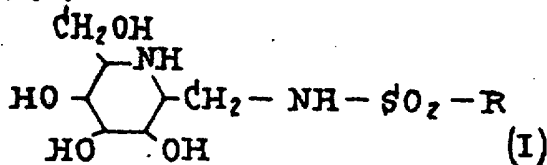




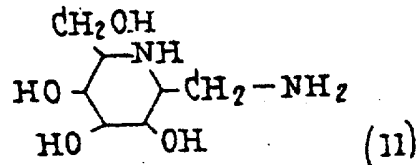
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 3403315/23-04
(62) 2652748/23-04
(22) 16.03.82
(23) 25.08.78
(31) P2758025.2
(32) 24.12.77
(33) ФРГ
(46) 15.04.84. Бюл. № 14
(72) Бодо Юнге, Ханс Петер Краузе,
Лутц Мюллер и Вальтер Пульс (ФРГ)
(71) Байер АГ (ФРГ)
(53) 547.822.3.07 (088.8)
(56) 1. Физер Л., Физер М. Реагенты
для органического синтеза. М., 1970,
т. 3, с. 363.
2. Патент ФРГ № 2656602,
кл. С 07 D 211/40, опублик. 1977.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОД-
НЫХ 3,4,5-ТРИОКСИПИПЕРИДИНА общей
формулы



где R - C₁-C₈-алкил не замещенный
или замещенный хлором, фенил, не за-
мещенный или замещенный метилом,
хлором, метокси-, нитрогруппой,
амино-группой или ацетиламино-груп-
пой, или если R - хлорфенил,
его гидрохлорида, от л и ч а ю-
щ и й с я тем, что соединение
формулы (II)

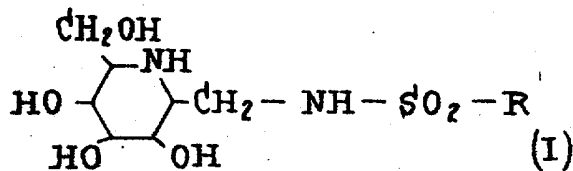


подвергают взаимодействию с соеди-
нением общей формулы (III)



где R имеет вышеуказанное значение,
с последующим выделением целевого
продукта в свободном виде или, если
R - хлорфенил, в виде гидро-
хлорида.

Изобретение относится к способу получения новых производных 3,4,5-триоксипиперидина, которые можно применять в качестве средства от диабета, гиперлипемии и ожирения, а также в качестве агента, влияющего на соотношение мяса и жира у животных, в частности к способу получения производных 3,4,5-триоксипиперидина общей формулы (I)



где R - C₁-C₈-алкил, не замещенный или замещенный хлором, фенил, не замещенный или замещенный метилом, хлором, метокси-нитрогруппой, амино- группой или ацетиламино-группой, или, если R - хлорфенил, его гидро- хлорида.

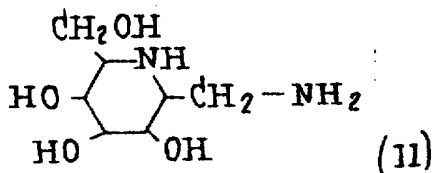
Известно взаимодействие аминов с хлорангидридами сульфокислот [1].

Реакцию, как правило, проводят при нагревании, если необходимо, в присутствии основания и растворителя.

Известны производные 3,4,5-триоксипиперидина, в частности 2-оксиметил-3,4,5-триоксипиперидин (1-дезоксиримицин), который можно применять в качестве средства от диабета, гиперлипемии и ожирения, а также в качестве агента, влияющего на соотношение мяса и жира в пользу мяса у животных [2].

