

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **78100750.5**

22 Anmeldetag: **25.08.78**

51 Int. Cl. 2: **C 07 D 211/46, C 07 D 211/60, C 07 H 15/12, C 07 D 498/04, A 61 K 31/70, A 23 K 1/16, A 61 K 31/445, C 07 D 403/12, C 07 D 403/06, C 07 D 405/06, A 23 L 1/30 // C07H15/18, C07H15/12, C07H15/14, (C07D498/04, 265/00, 221/00)**

30 Priorität: **27.08.77 DE 2738717**
24.12.77 DE 2758025

71 Anmelder: **Bayer Aktiengesellschaft, Zentralbereich Patente, Marken und Lizenzen Bayerwerk, D-5090 Leverkusen 1 (DE)**

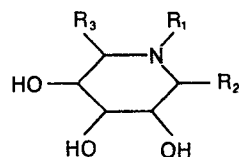
43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: **07.03.79**
Patentblatt 79/5

72 Erfinder: **Junge, Bodo, Dr., Wilkhausstrasse 123, D-5600 Wuppertal 2 (DE)**
Erfinder: Krause, Hans Peter Dr., Wilkhausstrasse 107, D-5600 Wuppertal-2 (DE)
Erfinder: Müller, Lutz, Dr., Kronprinzenallee 111, D-5600 Wuppertal-1 (DE)
Erfinder: Puls, Walter, Dr., In den Birken 75, D-5600 Wuppertal 1 (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: **BE CH DE FR GB LU NL SE**

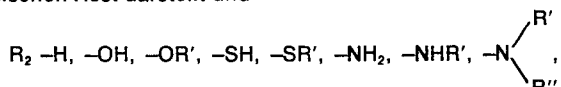
54 **Neue Derivate von 3,4,5-Thrihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.**

57 Trihydroxypiperidine der Formel



worin

R_1 H oder einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest darstellt und



NH₂CH₂-, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, -COOH, -COOR', HO-CH₂-, R'CO-NHCH₂-, R'CO-NR''CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-C(=O)-NH-CH₂-, R'-NH-C(=S)-NH-CH₂-,

R'-O-C(=O)-NH-CH₂-, -SO₃H, -CN, -CONH₂, -CONHR' oder -CONR'R'' bedeutet und

R_3 die für R_1 gegebene Bedeutung annehmen kann, vorzugsweise aber für -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂-NH₂, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, R'CONH-CH₂-, R'CO-NR''CH₂-, Hal-CH₂-, R'O-CH₂-, R'COOCH₂-, R'SO₂O-CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-CO-NH-CH₂-, R'NH-CS-NH-CH₂-, R'O-CO-NH-CH₂-, -CN, -COOH, -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'R'' steht, wobei

R' , R'' die vorstehend für R_1 genannten Bedeutungen annehmen kann, und wobei für den Fall $R_3 = -CH_2OH$ und $R_2 = H$ oder OH R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches oder heterocyclisches Rest ist, d. h. dass R_1 nicht H ist;

und für den Fall $R_3 = H$ und $R_2 = H$, OH, SO₃H, -CN und CH₂-NH₂ R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches oder heterocyclisches Rest ist, d. h. dass R_1 nicht H ist;

und für den Fall $R_3 = -CH_2-NH_2$ und $R_2 = OH$ R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches Koh-

EP 0 000 947 A1

lenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d. h. dass R₁ nicht H ist, eignen sich als Mittel gegen Diabetes, Hyperlipämie und Adipositas, sowie in der Tierernährung zur Beeinflussung des Fleisch/Fett-Verhältnisses zugunsten des Fleischanteils.

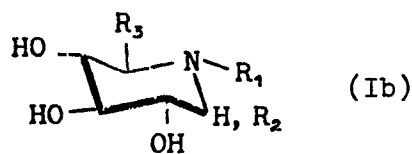
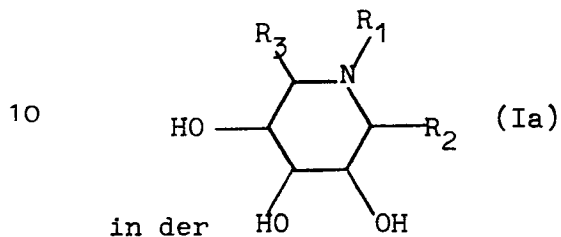
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, mehrere Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Mittel gegen Diabetes, Hyperlipämie und Adipositas, sowie
5 in der Tierernährung zur Beeinflussung des Fleisch/Fettverhältnisses zugunsten des Fleischanteils.

Die neuen Derivate lassen sich durch die Formel Ia und insbesondere durch die Formel Ib, die die bevorzugte stereoisomere Form beschreibt, wiedergeben.



Le A 18 389-Ausland - 1

R_1 H oder einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest darstellt und

R_2 -H, -OH, -OR', -SH, -SR', -NH₂, -NHR', -N $\begin{smallmatrix} R' \\ \diagup \\ R'' \end{smallmatrix}$, NH₂CH₂-, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, -COOH, -COOR', HO-CH₂-, R'CO-NHCH₂-, R'CO-NR''CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'-NH-C(=O)-NH-CH₂-, R'-NH-C(=S)-NH-CH₂-, R'-O-C(=O)-NH-CH₂-, -SO₃H, -CN, -CONH₂, -CONHR' oder -CONR'R'' bedeutet und die für R_1 gegebene Bedeutung annehmen kann, vorzugsweise aber für -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂-NH₂, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, R'CONH-CH₂-, R'CO-NR''CH₂-, Hal-CH₂-, R'O-CH₂-, R'COOCH₂-, R'SO₂O-CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-CO-NH-CH₂-, R'NH-CS-NH-CH₂-, R'O-CO-NH-CH₂-, -CN, -COOH, -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'R'' steht,

wobei

R' , R'' die vorstehend für R_1 genannten Bedeutungen annehmen kann,

und wobei für den Fall R_3 = -CH₂OH und R_2 = H oder OH

R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches oder heterocyclisches Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist;

und für den Fall R_3 = H und R_2 = H, OH, SO₃H, -CN und CH₂-NH₂

R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches gesättigtes oder ungesättigtes aliphatisches Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituiertes aromatisches oder heterocyclisches Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist;

und für den Fall R_3 = -CH₂-NH₂ und R_2 = OH

R_1 ein gegebenenfalls substituiertes, geradkettiges, ver-

Le A 18 389

zweigter oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R₁ nicht H ist.

- 5 Die Erfindung betrifft darüberhinaus auch pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) wie Chloride, Sulfate, Acetate, Carbonate, Oxalate usw., und Bio-Vorläufer, wobei unter Bio-Vorläufer Verbindungen verstanden werden, deren Struktur sich von der aktiven Verbindung unterscheidet, die
10 jedoch nach Verabreichung an Mensch oder Tier im Körper des Patienten in die aktive Verbindung umgewandelt werden.

- Bevorzugt bedeuten R₁, R', R'' einen Alkylrest mit 1 bis 30 insbesondere 1 bis 18 C-Atomen, einen Alkenylrest oder Alkylrest mit 2 bis 18 insbesondere 3 bis 10 C-Atomen, einen mono-, bi-
15 oder tricyclischen Rest mit 3 bis 10 C-Atomen, der gesättigt, einfach oder doppelt ungesättigt sein kann, einen Arylrest mit 6 oder 10 C-Atomen, einen heterocyclischen Rest mit 3 bis 8 insbesondere 3 bis 6 Ringgliedern, der 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome, insbesondere N, O, S enthalten kann und an dem ein
20 Benzolring oder ein weiterer Heterozyklus der genannten Art ankondensiert sein kann, wobei die genannten Reste 1 bis 5 insbesondere 1, 2 oder 3 Substituenten tragen können.

- Als Substituenten für Alkyl seien beispielhaft aufgeführt:
Hydroxy, Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
insbesondere Methoxy und Aethoxy; Acyloxy, wobei der Acylrest
von aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 7 C-Atomen, aromatischen
5 Carbonsäuren insbesondere Phenylcarbonsäuren, die im Phenylrest
durch -OH, -Halogen, insbesondere F, Cl, Br, C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, Nitro und/oder Amino substituiert sein können,
heterocyclischen Carbonsäuren, die sich von 5- oder 6-
gliedrigen Heterocyclen ableiten, die 1 bis 3 Heteroatome
10 (N,O,S) enthalten und im heterocyclischen Ring durch C₁-C₄-
Alkyl, Chlor, Brom, Amino substituiert sein können, abgeleitet
ist; Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino mit vorzugsweise
1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest, insbesondere Monomethyl-
amino, Monoäthylamino, Dimethylamino und Diäthylamino,
15 Monoacylamino, wobei der Acylrest von aliphatischen Carbonsäuren
mit 1 bis 7 C-Atomen, aromatischen Carbonsäuren insbesondere
Phenylcarbonsäuren, die im Phenylrest durch -OH, -Halogen,
insbesondere F, Cl, Br, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Nitro
und/oder Amino substituiert sein können, heterocyclischen

Carbonsäuren, die sich von 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen ableiten, die 1 bis 3 Heteroatome (N,O,S) enthalten und im heterocyclischen Ring durch C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Amino substituiert sein können, abgeleitet ist;

- 5 Mercapto, Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methylthio und Äthylthio; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom; Alkylcarbonyl mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest; Carboxy, Nitro, Cyan, die Aldehydfunktion, die Sulfonsäuregruppe; sowie heterocyclische
- 10 Reste der oben genannten Art, insbesondere auch von Zuckern, ganz besonders von Hexosen oder Pentosen abgeleitete heterocyclische Reste, die direkt über ein Ringatom oder über eine -O-, -S- oder -NH-Brücke mit dem Alkylrest verbunden sein können.
- 15 Beispiele für heterocyclische Substituenten der Alkylreste sind: Phthalimido, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Glucopyranosyl, Ribofuranosyl, Oxiranyl u. dgl.
Des weiteren eignen sich als Substituenten der Alkylreste aromatische Reste wie Naphthyl und insbesondere Phenyl, die
- 20 einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe -OH, -NH₂, C₁-C₄-Alkyl-NH-, C₁-C₄-Dialkyl-N-, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, -CN, -COOH, -COO-Alkyl (C₁-C₄), C₁-C₆-Alkyl, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkylthio, -SH, C₁-C₄-Alkylsulfonyl, -SO₃H,
- 25 -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-Alkyl (C₁-C₄) tragen können.

Der Alkylrest kann auch einen mono-, bi- oder tricyclischen Substituenten mit vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatomen tragen, der seinerseits durch Hydroxy, Amino, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, oder -COOH substituiert sein kann.

- 30 Der Alkylrest trägt bevorzugt Substituenten wie Hydroxy, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Mercapto, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Amino, Monoalkyl-amino mit 1 bis 4 C-Atomen und Acylamino, wobei der Acylrest von aliphatischen Carbonsäuren mit 1 bis 6 C-Atomen abgeleitet ist.

Für die cyclischen mono-, bi- oder tricyclischen Reste R_1 , R' und R'' kommen die für die Alkylreste genannten Substituenten in Betracht.

Die Arylreste können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen.
Als Substituenten seien beispielhaft aufgeführt:
Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das seinerseits wieder beispielsweise durch Chlor, Nitro oder Cyan substituiert sein kann; gegebenenfalls substituierte Alkenylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; Hydroxy, Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Amino, Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylrest; Mercapto, Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Carboxy, Carbalkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Sulfonsäuregruppe, Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylsulfonyl, vorzugsweise Phenylsulfonyl; Aminosulfonyl-, Alkylamino- und Dialkylaminosulfonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl- und Dimethylaminosulfonyl; Nitro, Cyan oder die Aldehydgruppe; Alkylcarbonylamino mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; Alkylcarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Benzylcarbonyl und Phenyläthylcarbonyl, wobei die zuletzt genannten Alkyl, Phenyl, Benzyl und Phenyläthylreste ihrerseits wieder beispielsweise durch Chlor, Nitro oder Hydroxy substituiert sein können.

Die heterocyclischen Reste R_1 sind bevorzugt von heteroparaffinischen, heteroaromatischen oder heterocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Ringen mit vorzugsweise 1 bis 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen abgeleitet. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Diese Ringsysteme können weitere Substituenten wie beispielsweise Hydroxy-, Amino- oder C_1 - C_4 -Alkylgruppen tragen oder an sie können Benzolkerne oder weitere vorzugsweise 6-gliedrige heterocyclische Ringe der genannten Art annelliert sein.

Besonders bevorzugte heterocyclische Reste leiten sich beispielsweise von Furan, Pyran, Pyrrolidin, Piperidin, Pyrazol, Imidazol, Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazin, Triazin, Pyrrol, Pyridin, Benzimidazol, Chinolin, Isochinolin oder Purin ab.

In den Verbindungen der Formel I steht R_2 vorzugsweise für -H, -OH, -SO₃H, -CN, -CH₂NH₂, -CH₂NH-(C₁-C₁₄-Alkyl), -CH₂NH-C(=O)-(C₁-C₁₄-Alkyl), -CH₂-NH-SO₂-(C₁ bis C₁₄)-Alkyl

-CH₂-NH-SO₂-Phenyl, R'-NH-C(=O)-NH-CH₂-, R'-NH-C(=O)-NH-CH₂-

oder R'-O-C(=O)-NH-CH₂-. Ganz besonders bevorzugt steht

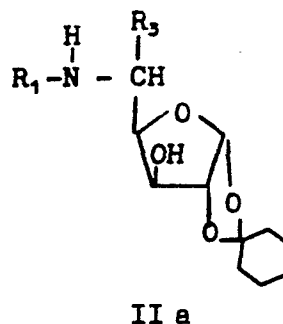
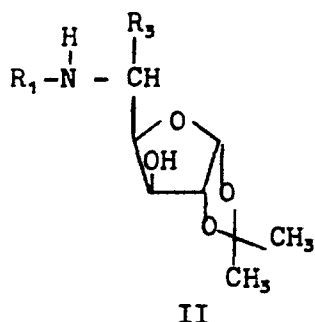
R_2 für -H, -SO₃H, -CN, R'-NH-C(=O)-NH-CH₂-.

R_3 steht bevorzugt für Wasserstoff, -CH₂OH, -CH₃, -CH₂NH₂, -CH₂NH-(C₁-C₆-Alkyl) oder -CH₂NH-C(=O)-(C₁-C₆-Alkyl) oder -CH₂-O-(C₁-C₆-Alkyl).

Ganz besonders bevorzugt jedoch steht R_3 für -CH₂OH.

Es wurde gefunden, daß die neuen Verbindungen der Formel I potente Inhibitoren für α -Glucosidasen, insbesondere für Disaccharidasen sind. Daher sind die neuen Verbindungen wertvolle Mittel zur Beeinflussung einer Vielzahl von Stoffwechselvorgängen und bereichern somit den Arzneimittelschatz. Gegenüber dem aus der DT-OS 2 656 602 bekannten 2-Hydroxymethyl-3,4,5-trihydroxypiperidin weisen die neuen Verbindungen vorteilhafte therapeutische Eigenschaften auf.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Verbindungen der Formel I erhält, wenn man in Verbindungen der Formel II oder IIa ,



in der

5 R_1 und R_3 die oben angegebene Bedeutung haben,

durch vorsichtige Säurehydrolyse die Isopropyliden- oder Cyclohexylidenschutzgruppe entfernt, wobei es gegebenenfalls zweckmäßig ist, die Verbindungen der Formel I in der Form von Addukten der schwefligen Säure oder der Blausäure abzufangen ($R_2 = \text{SO}_3\text{H}$ oder CN). Aus dem Bisulfitadditionsprodukten werden die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = \text{OH}$ durch Behandlung mit Basen, vorzugsweise Erdalkalihydroxiden wie $\text{Ca}(\text{OH})_2$, oder $\text{Sr}(\text{OH})_2$, insbesondere aber $\text{Ba}(\text{OH})_2$ in Freiheit gesetzt. Durch Umsetzung mit Wasserstoff-Donor-Reduktionsmitteln wie beispielsweise NaBH_4 werden aus den Verbindungen der Formel I mit $R_2 = \text{OH}$ die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = \text{H}$ gewonnen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Verbindungen der Formel I erhält, wenn man die Verbindungen der Formel I mit $R_2 = \text{OH}$ in an sich bekannter Weise mit Blausäure zu Verbindungen der Formel I mit $R_2 = \text{CN}$ umsetzt und gegebenenfalls aus diesen durch katalytische Hydrierung der Nitrilgruppe Verbindungen

mit $R_2 = -CH_2NH_2$ erhält und die Aminogruppe gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu Verbindungen, bei denen $R_2 = R'CONCH_2-$, $R'CONR''CH_2-$, $NHR'-CH_2-$, $NR'R''-CH_2-$ oder $R'SO_2NHCH_2-$ ist, acyliert, alkyliert oder sulfonyliert.

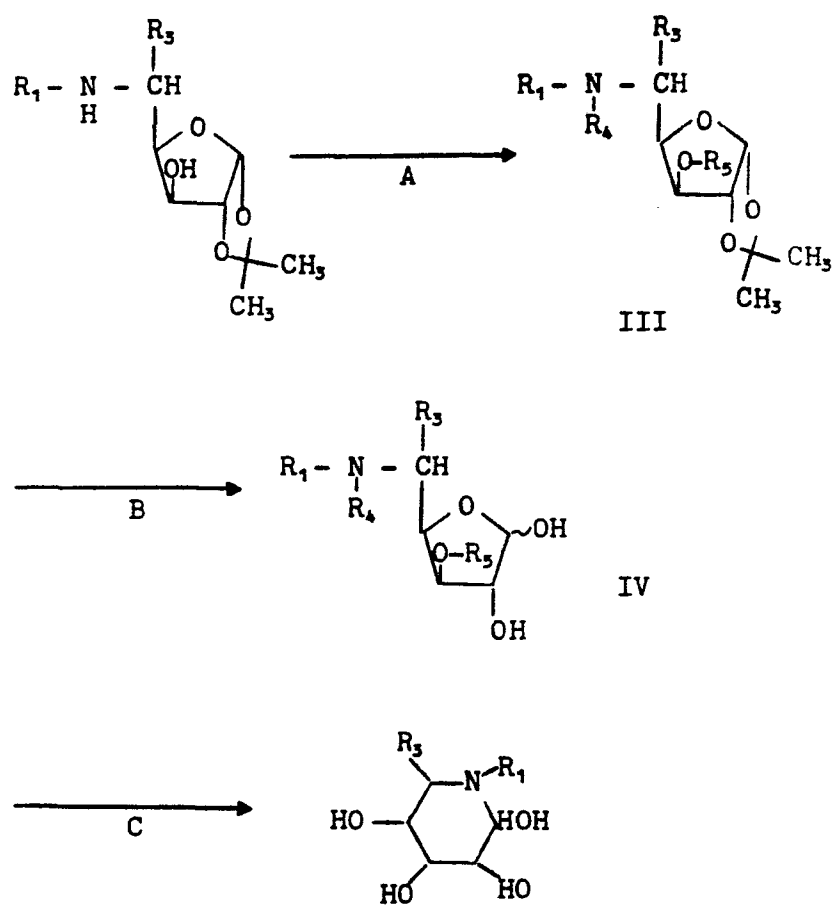
5 Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R_2 = -OR'$, $-SH$, $-SR'$, $-NH_2$, $-NHR'$ oder $-NR'R''$ ist, können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -OH$ in an sich bekannter Weise mit Alkoholen ($R'OH$), H_2S , Mercaptanen ($R'SH$), Ammoniak oder Aminen (H_2NR' , $HNR'R''$) umsetzt.

10 Die Verbindungen der Formel I, bei denen $R_2 = -COOH$ ist, werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -CN$ in an sich bekannter Weise hydrolysiert.

Aus den so erhaltenen Carbonsäuren lassen sich in an sich bekannter Weise Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -COOR'$ durch
15 Umsetzung mit Alkoholen ($R'OH$), Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -CONHR'$ oder $-CONR'R''$ oder $-CONH_2$ durch Aminolyse der Ester mit NH_3 , $R'NH_2$ bzw. $R'R''NH$ erhalten.

Verbindungen der Formel I mit $R_2 = -OH$ können auch erhalten werden, wenn man Verbindungen der Formel II in einem Reaktions-
20 schritt A mit Trifluoracetanhydrid zu Verbindungen der Formel III umsetzt und dann im Reaktionsschritt B durch Säurehydrolyse die Isopropylidenschutzgruppe abspaltet und anschließend im Schritt C im neutralen bis alkalischen Reaktionsmedium die Trifluoracetylgruppe der Verbindung IV entfernt.

25 Die angegebene Reaktionsfolge läßt sich wie folgt veranschaulichen:

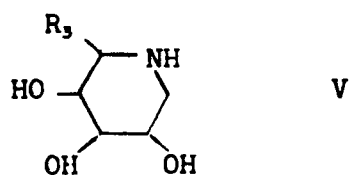


In den Formeln stehen

- 5 R_4 für Trifluoracetyl und
 R_5 für Trifluoracetyl oder Wasserstoff.

Diese Reaktionsfolge läßt sich analog auf Verbindungen der Formel IIa übertragen.

Es wurde auch gefunden, daß man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = H$ erhält, wenn man Verbindungen der Formel V

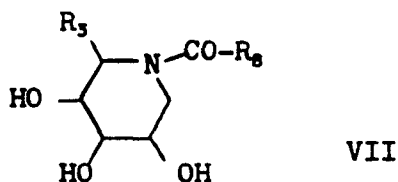


mit Carbonylverbindungen der Formel VI

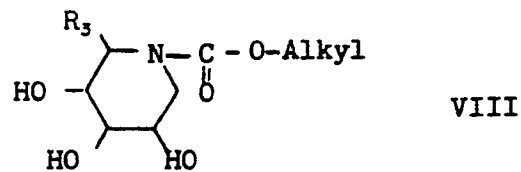


in der R_6 und R_7 entweder H oder die für R_1 gegebene Bedeutung haben oder Glieder eines alicyclischen oder heterocyclischen Ringes sind, in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels umgesetzt.

