



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 211/40
C 07 D 405/10
C 07 D 409/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

642 629

⑲ Gesuchsnummer: 4158/79

⑦ Inhaber:
Nippon Shinyaku Co., Ltd., Minami-ku/Kyoto (JP)

⑳ Anmeldungsdatum: 03.05.1979

⑳ Priorität(en):
03.05.1978 JP 53-53603
06.07.1978 JP 53-82606
29.09.1978 JP 53-120661
20.01.1979 JP 54-5714

⑦ Erfinder:
Shingo Matsumura, Tsuzuki-gun/Kyoto-fu (JP)
Hiroshi Enomoto, Nagaokakyo-shi (JP)
Yoshiaki Aoyagi, Fushimi-ku/Kyoto (JP)
Yoshiaki Yoshikuni, Minami-ku/Kyoto (JP)
Kohei Kura, Ohmihachiman-shi/Shiga (JP)
Masahiro Yagi, Kusatsu-shi/Shiga (JP)
Ichiro Shirahase, Yamashina-ku/Kyoto (JP)

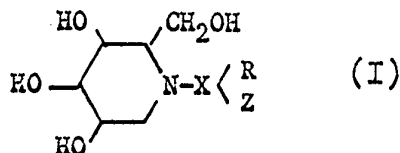
㉑ Patent erteilt: 30.04.1984

㉒ Patentschrift veröffentlicht: 30.04.1984

⑦ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤ Am Stickstoffatom substituierte Moranolin-Derivate.

⑥ Am Stickstoffatom substituierte Maranolin-Derivate, welche die Formel I



aufweisen und deren Salze besitzen die Wirkung, den Blutzuckerspiegel zu senken. In der Formel I ist

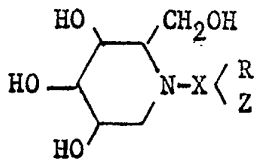
X ein gestättiger oder eine oder mehrere Doppelbindungen oder Dreifachbindungen aufweisender Kohlenwasserstoffrest,

R ist Wasserstoff, Methyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl und

Z gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von zu hohem Blutzuckerspiegel und Krankheiten, die auf zu hohen Blutzuckerspiegel zurückzuführen sind.

PATENTANSPRÜCHE

1. Am Stickstoffatom substituierte Moranolin-Derivate, dadurch gekennzeichnet, dass sie die folgende Formel I



aufweisen, in welcher

X ein gesättigter oder eine oder mehrere Doppelbindungen oder Dreifachbindungen aufweisender Kohlenwasserstoffrest ist,

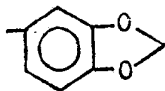
R für ein Wasserstoffatom, einen Methylrest, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest steht und

Z einen Phenylrest, einen substituierten Phenylrest oder einen Thienylrest bedeutet, sowie

Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I.

2. Moranolin-Derivate gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

Z ein substituiertes Phenylrest der Formel

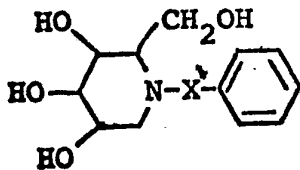


ist, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

3. Moranolin-Derivate gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

R ein Wasserstoffatom ist und

Z ein Phenylrest ist und sie somit die folgende Formel Ia



aufweisen, worin

X' ein gesättigter oder ein eine Doppelbindung aufweisender Kohlenwasserstoffrest mit 3 Kohlenstoffatomen ist,

bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

4. Moranolin-Derivate gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in ihnen

Z ein Phenylrest ist

R ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest bedeutet und

X einen gesättigten oder eine oder zwei Doppelbindungen aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R ein Wasserstoffatom ist und

X einen eine Doppelbindung aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R ein Phenylrest ist, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

5. Moranolin-Derivate gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

X ein Kohlenwasserstoffrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen ist, der entweder gesättigt ist oder eine Doppelbindung aufweist,

R ein Wasserstoffatom, ein Methylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylrest der Formel



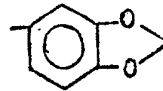
2

ist und

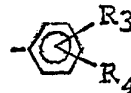
Z ein Thienylrest der Formel



(I) ein substituiertes Phenylrest der Formel



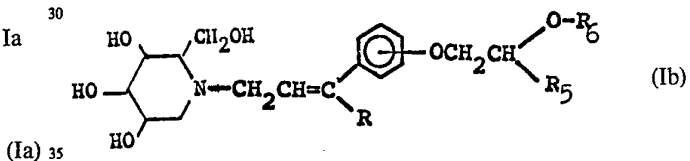
oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylrest der Formel



ist, wobei in den gegebenenfalls substituierten Phenylresten die Reste

R₁, R₂, R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Halogenatomen, niederen Alkylgruppen, niederen Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Trihalogenmethylgruppen, Phenoxygruppen, Dialkylaminogruppen, Cyanogruppen, Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen oder Carboalkoxygruppen aufweisen, beziehungsweise Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

6. Moranolin-Derivate gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie die folgende Formel Ib



aufweisen, worin

R für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxymethylgruppe bedeutet und

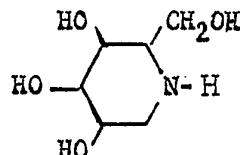
R₆ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe oder eine Methoxyäthylgruppe ist, bzw. Säureadditionssalze dieser Verbindungen der Formel Ib.

45

Die vorliegende Erfindung betrifft Moranolin-Derivate, die am Stickstoffatom substituiert sind und Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Moranolin ist ein in der Natur vorkommendes Produkt, das aus einer chinesischen Medizin mit der Bezeichnung *Mori Cortex* isoliert wurde. Dieses Produkt wurde von M. Yagi et al.; in *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, 50, 571 (1976) beschrieben und es weist die folgende Formel auf:

55



60

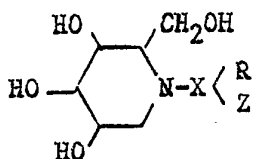
Intensive Untersuchungen bezüglich der pharmakologischen Aktivität des Moranolines, die von den Erfindern durchgeführt wurden, zeigten dass das Moranolin eine sehr nützliche pharmakologische Wirksamkeit besitzt, d.h. dass es eine Wirksamkeit aufweist den Blutzuckeranstieg bei Tieren zu hemmen, an die Zucker verabreicht wurde. Es wurde dementsprechend ein Präparat entwickelt, welches Moranolin enthält und dazu dient den Blutzuckeranstieg zu hemmen.

Dieses Präparat ist in einer japanischen Patentanmeldung [s. Japanese Kokai Sho, 52 (1977)-83951] beschrieben.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, Moranolin-Derivate zu synthetisieren, die eine stärkere Wirksamkeit besitzen, den Anstieg des Blutzuckerspiegels zu hemmen, als Moranolin selbst.

Überraschenderweise zeigte es sich, dass bestimmte Moranolin-Derivate, bei denen an das Stickstoffatom des Piperidinringes ein mit einem gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder Thienylrest substituierter Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest gebunden ist und Salze dieser Derivate die gewünschte Aktivität besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher am Stickstoffatom substituierte Moranolin-Derivate, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie die folgende Formel I



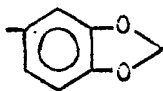
aufweisen, in welcher

X ein gesättigter oder eine oder mehrere Doppelbindungen oder Dreifachbindungen aufweisender Kohlenwasserstoffrest ist,

R für ein Wasserstoffatom, einen Methylrest, einen Phenylrest oder einen substituierten Phenylrest steht und

Z einen Phenylrest, einen substituierten Phenylrest oder einen Thienylrest bedeutet, sowie Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I.

Wenn der Rest Z ein substituiertes Phenylrest ist, dann kann er beispielsweise ein mit einem Methylendioxy substituiertes Phenylrest der Formel

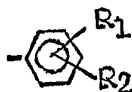


sein.

Weitere bevorzugte erfindungsgemässe Moranolin-Derivate der Formel I sind diejenigen, in welchen

X ein Kohlenwasserstoffrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen ist, der entweder gesättigt ist oder eine Doppelbindung aufweist,

R ein Wasserstoffatom, ein Methylrest oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylrest der Formel

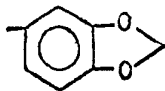


ist und

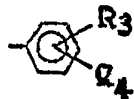
Z ein Thienylrest der Formel



ein substituiertes Phenylrest der Formel



oder ein gegebenenfalls substituiertes Phenylrest der Formel



ist, wobei in den gegebenenfalls substituierten Phenylresten die Reste

R₁, R₂, R₃ und R₄ miteinander gleich oder voneinander verschieden sind und die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Halogenatomen, niederen Alkylgruppen, niederen Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Trihalogenmethylgruppen, Phenoxygruppen, Dialkylaminogruppen, Cyanogruppen, Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen oder Carboalkoxygruppen aufweisen.

Von diesen zuletzt genannten bevorzugten Moranolin-Derivaten sind wieder diejenigen speziell bevorzugt, in welchen

Z ein Phenylrest ist

R ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest bedeutet und

X einen gesättigten oder eine oder zwei Doppelbindungen aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R ein Wasserstoffatom ist und

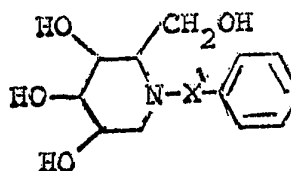
X einen eine Doppelbindung aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R ein Phenylrest ist.

Eine weitere Gruppe der weiter oben genannten bevorzugten Moranolin-Derivate sind diejenigen, in welchen

R ein Wasserstoffatom ist und

Z ein unsubstituierter Phenylrest ist,

so dass diese Verbindungen die folgende Formel Ia

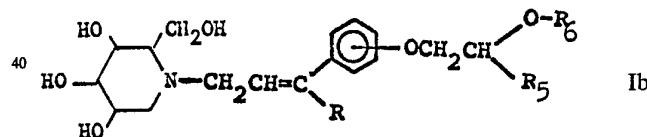


Ia

aufweisen, worin

X' ein gesättigter oder ein eine Doppelbindung aufweisender Kohlenwasserstoffrest mit 3 Kohlenstoffatomen ist.

Eine weitere bevorzugte Gruppe an Moranolin-Derivaten der Formel I sind diejenigen, welche die folgende Formel Ib



Ib

aufweisen, worin

R für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxymethylgruppe bedeutet und

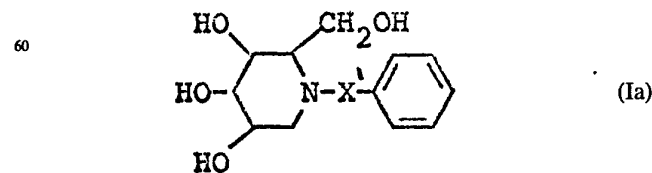
R₆ ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe oder eine Methoxyäthylgruppe ist.