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых производных 3,4,5-триоксипиперидина с улучшенными свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения производных 3,4,5-триоксипиперидина вышеприведенной общей формулы (I) соединение формулы (II)

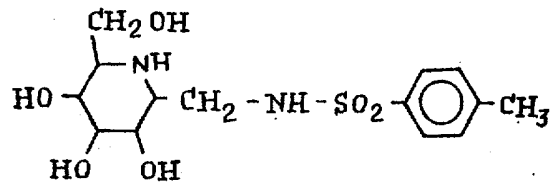


подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



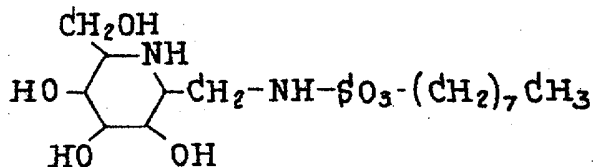
где R имеет вышеуказанное значение, с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или, если R - хлорфенил, в виде гидрохлорида.

Пример 1. 1-Тозиламидометил-1-дезоксиримицин



60 мг 1-аминометил-1-дезоксиримицина и 1 г тозилхлорида в 10 мл MeOH/H₂O 1:1 нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем растворитель упаривают и остаток растирают с ацетоном. Твердое вещество отсасывают, растворяют в воде и нейтрализуют основным ионитом. После удаления ионита раствор сушат и остаток перекристаллизовывают из воды. Выход 600 мг (34,7%) 1-тозил-амидометил-1-дезоксиримицина с т.пл. 173-175°C.

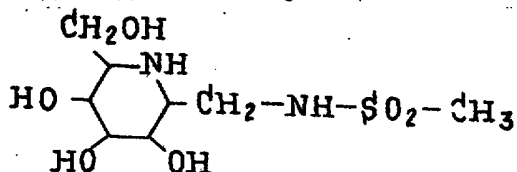
Пример 2. 1-н-Октилсульфонил-амидометил-1-дезоксиримицин



2,3 г гидрохлорида 1-аминометил-1-дезоксиримицина суспендируют в 40 мл диметилформаида. Затем каплями добавляют 3 мл триэтиламина и 2,5 мл хлорангидрида октансульфокислоты. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем еще раз добавляют 0,3 мл триэтиламина и 0,5 мл хлорангидрида октансульфокислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель упаривают и остаток подают в колонну, содержащую катионит марки Амберлите IP 120 в водородной форме. При этом элюацию проводят сначала смесью этанола с водой (4:1) и затем смесь этанола с 10%-ным аммиаком (4:1). Аммиачный элюат сгущают и остаток очищают хроматографией на колонне, содержащей цел-

люлозу, с применением смеси ацетона с водой. После перекристаллизации из этанола получают 600 мг (16,2%) 1-октилсульфониламинометил-1-дезоксинириимидина с т.пл. 197°C.

Пример 2. 1-Метилсульфон-амидо-1-дезоксинириимидин



1,92 г 1-аминометил-1-дезоксинириимидина растворяют в 10 мл 4 н. ед-ного кали и смешивают с 3,2 г хлористого тетрабутиламмония и 12 мл толуола. Затем по каплям добавляют раствор 2,76 мл хлорангидрида метансульфонокислоты в 12 мл толуола при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, разделяют и водную фазу очищают путем пропускания через колонну, содержащую целлюлозу, с применением ацетона в качестве элюента. Чистые фракции собирают и сгущают. Получаемая пена кристаллизуется из ацетона. Получают 0,6 г (22,2%) бесцветных кристаллов с т.пл. 184°C (разл.).

Аналогично примерам 1-3 получают следующие соединения.

1-Бутилсульфониламинометил-1-дезоксинириимидин с т.пл. 178°C, выход 16,8%.

1-(4-Хлорбутилсульфониламинометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 182°C, выход 18%.

1-(4-Хлор-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 243°C (HCl), выход 17%.

1-Бензолсульфонамидометил-1-дезоксинириимидин с т.пл. 115°C, выход 19,2%.

1-(2-Нитро-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 143-147°C (из изогропанола), выход 16,4%.

1-(4-Нитро-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 207°C, выход 17,6%.