10 Ferner erhält man Verbindungen der Formel I mit $R_2 = H$, wenn man Amide der Formel VII



in der R_8 entweder H ist oder die für R_1 gegebene Bedeutung hat, oder Carbamate der Formel VIII



- gegebenenfalls auch mit Hydroxyschutzgruppen versehene
Derivate dieser Verbindungen - mit einem Amid-Reduktionsmittel
zu Aminen reduziert.

- 5 Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel I mit $R_2 = H$ besteht darin, daß man Verbindungen der
Formel V mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX

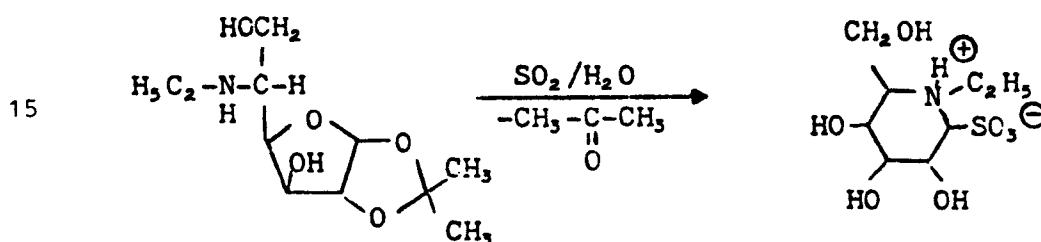


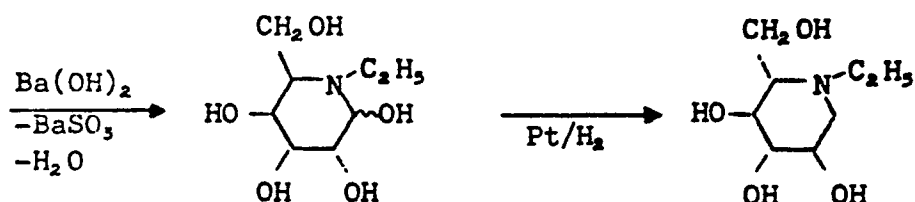
- 10 umsetzt, wobei R_1 die oben für Alkyl angegebene Bedeutung hat und
Z eine in Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht austretende
Gruppe wie beispielsweise Halogenid oder $^{\ominus}\text{O-SO}_3\text{H}$ ist.

- Des weiteren erhält man Verbindungen der Formel I, wenn man
beispielsweise in Verbindungen der Formel I mit $R_3 = -\text{CH}_2\text{OH}$
die $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe selektiv in an sich bekannter Weise in
15 eine $-\text{CH}_2-\text{O-SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ -Gruppe verwandelt und diese entweder
reduktiv in die $-\text{CH}_3$ -Gruppe oder über eine $-\text{CH}_2-\text{N}_3$ -Gruppe
reduktiv in eine Aminogruppe überführt. Verbindungen der
Formel I erhält man auch, wenn man in Verbindungen der Formel I
mit $R_3 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$ die Aminogruppe in an sich bekannter Weise
20 mit Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart eines Wasserstoff-
donors, mit Alkylhalogeniden, Carbonsäure- oder Sulfonsäure-
chloriden, Chlorkohlensäureestern, Isocyanaten und Senfölen
derivatisiert.

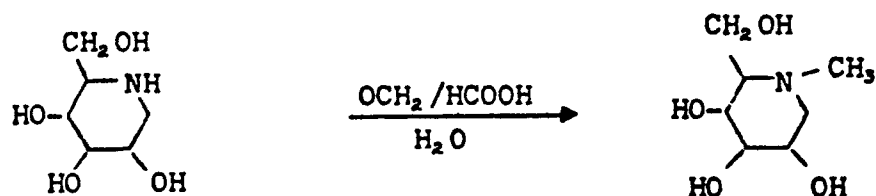
- Verbindungen der Formel I, in denen R₁ ein durch eine Acylamino-, Sulfonylamino-, Alkoxycarbonylamino-, Ureido- oder eine Thioureidogruppe substituierter aliphatischer oder aromatischer Rest ist, erhält man ausgehend von Verbindungen der Formel I, in denen R₁ ein durch eine Aminogruppe substituierter aliphatischer oder aromatischer Rest ist, durch Umsetzung dieser Aminogruppe mit Carbonsäure- oder Sulfonsäurechloriden, mit Chlorkohlensäureestern, Isocyanaten oder Senfölen in an sich bekannter Weise.
- 10 Die einzelnen Verfahrensweisen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden im folgenden veranschaulicht:

Verwendet man als Ausgangsstoff eine Verbindung der Formel II mit R₁ = Aethyl, so läßt sich der Reaktionsablauf wie folgt wiedergeben:

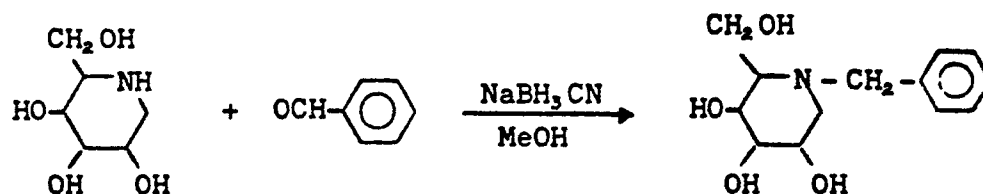




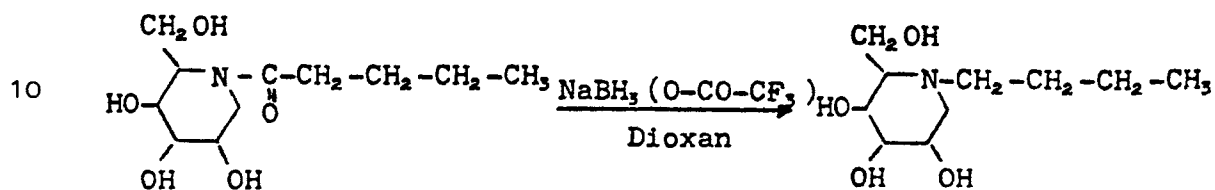
Mit 1-Desoxynojirimycin der Formel V und Formaldehyd als Ausgangsstoffen ergibt sich folgendes Formelschema:



- 5 Mit Benzaldehyd als Carbonylkomponente wird die reduktive Alkylierung wie folgt durchgeführt:



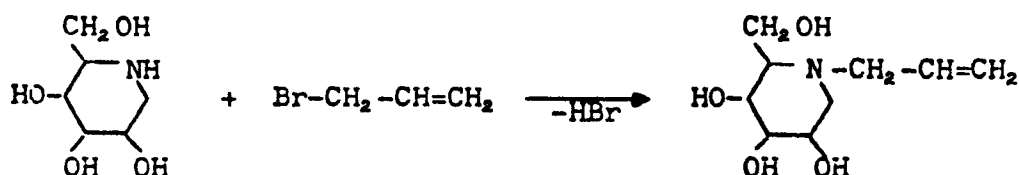
Geht man von Säureamiden der Formel VII aus, so lässt sich die Reaktion wie folgt beschreiben:



Urethane der Formel VIII - gegebenenfalls als mit Hydroxylschutzgruppen versehene Derivate - lassen sich mit LiAlH_4 zum N-Methyl-1-desoxynojirimycin reduzieren:

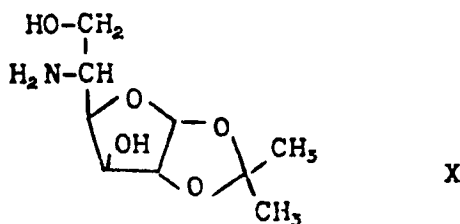


- 5 Für die Reaktion von 1-Desoxynojirimycin mit Alkylierungsmitteln sei die Reaktion mit Allylbromid als Beispiel angegeben:



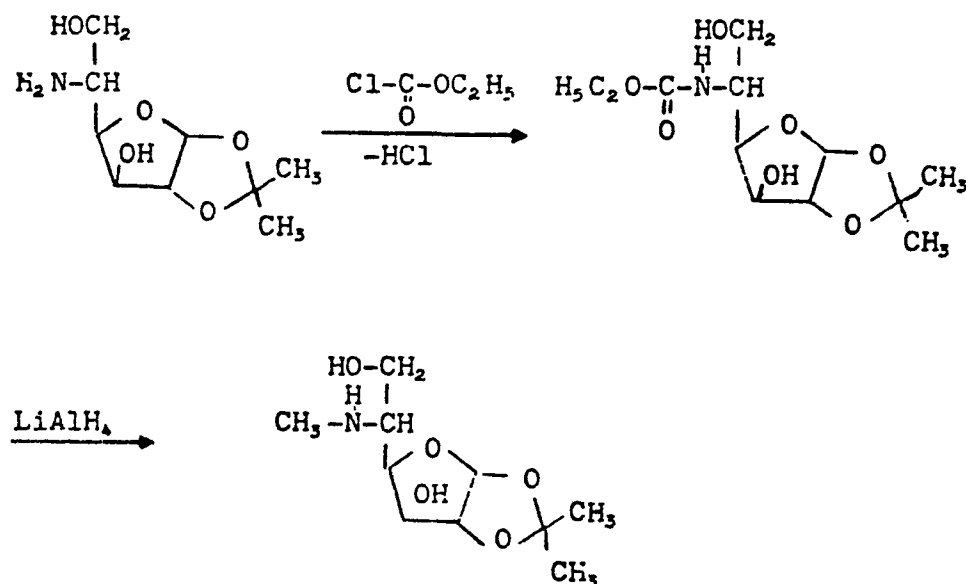
- 10 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt. Dies ist der Fall, wenn $\text{R}_3 = \text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ und $\text{R}_1 = \text{H}$ ist. Andere Verbindungen der Formel II bzw. IIa sind neu; sie können aber nach an sich bekannten Verfahren aus literaturbekannten Verbindungen hergestellt werden.

- 15 So kann man beispielsweise von der literaturbekannten Verbindung der Formel X



ausgehen und diese mit Carbonylverbindungen der Formel VI in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels zu Verbindungen der Formel II umsetzen.

- 5 Des weiteren kann man die Verbindung X mit reaktiven Säurederivaten zu Säureamiden oder Urethanen umsetzen und diese mit einem Amid-Reduktionsmittel zu Aminen reduzieren. Dies sei an einem Beispiel veranschaulicht:

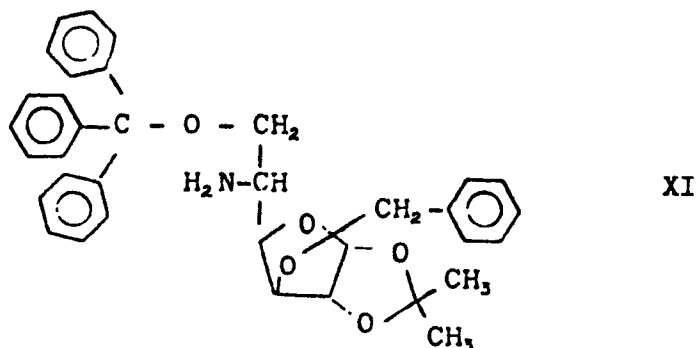


- 10 Die Verbindung der Formel X kann man auch mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX

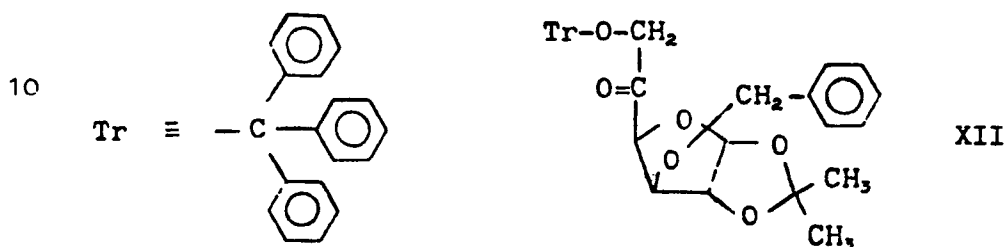


zu Verbindungen der Formel II umsetzen.

Des weiteren kann man auch in die oben erwähnten Reaktionen anstelle der Verbindung X bekannte partiell geschützte Derivate der Formel XI einsetzen.



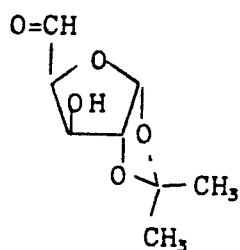
- 5 und anschließend die Trityl- und Benzyl-Schutzgruppen auf bekanntem Wege, beispielsweise mit Natrium in flüssigem Ammoniak, entfernen. Zur Darstellung von Verbindungen der Formel II kann auch die ebenfalls literaturbekannte Verbindung der Formel XII



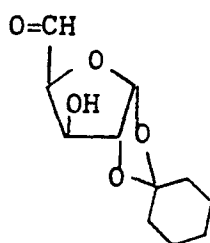
mit Aminen der Formel XIII



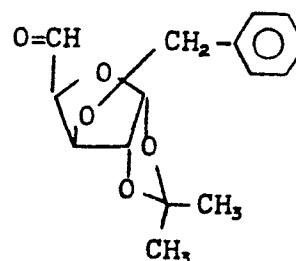
- in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittels, beispielsweise in Gegenwart von NaBH_3CN , umgesetzt werden. Bei dieser Reaktion entsteht in der Regel ein Diastereomeren-
- 5 gemisch. Das nicht erwünschte Diastereomere wird gegebenenfalls auf dieser Stufe oder auf einer späteren Stufe durch die üblichen chromatographischen Methoden oder durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt. Schließlich werden die Trityl- und Benzylschutzgruppe auf bekanntem Wege, beispielsweise mit Natrium, in flüssigem Ammoniak abgespalten.
- 10 Des weiteren kann man neue Verbindungen der Formel II bzw. IIa auch erhalten, indem man die literaturbekannten Abbau-
- produkte der D-Glucose der Formeln XIV bis XVI



XIV

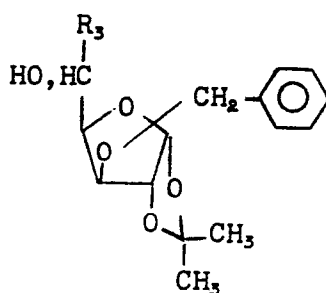


XV



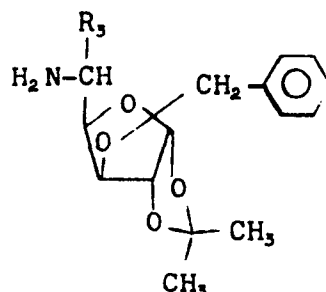
XVI

- mit Reagentien mit Carbanioncharakter wie beispielsweise
- 15 Alkyl-Li oder Grignard-Verbindungen oder dem Li-Salz des 1,3-Dithians zur Reaktion bringt und die erhaltenen Verbindungen der Formel XVII



XVII

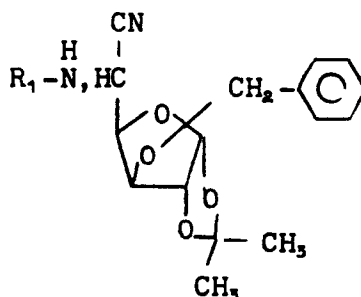
in an sich bekannter Weise [S. INOUE et.al., Tetrahedron 23,
2125-2144] über das Keton und das Oxim in das Amin umwandelt,
wobei in der Regel ein Gemisch von gluco- und ido-Verbindung
entsteht, aus dem sich die gewünschte gluco-Verbindung XVIII
5 durch die üblichen chromatographischen Methoden isolieren
läßt.



XVIII

Die Entfernung der Benzylschutzgruppe durch katalytische
Hydrierung oder mit Na in flüssigem NH₃ liefert dann die
10 Verbindungen der Formel II.

Verbindungen der Formel XIX erhält man, wenn man die Aldehyde
der Formeln XIV bis XVI in an sich bekannter Weise mit Aminen
und Blausäure zu Aminonitrilen umsetzt, beispielsweise XVI zu
XIX



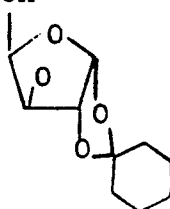
XIX

wobei auch hier in der Regel die gewünschte gluco-Verbindung
von der ido-Verbindung durch übliche chromatographische
Methoden abgetrennt werden muß. Die weitere Abwandlung der
Nitrilgruppe durch Hydrierung oder Hydrolyse vor oder nach

der Entfernung der Benzylschutzgruppe führt zu weiteren Verbindungen der Formel II.

Die Umsetzung von XIV bis XVI mit CH-aciden Verbindungen wie beispielsweise Nitroalkanen, Alkylnitrilen, CH-aciden Estern oder Ketonen kann ebenfalls zu Verbindungen der Formel II führen. Dabei erhält man entweder direkt oder durch Dehydratisierung der Aldoladditionsprodukte ungesättigte Verbindungen beispielsweise der Formel XX,

X,Y



X = -NO₂, -CN, -COOAlkyl

Y = H, Alkyl, Aryl

XX

die durch Michael-Addition von Aminen nach chromatographischer Trennung von gluco- und ido-Isomeren Verbindungen der Formel IIa liefern.

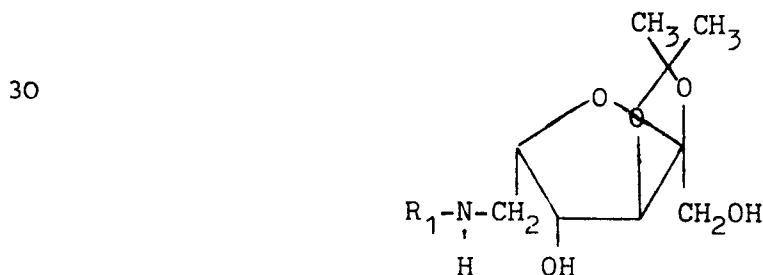
Die Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe aus den Verbindungen der Formel II erfolgt in mäßig stark saurer bis schwach saurer Lösung, bevorzugt in einem pH-Bereich zwischen 1 und 4, in wäßriger Lösung oder in einem mit Wasser mischbaren, wasserhaltigen organischen Lösungsmittel. Als Säuren können verdünnte Mineralsäuren wie beispielsweise Schwefelsäure oder auch organische Säuren wie Essigsäure verwendet werden. Die Reaktion wird bevorzugt bei Atmosphärendruck und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wird die Säure neutralisiert und als Salz oder mit Hilfe eines basischen Ionenaustauschers abgetrennt. Die Isolierung der Verbindungen der Formel I mit $R_2=OH$ erfolgt dann gegebenenfalls durch ein schonendes Entfernen des Lösungsmittels, beispielsweise durch Lyophilisation.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Abspaltung der Isopropylidenschutzgruppe aus Verbindungen der Formel II besteht darin, daß man die wäßrige oder wasserhaltige alkoholische Lösung der Verbindungen der Formel II mit SC_2 sättigt und mehrere Tage bei Temperaturen zwischen 20° und $50^\circ C$ aufbewahrt. Die Verbindungen der Formel I fallen dann als reist gut kristallisierende Bisulfitaddukte ($R_2 = -SO_3H$) an, aus denen sich die Verbindungen der Formel I mit Hilfe von z.B. wäßigem $Ba(OH)_2$ freisetzen lassen.

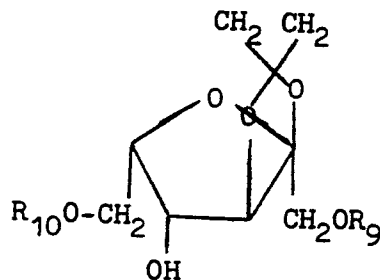
Die Reduktion von Verbindungen der Formel I mit $R_2=OH$ zu Verbindungen der Formel I mit $R_2=H$ erfolgt durch Verwendung von Alkalimetallborhydriden, Alkalimetallcyanoborhydriden oder auch von Dialkylaminoboranen. Bevorzugt ist die Verwendung von Natriumborhydrid in wäßriger Lösung oder in einem mit Wasser mischbaren wasserhaltigen organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls erhöhter Temperatur. Ganz besonders bevorzugt erfolgt die Reduktion jedoch katalytisch mit Pt oder Pd als Katalysator oder in Gegenwart von Raney-Ni. Dabei arbeitet man bevorzugt in wäßriger Lösung bei Raumtemperatur.

Verbindungen der Formel I werden weiterhin dadurch erhalten, daß man Verbindungen der Formel

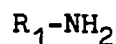


mit starker Mineralsäure vom pH < 1 bei -20 bis +20 C° hydrolysiert und anschließend bei pH 4 bis 6 mit z. B. H₂/Raney-Nickel, H₂/P + O₂ oder NaBH₄ hydriert.

- 5 Die Verbindungen der Formel XXI werden erhalten, indem man Verbindungen der Formel



worin R₉ H oder CH₃CO und R₁₀ Mesyl oder Tosyl bedeuten mit Aminen der Formel



- 10 bei 20 bis 150°C in einem polaren Lösungsmittel, z. B. einem Alkohol, Dimethylsulfozid oder in überschüssigem Amin umgesetzt.