Auch die Säureadditionssalze dieser bevorzugten Gruppen an Moranolin-Derivaten, die alle unter die weiter vorne angegebene Formel I fallen, sind bevorzugt.

In der Folge werden nun die oben beschriebenen bevorzugten Klassen an Verbindungen, die alle unter die allgemeine Formel I fallen, näher beschrieben.

Verbindungen der Klasse (A)

Diese Verbindungen besitzen die Formel Ia



(Ia)

wobei

X' ein gesättigter oder ein eine Doppelbindung aufweisender Kohlenwasserstoffrest mit 3 Kohlenstoffatomen ist.

Diese Verbindungen der Klasse (A) wurden pharmakologischen Tests unterzogen.

Wenn man 10 mg pro kg Körpergewicht einer Verbindung der oben angegebenen Formel Ia oral an Ratten, zusammen mit 2 g pro kg Körpergewicht an Saccharose, verabreicht und dann das Ausmass der Hemmung des Anstieges des Blutzuckers 1 Stunde später misst, dann zeigt es sich, dass diese Hemmung 54% betrug, wenn in der Verbindung der oben angegebenen Formel X' ein Propenylrest war, und dass sie ferner sogar 93% betrug, wenn in der Verbindung der oben angegebenen Formel X' ein Propenylrest war. Es zeigte sich dementsprechend, dass diese Verbindungen eine wesentlich stärkere Aktivität haben als das Moranolin selbst, weil dieses unter den gleichen Testbedingungen nur zu einer 28%igen Hemmung des Anstieges des Blutzuckers führte.

Wie bereits oben gezeigt wurde, zeigen die Verbindungen der Klasse (A) eine sehr starke Hemmung des Blutzuckeranstieges und sie sind deshalb sehr gut geeignet als Medikamente zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von Symptomen eines zu hohen Blutzuckerspiegels, also Symptomen einer Hyperglycämie. Ferner eignen sich die fraglichen Verbindungen auch zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten, die durch diesen zu hohen Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden, wie zum Beispiel zur Behandlung von Diabetes, Prädiabetes, Hyperlipämie, Arteriosklerose, Fettsucht, Herzinfarkt (Myokardinfarkt), anderen Herzkrankheiten, Gastritis, Magengeschwüren, Zwölffingerdarmgeschwüren und anderen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes.

Alle Substanzen der Klasse (A) sind neue Verbindungen, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurden.

Das üblichste Syntheseverfahren zu deren Herstellung geht von dem Moranolin aus. Dementsprechend können die fraglichen Verbindungen hergestellt werden, indem man Moranolin mit einer Anzahl von aktiven Aralkylierungsmitteln oder Aralkenylierungsmitteln umsetzt, wobei typische Beispiele derartiger reaktiver Mittel die Aralkylhalogenide, die Aralkenylhalogenide, die Aralkylsulfonate und die Aralkenylsulfonate, sowie ähnliche Verbindungen sind. Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise in Wasser, einem Alkohol, Dimethylfloxid, Dimethylformamid, einem Cellosolve, einem Glym oder einer Mischung derartiger polarer Lösungsmittel durchgeführt.

Unter einem Glym ist dabei ein Glykol-Dimethyläther zu verstehen. Es sei in diesem Zusammenhang beispielsweise auf den Hinweis in «The Condensed Chemical Dictionary» (10. Auflage), Seite 506 verwiesen. Man kann die Umsetzung jedoch auch in einem Suspensionsmedium vornehmen, das aus einem derartigen polaren Lösungsmittel und einem nicht-polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel Benzol oder Hexan, besteht. Im allgemeinen wird die Umsetzung in Anwesenheit eines geeigneten säureabspaltenden Mittels durchgeführt, wobei zu diesem Zweck beispielsweise Alkalimetallhydroxyde, Alkalimetallcarbonate oder Alkalimetallhydrogencarbonate geeignet sind. Die Umsetzung kann bei Zimmertemperatur oder unter Erhitzen durchgeführt werden.

Wenn man die Reaktion in einem Suspensionsmedium durchführt, dann kann diese Reaktion in Anwesenheit eines Phasenübertragungskatalysators durchgeführt werden, wie zum Beispiel in Anwesenheit eines kationischen oberflächenaktiven Mittels. Das Verfahren kann auch durchgeführt werden, indem man als Ausgangsmaterial ein an der Hydroxygruppe geschütztes Moranolin verwendet, in welchem die Schutzgruppe eine Acetylgruppe, eine Benzoylgruppe, eine Tetrahydropyranylgruppe oder eine andere geeignete Schutzgruppe ist, wobei dann in diesem Fall nach der am Stick-

stoffatom durchgeführten Substitutionsreaktion diese Schutzgruppe wieder entfernt wird. Die Verbindungen der Klasse (A) können auch durch die folgenden Verfahren hergestellt werden: Ein Verfahren bei dem man eine sogenannte reduktive N-Alkylierungsreaktion durchführt, indem man als Ausgangsmaterial ein Produkt verwendet, das eine Carbonylgruppe aufweist, oder man kann andererseits auch ein Reduktionsverfahren durchführen, bei dem das Säureamid des Moranolines, in welchem die Säurekomponente eine Aralkylcarbonsäure oder eine Aralkenylcarbonsäure ist, reduziert wird, wobei dann bei all diesen Verfahren das gewonnene Endprodukt isoliert wird.

Ind er Folge werden Syntheseverfahren zur Herstellung von Verbindungen der Klasse (A) beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von N-Phenylpropylmoranolin

Diese Verbindung weist die im Patentanspruch 1 angegebene Formel auf, wobei in ihr R ein Wasserstoffatom ist, Z ein unsubstituierter Phenylrest ist und X für den Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}<$ steht. Wenn diese Verbindung durch die am Beginn der Klasse (A) veranschaulichte Formel dargestellt ist, dann ist in dieser Formel X der Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

0,82 g an Moranolin werden in 2 ml Wasser aufgelöst und man verdünnt mit 6 ml Äthanol. Dann werden 1,3 g an Phenylpropylbromid und 0,38 g an Kaliumcarbonat zugegeben, und die Mischung wird 6 Stunden lang auf eine Temperatur von 80-90°C erhitzt. Anschliessend kühlt man dann ab und verdünnt mit 100 ml Wasser und wäscht mit Äther und lässt die Mischung durch eine Ionenaustauschersäule laufen, die mit Amberlite IR-120B (H) gefüllt ist. Das auf dieser Säule adsorbierte Material wird mit einer 1-prozentigen wässrigen Ammoniaklösung eluiert, und das Eluat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der dabei erhaltene Rückstand wurde in Isopropylalkohol aufgelöst, und es wurden 0,24 g an p-Toluolsulfonsäure zugegeben, und der dabei gebildete kristalline Niederschlag wurde abfiltriert. Dieses kristalline Material wurde aus Alkohol umkristallisiert, wobei man die beabsichtigte Verbindung erhielt. Die Ausbeute betrug 0,51 g. Der Schmelzpunkt lag bei 219-212°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Wasser, war $[\alpha]_D^{24} = -3,5^\circ$.

Beispiel 2

Herstellung von N-Cinnamylmoranolin

Diese Verbindung entspricht der im Patentanspruch 1 genannten Formel, wobei R ein Wasserstoffatom ist, Z ein Phenylrest ist und X für den Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}<$ steht. Wenn diese fragliche Verbindung durch die am Beginn der Klasse (A) angegebene Formel veranschaulicht ist, dann bedeutet in dieser X den Rest der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$.

3,2 g an Moranolin wurden in 100 ml Dimethylformamid aufgelöst, und es wurden 7,9 g an Cinnamylbromid und 8,0 g an wasserfreiem Kaliumcarbonat zugesetzt, und die Mischung wurde unter Rühren auf 70-80°C während 4 Stunden erhitzt. Dann kühlte man ab und verdünnte mit 400 ml Wasser und säuerte dann unter Verwendung von Chlorwasserstoffsäure an und wusch schliesslich mit Benzol. Die Benzolschicht wurde mit 1-prozentiger Chlorwasserstoffsäure ausgeschüttelt, und die dabei erhaltene wässrige Phase mit der ersten wässrigen Schicht vereinigt. Diese vereinigten wässrigen Phasen wurden dann unter Verwendung von Ammoniak alkalisch gemacht und mit n-Butanol ausgeschüttelt. Dieser Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Dabei blieben

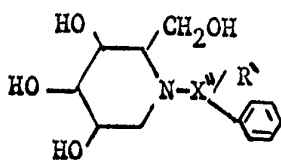
Kristalle zurück und diese wurden aus Methanol umkristallisiert.

Die Ausbeute betrug 2,8 g. Die Kristalle besaßen einen Schmelzpunkt von 167-168°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -49,0^\circ$.

Das Hydrochlorid dieser Verbindung wurde hergestellt und aus Methanol umkristallisiert. Es besaß einen Schmelzpunkt von 216-218°C. Die optische Drehung dieses Produktes, aufgenommen in Wasser, betrug $[\alpha]_D^{24} = -15,0^\circ$.

Verbindungen der Klasse (B)

Es handelt sich wieder um neue Moranolin-Derivate. Die Verbindungen dieser Klasse können bezüglich ihrer Struktur als N-Aralkylmoranoline, bzw. N-Aralkenylmoranoline bezeichnet werden. Sie weisen die folgende Formel Ic



auf, worin

R' ein Wasserstoffatom oder ein Phenylrest ist und X'' einen gesättigten oder eine oder zwei Doppelbindung(en) aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R' ein Wasserstoffatom ist und

X'' einen eine Doppelbindung aufweisenden Kohlenwasserstoffrest mit 3, 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, falls R' ein Phenylrest ist

oder sie sind Salze dieser Verbindungen der Formel Ic.

Diese Moranolin-Derivate der Formel Ic haben eine wesentlich höhere Wirksamkeit, als diejenige von Moranolin selbst, wie dies später noch im einzelnen beschrieben ist.

Das N-Benzylmoranolin und das N-Phenäthylmoranolin gehört auch in die Klasse der N-Aralkylmoranoline. Diese Verbindungen unterscheiden sich jedoch von den Verbindungen der oben angegebenen Formel Ic dahingehend, dass die Kette zwischen dem Stickstoffatom des Moranolines und der Phenylgruppe kürzer ist und diese Verbindungen besitzen eine wesentlich schwächere Aktivität als die N-Aralkylmoranoline der Formel Ic.

