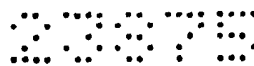


327/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



Szerves nitrátszármazékok és eljárás előállításukra

Laboratoires Hoechst, Société Anonyme, Puteaux,

FRANCIAORSZÁG

70 546

A bejelentés napja: 1992. 08. 01.

Elsőbbsége: 1991. 08. 07. (91/10039)

FRANCIAORSZÁG

A nemzetközi bejelentés s   ma: PCT/EP92/01746

A nemzetközi közzététel s   ma: WO 93/03037

Kivonat

A találmány (szerinti) szerves nitr  ts  armaz  kok (I)

  ltal  nos képletében

R jelentése kéntartalmú csoport vagy kéntartalmú aminosav-maradék,

A jelentése -CH₂- képletű csoport, vagy szubsztituált aminosav-maradék,

n értéke 0, 1 vagy 1-n  l nagyobb s   m,

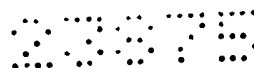
Y jelentése oxigénatom vagy -NH- képletű csoport,

B jelentése 1,4:3,6-dianhidro-hexitol-mononitrát-csoport, itol-nitrát-csoport vagy inozitolcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületek   l  állítás  ra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

327/94

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

A

Szerves nitrátszármazékok és eljárás előállításukra
Laboratoires Hoechst, Société Anonyme, Puteaux,

FRANCIAORSZÁG

Feltalálók:

NALLET Jean-Pierre, Montanay

DREUX Jacques, Lyon

BERDEAUX Alain, Párizs

RICHARD Vincent, Párizs; FRANCIAORSZÁG

MARTORANA Piero, Bad Homburg

BOHN Helmut, Sch  neck; NÉMETORSZÁG

A bejelentés napja: 1992. 08. 01.

Elsőbbsége: 1991. 08. 07. (91/10039)

FRANCIAORSZÁG

A nemzetközi bejelentés s      : PCT/EP92/01746

A nemzetközi közzététel s      : WO 93/03037

78776-1554/SL

A találmány új, szerves nitrátszármazékokra, ezek előállítására, és gyógyszerkészítményben történő alkalmazására vonatkozik. A találmány szerinti vegyületek felhasználhatók vaszkuláris betegségek, elsősorban angina kezelésére.

Az angina pectoris roham váratlan és reverzibilis miokardiális iskémia eredménye, és akkor jelentkezik, ha a miokardium oxigénigénye nagyobb, mint a koronáriás keringés által kielégíthető igény.

Az anginás roham kezelésére évek óta alkalmazott szerves nitrátszármazékok elernyesztik a vaszkuláris simaizomrostokat, ami azzal magyarázható, hogy a nitrátszármazékok cisztein jelenlétében történő konverziója során keletkező nitrogén-oxidok fokozzák az oldható cikláz-guanilát szintjét.

Haemodinamikus hatásuk általában az alábbiak szerint foglалható össze:

- vénás értágítás, elsősorban a vénás visszatérés, a kamrafeltöltési nyomás és a bal kamra térfogatának csökkentése, és ezáltal a kamrafal tenziójának csökkentése;
- artériás értágítás, elsősorban az utólagos feltöltés csökkentése, és a bal kamra kiürülési idejének csökkentése, valamint
- a szívütem és az összehúzódó képesség reflexes növelése (P. Unger és munkatársai: Rev. Med. Brux. 10, 82-88 (1989)).

A fenti vegyületek fő képviselője a trinitrin, ami nagyon gyors hatást vált ki, és amely kevésbé gyors, és hosszabb hatástartamú származékokká alakítható.

A trinitrin (nitroglicerín) mellett a következő szerves nitrátszármazékok említhetők: tetranitroeritritol, hexanitroinozitol, tetranitropentaeritritol, propatilnitrát, izoszorbid-5-mononitrát (IS-5-MN), izoszorbid-dinitrát, izoszorbid-2-mononitrát (IS-2-MN), izomannid-2-nitrát és trinitro-trietanolamin, valamint ezek szubsztituált származékai, elsősorban az 1,4:3,6-dianhidro-hexitol-nitrát aminopropanol-származékai.