Das Ausgangsprodukt der Formel V mit R₃ = -CH₂OH ist bekannt und wird entweder durch katalytische Hydrierung aus dem durch Fermentation erhältlichen Nojirimycin [S. S. INOUE et.al., Tetrahedron 23, 2125-2144 (1968)] oder durch Extraktion aus

Maulbeerbaumrinde (s. DT-OS 2 656 602) oder aber vollsynthetisch gewonnen. Nach einem neuen vorteilhaften Verfahren kann man 1-Desoxynojirimycin auch dadurch herstellen, daß man Organismen der Familie Bacillaceae in üblichen Nährlösungen bei Temperaturen von etwa 15 bis etwa 80°C etwa 1 bis etwa 8 Tage unter Belüftung in üblichen Fermentationsgefäßen kultiviert, die Zellen abschleudert und die Desoxyverbindung aus der Kulturbrühe oder den Zell-extrakten durch übliche Reinigungsverfahren isoliert
[Deutsche Patentanmeldung P 26 58 563.7 - (Le A 17 587)7].

Die Carbonylverbindungen der Formel VI sind entweder bekannt oder können nach Standardverfahren hergestellt werden.

Als typische Beispiele seien im einzelnen genannt:

Gerad- oder verzweigtkettige Alkylaldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, n-Propanal, n-Butanal, 2-Methylpropanal, n-Pentanal, 2-Methylbutanal, 3-Methylbutanal, 2,2-Dimethylpropanal, n-Hexanal, 2-Äthylbutanal, n-Heptanal und n-Octanal; Alkenylaldehyde wie Propenal, 2-Methylpropenal, 2-Butenal, 2-Methyl-2-butenal, 2-Äthyl-2-hexenal; Cyclische Aldehyde wie Cyclopropancarbaldehyd, Cyclopentancarbaldehyd, Cyclopentancetaldehyd, Cyclohexancarbaldehyd; Benzaldehyd, o-, m- und p-toluolcarbaldehyd und Phenylacetaldehyd; durch Hydroxy substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Hydroxypentanal, 2-Hydroxy-3-methylbutanal, 2-Hydroxy-2-methylpropanal, 4-Hydroxybutanal, 2-Hydroxypropanal und 8-Hydroxyoctanal; durch Amino substituierte gerad- und verzweigtkettige Alkylaldehyde wie 5-Aminopentanal, 2-Aminopropanal, 3-Aminopropanal, 4-Aminobutanal, 2-Amino-3-methylbutanal, 8-Amino-octanal und mono-N-Alkylderivate davon; und durch Amino und Hydroxy disubstituierte gerad- und verzweigtkettige

Alkylaldehyde wie 2-Hydroxy-5-aminopentanal, 3-Hydroxy-3-methyl-4-aminobutanal, 2-Hydroxy-4-aminobutanal, 2-Hydroxy-3-aminopropanal, 2-Hydroxy-2-methyl-3-aminopropanal, 2-Amino-3-hydroxyoctanal und mono-N-Alkylderivate davon.

5 Des weiteren:

Methoxy-acetaldehyd, Aethoxy-acetaldehyd, n-Propoxy-acetaldehyd, 1-Propoxy-acetaldehyd, n-Butoxy-acetaldehyd, 1-Butoxy-acetaldehyd, tert.-Butoxy-acetaldehyd, Cyclopropylmethoxy-acetaldehyd, Cyclopropoxyacetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-acetaldehyd, 10 2-Aethoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, 2-Aethoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, Phenylloxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-n-Propoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-(1-Propoxy-) 2-methyl-acetaldehyd, 2-(n-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 15 2-(1-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(tert.-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy- α -methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy- α -methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-(1-methyl-äthoxy)- α -methyl-acetaldehyd, 20 2-Methoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethoxy-acetaldehyd, 2-n-Butoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, Methylthio-acetaldehyd, Aethylthio-acetaldehyd, n-Propylthio-acetaldehyd, 1-Propylthio-acetaldehyd, Cyclopropyl- 25 methylthio-acetaldehyd, 3-Methoxy-propanal, 3-Aethoxy-propanal, 3-n- und 3-i-propoxy-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-propanal, 3-Cyclopropyloxy-propanal, 3-Cyclopropylmethoxy-propanal, 3-Methoxy-3-methyl-propanal, 3-Aethoxy-3-methyl-propanal, 3-n- und 3-i-propoxy-3-methyl- 30 propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-3-methyl-propanal, 2,3 und 4-Methoxy-butanal, 2,3 und 4-Aethoxy-butanal, 2-Methylthio-propanal, 2-Aethylthio-propanal, 3-Methylthio-propanal, 3-Aethylthio-propanal, 2-Methylthio-butanal, 3-Methylthio-butanal, 4-Methylthio-butanal, Furfurol, 35 Tetrahydrofurfurol, Thiophen, 5-Bromthiophen, 5-Methylfurfurol, Pyran-carbaldehyd.

Außerdem seien als Ketone beispielsweise genannt:

Aceton, Methyläthylketon, Methyl-n-propylketon, Diäthylketon,
Methylbutylketon, Cyclopentanon, Di-n-propyl-keton, Cyclo-
hexanon, 3-Methylcyclohexanon, 4-Methylcyclohexanon,
5 Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon, Phenylacetone,
p-Methoxyacetophenon, m-Nitroacetophenon.

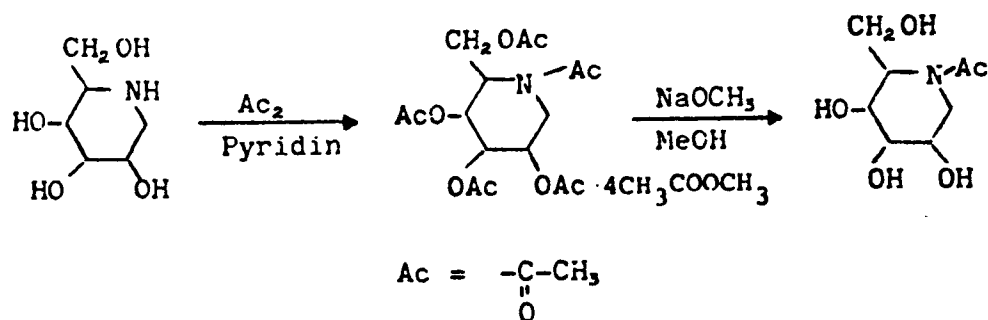
Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man beispiels-
weise Ameisensäure verwenden (Leuckart-Wallach-Reaktion).
Die Ameisensäure wird in großem Ueberschuß verwendet.
10 Mit Formaldehyd als Carbonylkomponente kann die Reaktion
in wäßriger Lösung durchgeführt werden, mit Ketonen und
weniger reaktionsfähigen Aldehyden in wasserfreier Ameisen-
säure. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 100 und 200°C,
gegebenenfalls muß die Reaktion in einem Autoklaven durch-
15 geführt werden.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man auch
katalytisch erregten Wasserstoff verwenden. Als Katalysator
kommt vor allem Raney-Nickel in Frage, es können aber auch
Edelmetallkatalysatoren Verwendung finden. Die Reaktion
20 wird im allgemeinen bei Drucken zwischen 80 und 150 Atmos-
phären H₂-Druck und Temperaturen zwischen 70 und 150°C
durchgeführt. Als Lösungsmittel werden protische, polare
Lösungsmittel besonders Alkohole bevorzugt.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel werden auch
25 Alkalimetallcyanoborhydride, Dialkylaminoborane und
Alkalimetallborhydride verwendet. Besonders bevorzugt
in dieser Verfahrensvariante ist die Verwendung von
Natriumcyanoborhydrid.
Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur durch-
30 geführt. Es kann aber auch günstig sein, auf Rückfluß-
temperatur zu erhitzen.

Das Verfahren wird üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Obwohl wasserfreie aprotische Lösungsmittel eingesetzt werden können (z.B. Tetrahydrofuran, wenn das Reduktionsmittel Morpholinoboran ist), wird
5 gewöhnlich doch ein protisches Lösungsmittel verwendet. Als solches eignet sich besonders ein niederes Alkanol. Es kann aber auch Wasser oder ein wäßriges niedriges Alkanol (z.B. wäßriges Methanol oder Aethanol) oder andere wäßrige Lösungsmittelsysteme, wie z.B. wäßriges Dimethylformamid,
10 wäßriges Hexamethylphosphorsäuretriamid, wäßriges Tetrahydrofuran oder wäßriger Aethylenglycoldimethyläther verwendet werden. Das Verfahren wird gewöhnlich in einem pH-Bereich von 1 bis 11 durchgeführt, bevorzugt ist ein pH-Bereich zwischen 4
15 und 7.

Die Säureamide der Formel VII und Urethane der Formel VIII sind zum Teil bekannt oder können nach bekannten Verfahren aus Verbindung V und reaktiven Säurederivaten, die auch in situ aus den freien Säuren gebildet werden können,
20 erhalten werden. Dabei kann die Reaktion so geführt werden, daß nur die Aminogruppe der Verbindung V mit dem Säurederivat reagiert, beispielsweise durch Verwendung überschüssigen Säureanhydrids in einer wäßrigen oder alkoholischen Lösung oder aber so,
25 daß zunächst die peracylierten Verbindungen entstehen, die dann durch Umsetzung mit alkoholischem Ammoniak oder durch Alkalialkoholat katalysierte Umesterung in die N-acylierten Verbindungen überführt werden. Letzteres Verfahren sei an einem Beispiel erläutert:

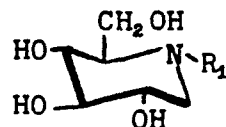


Die Reduktion der Säureamide der Formel II zu Aminen der Formel I (R = H) kann mit komplexen Metallhydriden oder auch mit Borwasserstoffverbindungen erfolgen. Bevorzugt ist die Verwendung von NaBH₄ in Pyridin oder auch von Natriumacyloxyborhydriden, besonders die von Natriumtrifluoracetoxyborhydrid. Die Reduktionsmittel werden in der Regel in Ueberschuß eingesetzt. Natriumtrifluoracetoxyborhydrid wird in situ aus Natriumborhydrid und Trifluoressigsäure erzeugt. Als Lösungsmittel kommen neben Pyridin polare aprotische Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diglyme in Frage. Die Reaktion wird bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Gegebenenfalls kann auch LiAlH₄ zur Reduktion verwendet werden, bevorzugt dann, wenn die Hydroxylgruppen vorher auf üblichem Wege geschützt werden.

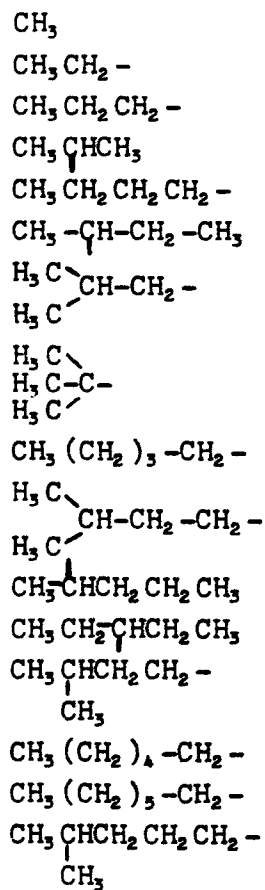
Die reaktiven Alkylierungsmittel der Formel IX sind bekannt oder können nach gängigen Verfahren hergestellt werden. Die Umsetzung mit der Verbindung V erfolgt in inerten organischen Lösungsmitteln bei Raum- bis Siedetemperatur mit oder ohne Zusatz eines säurebindenden Mittels.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen aufgeführt :

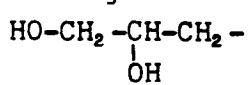
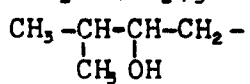
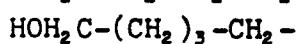
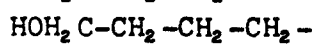
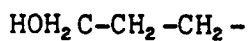
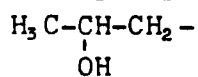
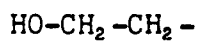
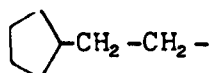
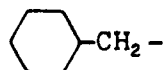
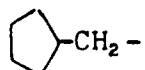
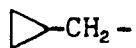
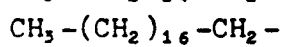
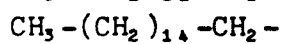
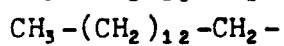
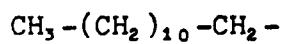
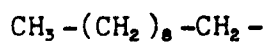
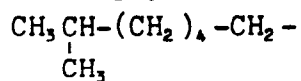
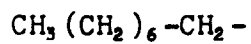
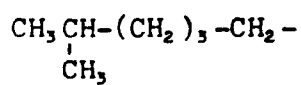
Verbindungen der Formel



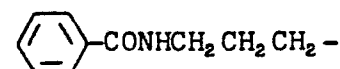
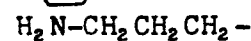
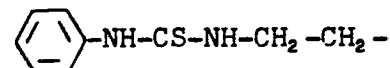
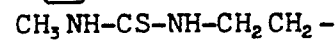
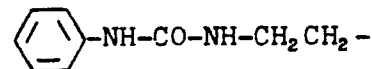
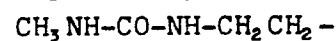
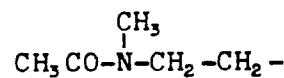
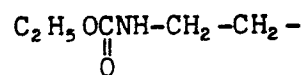
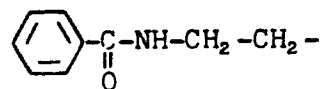
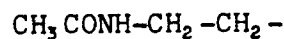
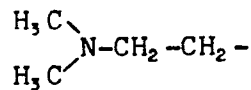
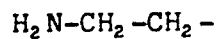
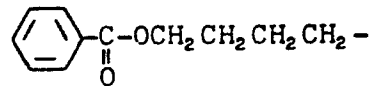
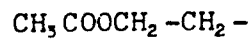
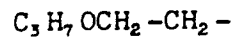
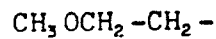
R₁



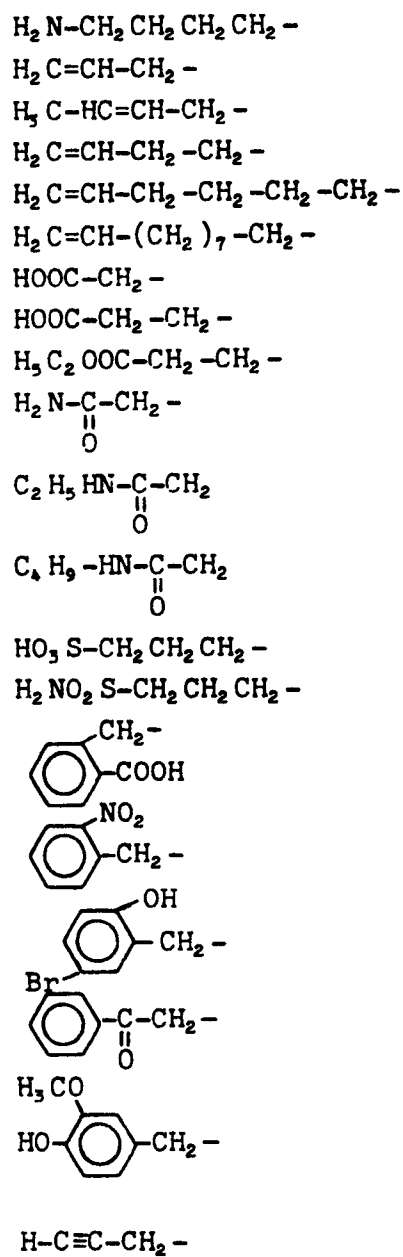
R₁



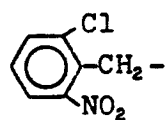
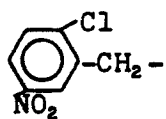
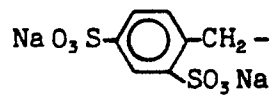
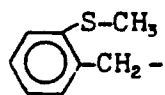
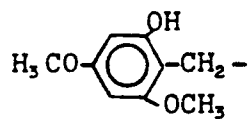
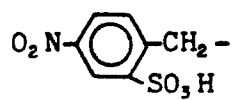
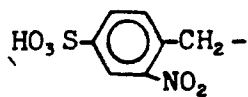
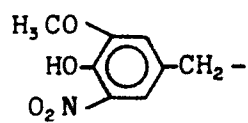
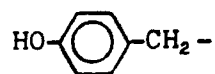
R₁

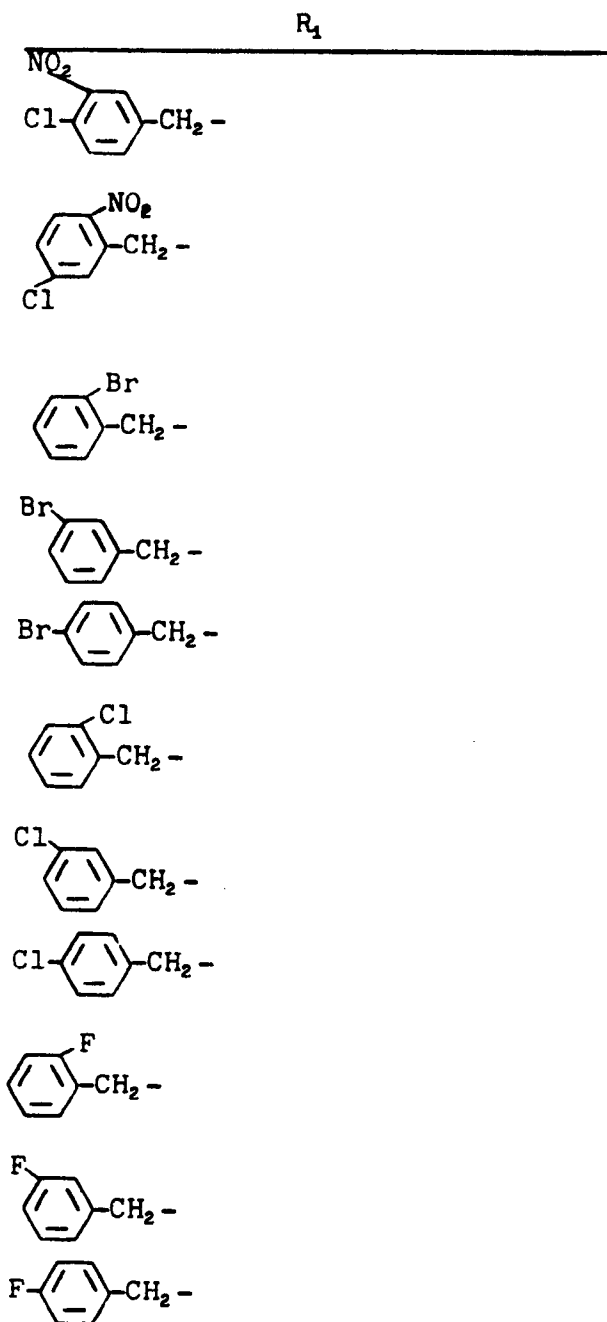


R₁

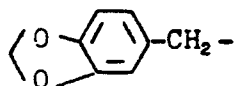
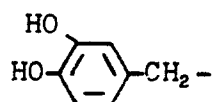
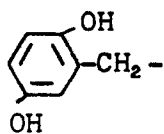
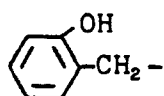
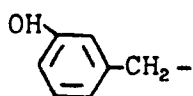
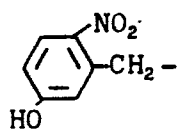
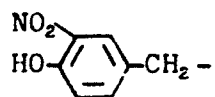
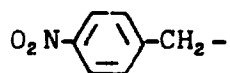


R₁

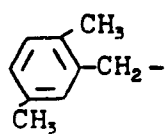
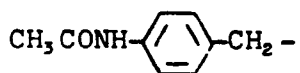
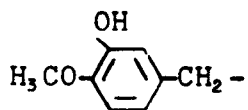
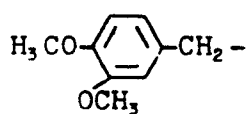
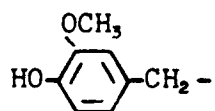
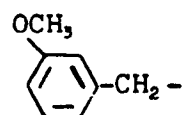
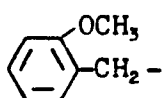
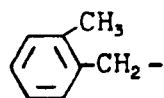
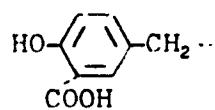




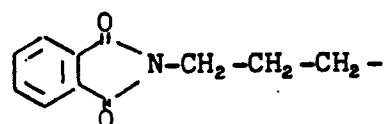
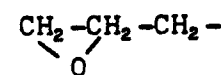
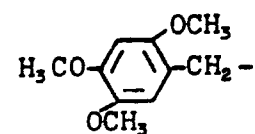
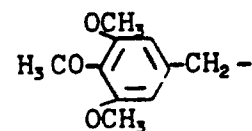
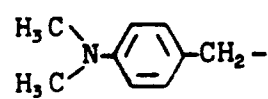
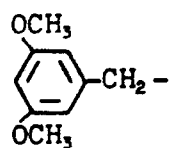
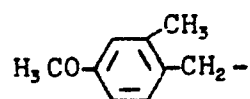
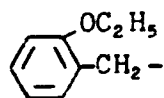
R_1



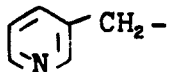
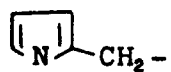
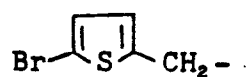
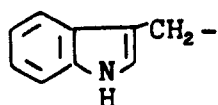
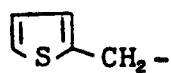
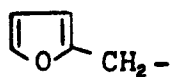
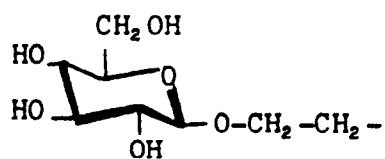
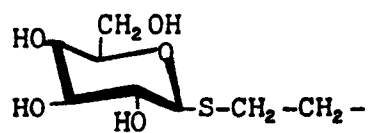
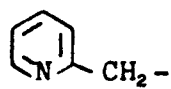
R₁