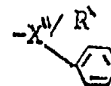
Obwohl die ebenfalls ähnlich aufgebauten N-Aralkinylmoranoline, d.h. diejenigen Verbindungen bei denen eine Dreifachbindung zwischen dem Stickstoffatom und der Phenylgruppe vorliegt, ebenfalls eine starke Aktivität besitzen, ist dennoch ihr Wert in der Praxis geringer, weil die wirtschaftliche Herstellung der N-Aralkinylmoranolin-Derivate schwierig ist. Typische Beispiele für derartige N-Aralkinylmoranolin-Derivate, die unter die Formel I fallen, sind die folgenden Verbindungen: 3-Phenyl-2-propinylmoranolin, 3-Phenyl-2-butinylmoranolin, 4-Phenyl-3-butinylmoranolin, 4-Phenyl-3-pentinylmoranolin und ähnliche Verbindungen.

Ferner gibt es einige Verbindungen, die in ähnlicher Weise aktiv sind, wobei diese Verbindungen statt des Phenylrestes Reste einer Vielzahl von fünfgliedrigen oder sechsgliedrigen heterocyclischen Resten aromatischen Charakters aufweisen, die als Heteroatome Sauerstoffatome, Stickstoffatome und/oder Schwefelatome enthalten. Beispiele für derartige heterocyclische Reste aromatischen Charakters sind die Reste, die sich von den folgenden Heterocyclen ableiten lassen: Furan, Thiophen, Pyrrol, Imidazol, Pyrazol, Thiazol, Oxazol, Pyridin, Pyrimidin, Pyridazin und Pyrazin, sowie Reste von solchen heterocyclischen kondensierten Ringsystemen, die die angegebenen Heterocyclen und ankondensierte aromatische Ringe enthalten. Obwohl die Synthese dieser Gruppe an Substanzen tatsächlich nach Arbeitsverfahren

möglich ist die analog denjenigen sind, die hier erwähnt werden, ist dennoch die Herstellung im allgemeinen ziemlich schwierig und deshalb vom wirtschaftlichen Gesichtspunkt her kaum annehmbar.

Die pharmakologische Aktivität der Verbindungen dieser Klasse (B) wurde geprüft, indem man die Verbindungen in einer Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht an Ratten oral verabreichte und gleichzeitig an die Ratten 2 g Saccharose pro kg Körpergewicht verabreichte, wobei dann die Hemmung der Steigerung des Blutzuckerspiegels 60 Minuten nach dieser Verabreichung getestet wurde. Alle Verbindungen dieser Klasse zeigten eine Hemmung von etwa 100% oder eine noch stärkere Hemmung. Im Gegensatz dazu betrug die Hemmung der Steigerung bei der Verwendung von Moranolin unter den gleichen Testbedingungen nur 28%, und wenn man unter den angewandten Testbedingungen N-Benzylmoranolin, bzw. N-Phenäthylmoranolin testete, dann wurde sogar der Blutzuckerspiegel gesteigert, und zwar um 35%, bzw. um 21%.

In der folgenden Tabelle 1 sind die Verbindungen der Klasse (B) zusammengestellt, die sämtliche die oben angegebene Formel Ic aufweisen. In der ersten Spalte dieser Tabelle 1 ist die Nummer der Verbindung angeführt und in der zweiten Spalte ist die Struktur der Gruppierung der Formel



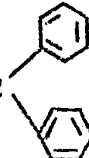




dieser fraglichen, unter die Formel Ic fallenden erfindungsgemässen Verbindungen angeführt.

In der dritten Spalte der Tabelle 1 sind die % der Hemmung der Steigerung des Blutzuckerspiegels angegeben, die unter den oben erwähnten Testbedingungen erreicht werden.

TABELLE 1

Verbindung Nr.	Gruppierung der Formel	% Hemmung
(I)	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_5$	127
(II)	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	98
(III)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$	108
(IV)	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	90
(V)	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	98
(VI)	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	103

TABELLE 1 (Fortsetzung)

Verbindung Nr.	Gruppierung der Formel	% Hemmung
(VII)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{C}$ 	117
(VIII)	$-(\text{CH}_2)_5-$ 	94
(IX)	$-\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CH})_2$ 	117
(X)	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-$ 	98
(XI)	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 	95

Wie man aus den in der Tabelle 1 zusammengestellten Ergebnissen sieht, weist jede Verbindung der Klasse (B) eine starke hemmende Aktivität bezüglich des Anstieges des Blutzuckers auf, und diese Substanzen sind dementsprechend sehr gut geeignet, um als Mittel bei der Prophylaxe und Behandlung von Symptomen eines zu hohen Blutzuckerspiegels herangezogen zu werden, und auch zur Behandlung von verschiedenen Krankheiten, die durch zu hohen Blutzuckerspiegel bei Menschen und Tieren hervorgerufen werden, wie zum Beispiel zur Behandlung von Diabetes, Arteriosklerose, Fettsucht, Herzkrankheiten, Gastritis, Magengeschwüren und Zwölffingerdarmgeschwüren.

Die Substanzen die unter die Klasse (B) fallen sind alle neue Verbindungen, und sie wurden bisher noch nicht in der Literatur beschrieben. Sie können beispielsweise durch die in der Folge angegebenen Herstellungsverfahren erzeugt werden.

Die üblichsten und vorteilhaftesten Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Klasse (B) umfassen eine N-Alkylierung von Moranolin. Dementsprechend können diese Verbindungen hergestellt werden, indem man Moranolin mit einer Vielzahl von Aralkylierungsmitteln oder Aralkenylierungsmitteln in Anwesenheit geeigneter säureabspaltender Mittel in einem polaren Lösungsmittel umsetzt, wie zum Beispiel in Wasser, in einem Alkohol, in Dimethylsulfoxid, in Dimethylformamid, in einem Cellosolve, in einem Glyme oder einem Dioxan, oder in einer Mischung derartiger Lösungsmittel, oder indem man ein Suspensionsmedium anwendet, das aus einem derartigen polaren Lösungsmittel und einem nicht-polaren Lösungsmittel, beispielsweise Benzol oder Hexan, besteht. Aktive Alkylierungsmittel, die zur Durchführung dieser Reaktion geeignet sind, sind beispielsweise Aralkylhalogenide, Aralkenylhalogenide, Aralkylsulfonate, Aralkenylphosphate und ähnliche. Die herzustellenden Produkte können auch erhalten werden, indem man als Ausgangsmaterial ein an einer OH-Gruppe oder den OH-Gruppen in geeigneter Weise geschütztes Moranolin verwendet und die Schutzgruppen nach der Substitutionsreaktion am Stickstoffatom entfernt. Beispiele für derartige Schutzgruppen sind Acetylgruppen, Benzoylgruppen, Benzylgruppen und Tetrahydropyranylgruppen.

Es ist auch möglich die Verbindungen der Klasse (B) herzustellen, indem man eine sogenannte reduktive Aralkylierungs- oder Aralkenylierungsreaktion durchführt, indem man als Ausgangsmaterial ein Carbonyl enthaltendes Reagens verwendet, wie zum Beispiel einen Aralkylaldehyd oder einen Aralkenylaldehyd. Verschiedene Arten von komplexen Metallhydriden und auch eine katalytische Hydrierung können angewandt werden, um in diesem Fall die Reduktion durchzuführen.

Die herzustellenden Verbindungen können auch erhalten werden, indem man das Verfahren welches die reduktive Aralkylierung oder Aralkenylierung umfasst auf Nojirimycin oder ein Derivat desselben anwendet, wobei man dabei die Alkylierung oder Aralkenylierung gleichzeitig durchführt.

Ferner ist es auch möglich die Verbindungen der Klasse (B) herzustellen, indem man zuerst N-Acylmoranolin-Derivate herstellt und diese dann reduziert, wobei man dann die entsprechenden N-Aralkyl- oder N-Aralkenyl-Derivate erhält.

Anhand der folgenden Beispiele werden Verbindungen der Klasse (B) und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben, sowie auch die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen angegeben.

Beispiel 3

Herstellung der Verbindung I der Tabelle 1

3,26 g an Moranolin werden in einer Mischung aus 25 ml Methanol und 25 ml Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst, und es werden 5,0 g Natriumbicarbonat und 8,5 g 4-Phenylbutyl-bromid zugegeben, und die Mischung wird erhitzt und bei 80°C während 4 Stunden und dann bei 95°C während 2 Stunden gerührt. Die erhaltene Reaktionsmischung wird dann mit Wasser verdünnt, durch die Zugabe von Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Benzol gewaschen, und anschliessend wird die wässrige Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit n-Butanol ausgeschüttelt. Nachdem die n-Butanolschicht mit Wasser gewaschen wurde, destilliert man das Butanol ab. Die zurückbleibenden Kristalle werden aus Aceton umkristallisiert. Sie besitzen einen Schmelzpunkt von 118-119°C. Die Ausbeute beträgt 2,91 g. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -19,0^\circ$.

Das p-Toluolsulfonatsalz dieser Verbindung wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Es besass einen Schmelzpunkt von 163-164°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Wasser, betrug $[\alpha]_D^{24} = -4^\circ$.

Beispiel 4

Herstellung der Verbindung II der Tabelle 1

3,26 g an Moranolin wurden in 25 ml Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst, und es wurden 4,0 g an Natriumbicarbonat und 7,0 g an 4-Phenyl-3-butenyl-bromid zugesetzt, und die Mischung wurde auf 80-85°C unter Rühren während 6 Stunden erhitzt.

Die Reaktionsmischung wird in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise behandelt und man setzt 3,5 g an p-Toluolsulfonsäure zu dem so erhaltenen Reaktionsprodukt zu, um dieses in das entsprechende Salz umzuwandeln. Dieses Salz wird dann aus Äthanol umkristallisiert. Es besitzt einen Schmelzpunkt von 160-162°C und die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -8,0^\circ$. Die Ausbeute betrug 3,12 g.

Beispiel 5

Herstellung der Verbindung V der Tabelle 1

1,5 g an Moranolin wurden in 20 ml Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst, und man setzte 1,5 g an Kaliumcarbonat und 4,0 g an γ -Phenylcinnamyl-bromid zu und erhitze die Mischung 1 Stunde lang unter Rühren auf 60°C. Anschliessend wird das Reaktionsprodukt nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren gewonnen, und man kristallisiert es aus einer Mischung von Essigsäureäthylester und n-Hexan um. Der Schmelzpunkt betrug 91-94°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -57,2^\circ$. Die Ausbeute betrug 0,93 g.