A simaizomrostokba történő behatolás után a szerves nitrátszármazékok az A reakcióvázlatban megadott módon aktiválják a cikláz-gionilátot. A reakcióvázlatból látható, hogy a cikláz-gionilátot az S-nitroso-tiol (R'' -SNO) aktiválja.

A szerves nitrátszármazékok által kiváltott tachifilaxiáért a tiolcsoport intracelluláris kiürülése felel, ami megmagyarázza az említett anyagoknál az ismételt alkalmazáskor jelentkező gyors hatáscsökkentést. Azonos hatás eléréséhez ezért megnövelt dózissra van szükség.

A tachifilaxia különböző eljárásokkal megelőzhető:

- szabad periódusokat iktatunk be (szakaszos adagolás rövid hatástartamú készítményekkel) (U. Elkayam: Ann Inter. Med. 114(8), 667-677 (1991));
- egyidejűleg cisztein-származékokat adagolunk;
- tachifilaxiát megelőző hatóanyagot adagolunk, ilyen

például az EP 362 575 számú iratban ismertetett zsírsav-nitrát, amely kéntartalmú aminosavakhoz kapcsolódik, és megelőzi vagy gyengíti a tachifilaxiát.

Az ilyen vegyületekkel elért hatás azonban sem farmakológiai, sem toxikológiai szempontból nem kielégítő.

A találmány feladata olyan új szerves nitrátszármazékok kidolgozása, amelyek lényegesen megnövelt hatással rendelkeznek (elsősorban a transzport és a sejtgátakon történő áthaladás szempontjából), és nem okoznak tachifilaxiát, és amelyek toxikológiailag és farmakológiailag ismert kiindulási anyagokból előállíthatók.

A találmány tehát (I) általános képletű szerves nitrátszármazékokra vonatkozik, a képletben

R jelentése

a) (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános képletű csoport,

ahol a (C) általános képletű csoportban

R₁ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált benzilcsoport,

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport,

vagy -CO-X általános képletű csoport, ahol
 X jelentése (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános
képletű,
 m értéke 1 vagy 2;
a (D) általános képletű csoportban
 R_1 és R_2 jelentése a fenti,
 R_3 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes
vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkoxicsop-
port, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport,
adott esetben szubsztituált benzil-oxi-csoport,
(E) általános képletű csoport, -Y-B vagy
 $\text{-NH-CH(COOR}_3\text{)CH}_2\text{-S-R}_4$ általános képletű csoport,
ahol
 R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes
vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcso-
port, adott esetben szubsztituált fenilcsoport,
adott esetben szubsztituált tiofenilcsoport,
adott esetben szubsztituált benzilcsoport, vagy
 $\text{-CH}_2\text{-NH-CO-CH}_3$,
 $\text{-S-CH}_2\text{-CH(NH}_3\text{-COO-C(CH}_3\text{)}_3\text{)-CO-Y-B}$
vagy $\text{-S-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{.HCl)-CO-Y-B}$ általános
képletű csoport,
 m értéke 1 vagy 2;
az (E) általános képletű csoportban
 R_1 , R_3 és m jelentése a fenti;
az (F) általános képletű csoportban
 R_2 és R_4 jelentése a fenti;

a (G) általános képletű csoportban

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált tiofenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport, vagy $-CH_2-NH-CO-CH_3$ vagy $-S-C_5H_3-CO-Y-B$ általános képletű csoport,

Z jelentése $-CH=$ képletű csoport vagy nitrogénatom;

b) adott esetben védett kénartalmú aminosav-maradék; vagy

c) n értéke 0-tól eltérő és

A jelentése (H) vagy (I) általános képletű kénartalmú csoport esetben hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkoxicssoport, adott esetben szubsztituált fenoxicssoport, adott esetben szubsztituált benzil-oxi-csoport, (E) általános képletű csoport vagy $-Y-B$ általános képletű csoport;

