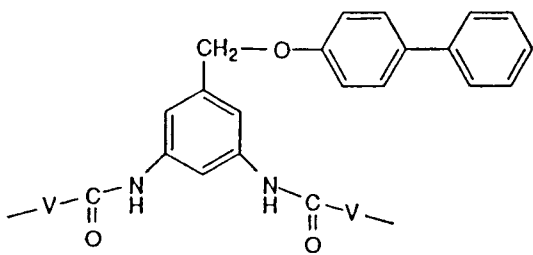


(j)



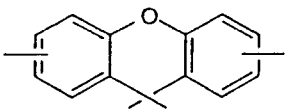
(k)

10

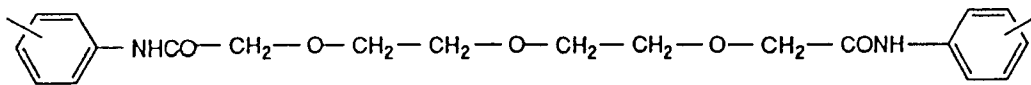


(1)

15

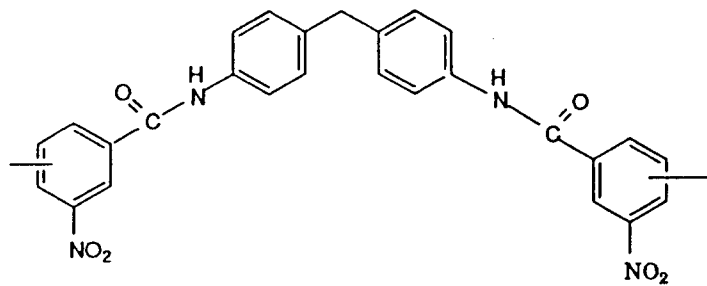


(m)



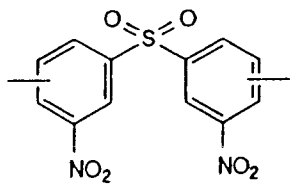
(n)

20



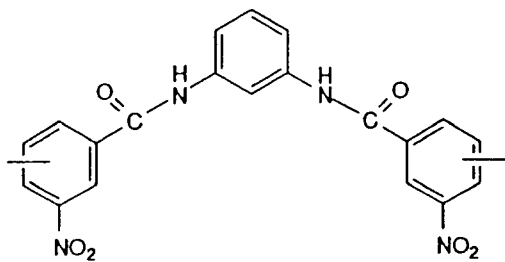
(o)

25



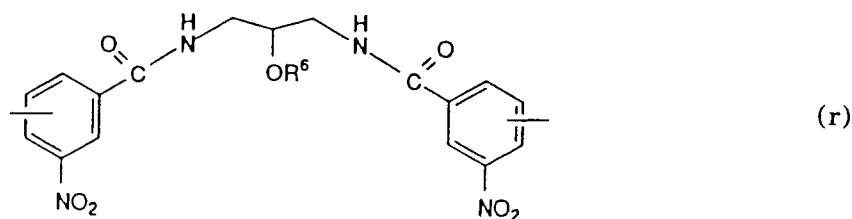
(p)

30

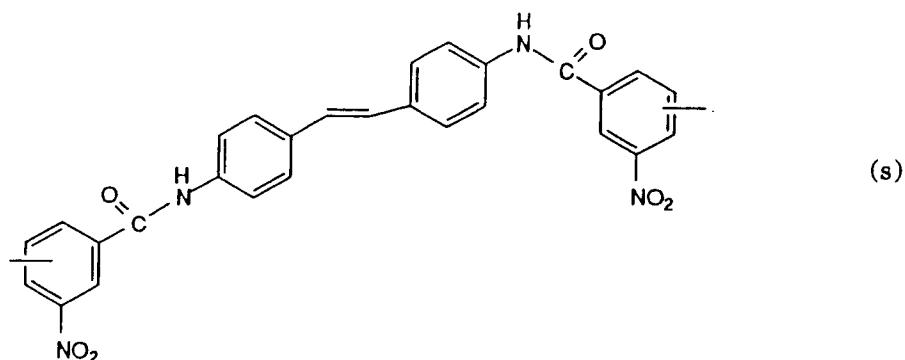


(q)