Beispiel 6

Herstellung der Verbindung XI der Tabelle 1

2,0 g an Moranolin wurden in 40 ml Dimethylformamid unter Erhitzen gelöst, und man setzte 3,5 g an Kaliumcarbonat und 5,5 g an 4-Phenyl-3-pentenyl-bromid zu und erhitze die Mischung 11 Stunden lang unter Rühren auf 60°C. Anschliessend wird das Reaktionsprodukt nach dem Arbeitsverfahren, das in Beispiel 1 beschrieben ist, gewonnen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des Produktes betrug 126-131°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -23,2^\circ$. Die Ausbeute war 0,40 g.

In der Folge sind die physikalischen Eigenschaften weiterer Verbindungen, die in der Tabelle 1 erwähnt sind, angegeben. Diese Verbindungen gehören alle zur Klasse (B), und sie wurden nach Verfahren hergestellt die den in den Beispielen 3 bis 7 beschriebenen Verfahren analog sind. Die in der Folge angegebenen römischen Zahlen entsprechen denjenigen der Tabelle 1.

Verbindung III:

Schmelzpunkt: 169-170°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -39,9^\circ$.

Verbindung IV:

Schmelzpunkt: 138-141°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -71,4^\circ$.

Verbindung VI:

Schmelzpunkt: 164-166°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -16,9^\circ$.

Verbindung VII:

Schmelzpunkt: 160-162°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -10,4^\circ$.

Verbindung VIII:

In Form des Salzes mit der p-Toluolsulfonsäure:

Schmelzpunkt: 190-192°C

Optische Drehung, aufgenommen in Wasser:

$[\alpha]_D^{24} = -2,7^\circ$.

Verbindung IX:

Schmelzpunkt: 116-118°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -51,7^\circ$.

Verbindung X:

In Form des Salzes mit der p-Toluolsulfonsäure:

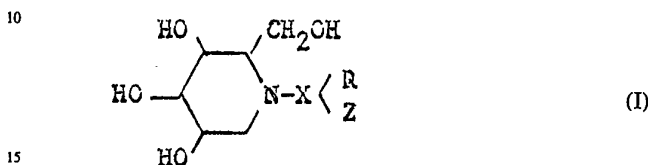
Schmelzpunkt: 223-226°C

Optische Drehung, aufgenommen in Methanol:

$[\alpha]_D^{24} = -4,6^\circ$.

Verbindungen der Klasse (C)

Diese Verbindungen entsprechen ebenfalls der allgemeinen Formel I

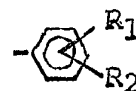


und sie werden in der Folge als Verbindungen der Formel Id bezeichnet, weil in ihnen die Substituenten eine bestimmte Kombination an Bedeutungen aufweisen müssen.

20 In diesen Verbindungen der Formel Id muss

X ein Kohlenwasserstoffrest mit 3-6 Kohlenstoffatomen sein, der entweder gesättigt ist oder eine Doppelbindung aufweist.

25 R bedeutet ein Wasserstoffatom, einen Methylrest oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest der Formel



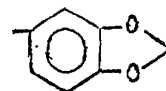
30 und

Z steht für einen Thienylrest der Formel



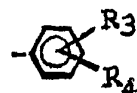
35

einen substituierten Phenylrest der Formel



40

oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest der Formel



45

Dabei sind in den gegebenenfalls substituierten Phenylresten der angegebenen Struktur die Reste R_1 , R_2 , R_3 und 50 R_4 miteinander gleich oder voneinander verschieden und sie besitzen die Bedeutung von Wasserstoffatomen, Halogenatomen, niederen Alkylgruppen, niederen Alkoxygruppen, Hydroxygruppen, Trihalogenmethylgruppen, Phenoxygruppen, Dialkylaminogruppen, Cyanogruppen, Carboxylgruppen, 55 Carbamoylgruppen oder Carboalkoxygruppen.

In diesen Verbindungen der Formel Ia muss also die Kette, die sich zwischen dem Stickstoffatom des Moranolines und dem gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder dem Thienylrest befindet, 3-6 Kohlenstoffatome aufweisen.

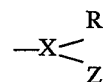
60 Man sieht aus den Ergebnissen für die biologische Aktivität dieser Verbindungen der Formel Id, dass nahezu alle Verbindungen dieser Klasse (C) eine wesentlich stärkere Hemmung auf die Steigerung des Blutzuckerspiegels besitzen, als das unsubstituierte Moranolin selbst.

65 Eine Ausnahme stellen nur wenige dieser Verbindungen dar, die in Wasser schlecht löslich sind und eine Aktivität besitzen, die etwa das gleiche Ausmass aufweist, wie diejenige des Moranolines.

Die Testung der Hemmung der Verbindungen der Klasse (C) auf Anstieg des Blutzuckerspiegels wurde gemacht, indem man an Ratten oral eine Dosis der fraglichen Verbindung von 10 mg pro kg Körpergewicht zusammen mit 2 g pro kg Körpergewicht an Saccharose verabreichte und die Hemmung des Anstieges des Blutzuckerspiegels 60 Minuten nach der Verabreichung bestimmte. Die meisten der Verbindungen zeigten bei diesem Test eine Hemmrate, die über 70% lag. Diejenigen Verbindungen, die eine ungewöhnlich niedrige Hemmrate zeigen, nämlich deren Hemmrate im Bereich von 20-30% liegt, besitzen alle eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser. Es scheint, dass diese Tatsache die Ursache für die geringe Aktivität der genannten Verbindungen bei dem angegebenen Versuch zu sein scheint. Selbst diejenigen Verbindungen, die eine relativ geringe Wirksamkeit besitzen, sind bezüglich ihrer Wirksamkeit gleich oder sogar aktiver als das Moranolin selbst, das in dem angegebenen Test unter den gleichen Bedingungen eine Hemmrate von 28% besitzt. Zwei in der folgenden Tabelle 2 angegebene Beispiele von Verbindungen haben Kohlenstofflängen, die ausserhalb des bevorzugten Bereiches von 3-5 Kohlenstoffatomen liegen, nämlich das N-Phenäthylmoranolin und

das N-Benzylmoranolin, die zu einer Steigerung des Blutzuckerspiegels von 21%, bzw. von 35% führten. Ein anderes Beispiel für eine Verbindung, die eine sehr geringe Wirksamkeit besitzt, ist das N-(8-Phenyl-octyl)moranolin, das nur eine Hemmrate von 11% aufwies.

Die Verbindungen der Klasse (C) sind, wie bereits erwähnt, bevorzugte Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel I, und sie werden als Verbindungen der Formel Id bezeichnet. In der nachfolgenden Tabelle 2 ist in der zweiten Spalte die Struktur der Gruppierung der Formel



dieser Verbindungen der Formel Id angegeben. In der ersten Spalte der Tabelle 2 ist die Verbindungsnummer angeführt, in der dritten Spalte der Tabelle 2 sind die % Hemmung bei Testung nach dem beschriebenen Verfahren angeführt, und schliesslich sind in der vorletzten Spalte der Schmelzpunkt in °C und in der letzten Spalte die optische Drehung $[\alpha]_D^{24}$ angegeben.

TABELLE 2

Verbindung Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ -\text{X} < \\ \\ \text{Z} \end{array}$	% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung $[\alpha]_D^{24}$
1	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	122	117-179	-29,3° (Methanol)
2	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	72	225-228	-43,6° (Methanol)
3	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$	118	167-169	-50,1° (Methanol)
4	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	100	181-184	-48,9° (Methanol)
5	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	107	157-160	-45,7° (Methanol)
6	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$	98	187-190	-49,6° (Methanol)
7	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$	108	171-172	-50,9° (Methanol)
8	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$	100	Hydrochlorid 258-262 (Zersetzung)	-17,8° (Wasser)
9	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CONH}_2$	102	218-220	-3,7° (Essigsäure)
10	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{CH}_3$	97	Hydrochlorid	-12,3° (Methanol)
11	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$	100	145-147	-41,6° (Methanol)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

Verbin- dung Nr.	$\begin{array}{c} R \\ \diagup \\ -X \\ \diagdown \\ Z \end{array}$	% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung [α] _D ²⁴
12		127	174-175	-43,7° (Methanol)
13		99	184-186	-32,0° (Methanol)
14		100	162-164	-37,6° (Methanol)
15		113	159-161	-39,6° (Methanol)
16		105	177-179	-60,8° (Methanol)
17		111	166-169	-45,6° (Methanol)
18		70	162-165	-25,8° (Methanol)
19		65	168-172	-23,8° (Methanol)
20		78	161-163	-22,7° (Methanol)
21		84	173-175	-20,2° (Methanol)
22		89	189-193	-21,3° (DMSO)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

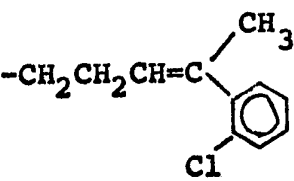
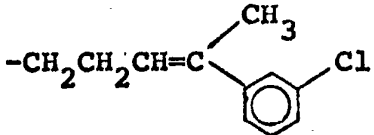
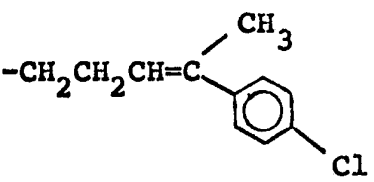
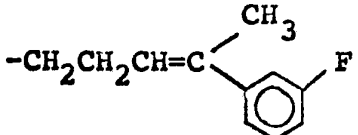
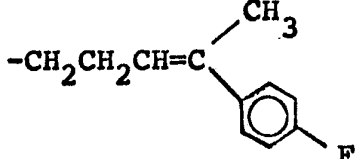
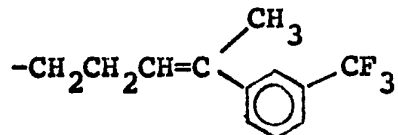
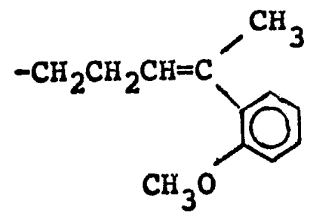
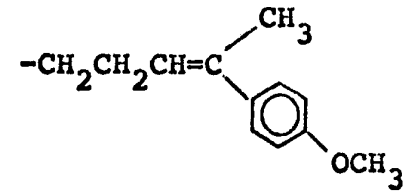
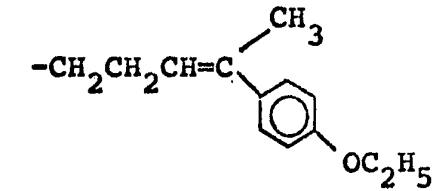
Verbindung Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ -\text{X} \\ \diagdown \\ \text{Z} \end{array}$	% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung $[\alpha]_D^{24}$
23		51	Hydrat 72-76	-13,4° (Methanol)
24		73	129-133	-22,8° (Methanol)
25		80	160-163	-24,7° (Methanol)
26		106	146-150	-24,0° (Methanol)
27		93	145-148	-21,7° (Methanol)
28		36	140-144	-22,7° (Methanol)
29		83	Hydrat 56-60	-13,9° (Methanol)
30		102	152-156	-32,8° (Äthanol)
31		109	147-151	-18,6° (Methanol)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