A jelentése $-CH_2-$ képletű csoport, adott esetben szubsztituált aminosav, amelynek savcsoportja az Y csoport-hoz és aminocsoportja a karbonilcsoport-hoz kapcsolódik, vagy (H) vagy (I) általános képletű csoport, ahol a (H) általános képletű csoportban

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott

esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, vagy $-CO-X$ általános képletű csoport, ahol

X jelentése (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános képletű csoport,

és ahol a (H) általános képletű csoport az (1) kötésen keresztül az Y csoporthoz és a (2) kötésen keresztül a $-CO-R$ csoporthoz kapcsolódik;

az (I) általános képletű csoportban

R_6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált tiofenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport vagy $-CH_2-NH-CO-CH_3$ vagy $-S-CH_2-CH(CO-R_7)-NH-CH_2-CH_2-NH-B$ általános képletű csoport, ahol

R_7 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, adott esetben szubsztituált fenoxics csoport, adott esetben szubsztituált benzil-oxics csoport, (E) általános képletű csoport vagy $-Y-B$ általános képletű csoport,

és ahol az (I) általános képletű csoport az (1) kötésen keresztül az Y csoporthoz és a (2) kötésen keresztül a $-CO-R$ csoporthoz kapcsolódik,

n értéke 0, 1 vagy 1-nél nagyobb szám,

Y jelentése oxigénatom, vagy -NH- képletű csoport,

B jelentése

α) (a) képletű 1,4:3,6-dianhidro-hexitol-mononitrát-csoport;

β) (b) képletű 1-6 szénatomos itol-nitrát-csoport,

Γ) (c) képletű p-nitrát-inozitol-csoport, ahol

p értéke 1-5,

és amely felöleli a (c1) és (c5) képletek közötti összes kombinációt,

δ) pentaeritritolból származó $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_3$ képletű csoport,

etil-trimetilol-metánból származó

$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ képletű csoport,

vagy trietanolaminból származó

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ képletű csoport

az összes lehetséges OH és ONO_2 kombinációval.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek különböző izomerformákban fordulhatnak elő.

A fenti értelmezésben a fenilcsoport és benzilcsoport szubsztituenseként előnyösen alkalmazható a nitrocsoport, halogénatom, vagy $-\text{CV}_3$ általános képletű csoport, ahol V jelentése halogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

A találmány szerinti szerves nitrátok meglepő módon lényegesen jobb hatékonysággal rendelkeznek, mint az ismert nitrátszármazékok, és nem okoznak tachifilaxiát. Ezek a nitrátszármazékok előnyösen alkalmazhatók vazorelaxáló anyagként, elsősorban bizonyos kardiovaszkuláris betegségek,

különösen angina pectoris kezelésében.

A találmány szerinti vegyületek további előnye, hogy az ismert szerves nitrátokkal hasonló farmakológiai és toxikológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért az ismert vegyületek kontrollként alkalmazhatók.

Elányösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R jelentése (C1), (C2), (C3), (C4), (F1), (F2), (F3), (F4), (F5), (F6), (G1), (G2) vagy (G3) képletű csoport,

A jelentése n értéke 0-tól eltérő esetben adott esetben szubsztituált aminosav maradék, előnyösen glicin vagy származékai, prolin vagy származékai, alanin vagy származékai, valin vagy származékai vagy fenil-alanin vagy származékai,

Y jelentése oxigénatom vagy -NH- képletű csoport,

B jelentése az alábbi vegyületekből származó csoport:

1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát,

1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát,

1,4:3,6-dianhidro-D-mannitol-5-nitrát,

1,4:3,6-dianhidro-D-iditol-5-nitrát,

5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát,

2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-glucitol-5-nitrát,

5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-D-glucitol-2-nitrát,

2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-mannitol-5-nitrát.