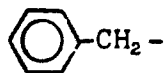
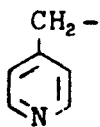
R₁



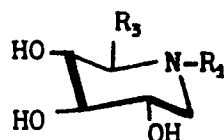
R₁



R_1



Verbindungen der Formel



R₁

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

H-

R₂

CH₃ -

CH₃ CH₂ -


CH₃ CH₂ CH₂ -

CH(CH₂)₆ -CH₂ -

H₃ C-O-CH₂ -


H₃ C₂ -O-CH₂ -


H₃ C-COO-CH₂ -

-COO-CH₂ -

H₂ N-CH₂ -

CH₃ CO-NH-CH₂ -

-CO-NH-CH₂ -

-CO-N(CH₃)-CH₂ -







CH₃ NHCONH-CH₂ -



-NHCONH-CH₂ -

CH₃ -CH₂ -N-C-NH-CH₂ -
 H S

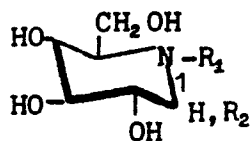
C₂ H₅ OCONH-CH₂ -

HO-CH₂ -CH₂ -





R_1	R_2
H-	
H-	-COOH
H-	-CONH ₂
H-	H ₃ C-SO ₂ -N-CH ₂ - H
H-	H ₃ C-H ₂ C-SO ₂ -N-CH ₂ - H
H-	 -SO ₂ -N-CH ₂ - H
CH ₃ -	CH ₃ -
CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ -
CH ₃ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
CH ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₆ -CH ₂ -
CH ₃ -	H ₃ C-O-CH ₂ -
CH ₃ -	H ₃ C ₂ -O-CH ₂ -
CH ₃ -	H ₃ C-COO-CH ₂ -
CH ₃ -	 -COO-CH ₂ -
CH ₃ -	H ₂ N-CH ₂ -
CH ₃ -	CH ₃ CO-NH-CH ₂ -
CH ₃ -	 -CO-NH-CH ₂ -
CH ₃ -	 -CO-N(CH ₃)-CH ₂ -
CH ₃ -	CH ₃ NHCONH-CH ₂ -
CH ₃ -	 -NHCONH-CH ₂ -

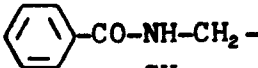
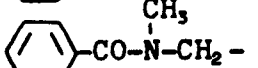

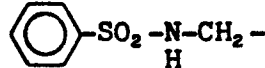
<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃ -	CH ₃ -CH ₂ -N-C-NH-CH ₂ - H S
CH ₃ -	C ₂ H ₅ OCONH-CH ₂ -
CH ₃ -	HO-CH ₂ -CH ₂ -
CH ₃ -	
CH ₃ -	-COOH
CH ₃ -	-CONH ₂
CH ₃ -	H ₃ C-SO ₂ -N-CH ₂ - H
CH ₃ -	H ₃ C-H ₂ C-H ₂ C-SO ₂ -N-CH ₂ - H
CH ₃ -	 -SO ₂ -N-CH ₂ - H

Verbindungen der Formel



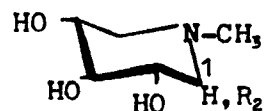
Die nachstehend aufgeführten Beispiele umfassen bezüglich der Konfiguration am C-1-Atom sowohl α - als auch β -Form

R_1	R_2
H-	H_2N-CH_2-
H-	$CH_3CO-NH-CH_2-$
H-	 -CO-NH-CH ₂ -
H-	 -CO-N(CH ₃)-CH ₂ -
H-	$CH_3NHCONH-CH_2-$
H-	 -NHCONH-CH ₂ -
H-	$CH_3-CH_2-N(\overset{H}{\underset{S}{\parallel}})-NH-CH_2-$
H-	$C_2H_5OCONH-CH_2-$
H-	-COOH
H-	-COOC ₂ H ₅ -
H-	-CONH ₂
H-	$H_3C-SO_2-N(\overset{H}{\underset{H}{\parallel}})-CH_2-$
H	$H_3C-H_2C-H_2C-SO_2-N(\overset{H}{\underset{H}{\parallel}})-CH_2-$
H-	 -SO ₂ -N(H)-CH ₂
H-	HO-CH ₂ -

R_1	R_2
H-	$H_3C_2-COO-CH_2-$
CH_3-	H_2N-CH_2-
CH_3-	$CH_3CO-NHCH_2-$
CH_3-	
CH_3-	
CH_3-	$CH_3NHCONH-CH_2-$
CH_3-	
CH_3-	$CH_3-CH_2-N-C(=S)-NH-CH_2-$
CH_3-	$C_2H_5OCONH-CH_2-$
CH_3-	$-COOH$
CH_3-	$-COOC_2H_5$
CH_3-	$-CONH_2$
CH_3-	$H_3C-SO_2-NH-CH_2-$
CH_3-	$H_3C-CH_2-CH_2-SO_2-NH-CH_2-$
CH_3-	
CH_3-	$HO-CH_2-$
CH_3-	$H_3C_2-COO-CH_2-$
CH_3-	$-OH$
CH_3-	$-SO_3H$
CH_3-	$-CN$

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
CH ₃ -	-OCH ₃
CH ₃ -	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
CH ₃ -	-SH
CH ₃ -	-S-CH ₂ -CH ₃
CH ₃ -	-NH ₂
CH ₃ -	-NH-CH ₃

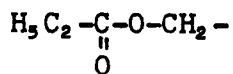
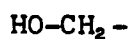
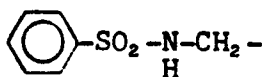
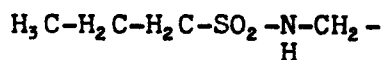
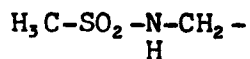
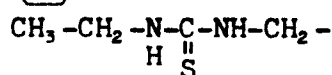
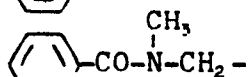
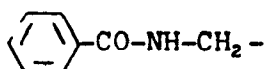
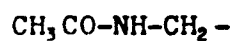
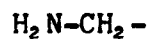
Verbindungen der Formel



Die nachstehend aufgeführten Beispiele

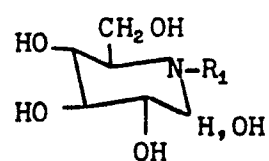
umfassen bezüglich der Konfiguration am C-1-Atom sowohl α - als auch β -Form

R_2



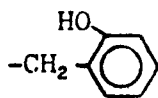
R_2	R_2
-OH	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
-CN	-SH
-SO ₃ H	-S-CH ₂ -CH ₃
-OCH ₃	-NH ₂
	-NH-CH ₃

Verbindungen
der Formel

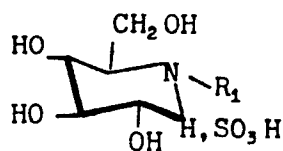


R_1
-CH ₂ -CH ₃
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ -
-CH ₂ -(CH ₂) ₁₆ -CH ₃ -
-CH(CH ₃) ₂
-CH ₂ -C ₆ H ₅
-CH ₂ -CH=CH ₂ -
-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃ -
-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂

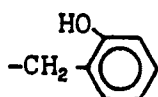
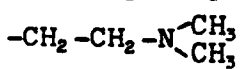
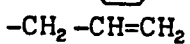
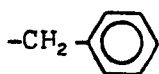
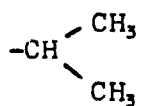
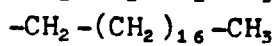
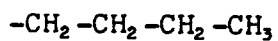
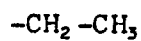
R_1



Verbindungen
der Formel

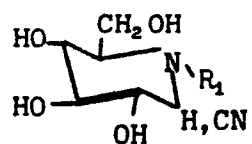


R_1

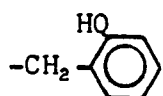
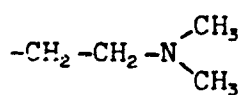
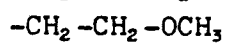
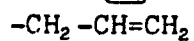
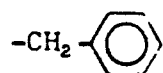
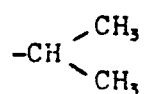
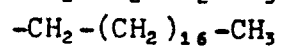
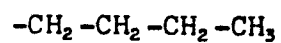
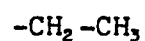


0000947

Verbindungen
der Formel



R_1



Die erfindungsgemäßen Inhibitoren eignen sich als
Therapeutica für folgende Indikationen:

5 Prädiabetes, Gastritis, Obstipation, Karies, Infektionen des
Gastro-Intestinaltraktes, Meteorismus, Flatulenz, Hypertension,
Atherosklerose und besonders Adipositas, Diabetes und Hyperlipo-
protämie.

10 Zur Verbreiterung des Wirkungsspektrums kann es sich empfeh-
len, Inhibitoren für Glycosidhydrolasen, die sich gegenseitig
in ihrer Wirkung ergänzen, zu kombinieren, sei es, daß es sich
um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren unter-
einander oder um Kombinationen der erfindungsgemäßen In-
hibitoren mit bereits bekannten handelt. So kann es bei-
spielsweise zweckmäßig sein, erfindungsgemäße Saccharase-
Inhibitoren mit bereits bekannten Amylase-Inhibitoren zu
kombinieren.

15 Vorteilhaft sind in manchen Fällen auch Kombinationen der
erfindungsgemäßen Inhibitoren mit bekannten oralen Antidia-
betica (β -cytotrope Sulfonylharnstoffderivate und/oder
blutzuckerwirksame Biguanide) sowie mit blutlipid-senkenden
Wirkstoffen wie z. B. Clofibrat, Nicotinsäure, Cholestyr-
amin und andere.

Die Verbindungen können ohne Verdünnung, z. B. als Pulver oder
in einer Gelatinehülle oder in Kombination mit einem Träger-
stoff in einer pharmazeutischen Zusammensetzung appliziert
werden.

25 Pharmazeutische Zubereitungen können eine größere oder klei-
nere Menge des Inhibitors enthalten, z. B. 0,1 % bis 99,5 %,
in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen nicht-
toxischen, inerten Trägerstoff, wobei der Trägerstoff eine
oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungs-

mittel, Füllstoffe und/oder nichttoxisches, inertes und pharmazeutisch-verträgliches Formulierungshilfsmittel enthalten kann. Solche pharmazeutischen Zubereitungen liegen vorzugsweise in Form von Dosierungseinheiten vor, d. h. physikalisch-diskreten, eine bestimmte Menge des Inhibitors enthaltenden Einheiten, die einem Bruchteil oder einem Vielfachen der Dosis entsprechen, die zur Herbeiführung der gewünschten Hemmwirkung erforderlich sind. Die Dosierungseinheiten können 1, 2, 3, 4 oder mehr Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise eine genügende Menge Wirkstoff, um bei einer Applikation gemäß eines vorher bestimmten Dosierungsschemas einer oder mehrerer Dosierungseinheiten die gewünschte Hemmwirkung zu erzielen, wobei eine ganze, eine halbe, oder ein Drittel oder ein Viertel der Tagesdosis gewöhnlich zu allen, Haupt- und Nebenmahlzeiten am Tage verabreicht wird. Andere therapeutische Mittel können auch eingenommen werden. Obgleich die Dosierung und das Dosierungsschema in jedem Fall sorgsam abgewogen werden sollte, unter Anwendung gründlichen fachmännischen Urteils und unter Beachtung des Alters, des Gewichts und des Zustands des Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, wird die Dosierung gewöhnlich in einem Bereich zwischen etwa 1 bis etwa 1×10^4 SIE/kg des Körpergewichtes pro Tag liegen. In manchen Fällen wird man dabei eine ausreichende therapeutische Wirkung mit einer geringeren Dosis erreichen, während in anderen Fällen eine größere Dosis erforderlich sein wird.

Orale Applikation kann unter Verwendung fester und flüssiger Dosierungseinheiten durchgeführt werden, wie z. B. Pulver, Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Suspensionen, Lösungen und dergleichen.

Pulver wird durch Zerkleinerung der Substanz in einer geeigneten Größe und Vermischen mit einem ebenfalls zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff hergestellt. Obgleich ein essbares Kohlenhydrat, wie z. B. Stärke, Lactose, Saccharose oder Glucose normalerweise zu diesem Zwecke Verwendung findet und auch hier benutzt werden kann, ist es wünschenswert ein nicht metabolisierbares Kohlenhydrat, wie z. B. ein Cellulosederivat zu benutzen.

Süßmittel, Geschmackszusätze, Konservierungsstoffe, Dispergiermittel und Färbemittel können auch mitverwendet werden.

Die Kapseln können durch Zubereitung der oben beschriebenen Pulvermischung und durch Füllung bereits gebildeter Gelatinekapseln hergestellt werden. Die Pulvermischung kann man vor dem Füllvorgang mit Gleitmitteln, wie z. B. Kieselgel, Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festem Polyäthylenglykol versetzen. Die Mischung kann man ebenfalls mit einem Desintegrator oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat versetzen, um bei Einnahme der Kapsel die Zugänglichkeit des Inhibitors zu verbessern.

Die Anfertigung der Tabletten erfolgt zum Beispiel durch Herstellung einer Pulvermischung, grob oder feinkörnig, und Hinzufügung eines Gleitmittels und Desintegrators. Aus dieser Mischung formt man Tabletten. Eine Pulvermischung bereitet man vor durch Mischung der Substanz, welche in geeigneter Weise zerkleinert wurde und ergänzt ein Verdünnungsmittel oder eine andere Trägersubstanz wie oben beschreiben. Gegebenenfalls fügt man ein Bindemittel hinzu: z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidone, einen Lösungsverzögerer, wie z. B. Paraffin, einen Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. ein quarternäres Salz und/oder ein

Adsorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat. Die Pulvermischung kann granuliert werden zusammen mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Akazienschleim, oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymerenmaterialien. Danach preßt man das Produkt durch ein grobes Sieb. Als Alternative hierzu kann man die Pulvermischung durch eine Tablettenmaschine laufen lassen und die sich ergebenden ungleichmäßig geformten Stücke bis auf Korngröße zerkleinern. Damit die entstandenen Körner nicht in den tablettenbildenden Düsen stecken bleiben, kann man sie mit einem Gleitmittel versetzen, wie z. B. Stearinsäure, Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl. Diese gleitfähig gemachte Mischung wird dann in Tablettenform gepreßt. Die Wirkstoffe können auch mit freifließenden inerten Trägerstoffen vereinigt werden und direkt in Tablettenform gebracht werden unter Auslassung der Granulatio- oder Zerstückelungsschritte. Man kann das Produkt mit einer klaren oder opaken Schutzhülle versehen, z. B. einen Überzug aus Schellack, einem Überzug aus Zucker oder Polymer-substanzen und einer polierten Hülle aus Wachs. Farbstoffe können diesen Überzügen beigelegt werden, damit zwischen den verschiedenen Dosierungseinheiten unterschieden werden kann.

Die oral zu verabreichenden Zubereitungsformen, wie z. B. Lösungen, Syrup und Elixire, lassen sich in Dosierungseinheiten herstellen, so daß eine bestimmte Menge Präparat eine bestimmte Menge Wirkstoff enthält. Syrup kann so hergestellt werden, daß der Wirkstoff in einer wäßrigen Lösung, welche geeignete Geschmacksstoffe enthält, gelöst wird; Elixire werden unter Verwendung nichttoxischer, alkoholischer Trägerstoffe erhalten. Suspensionen kann man durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht toxischen Trägerstoff darstellen. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyäthylensorbitester, Konservierungsmittel, geschmacksverbessernde Zusätze wie z. B. Pfefferminzöl oder Saccharin und dergl. können auch zugegeben werden.

Dosierungsvorschriften können auf der Kapsel angegeben werden. Überdies kann die Dosierung so abgesichert sein, daß der Wirkstoff verzögert abgegeben wird, z. B. durch Einhalten des Wirkstoffes in Polymerensubstanzen, Wachse oder dergl.

- 5 Zusätzlich zu den oben erwähnten pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich auch diese Wirkstoffe enthaltende Lebensmittel herstellen ; beispielsweise Zucker, Brot, Kartoffelprodukte, Fruchtsaft, Bier, Schokolade und andere Konfektartikel, und Konserven, wie z. B. Marmelade, wobei
10 zu diesen Produkten eine therapeutisch-wirksame Menge mindestens eines der erfindungsgemäßen Inhibitoren gegeben wurde.

- 15 Die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe hergestellten Nahrungsmittel eignen sich sowohl zur Diät bei Patienten, die an Stoffwechselstörungen leiden als auch zur Ernährung gesunder Personen im Sinne einer Stoffwechselstörungen vorbeugenden Ernährungsweise.

Die erfindungsgemäßen Inhibitoren weisen weiterhin die Eigenschaft auf, in Tieren das Verhältnis des Anteiles an unerwünschtem Fett zum Anteil des erwünschten fettarmen Fleisches (mageres Fleisch) zugunsten des mageren Fleisches in hohem Maße zu beeinflussen. Dies ist von besonderer Bedeutung für die Aufzucht und Haltung von landwirtschaftlichen Nutztieren, z. B. in der Schweinemast, aber auch von erheblicher Bedeutung für die Aufzucht und Haltung von sonstigen Nutztieren und Zier-
tieren. Die Verwendung der Inhibitoren kann weiterhin zu einer erheblichen Rationalisierung der Fütterung der Tiere führen, sowohl zeitlich, mengenmäßig wie auch qualitätsmäßig. Da sie eine gewisse Verzögerung der Verdauung bewirken, wird die Verweildauer der Nährstoffe im Verdauungstrakt verlängert, wodurch eine mit weniger Aufwand verbundene ad libitum-Fütterung ermöglicht wird. Weiterhin ergibt sich bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Inhibitoren in vielen Fällen eine erhebliche Einsparung von wertvollem Proteinfutter.

Die Wirkstoffe können somit praktisch in allen Bereichen der Tierernährung als Mittel zur Reduzierung des Fettansatzes sowie der Einsparung von Futtereiweiß verwendet werden.

- 5 Die Wirksamkeit der Wirkstoffe ist hierbei weitgehend unabhängig von der Art und dem Geschlecht der Tiere. Besonders wertvoll erweisen sich die Wirkstoffe bei Tierarten, die überhaupt oder in bestimmten Lebensabschnitten zu stärkerer Fetteinlagerung neigen.
- 10 Als Tiere, bei denen die Inhibitoren zur Reduzierung des Fettansatzes und/oder zur Einsparung von Futtereiweiß eingesetzt werden können, seien beispielsweise folgende Nutz- und Ziertiere genannt: Warmblüter wie Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Katzen, Hunde, Kaninchen, Pelztiere, z. B.
- 15 Kerze, Chinchilla, andere Ziertiere, z. B. Meerschweinchen und Hamster, Labor- und Zootiere, z. B. Ratten, Mäuse, Affen usw. Geflügel, z. B. Broiler, Hühner, Gänse, Enten, Truthähne, Tauben, Papageien und Kanarienvögel und Kaltblüter, wie Fische, z. B. Karpfen und Reptilien, z. B. Schlangen.
- 20 Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,5 mg bis 2,5 g, insbesondere 10 bis 100 mg/kg Futter pro Tag. Die Dauer der Verabrei-
- 25 chung kann von wenigen Stunden oder Tagen bis zu mehreren Jahren betragen. Die passende Menge Wirkstoff sowie die passende Dauer der Verabreichung stehen in engem Zusammenhang mit dem Fütterungsziel. Sie hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, dem Gesundheitszustand und der Art der Hal-
- 30 tung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Allgemeinzustand der Tiere ab. So kann die Verabreichung einmal oder
5 mehrmals täglich, in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen, oral erfolgen. Aus Zweckmäßigkeitsgründen ist in den meisten Fällen eine orale Verabreichung, insbesondere in Rhythmus der Nahrungs- und/oder Getränkeaufnahme der Tiere, vorzuziehen.

10 Die Wirkstoffe können als reine Stoffe oder in formulierter Form verabreicht werden, wobei die formulierte Form sowohl als Premix, also in Mischung mit nichttoxischen inerten Trägerstoffen beliebiger Art, als auch als Teil einer Gesamtration
15 in Form eines Eiefutters bzw. als Mischungsbestandteil eines alleinigen Mischfutters zu verstehen ist. Mit eingeschlossen ist auch die Applikation geeigneter Zubereitungen über das Trinkwasser.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in formulierter Form auch zusammen mit anderen Nähr- und Wirkstoffen, z. B. Mineral-
20 salzen, Spurenelementen, Vitaminen, Eiweißstoffen, Energieträgern (z. B. Stärke, Zucker, Fette), Farbstoffen und/oder Geschmacksstoffen oder anderen Futterzusatzstoffen, wie z. B. Wachstumsförderern, in geeigneter Form verabreicht werden. Die Wirkstoffe können den Tieren vor, während oder nach der Nahrungs-
25 aufnahme gegeben werden.

Empfehlenswert ist die orale Verabreichung zusammen mit dem Futter und/oder Trinkwasser, wobei je nach Bedarf die Wirkstoffe der Gesamtmenge oder nur Teilen des Futters und/oder Trinkwassers zugegeben werden.

25 Die Wirkstoffe können nach üblichen Methoden durch einfaches Mischen als reine Stoffe, vorzugsweise in fein verteilter

Form oder in formulierter Form in Mischung mit eßbaren, nichttoxischen Trägerstoffen, gegebenenfalls auch in Form eines Premix oder eines Futterkonzentrates, dem Futter und/oder dem Trinkwasser beigelegt werden.