Verbin- dung Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{X} \\ \diagdown \\ \text{Z} \end{array}$	% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung [α] _D ²⁴
32		75	Hydrat 85-90	-17,2° (Methanol)
33		77	169-173	-18,8° (Methanol)
34		103	176-181	-26,2° (Methanol)
35		73	124-127	-19,7° (Methanol)
36		54	Hydrat 48-52	-16,4° (Methanol)
37		30	Hydrat 99-100	-59,5° (Methanol)
38		22	145-147	-58,5° (Methanol)
39		70	amorphes Pulver	-44,3° (Methanol)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

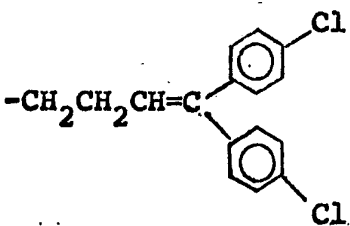
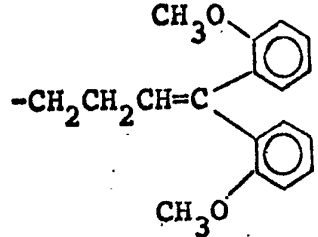
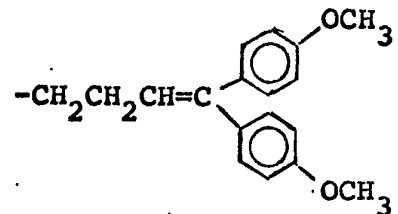
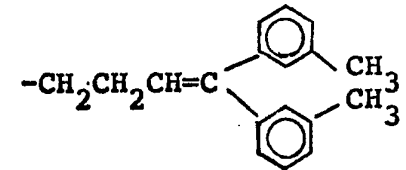
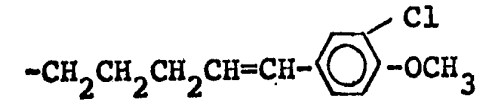
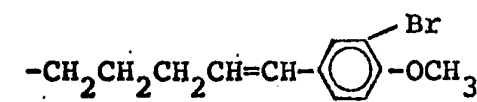
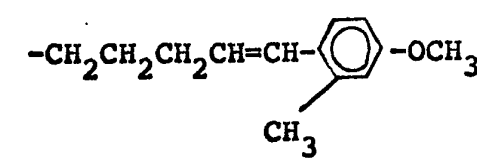
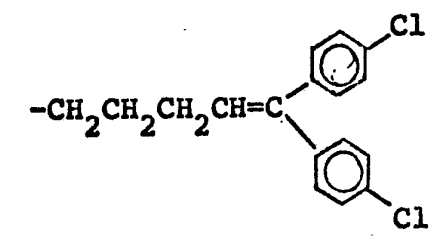
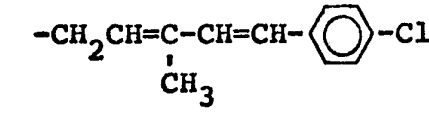

Verbindung Nr.	$\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ -\text{X} \\ \diagdown \\ \text{Z} \end{array}$	% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung $[\alpha]_D^{24}$
40	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ 	50	Äthylenglycol Addukt 102-105	-11,7° (Methanol)
41	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ 	68	167-169	-9,6° (Methanol)
42	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ 	75	Hydrat 90-94	-19,0° (DMSO)
43	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ 	45	Hydrat 78-80	-14,5° (Methanol)
44	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 	94	111-115	-14,6° (Methanol)
45	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 	84	115-117 Hydrat	-17,3° (Methanol)
46	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 	97	71-74	-12,1° (Methanol)
47	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$ 	24	127-130	-13,6° (Methanol)
48	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 	85	180-183	-27,2° (Pyridin)

TABELLE 2 (Fortsetzung)

Verbindung Nr.		% Hemmung	Schmelzpunkt in °C	Optische Drehung $[\alpha]_D^{24}$
49	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	101	128-130	-18,0° (Methanol)
50	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{F})-\text{CH}_3$	114	125-127	-17,0° (Methanol)
51	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{OH}$	78	Hydrat 70-75	-13,1° (Methanol)
52	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})-\text{OH}$	72	143-146	-10,8° (Methanol)
53	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$	107	184-186	-15,1° (DMSO)
54	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	99	159-162	-57,5° (Methanol)
55	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	101	181-183	-55,3° (Methanol)

Die Abkürzung «DMSO» bedeutet Dimethylsulfoxid.

Wie man aus den in der Tabelle 2 zusammengestellten Ergebnissen sieht, besitzen alle Verbindungen der Klasse (C) eine starke hemmende Wirkung auf die Steigerung des Blutzuckerspiegels, und dementsprechend sind diese Verbindungen nützliche Medikamente zur Behandlung und zur prophylaktischen Behandlung von allen Symptomen eines zu hohen Blutzuckerspiegels, und auch zur Behandlung verschiedener Krankheiten, die bei menschlichen und tierischen Patienten durch einen zu hohen Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden, wie zum Beispiel Diabetes, Arteriosklerose, Fettsucht, Herzkrankheiten, Gastritis, Magengeschwüre und Zwölffingerdarmgeschwüre und ähnliche Krankheiten.

Alle Verbindungen der oben angegebenen Klasse (C) sind neue Verbindungen, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurden, und sie können beispielsweise nach den in der Folge erläuterten Herstellungsverfahren synthetisiert werden.

Das üblichste und vorteilhafteste Verfahren besteht in einer entsprechenden N-Alkylierung am Stickstoffatom, wobei der gewünschte substituierte Alkylrest oder Alkenylrest eingeführt wird. Dementsprechend können die Verbindungen hergestellt werden, indem man das Moranolin mit einer

Anzahl von aktiven Aralkylierungsmitteln oder Aralkenylierungsmitteln, vorzugsweise in Anwesenheit geeigneter säure-
50 spaltender Mittel, und vorzugsweise in Anwesenheit eines polaren Lösungsmittels, umgesetzt. Als polares Lösungsmittel kann beispielsweise ein Alkohol, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, ein Cellosolve, ein Glyme oder Dioxan, oder auch eine Mischung derartiger Lösungsmittel verwendet werden, oder auch ein Suspensionsmedium, das aus einem
55 derartigen polaren Lösungsmittel und einem nicht-polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel Benzol oder Hexan, besteht. Beispiele für aktive Aralkylierungsmittel oder Aralkenylierungsmittel sind die entsprechenden Aralkylhalogenide, Aralkenylhalogenide, Aralkylsulfonate und Aralkenylphos-
60 phate.

Es ist ferner auch möglich die herzustellenden Verbindungen zu synthetisieren, indem man als Ausgangsmaterial ein an der OH-Gruppe oder den OH-Gruppen geschütztes Moranolin verwendet, und dann die Schutzgruppen entfernt,
65 nachdem man die Substitutionsreaktion am Stickstoffatom durchgeführt hat.

Des weiteren können die herzustellenden Verbindungen auch synthetisiert werden, indem man die sogenannte re-

duktive Alkylierung, also eine reduktive Aralkylierung oder Aralkenylierung, durchführt und dabei als Reagens ein Carbonylgruppen enthaltendes Mittel, wie zum Beispiel einen Aralkylaldehyd oder einen Aralkenylaldehyd verwendet. In diesem Fall können verschiedene Arten von komplexen Metallhydriden oder auch eine katalytische Hydrierung zur Durchführung der erforderlichen Reduktion herangezogen werden.

Die herzustellenden Produkte können auch erhalten werden, indem man diese reduktive Alkylierung oder Aralkenylierung auf Nojirimycin oder Derivate desselben anwendet und dabei die Reduktion und die Alkylierung oder Aralkenylierung gleichzeitig durchführt.

Die herzustellenden Verbindungen können auch synthetisiert werden, indem man zuerst ein N-Acylmoranolin-Derivat herstellt und dieses dann zu dem entsprechenden N-Alkyl-Derivat, also einem N-Aralkylderivat oder N-Aralkenyl-derivat, reduziert, wobei zur Durchführung dieser Reduktion verschiedene andere Methoden anwendbar sind.

Ferner ist es auch möglich diejenigen Verbindungen, die Substituenten wie zum Beispiel Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen oder Carboxyalkylgruppen auf dem aromatischen Ring aufweisen, ausgehend von entsprechenden Nitriलगruppen enthaltenden Verbindungen durch Hydrolyse herzustellen, wobei also beispielsweise die Verbindung der Nr. 7 der Tabelle 2 in entsprechender Weise hydrolysiert werden kann. Ferner ist es auch möglich eine der gerade erwähnten Verbindungen in eine andere der gerade erwähnten Verbindungen umzuwandeln u. umgekehrt. Ausserdem kann natürlich auch eine Hydroxylgruppen enthaltende Verbindung in eine entsprechende Alkoxygruppen enthaltende Verbindung umgewandelt werden oder die umgekehrte Reaktion durchgeführt werden, und derartige Umwandlungen sind beispielsweise ausgehend von den Verbindungen der Nr. 30 und Nr. 33 der vorangegangenen Tabelle 2 möglich.

Anhand der folgenden Beispiele werden typische Verbindungen der Gruppe (C) erläutert, und es werden auch Beispiele für deren Herstellung gegeben. Alle Verbindungen, die unter die Klasse (C) fallen können nach der gleichen Methode die hier erläutert wird hergestellt werden, oder nach Arbeitsverfahren die analog denjenigen sind, die in den Beispielen angegeben sind.

Beispiel 7

Herstellung der Verbindung 5 der Tabelle 2

m-Methylcinnamyl-bromid wurde hergestellt, indem man 1-(m-Methylphenyl)allylalkohol mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure behandelte, wobei dieser Allylalkohol selbst wieder hergestellt wurde, indem man m-Methylbenzaldehyd mit Vinylmagnesiumbromid umsetzte.