1-(4-Метокси-3-нитро-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 128°C, выход 16,9%.

1-(4-Ацетиламино-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин (пена) выход 18,2%.

1-(4-Амино-бензолсульфонамидометил)-1-дезоксинириимидин с т.пл. 153°C, выход 18,6%.

Опыт по определению степени торможения в пробирке.

Этот тест в пробирке дает возможность определить энзимингибиторную активность вещества путем сравнения активности растворенного кишечного комплекса дисахаридазы в присутствии или в отсутствии (100% значение) ингибитора. Как субстрат, который определяет специфичность теста ингибиции, служит при этом практически свободная от глюкозы сахароза (глюкоза < 100 ч. на мл), определение активности энзима основывается на спектрофотометрическом определении освобожденной глюкозы посредством дегидрогеназы глюкозы и никотинамид-аденин-динуклеотида в качестве кофактора.

Одна единица ингибитора сахарозы (EVC) определена как такая ингибиторная активность, которая в определенной исходной смеси теста восстанавливает заданную сахаролитическую активность на одну единицу (единица сахарозы-ЕС); единица сахарозы определяет активность энзимов, которая при данных условиях расщепляет 1 мкм сахарозы в минуту и этим освобождает каждый 1 мкм глюкозы, которая определяется тестом, и фруктозы, которая тестом не охватывается. Кишечный комплекс дисахаридазы получают из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи путем триптического переваривания, осаждения из 66% этанола при -20°C, поглощения осадка в 100 мМ фосфатного буфера, pH 7,0 и в заключение диализ против буфера.

В 10 мкл пробного раствора, который изготовлен так, что экстинкции исходной смеси лежат по меньшей мере на 10%, однако не разбавленного комплекса дисахаридазы в 0,1 М малеинатового буфера, pH 6,25, и предварительно инкубируют при 37°C в течение 10 мин. Разбавление комплекса дисахаридазы следует устанавливать на активность 0,1 ЕС/мл.

Затем начинают сахаролитическую реакцию путем добавки 100 мкл раствора 0,4 м сахарозы в 0,1 М малеинатового буфера, pH 6,25, и по истечении 20-минутной инкубации при 37°C путем добавления 1 мл реактива

на основе глюкозы и дегидрогеназы (1 флакон смеси глюкозы и дегидрогеназы лиофилируют и растворяют 331,7 мг β -никотинамид-аденидинуклеотида в 250 мл 0,5 М трис-буфера, pH 7,6) прекращают реакцию. Для доказательства глюкозу инкубируют в течение 30 мин при 37°C и затем при 340 нм фотометрируют в отношении реактива (с энзимом, однако без сахарозы).

Расчет тормозящей активности ингибиторов затрудняется тем, что уже незначительные изменения в системе теста, например незначительно варьирующее от определения к определению значение 100% имеет такое влияние на результат теста, которое не может быть оставлено без внимания. При каждом определении берут также стандарт. Стандартом служит ингибитор

сахарозы формулы $C_{25}H_{43}O_{10}N$, который имеет специфическую активность торможения 77 700 SIE/г и при взятых количествах 10 до 20 мг в тесте приводит к выше специфицированному порядку величины. При знании разницы экстинкций при 340 нм значения 100% и заторможенной стандартом смеси можно из разницы экстинкций и заторможенной пробным раствором смеси с учетом взятого количества ингибитора известным образом высчитать его тормозящую активность, выражаемую в единицах ингибитора сахарозы на грамм (EVC/г).

Специфическая тормозящая сахарозу активность 1-дезоксинайримицин (известен) 465 000 EVC/г, 1-тозил-амидометил-1-дезоксинайримицин 1800 000 EVC/г.

Составитель Ж.Сергеева

Редактор В.Ковтун

Техред М.Надь

Корректор С.Шекмар

Заказ 2287/54

Тираж 410

Подписное

ВНИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал НИИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4