A találmány szerinti szerves nitrátszármazékok általában R-COOH általános képletnek megfelelő tiosav-származékot tartalmaznak, amelyhez itol vagy dianhidrotiol típusú szerves

nitrát asszociálódik, a nitrát hidroxil- vagy amincsoportján keresztül. A nitráttal asszociált sav R csoportja alapján különböző csoportok különböztethetők meg:

- tioprolin és származékai ((C), (D) és (E) általános képletű csoportok;
- cisztein-származékok ((F) általános képletű csoport) és más kéntartalmú aminosavak származékai;
- tioszalicilsav-származékai ((G) általános képletű csoport) vagy 3-merkaptó-pikolinsav-származékai.

Meglepő módon valamennyi fenti vegyület kiemelkedő hatást gyakorol a kardiovaszkuláris rendszerre (vazorelaxációs hatékonyság) és elsősorban antianginás hatással rendelkeznek, és emellett csökkentik a tachifilaxia veszélyét.

A találmány értelmében az (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok előállíthatók, ha

I. egy R-COOH általános képletű tiosavat, a képletben R jelentése a fenti,

(II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk



a képletben A, Y, B és n jelentése a fenti,
vagy

II. egy (III) általános képletű vegyületet



a képletben R, A és n jelentése a fenti,
Y-B általános képletű vegyülettel reagáltatunk,
a képletben

Y és B jelentése a fenti,
megfelelő oldószerben és nem-epimerizáló körülmények
között.

Oldószerként előnyösen alkalmazható például a diklór-metán, acetonitril, dimetil-formamid, etil-acetát vagy tetrahidrofurán.

A találmány értelmében előnyösen alkalmazhatók azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyek képletében A jelentése (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10) vagy (11) képletű csoport, Y-B jelentése (a1), (a2), (a3) vagy (a4) képletű csoport.

A találmány értelmében (III) általános képletű vegyületként előnyösen alkalmazható a (III-1) képletű vegyület.

Meglepő módon a (II) általános képletű vegyületek kardiovaszkuláris hatással, elsősorban antianginás hatással rendelkeznek.

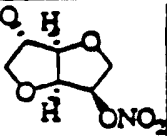
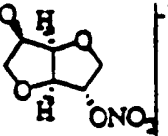
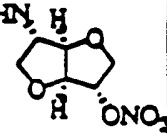
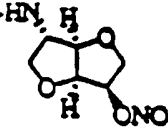
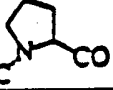
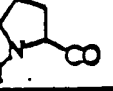
Hatásuk alapján mind az (I) általános képletű vegyületek, mind a (II) általános képletű vegyületek gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatók kardiovaszkuláris betegségek, elsősorban angina pectoris kezelésében.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A példák első csoportjában az intermediereket állítjuk elő.

Az 1-16. példákban az I. táblázatbna összefoglalt (II) általános képletű vegyületeket állítjuk elő, ahol n értéke 1.

I. táblázat

		Y-B			
	Szerves nitrát Aminosav				
A	$C_6H_5-H_2C-OOC-HN-CH_2-CO$			4	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH_2-CO$	1		5	15
	$HCl \cdot H_2N-CH_2-CO$	2	3	6	16
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$ $ $ CH_3			7	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$ $ $ CH_3			8	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$ $ $ $(CH_3)_2CH$			9	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$ $ $ $(CH_3)_2CH$			10	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$ $ $ $C_6H_5-CH_2$			11	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$ $ $ $C_6H_5-CH_2$			12	
	$(CH_3)_3C-OOC$ 			13	
	$HCl \cdot H$ 			14	

A példákban a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

Boc	butoxi-karbonil-csoport
DCC	1,3-diciklohexil-karbodiimid
DCU	1,3-diciklohexil-karbamid
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol-hidrát
CMC	1-ciklohexil-3-(2-morfolino-etil)-karbo- diimid-meto-p-toluol-szulfonát
CMU	1-ciklohexil-3-(2-morfolino-etil)-karbamid- -meto-p-toluol-szulfonát
CBZ	benziloxi-karbonil-csoport.