2,0 g an dem m-Methylcinnamyl-bromid wurden mit 1,0 g an Moranolin und 3,0 g an Natriumbicarbonat in 15 ml Äthylenglycol bei einer Temperatur von 40-55°C während 1½ Stunden gerührt. Sobald die Umsetzung vollständig war wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser verdünnt, und man säuerte unter Verwendung von Chlorwasserstoffsäure an. Die neutrale Substanz wird durch Ätherextraktion entfernt. Die wässrige Schicht wird unter Verwendung von Ammoniak alkalisch gemacht und mit n-Butanol extrahiert. Der Extrakt wurde durch Chromatographie auf einer Silica-gelsäule gereinigt, wobei man als Elutionsmittel eine Mischung aus Chloroform + Methanol im Mischungsverhältnis von 3:1 verwendete. Man kristallisierte das Produkt aus Isopropylalkohol um. Die Ausbeute betrug 0,65 g. Der Schmelzpunkt war im Bereich von 157-160°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -45,7^\circ$.

Beispiel 8

Herstellung der Verbindungen 8 und 9 der Tabelle 2

Die Verbindung 7 der Tabelle 2 wurde in der gleichen Weise hergestellt, wie die Verbindung 5 der Tabelle 2, deren Herstellung im vorangegangenen Beispiel 8 beschrieben ist. Man liess 0,5 g der Verbindung 7 der Tabelle 2 in 30 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur über Nacht stehen. Die Reaktionsmischung wurde dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 5 ml Wasser aufgelöst und die Lösung unter Verwendung von Ammoniak alkalisch gemacht. Der so erhaltene kristalline Niederschlag wurde aus wässrigem Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,29 g. Der Schmelzpunkt lag bei 218-220°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Essigsäure, betrug $[\alpha]_D^{24} = -3,7^\circ$.

1,8 g der Verbindung 7 der Tabelle 2 wurden mit 70 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure bei 95-100°C während 3 Stunden auf 95 bis 100°C erhitzt, und die Reaktionsmischung auf etwa 20 ml unter vermindertem Druck eingengt. Der Niederschlag, der sich beim Abkühlen bildet, wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 1,42 g. Der Schmelzpunkt (Zersetzungsschmelzpunkt) lag bei 258-262°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Wasser, betrug $[\alpha]_D^{24} = -17,8^\circ$.

Beispiel 9

Herstellung der Verbindung 12 der Tabelle 2

Die Carbinolverbindung wurde hergestellt, indem man p-Chloracetophenon mit Vinylmagnesiumbromid umsetzte. Das rohe Reaktionsprodukt, das erhalten wurde, indem man 5,0 g dieser Carbinolverbindung mit 30 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure während 1 Stunde rührte, wird dann mit 1,5 g Moranolin und 4,0 g Natriumbicarbonat in 15 ml Äthylenglycol bei 60-70°C während 2 Stunden gerührt. Dann wurden die gleichen Behandlungen durchgeführt, die im vorangegangenen Beispiel 8 beschrieben sind, und anschliessend erfolgte eine Umkristallisierung des Reaktionsproduktes aus Isopropylalkohol. Man erhielt dabei eine Ausbeute von 1,1 g. Das Produkt besass einen Schmelzpunkt von 174-175°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -43,7^\circ$.

Beispiel 10

Herstellung der Verbindung 21 der Tabelle 2

Man stellt das 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3-butenylbromid her, indem man 4,0 g an dem 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-butandiol mit 4,0 g an Phosphortribromid in 40 ml Benzol bei einer Temperatur von 0-5°C während 5 Stunden rührt, und anschliessend unter Rühren bei Zimmertemperatur noch 12 weitere Stunden lang reagieren lässt. Das als Ausgangsmaterial benötigte 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,3-butandiol wurde erhalten, indem man o-Chloranisol mit Bernsteinsäureanhydrid nach der Friedel-Craft-Reaktion umsetzte und dann eine Veresterung durchführte und das Produkt unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid reduzierte. 2,7 g des 4-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-3-butenylbromides, 1,3 an Moranolin und 4,5 g an Kaliumcarbonat werden in 50 ml Dimethylformamid bei 70 bis 80°C während 14 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird gewonnen, indem man die in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren anwendet. Es wird aus Methanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 0,6 g. Der Schmelzpunkt des Produktes lag bei 173-175°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -20,2^\circ$.

*Beispiel 11**Herstellung der Verbindungen 30 und 33 der Tabelle 2*

14 g der Carbinolverbindung, die erhalten wurde indem man eine Grignard-Reaktion mit Cyclopropylmethylketon und p-Methoxyphenyl-magnesiumbromid durchführte, werden mit 40 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur während 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsprodukt wird zusammen mit 3,0 g an Moranolin und 15 g an Kaliumcarbonat in 80 ml Dimethylformamid bei 60-70°C während 5 Stunden gerührt. Das so gewonnene Reaktionsprodukt wird gewonnen, indem man das in Beispiel 8 beschriebene Verfahren anwendet. Das Produkt wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 1,9 g. Der Schmelzpunkt lag bei 152-156°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Äthanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -32,8^\circ$.

0,7 g der so hergestellten Verbindung Nr. 30 der Tabelle 2 werden mit 10 g Pyridin-hydrochlorid bei 200°C während 30 Minuten erhitzt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird nach dem gleichen Verfahren gewonnen, das in Beispiel 8 beschrieben ist, und man kristallisiert dann aus Isopropylalkohol um. Die Ausbeute beträgt 0,35 g. Der Schmelzpunkt liegt bei 169-173°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -18,8^\circ$.

*Beispiel 12**Herstellung der Verbindung 38 der Tabelle 2*

5,0 g der entsprechenden Carbinolverbindung, die hergestellt wurde indem man 4-Fluorbenzophenon und Vinylmagnesiumbromid nach der Grignard-Reaktion umsetzte, werden mit 25 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur 1 Stunde lang gerührt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird zusammen mit 1,5 g an Moranolin und 5,0 g an Natriumbicarbonat in 15 ml Äthylenglycol bei 60-70°C während 6 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird gewonnen, indem man das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren anwendet, und man kristallisiert aus Essigsäure-äthylester um. Die Ausbeute betrug 1,75 g. Der Schmelzpunkt des Produktes lag bei 145-147°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -58,5^\circ$.

*Beispiel 13**Herstellung der Verbindung 41 der Tabelle 2*

Es wurde die entsprechende Carbinolverbindung hergestellt, indem man den Cyclopropan-carbonsäureäthylester mit o-Methoxyphenylmagnesiumbromid umsetzt, und 13 g dieser Carbinolverbindung wurden mit 50 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur während 2 Stunden gerührt. 10 g des so erhaltenen Reaktionsproduktes werden mit 2,5 g an Moranolin sowie 6,0 g Kaliumcarbonat in 60 ml Dimethylformamid bei 65°C während 14 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren gewonnen, und man kristallisiert es aus Isopropylalkohol um. Die Ausbeute betrug 4,1 g. Der Schmelzpunkt des Produktes lag bei 167-169°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -9,6^\circ$.

*Beispiel 14**Herstellung der Verbindung 44 der Tabelle 2*

Nach dem für die Verbindung Nr. 21 beschriebenen Verfahren wurde das 1-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-1,5-pentandiol, ausgehend von o-Chloranisol und Glutarsäureanhydrid synthetisiert. Dieses so erhaltene Pentandiol wird dann mit Triphenylphosphin und Tetrabromkohlenstoff in

Essigsäurenitril umgesetzt. 6,0 g des so erhaltenen Bromderivates werden mit 1,0 g Moranolin und 5,0 g Kaliumcarbonat in 30 ml Äthylenglycol bei 60-70°C während 5 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren gewonnen, und man kristallisiert aus Wasser um. Die Ausbeute beträgt 0,50 g. Der Schmelzpunkt lag bei 111-115°C. Die optische Drehung war $[\alpha]_D^{24} = -14,6^\circ$.

*Beispiel 15**Herstellung der Verbindung 47 der Tabelle 2*

Das Reaktionsprodukt, das erhalten wird indem man 30 ml konzentrierte Bromwasserstoffsäure 1 Stunde lang mit 5,0 g derjenigen Carbinolverbindung rührte, die aus δ -Valerolacton und p-Chlorphenylmagnesiumbromid hergestellt wurde, wird mit 1,0 g an Moranolin und 5,0 g an Natriumhydrogencarbonat in einer Mischung aus 10 ml Äthylchlorid und 10 ml Dimethylformamid bei 85°C während 4½ Stunden gerührt. Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird nach demjenigen Verfahren gewonnen, das in Beispiel 8 beschrieben ist, und man kristallisiert es aus Isopropylalkohol um. Die Ausbeute beträgt 0,26 g. Der Schmelzpunkt liegt bei 127-130°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -13,6^\circ$.

*Beispiel 16**Herstellung der Verbindung 48 der Tabelle 2*

5,0 g der Carbinolverbindung, die aus p-Chlorbenzalacetone und Vinylmagnesiumbromid hergestellt wurde, werden mit 25 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei 3-5°C während 45 Minuten gerührt, und das erhaltene Reaktionsprodukt wird mit 1,0 g Moranolin und 5,0 g Natriumbicarbonat in 10 ml Äthylenglycol bei 60-70°C während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird nach demjenigen Verfahren gewonnen, das in Beispiel 8 beschrieben ist, und man kristallisiert aus Äthanol um. Die Ausbeute betrug 0,35 g. Der Schmelzpunkt lag bei 180-183°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Pyridin, betrug $[\alpha]_D^{24} = -27,2^\circ$.

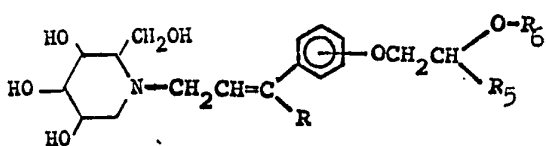
*Beispiel 17**Herstellung der Verbindung 54 der Tabelle 2*

5,0 g der Carbinolverbindung, die aus Thiophen-2-aldehyd und Vinylmagnesiumbromid hergestellt wurde, werden in 50 ml Chloroform gelöst, und man gibt 4,1 g an Moranolin zu, und dann werden 3,6 g an Methansulfonylchlorid während 10 Minuten unter Eiskühlung zugetropft. Nachdem man bei 0-10°C während ½ Stunde gerührt hatte, wird die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und getrocknet und dann das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das zurückbleibende Produkt wird mit 1,0 g an Moranolin und 5,0 g an Natriumbicarbonat in 10 ml Äthylenglycol bei einer Temperatur von 55-65°C während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsprodukt wird gewonnen, indem man das in Beispiel 8 beschriebene Verfahren anwendet, und man kristallisiert es aus Isopropylalkohol um. Die Ausbeute beträgt 0,15 g. Der Schmelzpunkt liegt bei 159-162°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -57,5^\circ$.