- 5 Das Futter und/oder Trinkwasser kann beispielsweise die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in einer Konzentration von etwa 0,001 bis 5,0 %, insbesondere 0,02 bis 2,0 % (Gewicht) enthalten. Die optimale Höhe der Konzentration des Wirkstoffs im Futter und/oder Trinkwasser ist insbesondere abhängig von
10 der Menge der Futter- und /oder Trinkwasseraufnahme der Tiere und kann durch jeden Fachmann leicht ermittelt werden.

- Die Art des Futters und seine Zusammensetzung ist hierbei ohne Belang. Es können alle gebräuchlichen, handelsüblichen oder speziellen Futterzusammensetzungen verwendet werden, die vor-
15 zugsweise das übliche, für eine ausgewogene Ernährung notwendige Gleichgewicht aus Energie- und Eiweißstoffen, einschließlich Vitaminen und Mineralstoffen enthalten. Das Futter kann sich beispielsweise zusammensetzen aus pflanzlichen Stoffen, z. B. Ölkuchenschroten, Getreideschroten, Getreidenebenproduk-
20 ten, aber auch aus Heu, Gärfutter, Rüben und anderen Futterpflanzen, aus tierischen Stoffen, z. B. Fleisch- und Fischprodukte, Knochenmehl, Fette, Vitamine, z. B. A, D, E, K und B-Komplex sowie spezielle Proteinquellen, z. B. Hefen sowie bestimmte Aminosäuren und Mineralstoffen und Spurenelementen,
25 wie z. B. Phosphor und Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Kobalt, Jod usw.

- Premixe können vorzugsweise etwa 0,1 bis 50 %, insbesondere 0,5 bis 5,0 % (Gewicht) z.B. N-Methyl-1-desoxynojirimycin neben beliebigen eßbaren Trägerstoffen und/oder Mineralsal-
30 zen, z.B. kohlenstoffhaltigen Futterkalk enthalten und werden nach den üblichen Mischmethoden hergestellt.

Mischfutter enthalten vorzugsweise 0,001 bis 5,0 %, insbesondere 0,02 bis 2,0 % (Gewicht) beispielsweise an N-Methyl-1-desoxynojirimycin neben den üblichen Rohstoffkomponenten eines Mischfutters, z. B. Getreideschrote oder -nebenprodukte, Ölkuchenschrote, tierisches Eiweiß, Mineralien, Spurenelemente und Vitamine. Sie können nach den üblichen Mischmethoden hergestellt werden.

Vorzugsweise in Premixen und Mischfuttermitteln können die Wirkstoffe gegebenenfalls auch durch ihre Oberfläche bedeckenden geeigneten Mittel, z. B. mit nichttoxischen Wachsen oder Gelatine vor Luft, Licht und/oder Feuchtigkeit geschützt werden.

Beispiel für die Zusammensetzung eines fertigen Mischfutters, für Geflügel, das einen erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

200 g Weizen, 340 g Mais, 360,3 g Sojaschrot, 60 g Rindertalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 3,2 g Wirkstoff-Premix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

Die Vitamin-Mineral-Mischung besteht aus:

6000 I.E. Vitamin A, 1000 I.E. Vitamin D₃, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K₃, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B₁₂, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO₄ x H₂O, 140 mg Zn SO₄ x 7H₂O, 100 mg Fe SO₄ x 7H₂O und 20 mg Cu SO₄ x 5H₂O.
Der Wirkstoff-Premix enthält z. B. N-Methyl-1-desoxynojirimycin in

der gewünschten Menge, z. B. 1600 mg und zusätzlich 1 g DL-Methionin sowie so viel Sojabohnenmehl, daß 3,2 g Premix entstehen.

5 Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweinemischfutters, das einen Wirkstoff der Formel I enthält:

10 630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g Mais-, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot), 20 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 58,8 g Tapiokamehl, 38 g Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine (Zusammensetzung, z. B. wie beim Kükenfutter) 30 g Leinkuchenmehl, 30 g Mais-
kleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Fremix (Zusammensetzung z. B. beim Kükenfutter) ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

15 Die angegebenen Futtergemische sind vorzugsweise zur Aufzucht und Mast von Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung auch zur Aufzucht und Mast anderer Tiere verwendet werden.

Die Inhibitoren können einzeln oder aber auch in beliebigen Mischungen untereinander verwendet werden.

20 Saccharase-Inhibitionstest in vitro

Der Saccharase-Inhibitionstest in vitro ermöglicht die Bestimmung der enzyminhibitorischen Aktivität einer Substanz durch den Vergleich der Aktivität des solubilisierten intestinalen Disaccharidasen-Komplexes in Gegenwart bzw. in
25 Abwesenheit (sog. 100%-Wert) des Inhibitors. Als Substrat, welches die Spezifität des Inhibitionstestes bestimmt, dient

- dabei eine praktisch Glucose-freie Saccharose (Glucose < 100 ppm); die Enzymaktivitätsbestimmung basiert auf der spektrophotometrischen Bestimmung freigesetzter Glucose mittels Glucose-Dehydrogenase und Nicotinamid-adenin-dinucleotid als Cofaktor.

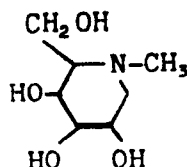
- Eine Saccharase-Inhibitor-Einheit (SIE) ist definiert als diejenige inhibitorische Aktivität, welche in einem definierten Testansatz eine vorgegebene saccharolytische Aktivität um eine Einheit (Saccharase-Einheit = SE) reduziert; die Saccharase-Einheit ist dabei als diejenige Enzymaktivität definiert, welche unter vorgegebenen Bedingungen ein μmol Saccharose pro min spaltet und damit zur Freisetzung von je ein μmol Glucose, welche im Test bestimmt wird, und Fructose, welche im Test nicht erfaßt wird, führt.
- Der intestinale Disaccharidasen-Komplex wird aus Schweinedünndarm-Mucosa durch tryptische Verdauung, Fällung aus 66% Äthanol bei -20°C , Aufnehmen des Präcipitates in 100 mM Phosphat-Puffer, pH 7,0 und abschließende Dialyse gegen denselben Puffer gewonnen.
- 10 μl einer Probelösung, die so angesetzt ist, daß die Extinktion des Testansatzes mindestens 10%, jedoch nicht mehr als 25% unter der des 100%-Wertes liegt, werden mit 100 μl einer Verdünnung des intestinalen Disaccharidasen-Komplexes in 0,1 M Maleinat-Puffer, pH 6,25, versetzt und für 10 min bei 37°C vorinkubiert. Die Verdünnung des Disaccharidasen-Komplexes ist auf eine Aktivität von 0,1 SE/ml einzustellen.

Anschließend wird die saccharolytische Reaktion durch Zugabe von 100 µl einer 0,4 M Lösung von Saccharose ("SERVA 35579") in 0,1 M Maleinat-Puffer, pH 6,25 gestartet und nach einer Inkubationsdauer von 20 min bei 37°C durch die Zugabe von 1 ml Glucose-Dehydrogenase-Reagenz (1 Fläschchen Glucose-Dehydrogenase-Mutarotase-Gemisch lyophilisiert ("MERCK 14053") und 331,7 mg β-Nicotinamid-adenin-dinucleotid (freie Säure, "BOEHRINGER" Reinheitsgrad I) in 250 ml 0,5 M Tris-Puffer, pH 7,6 gelöst) abgestoppt. Zum Nachweis der Glucose wird 30 min bei 37°C inkubiert und schließlich bei 340 nm gegen einen Reagenzienblank (mit Enzym, jedoch ohne Saccharose) photometriert.

Die Berechnung der Hemmaktivität von Inhibitoren ist dadurch erschwert, daß schon geringfügige Änderungen im Testsystem, beispielsweise ein geringfügig von Bestimmung zu Bestimmung variierender 100%-Wert, von nicht mehr zu vernachlässigendem Einfluß auf das Testergebnis sind. Man umgeht diese Schwierigkeiten, indem man bei jeder Bestimmung einen Standard mitlaufen läßt; als Standard dient ein Saccharase-Inhibitor der Formel $C_{25}H_{43}O_{18}N$, welcher eine spezifische Hemmaktivität von 77 700 SIE/g aufweist und bei eingesetzten Mengen von 10 bis 20 ng im Test zu einer Hemmung von oben spezifizierter Größenordnung führt. Bei Kenntnis der Differenz der Extinktionen bei 340 nm von 100%-Wert und durch Standard gehemmtem Ansatz läßt sich aus der Extinktionsdifferenz von 100%-Wert und durch die Probelösung gehemmten Ansatz unter Berücksichtigung der eingesetzten Menge an Inhibitor in bekannter Weise dessen spezifische Hemmaktivität errechnen, ausgedrückt in Saccharase-Inhibitor-Einheiten pro Gramm (SIE/g).

Spezifische saccharaseinhibitorische Aktivität in vitro

1-Desoxynojirimycin	465 000 SIE/g
N-Methyl-1-desoxynojirimycin	2 330 000 SIE/g

HerstellungsbeispieleBeispiel 1 :N-Methyl-1-desoxynojirimycin

- 5 Zu 4 ml 98 %iger Ameisensäure gibt man unter Eiskühlung
3,2 g 1-Desoxynojirimycin und 2 ml 30 %igen wässrigen
Formaldehyd. Anschließend wird 8 Stunden unter Rückfluß
erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktions-
gemisch mit Aceton. Es fällt ein harzartiger Niederschlag
10 aus. Man dekantiert die Acetonlösung ab und wäscht das
Harz mehrfach mit Aceton nach. Der Rückstand wird anschließend
in destilliertem Wasser gelöst und die Lösung durch Zu-
gabe von basischem Ionenaustauscher in der ⁻OH-Form
(Amberlite JRA 410) von Ameisensäure befreit. Der Ionen-
15 austauscher wird abfiltriert und die wässrige Lösung unter
vermindertem Druck zur Trockne gebracht. Zurück bleiben
3,0 g harziges N-Methyl-1-Desoxynojirimycin. Die Verbin-
dung kann durch Chromatographie an Cellulose weiter ge-
reinigt werden. Als Fließmittel wird wasserhaltiges Buta-
20 nol verwendet.
Schmelzpunkt: 153°C (Äthanol).

Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich findet sich bei $m/e = 146$ ($M-CH_2OH$).

Zur weiteren Charakterisierung wird die Verbindung mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 bei Raumtemperatur in die peracetylierte Verbindung, N-Methyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-deoxynojirimycin, überführt. Von diesem Derivat wurde bei 100 MHz ein Protonenresonanzspektrum in $CDCl_3$ gemessen :
 5 Zwischen $\delta = 2,0$ und $2,1$ ppm findet man 4 Singletts für zusammen 12 Protonen, die den Methylgruppen der O-Acetylgruppen entsprechen ($CH_3-O-C(=O)-$).
 10

Die an N gebundene Methylgruppe ($CH_3-N<$) findet man als Singlett bei $\delta = 2,45$ ppm. Zwischen $\delta = 2,1$ und $2,5$ ppm absorbieren als schlecht aufgelöste Multipletts zwei Protonen an einem an Stickstoff gebundenen C-Atom ($H-C-N<$).

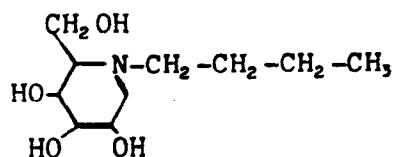
1 5 Ein weiteres derartiges Proton erscheint als Dublett von einem Dublett ($J_1 = 11$ Hz; $J_2 = 4$ Hz) bei $\delta = 3,18$ ppm.

Bei $\delta = 4,16$ und $\delta = 4,22$ ppm absorbiert eine Methylengruppe ($-CH_2-O-C(=O)-CH_3$) als AB-System. Die restlichen drei Protonen

20 ($-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$) findet man als Multiplett zwischen $\delta = 4,9$ und $5,2$ ppm.

Beispiel 2 :

N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin



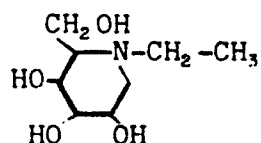
- Zu 3,2 g 1-Desoxynojirimycin (0,02 Mol) in 40 ml absolutem
- 5 Methanol gibt man nacheinander unter Eiskühlung und Rühren
12,5 ml n-Butyraldehyd 0,01 Mol methanolische HCl und 1,5 g
NaCNBH₃. Das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Dann engt man am Rotationsverdampfer zur Trockne ein.
Der Rückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und 3 x mit je 30 ml
- 10 CHCl₃ extrahiert. Die wäßrige Phase wird erneut zur Trockne
gebracht, der Rückstand wird in 30 ml H₂O aufgenommen und auf
eine 50 cm lange und 2 cm weite Säule aufgetragen, die mit
stark basischem Ionenaustauscher in der OH⁻-Form (Amberlite
IRA 400 oder Dowex 1 x 2) gefüllt ist.
- 15 Es wird mit Wasser eluiert und die einzelnen Fraktionen werden
dünnschichtchromatographisch untersucht. (Kieselgelplatten;
Laufmittel : Essigester/Methanol/Wasser/25%iger Ammoniak
100:60:40:2; Sprühreagenz : KMnO₄-Lösung). Die Fraktionen,
die N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin enthalten werden zusammen-
gefaßt und die wäßrige Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt.
- 20 Der Rückstand wird mit Aceton versetzt, wobei Kristallisation
eintritt.
Die Kristalle werden abgesaugt, mit Aceton kurz nachgewaschen
und getrocknet. Es werden 3 g N-n-Butyl-1-desoxynojirimycin
vom Schmelzpunkt 126-127°C erhalten.

Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 188$ ($M-CH_2OH$) und $m/e = 176$ ($M-CH_2-CH_2-CH_3$).

- 5 Bei weniger reaktionsfähigen Aldehyden wurde dem Reaktionsansatz zur Bindung des Reaktionswassers Molekularsieb 3\AA zugesetzt.

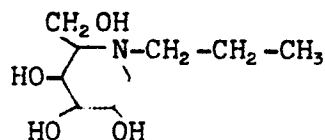
Analog zu dieser Vorschrift wurden hergestellt :

N-Aethyl-1-desoxynojirimycin



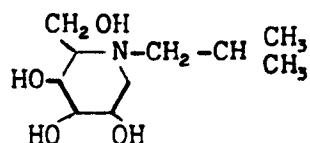
- 10 Massenspektrum : Intensiver Peak bei $m/e = 160$ ($M-CH_2OH$).

N-n-Propyl-1-desoxyjoirimycin



Massenspektrum : Intensiver Peak bei $m/e = 174$ ($M-CH_2OH$).
Außerdem Peaks bei $m/e = 206$ ($M+H$) und $m/e = 204$ ($M-H$).

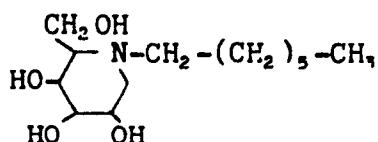
N-iso-Butyl-1-desoxynojirimycin



Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 188$ ($M-CH_2OH$), $m/e = 176$ ($M-CH(CH_3)_2$)

5 $m/e = 220$ ($M+H$) und $m/e = 218$ ($M-H$).

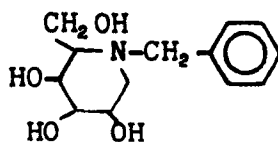
N-n-Heptyl-1-desoxynojirimycin



Schmelzpunkt: $111 - 113^{\circ}C$ (Aceton).

10 Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich liegt bei $m/e = 230$ ($M-CH_2OH$). Außerdem findet man Peaks bei $m/e = 262$ ($M+H$) und 260 ($M-H$).

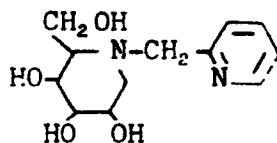
N-Benzyl-1-desoxynojirimycin



Massenspektrum : Den wichtigsten Peak im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 222$ ($M-CH_2OH$).

15 Schmelzpunkt: $183 - 184^{\circ}C$ (Methanol).

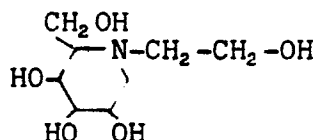
N-(2-Pyridyl)-methyl-1-desoxynojirimycin



5 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 255$ ($M+H$), $m/e = 236$ ($M-H_2O$) und $m/e = 223$ ($M-CH_2OH$).

Schmelzpunkt: $174 - 175^\circ C$ (Äthanol)

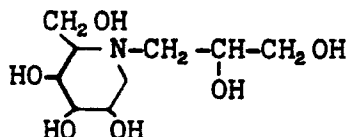
N-2-Hydroxyäthyl-1-desoxyjojirimycin



Schmelzpunkt: $114^\circ C$ (Äthanol)

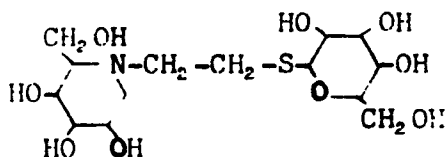
10 Massenspektrum : Der wichtigste Peak im oberen Massenbereich liegt bei $m/e = 176$ ($M-CH_2OH$).

N-2,3-Dihydroxy-n-propyl-1-desoxynojirimycin



15 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 206$ ($M-CH_2OH$) und $m/e = 176$. Die Substanz ist ein Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen.

N-(S-β-D-Glucopyranosyl-2-mercaptoäthyl)-1-desoxynojirimycin

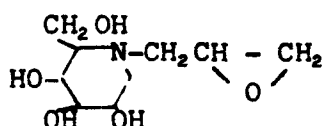


Massenspektrum : Das Massenspektrum wurde von der in Pyridin/
Acetanhydrid peracetylierten Verbindung gemessen.

5 Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man
bei $m/e = 648$ ($M-CH_2O-C(=O)-CH_3$), $m/e = 588$ und $m/e = 344$.

Der für die Umsetzung benötigte Aldehyd wurde aus O-acetylierter
1-Thioglucose und Chloracetaldehyd gewonnen. Die Abspaltung
der Acetylgruppen erfolgte im Endprodukt durch Umesterung mit
10 katalytischen Mengen $NaOCH_3$ in MeOH.

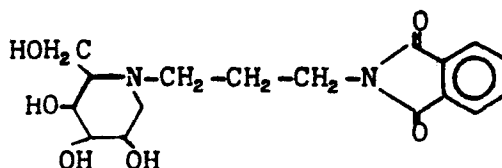
N-Oxiranyl-methyl-1-desoxynojirimycin



15 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
findet man bei $m/e = 219$ (M), $m/e = 202$, $m/e = 188$ ($M-CH_2OH$)
und $m/e = 176$ ($M-CH(O)-CH_2$).

Die Substanz ist ein Gemisch zweier diastereomerer Ver-
bindungen.

N-(3-N-Phthalimido-n-propyl)-1-desoxynojirimycin

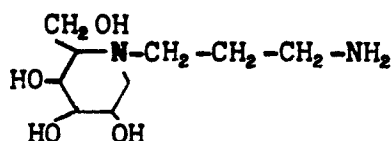


5 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich wurden bei $m/e = 348$, $m/e = 319$ ($M-CH_2OH$), $m/e = 301$, $m/e = 200$, $m/e = 188$, $m/e = 174$, $m/e = 160$ und $m/e = 147$ gefunden.

In diesem Fall wurde auf die Chromatographie an basischen Ionenaustauscher verzichtet und die Verbindung durch Auskochen mit Aceton und Umkristallisation aus Aethanol gereinigt.

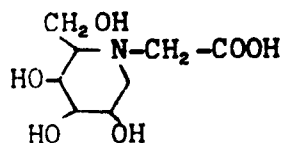
10 F.P. : 208-210°C.

N-(3-Amino-n-propyl)-1-desoxynojirimycin



15 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 189$ ($M-CH_2OH$) und $m/e = 146$. Die Verbindung wurde aus obiger Phthalimidoverbindung durch Hydrazinolyse in Methanol gewonnen.

N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure

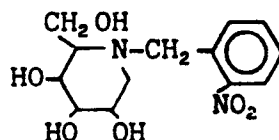


5 Massenspektrum : Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei $m/e = 203$ ($M-H_2O$), $m/e = 159$, $m/e = 145$ und $m/e = 100$.

Die Reinigung der Verbindung erfolgte nicht durch Chromatographie über basischen Austauscher, sondern durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser.

F.P. : 187-188°C.

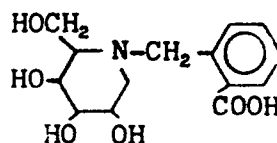
10 N-o-Nitrobenzyl-1-desoxynojirimycin



Rf-Wert : 0,85 (auf DC-Fertigplatten der Firma Merck Kieselgel 60; Fließmittel : Essigester/Methanol/H₂O/25%iger Ammoniak 100:60:40:2).

15 Zum Vergleich : Rf-Wert von 1-Desoxynojirimycin : 0,3.

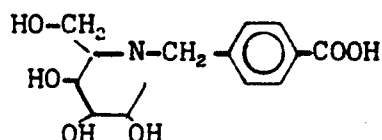
N-o-Carboxybenzyl-1-desoxynojirimycin



Rf-Wert : 0,7 (Platten und Fließmittel wie bei vorstehender Verbindung angegeben).

- 5 Zur Reinigung wurde die Verbindung wie oben angegeben über basischen chromatographiert, wobei aber zum Schluß mit 1%iger Essigsäure eluiert wurde.