1. példa

5-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-észter (1)

1 g (5,23 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát, 0,92 g (5,25 mmól) N-t-Boc-glicin, 2,22 g (5,24 mmól) CMC és 0,08 g (0,52 mmól) 4-pirrolidino-piridin elegyét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük 40 ml (amilénnel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklór-metánban. A CMU-t kiszűrjük, majd az elegyet 50 ml diklór-metánnal hígítjuk, és egymás után 30 ml 5 tömeg%-os ecetsavval, 30 ml vízzel, 30 ml félig telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és háromszor 30 ml vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. Szűrés után a szűrletet bepároljuk, és a maradékot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 0,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 47 %.

Olvadáspont: 130-131 °C.

Elemanalizis:

számított: C 43,80 % H 4,90 % N 7,85 %

(0,45 H₂O)

talált: C 43,9 % H 5,7 % N 7,7 %.

2. példa

**5-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-glicin-ész-
ter-monohidroklorid (2)**

6,6 g 1. számú vegyületet adunk 45 ml 2n, etil-acetátban felvett sósav-oldathoz, és 10 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot kiszűrjük, éterrel mosuk, és metanolból átkristályosítjuk. Így 3,2 g tisztított terméket kapunk.

Kitermelés: 59 %

Olvadáspont: 196 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = +113,5$ (c = 0,6, víz).

Elemanalizis:

számított: C 33,40 % H 4,66 % N 9,73 % O 39,81 %

(0,16 H₂)

talált: C 33,4 % H 4,6 % N 9,6 % O 40,1 %.

3. példa

**2-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-glicin-ész-
ter-monohidroklorid (3)**

4 g (20,9 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát, 3,4 g (19,4 mmól) N-t-Boc-glicin, 8,8 g (20,9 mmól) CMC és 0,28 g (2 mmól) 4-pirrolidino-piridin elegyét 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük 120 ml (amilénnel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklór-metánban. A CMU-t kiszűrjük, majd az elegyet 130 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az oldatot az (1) számú vegyületnél megadott módon mossuk, és szárítjuk. 5,85 g olajos terméket kapunk, amit 42 ml 2n, etil-acetátban felvett sósavban oldunk. 10 órára keresztül szobahőmérsékleten tartjuk, majd a csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, és vízmentes metanolból átkristályosítjuk. Így 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 45 %

Olvadáspont: 188-189 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = +88,1$ (c = 0,6, víz).

Elemanalízis:

számított: C 33,75 % H 4,60 % N 9,84 %

talált: C 34,0 % H 4,6 % N 9,8 %.

4. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(benzil-oxi)-karbonil]-glicin-amid (4)

1,43 g (7,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 70 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,54 g (7,41 mmól) N-CBZ-glicint és 1,523 g (7,41 mmól) DCC-t adunk

hozzá. 24 órán keresztül reagáltatjuk, majd a DCU-t kiszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A kapott olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott terméket éterből kristályosítjuk, majd etil-acetát/diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 70 %

Olvadáspont: 75-76 °C

$[\alpha]^{20}_D = +24,7$ (c = 1, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 50,39 % H 5,02 % N 11,01 %

talált: C 50,2 % H 5,1 % N 10,9 %.

5. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-amid (5)

6 g (31,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 270 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 5,4 g (30,8 mmól) N-t-Boc-glicint és 6,4 g (31 mmól) DCC-t adunk hozzá. 24 órán keresztül reagáltatjuk, majd a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, a terméket szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a terméket metanolból átkristályosítjuk. Így 7,75 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 72 %.

Olvadáspont: 118 °C.

6. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-glicin-amid-monohidroklorid (6)

4,75 g 5. számú vegyületet adunk 35 ml 1,7n metanolos sósav-oldathoz, és 10 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot szűrjük, vízmentes éterrel mossuk, és a terméket metanolból átkristályosítjuk. Így 3,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 85 %.

Olvadáspont: 198 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = -2,5$ (c = 1, víz).