Verbindungen der Klasse (D).

Alle erfindungsgemässen Verbindungen dieser Unterklasse (D) sind neue Verbindungen, und sie können bezüglich ihres chemischen Aufbaus als Derivate des N-Cinnamylmoranolines betrachtet werden.

Diese Verbindungen weisen also die bereits weiter vorne angeführte Formel Ib



auf, worin

R für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe steht
 R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxymethylgruppe bedeutet und

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Äthylgruppe oder eine Methoxyäthylgruppe ist.

Die hier durchgeführten Untersuchungen zeigten, dass die Aktivität einer Anzahl von N-Aralkylderivaten oder N-Aralkenylderivaten des Moranolines bezüglich der Hemmung des Anstieges des Blutzuckers stark von der Anzahl der Kohlenstoffatome abhängt, die sich in der Kohlenstoffkette zwischen dem gegebenenfalls substituierten Phenylrest oder Thienylrest Z der Verbindungen der Formel I und dem Stickstoffatom des Moranolines befindet. In manchen Fällen konnte keine Wirksamkeit gefunden werden, wenn diese Kette nur ein oder zwei Kohlenstoffatome aufweist. Dementsprechend besitzen sämtliche bevorzugte Moranolin-Derivate 3 oder mehr Kohlenstoffatome in dieser Kette. Überraschenderweise zeigte es sich, dass die oben angeführten N-Cinnamylmoranoline, bei denen sich in dieser fraglichen Kette nur drei Kohlenstoffatome befinden, eine besonders hohe Aktivität aufweisen.

Ausserdem haben diejenigen Derivate, die einen Substituenten in der γ -Stellung der Cinnamylgruppe aufweisen, wie zum Beispiel die entsprechenden γ -Methylcinnamyl-derivate und γ -Äthylcinnamyl-derivate, eine Wirksamkeit die etwa gleich ist wie diejenige der Cinnamyl-derivate. Ganz allgemein sind diejenigen Derivate, die als Substituenten eine Vielzahl von Alkoxygruppen an dem aromatischen Kern aufweisen durch hohe Aktivität ausgezeichnet. Unter anderem sind diejenigen Verbindungen, die einen Substituenten des Glycoläthertyps besitzen, und unter die vorliegende Klasse (D) von Verbindungen fallen, sehr stark aktiv und sie besitzen ferner eine niedrige Toxizität, so dass sie speziell gut als Wirkstoffe von entsprechenden Heilmitteln geeignet sind.

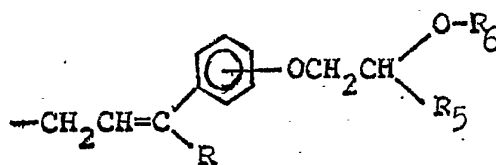
Zu den Cinnamylderivaten, die diesen Substituenten des Glycoläthertyps aufweisen, gehören zusätzlich zu den Verbindungen, die unter die vorliegende Klasse (D) fallen, auch diejenigen Cinnamyl-derivate, die einen Äthoxysubstituenten oder Propoxysubstituenten besitzen, der durch eine Vielzahl von Alkoxygruppen mit 1-18 Kohlenstoffatomen substituiert ist. Sie können zwei oder mehr derartige Glycoläther-substituenten aufweisen und natürlich können sie in einer Anzahl von Isomeren vorliegen, je nach der Stellung der Substitution. Die nützliche physiologische Aktivität, welche die Substanzen aufweisen die unter die vorliegende Klasse (D) von Verbindungen fallen, ist eine Eigenschaft die ganz allgemein bei diesen Cinnamylmoranolinderivaten des Glycoläthertyps auftritt, jedoch ist diese Eigenschaft nicht auf die Substanzen der vorliegenden Klasse (D) beschränkt.

Alle substituierten Cinnamylmoranolin-derivate, die unter die vorliegende Klasse (D) fallen, besitzen nicht nur eine sehr starke Aktivität im Vergleich zu Moranolin selbst, sondern sie haben auch eine wesentlich höhere Wirksamkeit als N-Alkylmoranoline oder unsubstituierte Cinnamylmoranoline.

In der folgenden Tabelle 3 ist die Aktivität von typischen Beispielen der Verbindungen angegeben, die unter die vorliegende Klasse (D) fallen, und die Wirksamkeit dieser Ver-

bindungen wird mit derjenigen von N-Benzylmoranolin, N-Phenäthylmoranolin, N-Cinnamylmoranolin, sowie auch derjenigen von Moranolin und N-Methylmoranolin verglichen. Die Aktivität der Verbindungen ist in der folgenden Tabelle 3 in % Hemmung ausgedrückt, die erhalten wurde indem man den Blutzuckeranstieg bestimmte, der 120 Minuten nach der oralen Verabreichung von 1 mg pro kg Körpergewicht der zu testenden Verbindung zusammen mit 2 g pro kg Körpergewicht an Saccharose erfolgte, wobei die getesteten Tiere Ratten waren, und der Vergleich mit einer Vergleichsgruppe von Ratten gemacht wurde, an die keine zu testende Verbindung verabreicht wurde.

Die Verbindungen der Formel Ib fallen, wie bereits erwähnt wurde, alle unter die weiter vorne angegebene allgemeine Formel I. In der nachfolgenden Tabelle 3, ist in der ersten Spalte die Verbindungsnummer angegeben und in der zweiten Spalte die spezielle Struktur dieser Cinnamylgruppierung der allgemeinen Formel



Bei den letzten fünf Verbindungen dieser Tabelle 3 ist hingegen die Struktur derjenigen Gruppe angegeben, die an das Stickstoffatom des Moranolines statt dieses Cinnamylrestes der angegebenen Struktur gebunden ist. Es sei darauf hingewiesen, dass das unsubstituierte Moranolin und das N-Methylmoranolin nicht unter die allgemeine Formel I der erfindungsgemässen Verbindungen fällt, die drei letzten Verbindungen dieser Tabelle 3 zwar unter die allgemeine Formel I fallen, nicht jedoch unter die bevorzugte Struktur der oben angeführten Cinnamyl-derivate der Formel Ib.

TABELLE 3

Verbindung Nr.		% Hemmung
1 a		128%
2 a		106%
3 a		80%
4 a		93%
5 a		90%
6 a		126%
7 a		91%
Moranolin	H	41%
N-Methylmoranolin	-CH ₃	33%
N-Benzylmoranolin	-CH ₂ -	-12,1%
N-Phenäthylmoranolin	-CH ₂ CH ₂ -	- 3,6%
N-Cinnamylmoranolin	-CH ₂ CH=CH-	51%

Wie aus der vorangegangenen Tabelle 3 ersichtlich ist, besitzt jede Verbindung der vorliegenden Klasse (D) eine starke hemmende Wirkung auf den Blutzuckeranstieg, und dementsprechend ist jede dieser Verbindungen sehr gut als Wirkstoff zur Behandlung oder prophylaktischen Behandlung von Symptomen eines zu hohen Blutzuckerspiegels, und zur Behandlung von Krankheiten, die durch einen zu hohen Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden, geeignet, und zwar sowohl bei Tieren als auch bei Menschen.

Beispiele für Krankheiten, die durch einen zu hohen Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden sind beispielsweise Zuckerkrankheit, Arteriosklerose, Fettleibigkeit, Gastritis, Magengeschwüre, Zwölffingerdarmgeschwüre und ähnliche.

Die Verbindungen, die unter die oben angegebene Klasse (D) fallen sind alle am Stickstoffatom substituierte Cinnamyl-
 60
 65
 derivate, und sie können nach verschiedenen Syntheseverfahren hergestellt werden, die ganz allgemein zur Durchführung von Aalkenylierungen bei Aminen geeignet sind. So ist im allgemeinen mit Vorteil ein Herstellungsverfahren anwendbar, bei dem eine übliche nukleophile Substitutionsreaktion angewandt wird, zu deren Durchführung man eine reaktive Verbindung, die eine substituierte Cinnamylgruppe

enthält, verwendet, wie zum Beispiel ein substituiertes Cinnamylhalogenid, oder ein entsprechendes Sulfonat oder Phosphat, oder indem man eine sogenannte reduktive Alkylierung durchführt, zu deren Durchführung man einen substituierten Zimtaldehyd verwendet.

Die herzustellenden Verbindungen können auch synthetisiert werden, indem man ein Verfahren durchführt, bei dem in einer Stufe Amidverbindungen der Zimtsäure und
 55
 60
 65
 ähnliche Amidverbindungen hergestellt werden, worauf dann eine Reduktion der Carbonylgruppe durchgeführt wird. Als eines der Ausgangsmaterialien zur Durchführung dieser Reaktionen kann natürlich Moranolin selbst verwendet werden, aber die herzustellenden Verbindungen können natürlich auch erhalten werden, indem man als Zwischenprodukt ein an einer oder mehreren Hydroxylgruppen geschütztes Moranolin verwendet und dann die Schutzgruppen nach der Durchführung der Substitution am Stickstoffatom entfernt. Beispiele für geeignete Schutzgruppen für die Hydroxylgruppe sind die folgenden Reste: Acetyl, Benzoyl, Benzyl oder Tetrahydropyryl. Diejenigen Verbindungen, deren Substituent am aromatischen Ring ein oder mehrere Hydroxylgruppen aufweist, wobei typische Beispiele für derartige Verbindun-

gen die Verbindungen Nr. 5a und 7a der Tabelle 3 sind, können hergestellt werden, indem man zuerst ein Zwischenprodukt synthetisiert, das eine phenolische Hydroxylgruppe besitzt, und dann dieses Zwischenprodukt mit einem Epoxyreagens umsetzt, wie zum Beispiel mit Äthylenoxyd oder Glycidol unter Anwendung von alkalischen Bedingungen, oder man kann auch zur Herstellung der fraglichen Verbindungen die weiter oben erwähnten Herstellungsverfahren heranziehen.

In der Folge werden einzelne Verbindungen beschrieben, die unter die oben genannte Klasse (D) fallen, und es werden auch Herstellungsverfahren für diese Verbindungen erläutert.