N-p-Carboxybenzyl-1-desoxynojirimycin



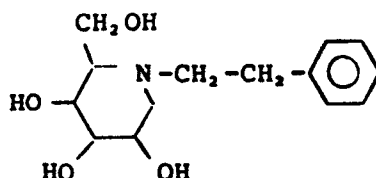
- 10 Rf-Wert : 0,7 (Platten und Fließmittel wie oben angegeben).
Auch hier wurde die Verbindung mit 1%iger Essigsäure vom basischen Austauscher eluiert.
Schmelzpunkt: 280 - 281°C (Methanol)

N-p-Sulfobenzyl-1-desoxynojirimycin

- 15 Zu 2 g 1-Desoxynojirimycin in 40 ml Methanol wurden 4,8 g Benzaldehyd-4-sulfonsäure, 1,8 ml Eisessig und 0,8 g NaCNBH₃ gegeben. Es wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperaturen gerührt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,2 g
- 20 Schmelzpunkt: ~320°C (Zersetzung).

Beispiel 3

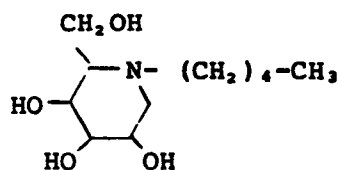
N-β-Phenylethyl-1-desoxynojirimycin



- Zu 2 g 1-Desoxynojirimycin und 1,8 ml Essigsäure in 40 ml
- 5 Methanol gab man 3 g Phenylacetaldehyd und 0,8 g NaCNBH₃.
Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene
gebracht. Der Rückstand wurde in Ethanol/H₂O 2:1 gelöst und
auf eine mit stark saurem Ionenaustauscher in der H⁺-Form
- 10 (Amberlite IR 120) gefüllte Säule aufgetragen. Die Säule wurde
mit 2 L Ethanol/H₂O 2:1 gewaschen. Anschließend wurde das
Reaktionsprodukt mit Ethanol/ 2%-igem wässrigem NH₃ 2:1 von der
Säule eluiert. Die einzelnen Fraktionen wurden dünnschicht-
- 15 chromatographisch untersucht und diejenigen, die N-β-Phenylethyl-
1-desoxynojirimycin enthielten, zusammengefaßt und zur Trockene
gebracht. Der Rückstand wurde aus ca. 100 ml Ethanol kristalli-
siert. Ausbeute: 2,5 g N-β-Phenylethyl-1-desoxynojirimycin vom
Schmelzpunkt 179-181°C.

Auf analogem Wege wurden hergestellt:

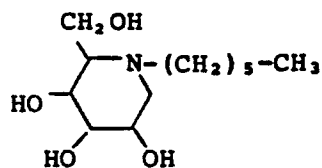
- 20 N-n-Pentyl-1-desoxynojirimycin



F.P.: 97°C (aus Aceton)

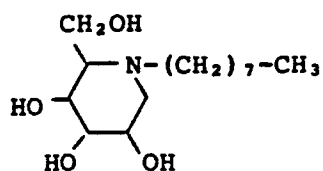
0000947

N-n-Hexyl-1-desoxynojirimycin



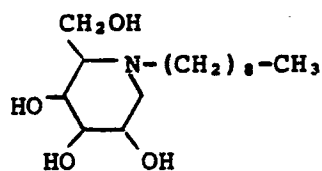
F.P.: 112-113°C (aus Ethanol/Aceton)

N-n-Octyl-1-desoxynojirimycin



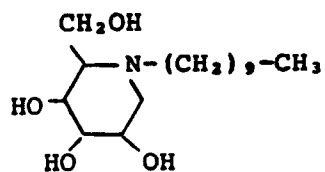
F.P.: 115-117°C (aus Ethanol/Aceton)

N-n-Nonyl-1-desoxynojirimycin



F.P.: 105-107°C (aus Ethanol/Aceton)

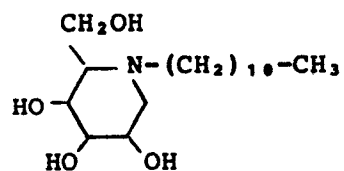
N-n-Decyl-1-desoxynojirimycin



F.P.: 151°C (sintert bei 91°C, aus MeOH/Aceton)

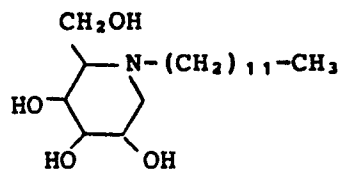
N-n-Undecyl-1-desoxynojirimycin

5



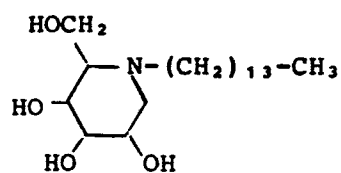
F.P.: 162°C (sintert bei 97°C, aus Ethanol/Aceton)

N-n-Dodecyl-1-desoxynojirimycin



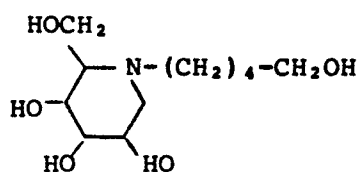
F.P.: 164°C (sintert bei 97°C, aus Ethanol/Aceton)

N-n-Tetradecyl-1-desoxynojirimycin



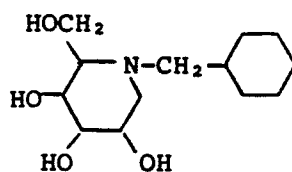
F.P.: 105-107°C (aus Methanol)

N-n-(5'-Hydroxypentyl)-1-desoxynojirimycin



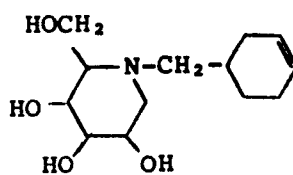
F.P.: 86-87°C (aus Butanol)

N-Cyclohexylmethyl-1-desoxynojirimycin



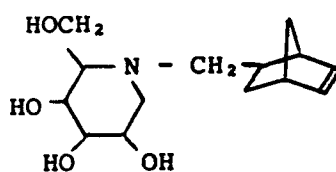
F.P.: 138-140°C (aus Aceton)

N-(3'-Cyclohexenylmethyl)-1-desoxynojirimycin



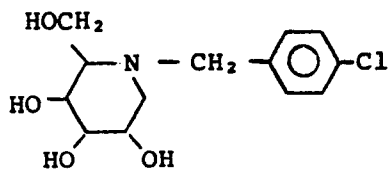
F.P.: 142-144°C (aus Aceton)

N-(2'-Norbornen-5'-yl-methyl)-1-desoxynojirimycin



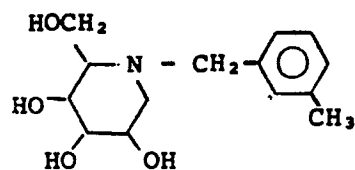
F.P.: 160-162°C (aus Ethanol)

N-p-Chlorbenzyl-1-desoxynojirimycin



F.P.: 153-155°C (aus Aceton)

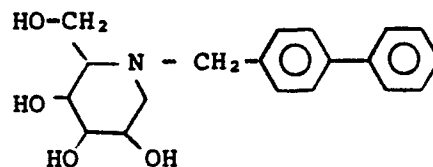
N-m-Methylbenzyl-1-desoxynojirimycin



F.P.: 134-136°C (aus Methanol)

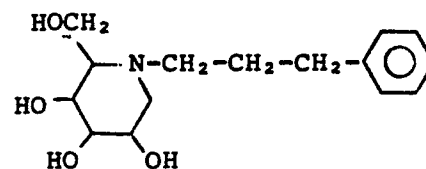
N-(p-Biphenylmethyl)-1-desoxynojirimycin

5



F.P.: 240-245°C (aus Wasser/Ethanol)

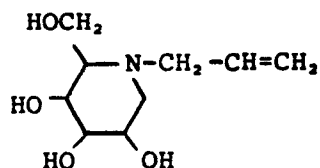
N-(n-3'-Phenylpropyl)-1-desoxynojirimycin



F.P.: 125-127°C (aus Ethanol)

Beispiel 4

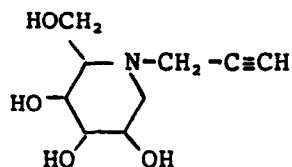
N-Allyl-1-desoxynojirimycin



- 5 g 1-Desoxynojirimycin in 30 ml Dimethylformamid und 30 ml
 5 H₂O wurden mit 5 g Ag₂O und 5 g Allylbromid drei Stunden bei
 Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Silbersalze
 abfiltriert und das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur
 Trockne gebracht. Der Rückstand wurde ans Ethanol umkristalli-
 siert. Ausbeute: 4,5 g N-Allyl-1-desoxynojirimycin vom
 10 F.P. 131-132°C.

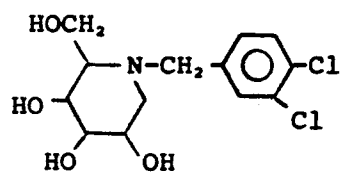
Auf analogem Wege wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.
 Dabei erfolgte die Isolierung und Reinigung der Endprodukte
 gegebenenfalls auch durch eine Chromatographie über stark sauren
 Ionenaustauscher (H⁺-Form).

- 15 N-Propargyl-1-desoxynojirimycin



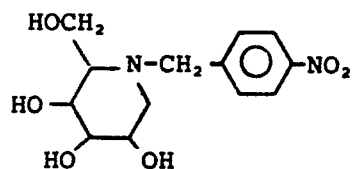
F.P.: 160°C (aus Aceton)

N-(3',4'-Dichlorobenzyl)-1-desoxynojirimycin



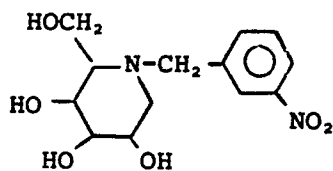
F.P.: 130-132°C

N-(p-Nitrobenzyl)-1-desoxynojirimycin



F.P.: 144-146°C

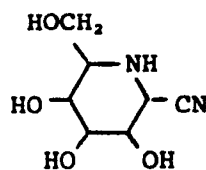
N-(m-Nitrobenzyl)-1-desoxynojirimycin



F.P.: 168-170°C

Beispiel 5

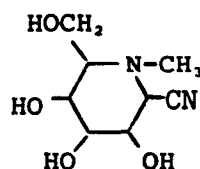
1-Cyano-1-desoxynojirimycin



- 5 Zu 200 ml H₂O und 21,2 g Ba(OH)₂ x 8 H₂O gibt man 17,5 g
Nojirimycinbisulfitaddukt. Man rührt eine Stunde bei Raum-
temperatur und saugt den Feststoff ab. Das Filtrat versetzt
man mit 12 ml flüssiger Blausäure und läßt 1/2 Stunde rühren.
Die Lösung wird erneut filtriert und am Rotationsverdampfer
10 bis auf 20 ml eingeeengt. Man versetzt zunächst mit 20 ml MeOH,
wobei das gewünschte Produkt auszukristallisieren beginnt
und vervollständigt die Kristallisation durch Zugabe von
100 ml Ethanol. Der Niederschlag wurde abgesaugt.
Ausbeute: 12,0 g 1-Cyano-1-desoxynojirimycin; F.P.: 152-153°C.
Nach Umkristallisation aus Methanol und wenig Wasser schmilzt
15 die Substanz bei 155-156°C.

Beispiel 6

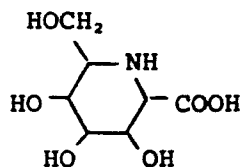
N-Methyl-1-cyano-1-desoxynojirimycin



- 20 Die Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 3 durch reduktive
Methylierung von 1-Cyano-1-desoxynojirimycin mit 35 %-iger
wäßriger Formaldehydlösung und NaCNBH₃ in Methanol erhalten.
Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
liegen bei m/e = 171 (M-CH₂OH), m/e = 157 und m/e = 144.

Beispiel 7

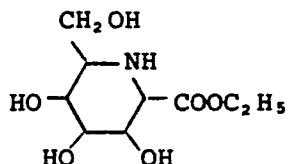
1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäure



- 10 g 1-Cyano-1-desoxynojirimycin wurden mit 5 g NaOH in 100 ml
 5 H₂O eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit
 konz. HCl schwach sauer gestellt (pH=4). Dann wurde am Rotations-
 verdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde mit
 Methanol in der Hitze extrahiert, das NaCl wurde abgetrennt und
 die methanolische Lösung erneut zur Trockne gebracht.
 10 Der Rückstand wurde zuerst aus wenig Wasser und dann aus
 Wasser/Methanol umkristallisiert.
 Ausbeute: 10,5 g 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäure vom
 F.P. 268-270°C.

Beispiel 8

- 15 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester



- 7 g 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäure wurden mit 100 ml
 ethanolischer Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.
 Anschließend wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt.
 20 Der Rückstand wurde mit Ethanol und zur Freisetzung der Base
 mit ethanolischem Ammoniak versetzt. Es wurde filtriert und

die ethanolische Lösung wurde eingengt.

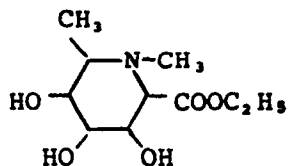
Ausbeute an nichtkristallinem 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester: 8 g.

NMR-Spektrum bei 100 MHz in CD₃OD:

- 5 Triplet bei $\delta = 1,3$ ppm (3H, -COO-CH₂-CH₃);
 Multiplett bei $\delta = 2,4-2,6$ ppm (1H, $\begin{array}{c} \text{HOH}_2\text{C} \\ | \\ \text{H} - \text{C} - \text{N} \end{array}$);
 Multiplett bei $\delta = 3,2-3,5$ ppm (4H);
 Multiplett bei $\delta = 3,6-3,9$ ppm (2H, -CH₂OH);
 Quartett bei $\delta = 4,25$ ppm (2H, -COO-CH₂-CH₃).

10 Beispiel 9

N-Methyl-1-desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester

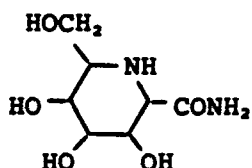


Aus 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester in Analogie zu Beispiel 6.

- 15 Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich findet man bei: $m/e = 218$ (M-CH₂OH), $m/e = 200$, $m/e = 176$, $m/e = 158$ und $m/e = 126$.

Beispiel 10

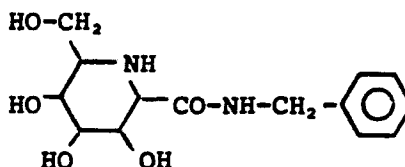
1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureamid



5 6 g 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester wurden in
 90 ml 25 %-igem wäßrigem Ammoniak eine Stunde unter Rückfluß
 erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Ethanol versetzt und
 ein ausgefallener Niederschlag (1,2 g; Ammoniumsalz der
 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäure) abgetrennt. Das Filtrat
 10 wurde eingeeengt, in Wasser aufgenommen und auf eine mit stark
 basischem Austauscher in der OH^- -Form (Amberlite IRC 400)
 gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit Wasser eluiert. Die
 Fraktionen, die das Carbonsäureamid enthielten, wurden
 zusammengefaßt und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol
 umkristallisiert. Ausbeute: 3 g 1-Desoxynojirimycin-1-
 15 carbonsäureamid vom Schmelzpunkt 175-176°C.

Beispiel 11

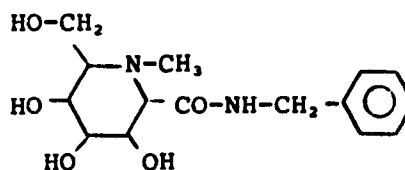
1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäurebenzylamid



20 500 mg 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester wurden in
 1 ml Benzylamin 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen
 wurde mehrfach mit Ether verrührt und abdekantiert. Der Rück-
 stand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 400 mg
 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäurebenzylamid vom F.P. 221-222°C.

Beispiel 12

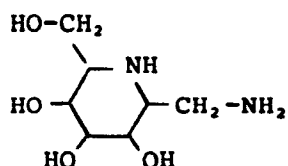
N-Methyl-1-desoxynojirimycin-1-carbonsäurebenzylamid



- 5 Aus 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäurebenzylamid in
Analogie zu Beispiel 6.
F.P.: 229-230°C (aus Methanol).

Beispiel 13

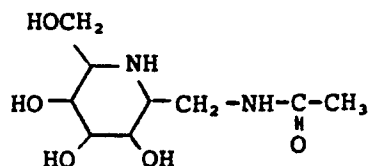
1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin



- 10 5 g 1-Cyano-1-desoxynojirimycin wurden in 100 ml Wasser
mit 10 g Raney-Nickel als Katalysator eine Stunde bei
3,5 Atmosphären H₂-Druck in einer Schüttelbirne hydriert.
Dann wurde vom Katalysator abgesaugt, die Lösung wurde am
Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde
15 in wenig siedendem Methanol aufgenommen, die Lösung wurde
filtriert und erneut zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde
aus ca. 15 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,4 g
1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin vom Schmelzpunkt 148-150°C.
Nach erneuter Kristallisation aus Methanol steigt der Schmelz-
20 punkt auf 154-155°C.

Beispiel 14

1-Acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin

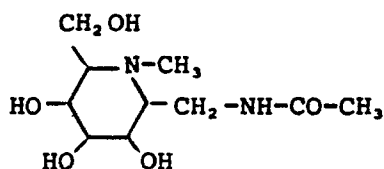


3,8 g 1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin in 40 ml MeOH/H₂O 1:1
 5 wurden bei 0°C mit 3 ml Acetanhydrid versetzt. Es wurde
 15 Minuten bei 0°C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.
 Dann wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Der
 Rückstand wurde in ca. 60 ml Wasser aufgenommen, und es wurde
 mit basischem Austauscher (OH⁻-Form) neutralisiert. Nach Ent-
 10 fernen des Austauschers wurde erneut zur Trockne eingeeengt und
 der Rückstand zweimal aus Ethanol umkristallisiert.
 Ausbeute an 1-Acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin: 3 g vom
 F.P.: 169-171°C.

MS-Spektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
 15 findet man bei m/e = 216, m/e = 203, m/e = 162 (base peak) und
 m/e = 144.

Beispiel 15

N-Methyl-1-acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin



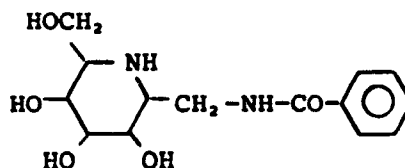
20 Die Verbindung wurde aus 1-Acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin
 in Analogie zu Beispiel 6 hergestellt.

MS-Spektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
 findet man bei m/e = 176 und m/e = 158. Weniger intensive Peaks
 bei m/e = 230, m/e = 218 und 217.

Le A 18 389

Beispiel 16

1-Benzoylaminomethyl-1-desoxynojirimycin



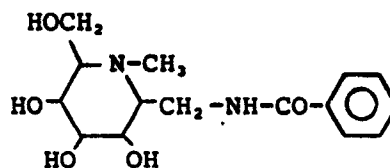
Die Verbindung wurde aus 1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin
und Benzoylchlorid nach der Vorschrift von Beispiel 14
hergestellt.

F.P.: 216°C (aus Methanol).

Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
liegen bei m/e = 278, m/e = 265, m/e = 175, m/e = 162 und
m/e = 105.

Beispiel 17

N-Methyl-1-benzoylaminomethyl-1-desoxynojirimycin



Die Verbindung wurde aus 1-Benzoylaminomethyl-1-desoxynojirimycin
in Analogie zu Beispiel 6 hergestellt.

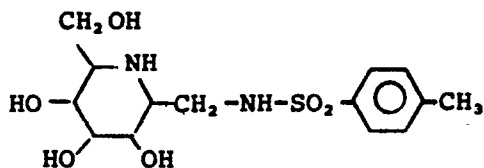
F.P.: 135-136°C (aus Butanol).

Analyse:

	C	H	N
Ber.	58,1	7,1	9,0
Gef.	57,2	7,3	9,0

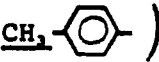
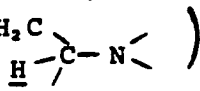
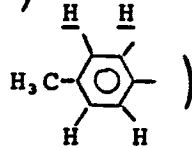
Beispiel 18

1-Tosylamidomethyl-1-desoxynojirimycin

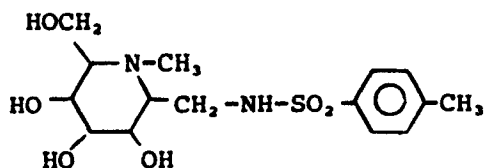


960 mg 1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin wurden mit 1 g Tosylchlorid in 10 ml MeOH/H₂O 1:1 drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, und der Rückstand wurde mit Aceton verrührt. Die Festsubstanz wurde abgesaugt, in Wasser gelöst und mit basischem Ionenaustauscher neutralisiert. Nach Entfernen des Ionenaustauschers wurde die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht, und der Rückstand wurde aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute an 1-Tosylamidomethyl-1-desoxynojirimycin: 600 mg vom Schmelzpunkt: 173 - 175°C

NMR-Spektrum:

Singlett bei $\delta = 2,36$ ppm (3H, )
 Multiplett bei $\delta = 2,4-2,7$ ppm (1H, )
 AA'BB'-System zwischen $\delta = 7,2$ und $7,8$ ppm (4H, )

Die übrigen acht C-H-Protonen sind nicht einzeln zuzuordnen und absorbieren zwischen $\delta = 2,9$ und $\delta = 3,9$ ppm.

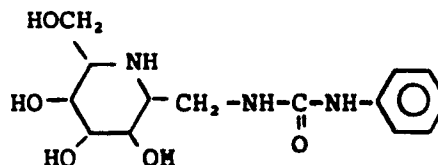
Beispiel 19N-Methyl-1-tosylamidomethyl-1-desoxynojirimycin

Die Verbindung wurde aus 1-Tosylamidomethyl-1-desoxynojirimycin nach der Vorschrift des Beispiels 6 hergestellt.