35



5



10

15 joissa Y on hiili-hiilisidos; -O-, -CO-, -CH₂-, -CH₂CH₂-,
 -CH=CH-, -C-C-, -CH(O)CH-, -SO₂-, -C(CF₃)₂-, -CONR¹-,
 -NHCONH-, -NHCOCONH-, fenyleeni tai fenyleenidioksi; R¹ on
 vety, alempi-alkyyli tai hydroksi-alempi-alkyyli; R³ ja R⁴
 20 ovat vety, alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, halogeeni tai
 -SO₃H, R⁵ on alempi-alkoksi-alempi-alkoksi tai fenoksi tai
 halogeenilla substituoitu fenoksi; R⁶ on vety tai SO₃H ja
 D on -CH₂CH₂- tai -CH=CH- ja V on -CH=CH-, -CH₂CH₂- tai yk-
 sinkertainen sidos.

25 8. (Z)-buteenidihappo-(Z)-[3-bifenyl-4-yylioksime-
 tyyli-5-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yylikarba-
 moyyli)aryloyyliamino]fenyyliamidi]-(2,3,4,5,6-penta-O-
 sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi-dekanatriumsuola,

30 (E)-2-klooristilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis-
 (2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatrium-
 suola,

(Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksyylihappo-bis(2,3,4,-
 5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,

(2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-tetrametyyli-
 heksa-deka-2,4,6,8,10,12,14-heptaeenidikarboksyylihappo-

- bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 4,4'-etyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 5 3,3'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-1,1'-(tolueeni-2,6-diiyli)diurea-dekanatriumsuola,
- 4,4'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli-amino)-3,3'-dinitro-N,N'-(4,4'-metyleenidifenyyli)dibentsamidi-dekanatriumsuola,
- 10 N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-2,2'-dinitro-4,4'-sulfonyylidianiliini-dekanatriumsuola,
- (Z)-stilbeeni-4,4'-dikarboksylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-ramnit-1-yyliamidi)oktanatriumsuola,
- naftaleeni-1,5-disulfonihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- 15 N,N'-bis[4-(2,3,4,5-tetra-O-sulfo-D-arabinit-1-yylioksi)fennyli]isofhtalamidi-oktanatriumsuola,
- 1,3-bis[4-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-galaktit-6-yylioksi)fennyli]urea-dekanatriumsuola,
- 20 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fennyli]isofhtalamidi-dekanatriumsuola,
- 9-okso-9H-fluoreeni-2,7-dikarboksylihappo-bis[metyyli(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)amidi]dekanatriumsuola,
- 25 4,4'-metyleenidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- naftaleeni-2,6-dikarboksylihappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola,
- N,N'-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)-isofhtalamidi-dekanatriumsuola,
- 30 N,N'-bis[4-[3-(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyli)ureido]fennyli]fumaramidi-dekanatriumsuola,
- 4,4'-sulfonyylidibentsoehappo-bis(2,3,4,5,6-penta-O-sulfo-D-glukit-1-yyliamidi)dekanatriumsuola.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaiset yhdisteet käytettäväksi terapeuttisesti vaikuttavina aineina varsinkin arterioskleroottisten verisuonimuutosten hoitamiseen ja/tai estämiseen.

5 10. Lääkkeet, varsinkin arterioskleroottisten verisuonimuutosten hoitamiseen ja/tai estämiseen käytettävät lääkkeet, t u n n e t u t siitä, että ne sisältävät jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaista yhdistettä ja terapeuttisesti vaikuttamatonta kantaja-ainetta.

10 11. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vastaava sulfatoimaton yhdiste saatetaan reagoimaan sulfatointiaineen kanssa.

15 12. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 8 mukaisten yhdisteiden käyttö arterioskleroottisten verisuonimuutosten hoitamiseen ja/tai estämiseen tai vastaavien lääkkeiden valmistamiseen.

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
950 127	C07C 305/06 ym.

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	EP-A 504 645 (A61K 31/70)	
A	EP-A 479 093 (C07H 11/00)	
A	EP-A 312 086 (C07H 15/04)	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
27.6.2001	Eira Ylitalo	