Beispiel 18

Herstellung der Verbindung Nr. 1a der Tabelle 3

Der m- β -Methoxyäthoxybenzaldehyd wurde hergestellt, indem man m-Hydroxybenzaldehyd mit Methoxyäthylbromid in Dimethylformamid in Anwesenheit von wasserfreiem Kaliumcarbonat umsetzte. Eine Lösung von 12,7 g an dem m- β -Methoxyäthoxybenzaldehyd in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde in eine wasserfreie Tetrahydrofuranlösung eingetroppt, die etwa 22 g an Vinylmagnesiumbromid enthielt, wobei man während des Zutropfens rührte und eine Eiskühlung anwandte. Nachdem das gesamte Material zugetropft ist, rührt man noch bei Zimmertemperatur während 30 Minuten, und dann wird die Mischung in einer üblichen Weise behandelt, wobei man 12,6 g der Verbindung des Carbinoltyps in Form eines farblosen Öles erhält.

12 g des so erhaltenen Carbinols werden in 50 ml Äther gelöst und zu dieser Lösung gibt man 8,1 g an Phosphortribromid unter Eiskühlung zu und rührt dann noch 5 Minuten weiter. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 ml kaltem Wasser gewaschen und die Ätherschicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann der Äther bei einer Temperatur unterhalb von 30°C unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhielt dabei 14 g des Cinnamylbromidderivates in Form eines blassgelben Öles.

Andererseits wurden 3,0 g an Moranolin in 50 ml Äthylenglycol gelöst, und es wurden dann 5,0 g Natriumbicarbonat zugesetzt und anschliessend wurde das Cinnamylbromidderivat unter Rühren bei Zimmertemperatur während eines Zeitraumes von etwa 20 Minuten zugegeben, und die Mischung wurde sodann bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang gerührt. Nachher wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit Äther gewaschen und unter Verwendung von Ammoniak alkalisch gemacht und dann mit n-Butanol ausgeschüttelt. Das Butanol wurde abdestilliert und die zurückbleibende kristalline Substanz aus einer Mischung von Isopropylalkohol und Methanol umkristallisiert.

Man erhielt dabei eine Ausbeute von 4,1 g. Der Schmelzpunkt lag bei 136-138°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -39,7^\circ$.

Beispiel 19

Herstellung der Verbindung Nr. 2a der Tabelle 3

Das m- β -Methoxyäthoxyacetophenon wurde aus m-Hydroxyacetophenon und Methoxyäthylbromid hergestellt und das erhaltene Produkt wurde der in Beispiel 19 beschriebenen Grignard-Reaktion unterworfen. 14,3 g der so erhaltenen Carbinolverbindung wurden in 50 ml Äther mit 9,2 g Phosphortribromid unter Anwendung einer Eiskühlung während 5 Minuten behandelt und man erhielt dabei 16,4 g der entsprechenden Verbindung des Cinnamylbromid-typs.

3,1 g an Moranolin wurden in 50 ml Dimethylsulfoxid

gelöst, es wurden 5,0 g Natriumbicarbonat zugesetzt und dann wurden 16 g des nach dem obigen Verfahren hergestellten Bromides unter Rühren bei Zimmertemperatur während eines Zeitraumes von 1,5 Stunden zugetropft. Sobald das ganze Material zugetropft war rührte man noch 3 Minuten lang. Anschliessend wurden die gleichen Behandlungsverfahren durchgeführt, die in Beispiel 1 beschrieben sind, und der erhaltene Butanolextrakt wurde mit Isopropylalkohol behandelt. Dabei fielen Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden.

Die Ausbeute betrug 3,13 g. Der Schmelzpunkt war 116-119°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -34,9^\circ$.

Beispiel 20

Herstellung der Verbindung Nr. 3a der Tabelle 3

Indem man p-Hydroxybenzaldehyd als Ausgangsmaterial verwendete und ansonsten in der gleichen Weise arbeitete, wie dies in Beispiel 19 beschrieben ist, erhielt man 7,1 g an dem entsprechenden Bromid. Dieses wurde mit 3,2 g an Moranolin und 3,3 g an Natriumbicarbonat, die in 30 ml DMSO gelöst waren, bei Zimmertemperatur unter Rühren während 1 Stunde umgesetzt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung in der gleichen Weise behandelt wie dies in Beispiel 19 beschrieben ist. Das aus dem so erhaltenen Butanolextrakt gewonnene Material wird aus Äthanol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 1,68 g. Der Schmelzpunkt lag bei 172-174°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -48,6^\circ$.

Die Verbindungen Nr. 4a und 6a der Tabelle 3 wurden in der gleichen Weise hergestellt wie dies in den Beispielen 19, 20 und 21 beschrieben ist. Diese Verbindungen hatten die folgenden Eigenschaften:

Verbindung 4a:

Der Schmelzpunkt betrug 166-169°C, und die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -43,1^\circ$.

Verbindung 6a:

Der Schmelzpunkt betrug 118-121°C, und die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -37,7^\circ$.

Beispiel 21

Herstellung der Verbindungen Nr. 5a und 7a der Tabelle 3

20 g an p-Hydroxybenzaldehyd wurden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und 44 g an wasserfreiem Kaliumcarbonat sowie 45 an β -Methoxyäthoxymethylchlorid wurden zugegeben, und man rührte die Mischung bei Zimmertemperatur während 3 Stunden. Anschliessend verdünnte man mit Wasser, schüttelte mit Äther aus und destillierte den Ätherextrakt unter vermindertem Druck, wobei man 25 g einer Fraktion erhielt, die bei einem Druck von 5 mm Quecksilbersäule einen Siedepunkt von 150-153°C aufwies.

Dieses Produkt wurde dann einer Grignard-Reaktion unter Verwendung von Vinylmagnesiumbromid unterworfen, wobei man in der gleichen Weise arbeitete wie dies in den Beispielen 19, 20, bzw. 21 beschrieben ist. Das so erhaltene Carbinol wurde mit Äther und einer äquimolaren Menge an Thionylchlorid bei einer Temperatur von -10°C während 1 Minute behandelt, und die dabei erhaltene Verbindung des Cinnamylchlorid-typs mit Moranolin in DMSO in Anwesenheit von Natriumbicarbonat umgesetzt, und zwar in der gleichen Weise wie dies in Beispiel 2 oder 3 beschrieben ist. Man erhielt dabei das p- β -Methoxyäthoxymethoxy-cinnamylmoranolin. Dieses besass einen Schmelzpunkt von 111-114°C.

5,2 g der nach dem obigen Verfahren hergestellten Kristalle werden in 50 ml Methanol aufgelöst, und es werden 2 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure und 5 ml Wasser zugesetzt, und die Mischung wird 2½ Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die dabei erhaltene Reaktionsmischung wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und das unlösliche Material mit einer Mischung aus Äthanol und Essigsäureäthylester behandelt, wobei eine Kristallisation eintritt. Die Ausbeute an dem so erhaltenen p-Hydroxycinnamylmoranolin-hydrochlorid betrug 3,1 g.

Herstellung der Verbindung Nr. 5a der Tabelle 3

1,0 g der rohen Kristalle, die nach dem oben beschriebenen Verfahren erhalten wurden, werden in 30 ml Methanol aufgelöst, welches 1,0 g an Kaliumhydroxyd enthält. 2 ml Äthylenoxyd werden zugesetzt und die Mischung wird in einem dicht abgeschlossenen Rohr 3 Stunden lang bei 80°C behandelt. Die Reaktionsmischung wird dann unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgelöst und durch eine Ionenaustauschersäule laufen gelassen, die mit der Wasserstoff-form des Dowex 50W x 4 gefüllt ist. Die Säule wird mit Wasser gewaschen und das adsorbierte Material unter Verwendung einer 50%igen wässrigen Methanollösung, die 1% an Ammoniak enthält, eluiert, und dann wird das Eluat unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und man setzt 0,5 g an p-Toluolsulfonsäure zu dem zurückbleibenden blassgelben viskosen öligen Produkt zu. Dann wird die Mischung mit Isopropylalkohol behandelt, wobei Kristalle ausfallen, die dann aus Äthanol umkristallisiert werden.

Die Ausbeute beträgt 0,82 g, und der Schmelzpunkt des Produktes liegt bei 131-134°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, war $[\alpha]_D^{24} = -29,6^\circ$.

Herstellung der Verbindung Nr. 7a der Tabelle 3

1,0 g an dem rohen p-Hydroxycinnamylmoranolin, das nach dem weiter oben beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, wurden in 30 ml Methanol gelöst und es wurden 1,0 g an Kaliumhydroxid und 2 ml an Glycidol anschliessend

zugesetzt, und die Mischung wurde dann 4 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt wird nach derjenigen Arbeitsmethode gewonnen, die für die Verbindung Nr. 5a der Tabelle 3 beschrieben ist, und man wandelte es in das Salz der p-Toluolsulfonsäure um. Dieses Salz wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,81 g. Es besitzt einen Schmelzpunkt von 126-130°C. Die optische Drehung des Salzes war $[\alpha]_D^{24} = -25,8^\circ$.

Beispiel 22

Herstellung der Verbindung Nr. 3a der Tabelle 3

5,2 g an dem Tetra-O-benzylmoranolin, welches einen Schmelzpunkt von 44-46°C und eine optische Drehung, aufgenommen in Äthanol, von $[\alpha]_D^{24} = 38^\circ$ besitzt, wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst. Dann setzte man 3,0 g an wasserfreiem Kaliumcarbonat zu und fügte dann anschliessend 3,0 g an dem Methoxyäthoxycinnamylbromid, das in Beispiel 21 beschrieben ist, unter Rühren zu und erhitze und rührte schliesslich die Mischung 6 Stunden lang auf 60-70°C. Nachdem die Reaktion stattgefunden hat verdünnt man die Reaktionsmischung mit Wasser, säuert mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure an und wäscht mit n-Hexan. Es wird dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase wird das Benzol abgedampft und die übrig bleibende kristalline Substanz wird mit 50 ml einer 24%igen Bromwasserstoffsäure bei einer Temperatur von 90-95°C während 3 Stunden behandelt. Dann wird die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Wasser aufgelöst. Man wäscht mit Äther und macht unter Verwendung von Ammoniak alkalisch und schüttelt mit n-Butanol aus. Der Extrakt wird durch eine Silicagel-chromatographie gereinigt, wobei man als Laufmittel eine Mischung von Chloroform + Methanol im Mischungsverhältnis von 3:1 verwendet. Anschliessend kristallisiert man aus Äthanol um.

Die Ausbeute beträgt 1,83 g, der Schmelzpunkt liegt bei 172-174°C. Die optische Drehung, aufgenommen in Methanol, betrug $[\alpha]_D^{24} = -48,6^\circ$.