F.P.: 218-219°C (aus H₂O).

Analyse:

	C	H	N
Ber.	50,0	6,7	7,8
Gef.	49,7	6,6	8,1

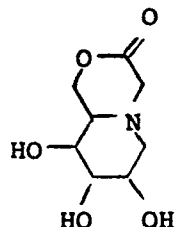
10 Beispiel 201-(N'-Phenylureidomethyl)-1-desoxynojirimycin

960 mg 1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin in 10 ml Methanol/Wasser 1:1 wurden bei -20°C mit 0,8 ml Phenylisocyanat 1/4 Stunde gerührt. Dann ließ man die Temperatur allmählich auf Raumtemperatur steigen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf eine mit Cellulose gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit Butanol, das 10 % Wasser enthielt, eluiert. Die Fraktionen, die das Desoxynojirimycinderivat enthielten, wurden zusammengefaßt und eingengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 400 mg 1-(N'-Phenylureidomethyl)-1-desoxynojirimycin vom Schmelzpunkt 161-162°C.

Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich finden sich bei $m/e = 218$, $m/e = 200$ und $m/e = 187$, ein weiterer kleiner Peak bei $m/e = 293$.

Beispiel 21

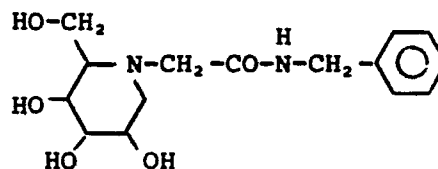
5 N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure-6-lacton



5 g N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure wurden in 50 ml Dimethylformamid 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl aus 25 ml Ethanol kristallisiert.
10 Ausbeute an N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure-6-lacton: 3,5 g vom Schmelzpunkt 157-159°C.

Beispiel 22

15 N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäurebenzylamid



500 mg N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure-6-lacton wurden mit 1 ml Benzylamin in 20 ml DMF 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt und der Rückstand

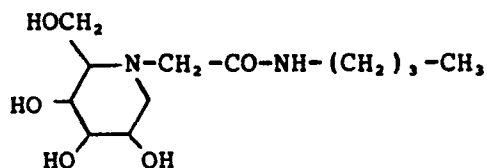
aus Ethanol/Aceton 1:2 umkristallisiert.

Ausbeute: 400 mg N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäurebenzylamid
vom Schmelzpunkt 129°C.

5 Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
finden sich bei m/e = 292, m/e = 279, m/e = 203 und m/e = 106.

Auf analogem Wege wurde hergestellt:

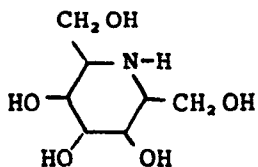
N-(1-Desoxynojirimycin-yl)-essigsäure-n-butylamid



10 Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich
finden sich bei m/e = 245, m/e = 203, m/e = 176, m/e = 159 und
m/e = 145.

Beispiel 23

1-Hydroxymethyl-1-desoxynojirimycin



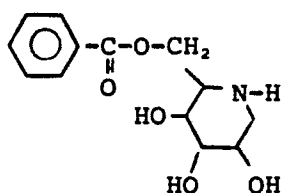
15 Zu 1,9 g LiAlH₄ in 50 ml absolutem THF wurde eine Suspension
von 2,3 g 1-Desoxynojirimycin-1-carbonsäureethylester in 50 ml
absolutem THF gegeben. Es wurde eine Stunde bei Raumtemperatur
gerührt und dann 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend
wurden unter Rühren nacheinander 20 ml Essigester, 2 ml Wasser
20 und 4 ml 15 %-ige KOH zugetropft. Der ausgefallene Niederschlag

wurde abgesaugt und mit einem Methanol/Wassergemisch extra-
 hiert. Der Methanol/Wasserextrakt wurde am Rotationsver-
 dampfer zur Trockne gebracht, und der Rückstand wurde mit
 Methanol extrahiert. Die methanolische Lösung wurde erneut
 5 eingeengt und der Rückstand mit Wasser auf eine mit stark
 saurem Austauscher in der H^+ -Form gefüllte Säule aufgetragen.
 Es wurde zuerst mit Wasser und dann mit 0,25 %-igem Ammoniak
 eluiert. Die Fraktionen, die 1-Hydroxymethyl-1-desoxy-
 nojirimycin enthielten, wurden zusammengefaßt und eingeengt.
 10 Es wurden 500 mg 1-Hydroxymethyl-1-desoxynojirimycin erhalten.

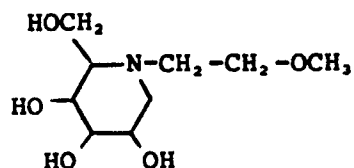
Massenspektrum: Der wichtigste Peak (base peak) im oberen
 Massenbereich liegt bei $m/e = 162$. Kleinere Peaks findet man
 bei $m/e = 144$ und $m/e = 102$.

Beispiel 24

15 6-O-Benzoyl-1-desoxynojirimycin



Zu 2,1 g 1-Desoxynojirimycin in 40 ml Aceton und 15 ml Wasser
 wurden bei Raumtemperatur 3,5 g gepulvertes K_2CO_3 und 2,0 g
 Benzoylchlorid gegeben. Es wurde 3 Stunden auf $40^\circ C$ erwärmt
 20 und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
 wurde von Salzen abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt.
 Der Rückstand wurde an einer Kieselgelsäule chromatographiert.
 Es wurde zunächst mit Essigester/Methanol 10:4 und schließlich
 mit Essigester/Methanol/Wasser/Ammoniak 10:4:0,5:0,02 eluiert.
 25 Es wurden Fraktionen von jeweils 10 ml aufgefangen. Die
 Fraktionen 51-57 enthielten 350 mg 6-O-Benzoyl-1-desoxynojirimycin
 vom F.P. $160^\circ C$ (aus Methanol).

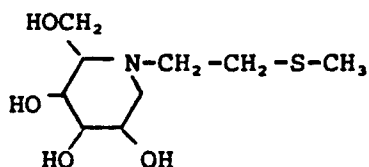
N-(β -Methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin

- 5,2 g β -Methoxyacetaldehyddimethylacetal in 15 ml H_2O und
5 ml Methanol wurden mit 0,6 ml konz. HCl 48 Stunden bei Raum-
temperatur und 6 Stunden bei 60°C hydrolysiert. Dann wurden
bei Raumtemperatur 1,6 g 1-Desoxynojirimycin und 0,7 g NaCNBH₃
hinzugegeben. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur und
dann noch 12 Stdn. bei 50°C reagieren. Das Reaktionsgemisch
wurde im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in Wasser
auf eine mit stark saurem Ionenaustauscher in der H⁺-Form
(Amberlite IR 120) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde zunächst
mit Wasser, dann mit 2 %-igem Ammoniak eluiert. Die Fraktionen,
die N-(β -Methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin enthielten, wurden
zusammengefaßt und eingeeengt. Der Rückstand wurde zur Trennung
von wenig Ausgangsprodukt (1-Desoxynojirimycin) an einer
Cellulosesäule chromatographiert. Als Fließmittel wurde
Butanol/Wasser 9:1 verwendet.
- Ausbeute an N-(β -Methoxyethyl)-1-desoxynojirimycin: 1,2 g.
- Rf-Wert 0,57 (dünnschichtchromatographisch auf gebrauchsferti-
gen Silicagel 60-Platten der Fa. Merck, Laufmittel: Äthylacetat/
Methanol/ H_2O /25 % Ammoniak 100:60:40:2).

Zum Vergleich Rf-Wert für 1-Desoxynojirimycin = 0,3.

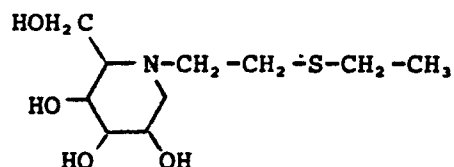
Auf analogem Wege wurden erhalten:

N-(β-Methylmercaptoethyl)-1-desoxynojirimycin



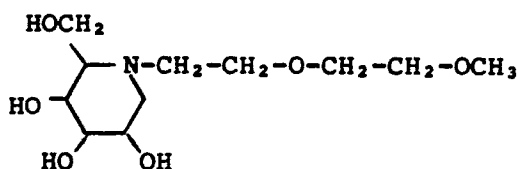
5 Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 220$, $m/e = 206$ und $m/e = 176$ (base peak).

N-(β-Ethylmercaptoethyl)-1-desoxynojirimycin



Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 220$ und $m/e = 176$ (base peak).

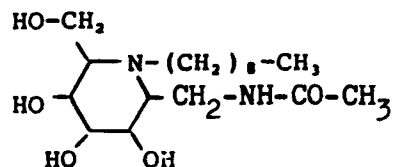
10 N-[β-(β'-Methoxy)-ethoxyethyl]-1-desoxynojirimycin



Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks im oberen Massenbereich liegen bei $m/e = 234$ und $m/e = 176$. Weitere Peaks findet man bei $m/e = 218$, $m/e = 204$, $m/e = 158$, $m/e = 146$ und $m/e = 132$.

Beispiel 26:

N-n-Nonyl-1-acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin

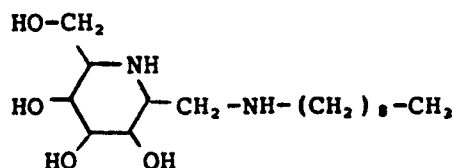


5 Die Verbindung wurde aus 1-Acetamidomethyl-1-desoxynojirimycin durch reduktive Alkylierung mit Nonylaldehyd und NaCNBH₃ in Methanol in Analogie zu Beispiel 3 erhalten.

Massenspektrum: Die wichtigsten Peaks des oberen Massenbereichs liegen bei $m/e = 329$, $m/e = 288$ (base peak), $m/e = 270$ und $m/e = 258$.

10 Beispiel 27:

1-n-Nonylaminomethyl-1-desoxynojirimycin



15 Zu 1,9 g 1-Aminomethyl-1-desoxynojirimycin in 40 ml Methanol wurden bei 0°C 1,2 ml Essigsäure, 1,56 g Nonylaldehyd und 0,7 g NaCNBH₃ gegeben. Es wurde eine Stunde bei 0°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und auf eine mit stark saurem Ionenaustauscher in der H⁺-Form (Amberlite IR 120) gefüllte Säule aufgetragen.

20 Die Säule wurde mit Ethanol/Wasser 1:1, dann mit 0,3 %-igem wäßrigem Ammoniak und schließlich mit einem 1:1-Gemisch von Ethanol und 0,6 %-igem wäßrigem Ammoniak eluiert. Die Fraktionen, die nach dünnschichtchromatographischer Überprüfung 1-n-Nonylaminomethyl-1-desoxynojirimycin enthielten,

25 wurden zusammengefaßt und eingeeengt. Ausbeute: 1 g.
Rf-Wert: 0,52; 1-Desoxynojirimycin: 0,3. Platten und Laufmittel wie in Beispiel 25.

Le A 10 380

Beispiel 28:

N-Methyl-nojirimycin-hydrochlorid

1. Herstellung der Ausgangsprodukte

- 5 In eine Lösung von 294,0 g (0,5 Mol) 3-O-Benzyl-6-O-triphenylmethyl-1.2-isopropyliden-5-amino-5-desoxy- α -D-glucofuranose in 800 ml absolutem THF und 83,6 ml Triethylamin werden unter Eiskühlung 57 ml Chlorameisensäureethylester, gelöst in 360 ml absolutem THF, getropft. Es wird 2 Stdn. bei 20°C nachgerührt, vom ausgefallenen Salz abgesaugt und eingeeengt. Es wird in
- 10 Essigester aufgenommen, zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Man erhält 318,6 g (98,3 % d.Th.) rohes 3-O-Benzyl-6-O-triphenylmethyl-1.2-O-isopropyliden-5-ethoxycarbonylamino-5-desoxy- α -D-glucofuranose als leicht gelbes Öl.
- 15 174,7 g dieses Öles werden in 340 ml absolutem Ether gelöst und bei 10°C bis 15°C in eine Suspension von 39 g Lithium-aluminium-hydrid in 690 ml absolutem Ether getropft. Es wird anschließend 5 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird danach durch Eintropfen von 520 ml Essigester, 40 ml Wasser und schließlich 78,5 ml 15 %-iger Kalilauge zersetzt.
- 20 Es wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und i.V. eingedampft. Man erhält 144,2 g (91,3 % d.Th.) 3-O-Benzyl-6-O-triphenylmethyl-1.2-isopropyliden-5-methylamino-5-desoxy- α -D-glucofuranose als farbloses Öl.
- 25 Dieses Rohprodukt wird in 165 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei -70°C in eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte Mischung von 24,6 g Natrium in 820 ml flüssigem Ammoniak getropft. Es wird noch 2,5 g Natrium portionsweise zugegeben und 2 Stdn. nachgerührt. Dann wird bei -70°C portionsweise mit 91 g Ammonchlorid versetzt und über Nacht ohne Kältebad abbrauchen gelassen. Die erhaltene Suspension wird mit 500 ml
- 30 Methanol verrührt. Es wird abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Eindampfrückstand wird in Wasser/Chloroform aufgenommen und

getrennt. Die wäßrige Phase wird eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Austauscher-Säule Dowex 50 WX 4 gereinigt. Man erhält nach Umkristallisation aus Essigester 14,8 g (24,3 % d.Th.) 5-Methylamino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose vom Schmelzpunkt 124°C - 126°C.

$C_{18}H_{19}NO_5$ (239,2) Ber.: C = 51,5 H = 8,15 N = 6,0

2. N-Methyl-nojirimycin (Hydrochlorid)

Eine Lösung von 470 mg 5-Methylamino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose in 2 ml 6n HCl wird 16 Stdn. im Kühlschrank stehengelassen, anschließend wird im Vakuum bei 20°C eingeeengt, zweimal in Wasser gelöst und wieder eingeeengt.

Das auf diese Weise erhaltene nichtkristalline N-Methyl-nojirimycin-hydrochlorid zeigte im Saccharasehemmtest eine dreifach stärkere Wirkung als 1-Desoxy-nojirimycin.

Beispiel 29:

N-Phenyl-1-desoxy-nojirimycin

1. Herstellung des Ausgangsproduktes

20 g 1-0-Acetyl-2.3-0-isopropyliden-6-p-toluolsulfonyl-
 5 α -L-sorbofuranose vom Schmelzpunkt 120°C werden mit 30 ml
 Anilin 5 Stdn. auf 110°C erhitzt. Es wird abgekühlt, mit 200 ml
 Essigester versetzt und vom erhaltenen Rückstand filtriert.
 Es wird im Vakuum eingeeengt und überschüssiges Anilin durch
 Destillation im Hochvakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand
 10 wird durch Austauschchromatographie mit Dowex 50 WX 4
 gereinigt. Man erhält nach Umkristallisation aus Essigester/
 Petrolether 3,0 g 6-Phenylamino-2.3-0-isopropyliden-6-desoxy-
 α -L-sorbofuranose vom Schmelzpunkt 156°C.

N-Phenyl-1-desoxy-nojirimycin

15 1,0 g 6-Phenylamino-2.3-0-isopropyliden-6-desoxy- α -L-sorbo-
 furanose werden in 4 ml 6n HCl 24 Stdn. gelöst und bei 0°C
 stehengelassen. Anschließend wird mit 6 ml Wasser verdünnt,
 mit 3 ml Triethylamin auf pH 6-7 eingestellt und nach Zugabe
 von 1 g Raney-Nickel 3 Stdn. bei einem Druck von 3,5 Bar
 20 hydriert. Es wird vom Katalysator filtriert und i.V. eingeeengt.
 Das Gemisch wird über eine Austauschersäule Dowex 50 WX 4
 gereinigt. Man erhält 470 mg eines leicht gelben Öles, welches
 beim Verreiben mit Ethanol kristallisierte.
Massenspektrum: Die wichtigsten peaks des oberen Massenbereiches
 25 sind bei $m/e = 239$, $m/e = 208$ und $m/e = 148$.

Beispiel 30:

N-Cyclohexyl-1-desoxy-nojirimycin

Methode A

2 g (12,25 mMol) 1-Desoxy-nojirimycin werden in 40 ml absolutem
5 Methanol und 1,8 ml (30 mMol) Eisessig gelöst und nacheinander
mit 5,2 ml (50 mMol) Cyclohexanon und 3,4 g (54 mMol) Natrium-
cyanoborhydrid versetzt. Diese Mischung wird 96 Stdn. zum
Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle), abgekühlt und im Vakuum
eingeengt. Der sirupose Eindampfrückstand wird in Methanol/Wasser
10 1:1 aufgenommen und über eine Austauschersäule mit Dowex 50 WX 4
H⁺-Form gereinigt. Man erhält 1,9 g reines Produkt.
Rf: 0,58; Essigester/Methanol/Wasser/25%iges Ammoniakwasser
120:70:10:1, DC-Platten Kieselgel 60 F 254 Merck
Rf 1-Desoxy-nojirimycin: 0,13

15 Methode B

1 g 6-Cyclohexylamino-2.3-O-isopropyliden-6-desoxy- α -L-sorbo-
furanose vom Schmelzpunkt 95°C (hergestellt aus 1-O-Acetyl-
2.3-O-isopropyliden-6-O-p-toluolsulfonyl- α -L-sorbofuranose durch
Kochen mit Cyclohexylamin in Butanol) wird in einer Mischung
20 von 6 ml Methanol/6n Salzsäure 1:1 bei 0°C 40 Stdn. stehen-
gelassen, mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 3,0 ml Triethylamin
versetzt und nach Zugabe von Platindioxid 2 Stdn. bei 3,5 Bar
hydriert. Es wird vom Katalysator filtriert, im Vakuum eingeengt
und durch Austauscherchromatographie an Dowex 50 WX 4 gereinigt.
25 Man erhält 610 mg 1-Cyclohexyl-1-desoxy-nojirimycin, das
identisch ist mit dem nach Methode A hergestellten Produkt.

Analog Methode A wurden hergestellt:

N-Isopropyl-1-desoxy-nojirimycin

Rf: 0,45

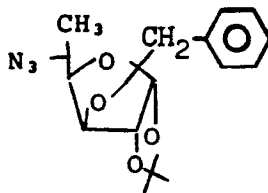
N-(1-Methyl-decyl)-1-desoxy-nojirimycin, Diastereomerengemisch
Rf: 0,79 und 0,86

(Platten und Laufmittel wie in Beispiel 30 angegeben)

Beispiel 31:

5 1.6-Desoxynojirimycin

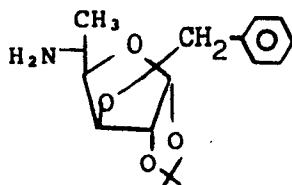
(a) 5-Azido-3-O-benzyl-5.6-didesoxy-1.2-O-isopropyliden-
α-D-glucofuranose



10 186 g (0,5 Mol) 3-O-Benzyl-6-desoxy-1.2-O-isopropyliden-5-
0-methylsulfonyl-8-L-idofuranose (hergestellt nach: T.D. Inch,
Carbohyd.Res.(1967), 45-52), 500 ml Dimethylsulfoxid und 65 g
(1 Mol) NaN₃ wurden 5 Stdn. auf 120-125°C unter einem leichten
Stickstoffstrom erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz auf
500 ml Eiswasser gegeben, 3 x mit Petrolether extrahiert,
15 die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ ge-
trocknet. Nach dem Einrotieren erhielt man 156 g (99 %) der rohen
5-Azido-3-O-benzyl-5.6-dideoxy-1.2-O-isopropyliden-α-D-
glucofuranose als Öl, die bei Bedarf durch Chromatographie an
Kieselgel der Fa.Merck (70-230 mesh) mit Hexan/Ether 3:1 als
20 Laufmittel rein dargestellt werden kann.

Charakteristische Banden im ¹H-NMR (100 MHz, Lösungsmittel C₆D₆)
sind: δ = 7.15 ppm (m, 5H), 5.72 ppm (d, J=4Hz, 1H), 1.32 ppm
(s, 3H), 1.17 ppm (d, J=6Hz, 3H), 1.06 ppm (s, 3H).

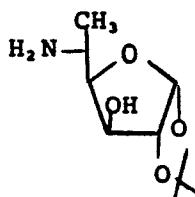
- (b) 5-Amino-3-O-benzyl-5.6-didesoxy-1.2-O-isopropyliden-
 α -D-glucofuranose



Man legte 6 g (0,156 Mol) LiAlH_4 in 250 ml wasserfreiem Tetra-
 5 hydrofuran vor und tropfte bei Raumtemperatur 100 g (0,313 Mol)
 ungereinigte 5-Azido-3-O-benzyl-5.6-didesoxy-1.2-O-isopropyliden-
 α -D-glucofuranose in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzu.
 Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und 1 Std.
 unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gab man unter Eis-
 10 kühlung tropfenweise 6 ml Wasser und anschließend 18 ml 15 %-ige
 KOH-Lösung hinzu, rührte über Nacht, saugte den Niederschlag ab
 und rotierte das Filtrat ein. Der Rückstand wurde in 500 ml Ether
 aufgenommen und zweimal mit 100 ml 2normaler Salzsäure extrahiert.
 Die wäßrige Phase stellte man mit 45 %-iger NaOH-Lösung alkalisch
 15 und extrahierte dreimal mit je 200 ml Ether. Nach dem Trocknen
 der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel ab-
 rotiert. Man erhielt 62,5 g (68 %) 5-Amino-3-O-benzyl-5.6-
 didesoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose als Öl.

Das ^1H -NMR (100 MHz, CDCl_3 als Lösungsmittel) zeigt folgende
 20 charakteristische Banden: δ = 7.3 ppm (m, 5H), 5.8 ppm (d, $J=4\text{Hz}$,
 1H), 5.70 ppm (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.58 ppm (d, $J=4\text{Hz}$, 1H),
 5.42 ppm (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.98 ppm (d, $J=4\text{Hz}$), 1.45 ppm (s, 3H),
 1.30 ppm (s, 3H), 1.15 ppm (d, $J=6\text{Hz}$, 3H).

(c) 5-Amino-5.6-didesoxy-1.2-isopropyliden- α -D-glucofuranose

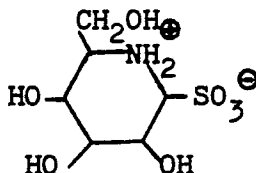


5 50 g (0,17 Mol) 5-Amino-3-O-benzyl-5.6-dideoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofuranose in 1 L Methanol wurden in Gegenwart von 10g Palladium auf Kohle (5 %ig) bei 60°C unter einem Druck von 70 atm 5 Stdn. hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 25,7 g (76 %). Durch Umkristallisieren aus Essigester erhält man Kristalle.

10 Das $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, Substanz gelöst in CDCl_3 und ausgeschüttelt mit D_2O): δ = 5.97 ppm (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.50 ppm (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.34 ppm (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 1.49 ppm (s, 3H), 1.32 ppm (s, 3H), 1.28 ppm (d, $J=6\text{Hz}$, 3H).

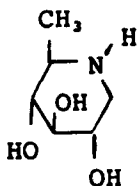
(d) 5-Amino-5.6-dideoxy-D-glucose-1-sulfonsäure

15



10 g (0,049 Mol) 5-Amino-5.6-dideoxy-1.2-O-isopropyliden- α -D-glucofurose wurden in 50 ml Wasser suspendiert und 15 Stdn.

(e) 1.6-Didesoxynojirimycin



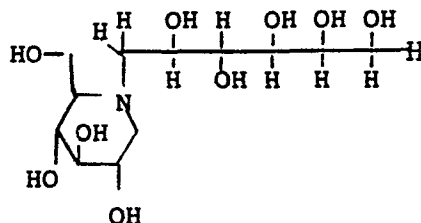
10 g (0,041 Mol) 5-Amino-5.6-didesoxy-D-glucose-1-sulfonsäure,
 120 ml Wasser, 13,3 g Ba(OH)₂ · 8 H₂O (0,042 Mol) und 10 g
 5 Raney-Nickel wurden bei Raumtemperatur und Normaldruck bis
 zum Ende der Wasserstoffaufnahme (etwa 7 Stdn.) hydriert.
 Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat i.Vak. eingedampft.
 Es blieb ein Öl zurück, das nach kurzer Zeit durchkristalli-
 sierte und sich aus Methanol umkristallisieren ließ.
 10 Ausbeute: 5,3 g (83 %) , Fp. 163-164°C.

Als charakteristische Banden im ¹H-NMR (100 MHz, Lösungsmittel
 D₂O) seien angeführt:
 δ = 3.24 ppm, 1.12 ppm (d, J=6 Hz).

15 Schwefeldioxid eingeleitet. Es entstand eine klare Lösung,
 worauf auf 60°C erwärmt wurde. Nach etwa 4 Stdn. begann die
 Abscheidung kristalliner 5-Amino-5.6-didesoxy-D-glucose-
 1-sulfonsäure. Zur Aufarbeitung versetzte man den Ansatz mit
 100 ml Methanol, ließ über Nacht stehen und saugte den Nieder-
 schlag von 5-Amino-5.6-didesoxy-D-glucose-1-sulfonsäure ab.
 20 Ausbeute: 8,5 g (71 %) , Fp. 180°C Zers.
 Das ¹H-NMR (100 MHz, Lösungsmittel DMSO-d₆) zeigt als charakte-
 ristische Bande bei δ = 1.13 ppm ein Dublett mit J=6Hz.

Beispiel 32:

N-(1-Desoxyglucityl)-1-desoxynojirimycin



0,8 g (0,01 Mol) Desoxynojirimycin, 7,2 g (0,04 Mol) Glucose,
 5 40 ml Methanol, 10 ml Wasser, 1,5 ml Eisessig und 1,3 g NaBN₃CN
 wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend
 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde i.Vak. zur
 Trockene eingedampft, mit 10 ml 2n HCl versetzt, bis zum Ende
 der Wasserstoffentwicklung auf 40°C erwärmt, auf eine Säule
 10 (30 cm lang, 2,5 cm Durchmesser) mit saurem Ionenaustauscher
 (Lewatit TWS 40) gegeben und mit 2 L Wasser nachgewaschen.
 Das Reaktionsprodukt wurde anschließend mit 0,3N NH₃-Lösung
 von der Säule eluiert, das Eluat i.Vak. eingedampft und der
 Rückstand an 100 g Kieselgel der Fa. Merck (70-230 mesh) mit
 15 Methanol/konz. Ammoniak-Lösung im Verhältnis 10:5 säulen-
 chromatographisch gereinigt.
 Ausbeute: 1 g.

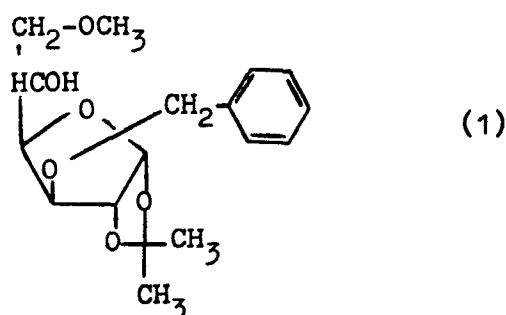
Das Reaktionsprodukt läßt sich durch folgende Fragmente im
 Massenspektrum charakterisieren: m/e = 296 (20 %), 278 (15 %),
 20 176 (100 %), 158 (30 %), 132 (30 %).

Beispiel 33

1-Desoxy-6-O-methylnojirimycin

a) 3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden-6-O-methyl-β-L-idofuranose

440 g 5,6-Anhydro-3-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden-β-L-idofuranose 1,5 l Methanol und 92 g Natriummethylat wurden 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Eisessig neutralisiert, Methanol abdestilliert, der Rückstand auf 300 ml Wasser gegeben und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 388 g eines Öls.



b) 3-O-Benzyl-1,2-O-isopropyliden-6-O-methyl-5-O-methylsulfonyl-β-L-idofuranose

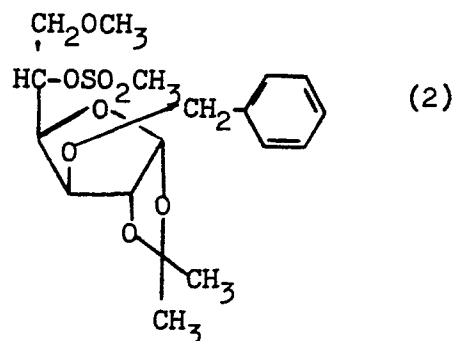
Zu 384 g (1), 380 ml Pyridin und 760 ml Chloroform tropfte man bei 0°C 148 ml Methansulfonsäurechlorid und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gab man 200 ml Eiswasser hinzu, rührte 20 Minuten und extrahierte dreimal mit je 200 ml Chloroform. Die organische Phase wurde zweimal mit verdünnter Salzsäure, anschließend mit Wasser und mit 10%iger Natriumhydrogencarbonatslösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 347 g.

Aus der Mutterlauge konnte man nach Filtration über 200 g Kieselgel weitere 26 g isolieren.

Ausbeute: 79 %

Schmelzpunkt: 133°C.

5

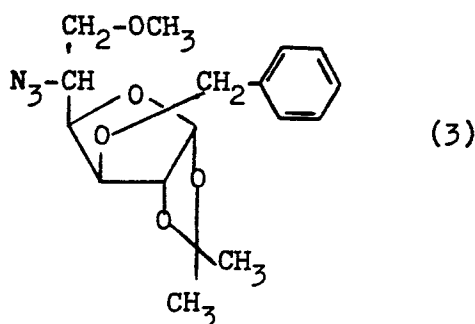


c) 5-Azido-3-O-benzyl-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-6-O-methyl- α -D-glucofuranose

10

201 g (2) 500 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 65 g Natriumazid wurden unter einem leichten Stickstoffatom über Nacht auf 100 - 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf Eiswasser gegossen, 4 mal mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte mit verdünnter Salzsäure, Wasser und NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet im Vakuum eingedampft. Es blieben 159 g (91 %) zurück.

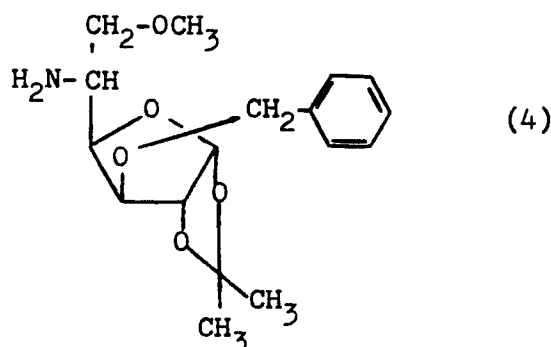
15



Le A 18 389

d) 5-Amino-3-O-benzyl-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-6-O-methyl-
 α -D-glucofuranose

5 Zu 7,3 g LiAlH_4 in 500 ml wasserfreien Tetrahydrofuran (THF)
tropfte man 134,5 g (3) in 200 ml wasserfreiem THF bei Raum-
temperatur hinzu, rührte 4 Stunden und ließ den Ansatz über
Nacht bei Raumtemperatur stehen. Dann tropfte man 7,3 ml H_2O
langsam hinzu, versetzte anschließend mit 22 ml 15%iger KOH-
Lösung und rührte 8 Stunden bei Raumtemperatur. Der Nieder-
schlag wurde abgesaugt, mit THF gewaschen und das Filtrat im
10 Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl wurde mit 300 ml Äther
überschichtet und unter Eiskühlung bei 0 - 10°C mit 150 ml
5 N Salzsäure versetzt, die organische Phase abgetrennt, ein-
mal mit verdünnter Salzsäure und die vereinigten wässrigen
Phasen einmal mit Äther gewaschen. Anschließend versetzte man
15 die wäßrige Phase mit 100 ml 40%iger NaOH-Lösung und extrahierte
dreimal mit je 150 ml Äther. Die vereinigten Äther-Extrakte
wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es
blieben 91 g als Öl zurück.

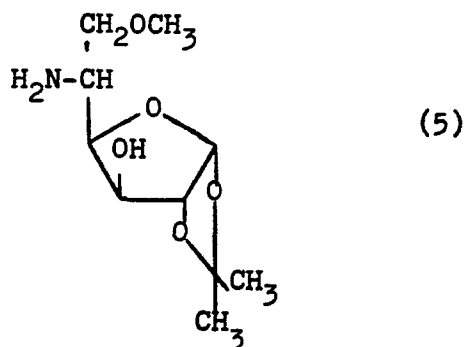


20 e) 5-Amino-5-desoxy-1,2-O-isopropyliden-6-O-methyl- ~~α~~ -D-gluc-
furanose

Zu 1,5l flüssigem Ammoniak gab man bei -70°C eine Lösung von
85 g (4) in 500 ml wasserfreiem THF und fügt anschließend 30,5 g

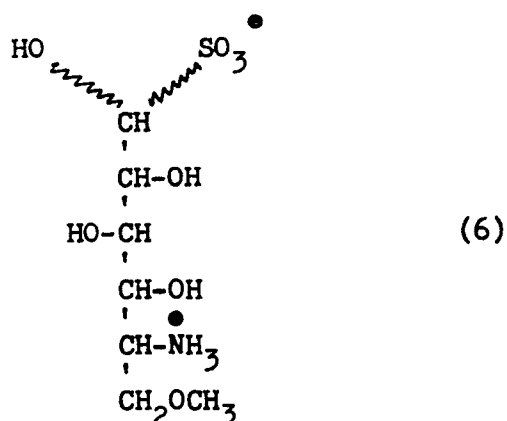
Natrium in kleinen Stücken hinzu. Nach 4 Stunden wurde der Ansatz portionsweise vorsichtig mit insgesamt 106 g NH_4Cl versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei der Ammoniak abdampfte. Der Rückstand wurde mit Methanol versetzt, der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand nahm man in Äther und verdünnter Salzsäure bei 0 - 10°C auf, extrahierte die Ätherphase dreimal mit insgesamt 300 ml verdünnter Salzsäure, versetzte die vereinigten Salzsäurephasen mit 200 ml konzentrierter Natronlauge und extrahierte dreimal mit insgesamt 600 ml Chloroform. Nach dem Trocknen des Chloroform-Extraktes über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 47 g (77 %), Schmelzpunkt 95 - 96°C.

15



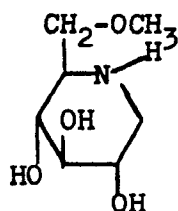
f) 5-Amino-5-desoxy-6-O-methyl-D-glucose-1-sulfonsäure

10 g (5) wurden in 50 ml Wasser gelöst. Dann wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur, anschließend über Nacht bei 60°C SO_2 in die Lösung eingeleitet. Der Kristallbrei wurde mit 100 ml Methanol versetzt, 1 Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen, der Niederschlag abgesaugt und über CaCl_2 im Vakuum getrocknet. Man erhielt 11,8 g (99 %). Schmelzpunkt 154°C (unter Zersetzen)



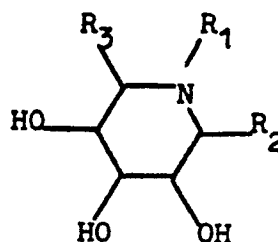
g) 1-Desoxy-6-O-methylnojirimycin

11 g (6) versetzte man in 90 ml Wasser mit 13.3 g $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$. Das Produkt wurde ohne Isolierung in Gegenwart von 5 g Raney-Nickel unter Normaldruck bei Raumtemperatur 10 Stunden hydriert. Das Ungelöste wurde abfiltriert und die klare Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml 2 N Salzsäure aufgenommen und auf eine Säule mit saurem Ionenaustauscher gegeben. Es wurde mit 2 l Wasser nachgewaschen und mit 0,3 N Ammoniak-Lösung eluiert. Nach dem Eindampfen des Eluats im Vakuum blieb kristallines 1-Desoxy-6-O-methylnojirimycin zurück, das nach Umkristallisieren aus Ethanol bei $145 - 146^\circ\text{C}$ schmilzt. Ausbeute: 5,5 g (78 %).



Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



in der

- 5 R_1 H oder einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest oder einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heterocyclischen Rest darstellt und
- 10 R_2 -H, -OH, -OR', -SH, SR', -NH₂, -NHR', -N $\begin{smallmatrix} R' \\ R'' \end{smallmatrix}$, NH₂CH₂-, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, -COOH, -COOR', HO-CH₂-, R'CO-NHCH₂-, R'CO-NR''CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'-NH-C(=O)-NH-CH₂-, R'-NH-C(=S)-NH-CH₂-, R'-O-C(=O)-NH-CH₂-, -SO₃H, -CN, -CONH₂, -CONHR' oder -CONR'R'' bedeutet und
- 15 R_3 die für R_1 gegebene Bedeutung annehmen kann, vorzugsweise für -H, -CH₃, -CH₂OH, -CH₂-NH₂, NHR'-CH₂-, NR'R''-CH₂-, R'CONH-CH₂-, R'CO-NR''CH₂-, Hal-CH₂-, R'O-CH₂-, R'COOCH₂-, R'SO₂O-CH₂-, R'SO₂NHCH₂-, R'SO₂-NR''CH₂-, R'NH-CO-NH-CH₂-, R'NHCS-NH-CH₂-, R'O-CO-NH-CH₂-, -CN, -COOH, -COOR', -CONH₂, -CONHR', -CONR'R'' steht, wobei
- 20 R' , R'' die vorstehend für R_1 genannten Bedeutungen annehmen kann
- 25

und wobei für den Fall $R_1 = -CH_2OH$ und $R_2 = H$ oder OH R_1
 ein gegebenenfalls substituierter, geradkettiger verzweigter
 oder cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer
 Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter
 5 aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1
 nicht H ist und für den Fall $R_1 = H$ und $R_2 = H, OH, SO_3H,$
 $-CN$ und CH_2-NH_2 R_1 ein gegebenenfalls substituierter, gerad-
 kettiger verzweigter oder cyclischer gesättigter oder unge-
 10 sättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest oder ein ge-
 gebenfalls substituierter aromatischer oder hetero-
 cyclischer Rest ist, d.h. daß R_1 nicht H ist
 und für den Fall $R_1 = -CH_2-NH_2$ und $R_2 = OH$ R_1 ein gegeben-
 falls substituierter, geradkettiger verzweigter oder
 cyclischer gesättigter oder ungesättigter aliphatischer
 Kohlenwasserstoffrest oder ein gegebenenfalls substituierter
 15 aromatischer oder heterocyclischer Rest ist, d.h. daß R_1
 nicht H ist.

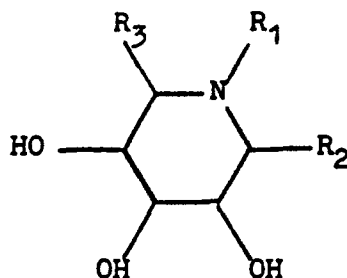
2. Verbindungen gemäß Anspruch 1 bei denen R_2 für $-H,$
 $-OH, -SO_3H, -CN, -CH_2NH_2, -CH_2NH-[C_1-C_6-Alkyl]$
 $-CH_2NH-C(=O)-[C_1-C_6-Alkyl], R'-NH-CO-NH-CH_2-, R'-NH-CS-NH-CH_2$
 20 oder $R'-O-CO-NH-CH_2$ steht.

3. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, bei denen R_3
 für $-H, -CH_2OH, -CH_3, -CH_2NH_2, -CH_2-NH-[C_1-C_6-Alkyl],$
 $-CH_2NH-CO-[C_1-C_6-Alkyl]$ steht.

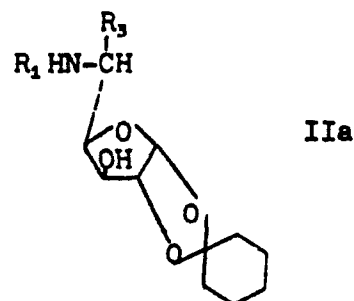
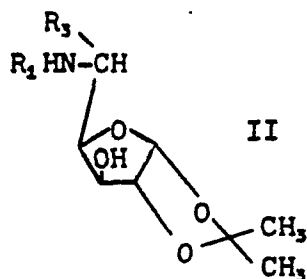
4. N-(n-Heptyl)-1-desoxynojirimycin.

5. N-Methyl-1-desoxynojirimycin.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



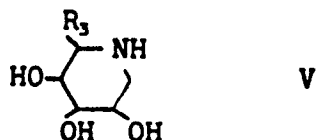
5 in der R_1 , R_2 und R_3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II oder IIa in der R_1 und R_3 die oben angegebene Bedeutung



10 besitzen, zur Entfernung der Schutzgruppen der Säurehydrolyse unterwirft und die Verbindungen der Formel I mit $R_1 = -OH$ als solche isoliert oder gegebenenfalls zu weiteren Verbindungen der Formel I umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
in der R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutungen haben und
 R_2 für Wasserstoff steht, dadurch gekennzeichnet, daß man
Verbindungen der Formel V

5



- a) mit Carbonylverbindungen der Formel VI



10

in der
 R_6 , R_7 entweder H bedeuten oder die oben für R_1
angegebene Bedeutung besitzen oder Glieder
eines alicyclischen oder heterocyclischen
Ringes sind, in Gegenwart eines Wasserstoff-
Donor-Reduktionsmittels umgesetzt oder

- b) mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel IX

15



in der R_1 die oben für Alkyl angegebene Bedeutung besitzt
und Z eine bei Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht
austretende Gruppe darstellt, umgesetzt und die Ansätze in
üblicher Weise aufarbeitet.

8. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und gegebenenfalls pharmazeutisch geeigneten Zusatzstoffen.
- 5 9. Verfahren zur Beeinflussung des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 Menschen oder Tieren appliziert.
- 10 10. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 4 bei der Behandlung von Adipositas, Diabetes und/oder Hyperlipämie.
11. Tierfuttermittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung
0000947 750

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	CHEMISCHE BERICHTE <u>100</u> (8), 1967 Seiten 2467-2478 --	1-3	C 07 D 211/46 211/60 C 07 H 15/12 C 07 D 498/04 A 61 K 31/70 A 23 K 1/16 A 61 K 31/445 C 07 D 403/12 403/06 405/06// C 07 H 15/18 15/12 15/14 (C 07 D 498/04, ./.)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, <u>66</u> , 1967, 65781n * Zusammenfassung * & CHEM.IND. 1966 (51) 2126-7 --	1-3	
A	FR - A - 2 336 941 (NIPPON SHIMYAKU CO LTD.) * Seite 14 *	7	
A	DICTIONARY OF ORGANIC COMPOUNDS Eyre & Spottiswoode Publishers Ltd., 1974 London, Fourth Edition Tenth and Cumula- tive Supplement * Seite 723 "Nojirimycin" *	7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 211/46 211/60 C 07 H 15/12 C 07 D 498/04 265/00 221/00 403/12 403/06 405/06 A 61 K 31/445 31/70
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche: 9,10</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens)</p>			<p>X: von besonderer Bedeutung</p> <p>A: technologischer Hintergrund</p> <p>O: mündliche Offenbarung</p> <p>P: Zwischenliteratur</p> <p>T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E: kollidierende Anmeldung</p> <p>D: in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L: aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	23-11-1978	VERHULST	



0000947
EF 78 10 0750
-2-

EPA Form 1505.3 06.78