Elemanalízis:

számított: C 33,87 % H 4,97 % N 14,81 % Cl 12,49 %

talált: C 34,1 % H 4,8 % N 14,7 % Cl 12,3 %.

A vegyület bázis formájának előállításához 2,35 g 6. számú vegyület szuszpenziójába szobahőmérsékleten kevertetés közben ammóniát vezetünk. A képződött ammónium-kloridot kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a kapott olajat kristályosodás után etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,85 g terméket kapunk.

Kitermelés: 90 %.

Olvadáspnt: 81 °C.

7. példa

**5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-
iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-alanin-amid (7)**

2 g (10,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 70 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2 g (10,5 mmól) N-t-Boc-L-alanint, 4,46 g (10,5 mmól) CMC-t és 1,42 g (10,5 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 órán keresztül reagáltatjuk, majd diklór-metánnal hígítjuk, és a szerves fázist az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk, és szárítjuk. A kapott szilárd anyagot (3,15 g) metanolból átkristályosítjuk. Így 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 56 %

Olvadáspont: 133 °C

$[\alpha]^{20}_D = +15,8$ (c = 0,6, etanol)

Elemanalízis:

számított: C 46,53 % H 6,41 % N 11,62 %

talált: C 46,8 % H 6,4 % N 11,5 %.

8. példa

**5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-
iditol-L-alanin-amid-monohidroklorid (8)**

3,05 g (7) számú vegyületet adagolunk 38 ml 1,7n, metanolos sósavhoz. A szuszpenziót 24 órán keresztül szoba-

hőmérsékleten kevertetjük, ami 3 óra reakcióidő után kitisztul. Ezután vákuumban bepároljuk, és a maradékot éterrel kicsapjuk. A kapott fehér, szilárd anyagot (2,6 g) metanollal átkristályosítjuk. Így 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 83 %

Olvadáspont: 189 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = +9,3$ (c = 0,6, víz)

Elemanalízis:

számított: C 36,31 % H 5,42 % N 14,11 % Cl 11,90 %

talált: C 36,5 % H 5,5 % N 14,2 % Cl 11,9 %.

9. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-valin-amid (9)

3,4 g (17,8 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 220 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,7 g (17 mmól) N-t-Boc-L-valint 7,56 g (17,8 mmól) CMC-t és 2,4 g (17,8 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 21 óra reakcióidő után az elegyet diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozzuk. A szilárd maradékot metanol/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így 3,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 130-131 °C.

$$[\alpha]^{20}_D = +30,66 \text{ (c = 0,6, etanol)}$$

Elemanalizis:

számított: C 49,35 % H 6,98 % N 10,79 %

talált: C 49,4 % H 6,7 % N 10,6 %.

A vegyületet 2n, etil-acetátos sósavval kezelve a t-but-oxi-karbonil-csoport eltávolítható, és így a megfelelő amin hidroklorid sóját ((10) számú vegyület) kapjuk, amit nem kristályosítunk.

10. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-fenil-alanin-amid (11)

3,8 g (20 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 250 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 5,2 g (19,6 mmól) N-t-Boc-L-fenil-alanint, 8,48 g (20 mmól) CMC-t és 2,7 g (20 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után az elegyet az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozzuk. A szilárd maradékot abszolút etanolból átkristályosítjuk. Így 4,45 g fehér szilárd anyagot kapunk.

Kitermelés: 52 %

Olvadáspont: 157-159 °C.

$$[\alpha]^{20}_D = +25 \text{ (c = 0,6, etanol)}$$

Elemanalizis:

számított: C 54,91 % H 6,22 % N 9,60 %
talált: C 54,7 % H 6,2 % N 9,6 %.

11. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-L-fenil-alanin-amid-monohidroklorid (12)

4,2 g (11) számú vegyületet adunk 50 ml 2n, metanolos sósav-oldathoz. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és a viszkozus maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott olajat etanollal kezeljük, az oldhatatlan olajos részeket eltávolítjuk, és éterrel kicsapjuk. A kapott fehér szilárd anyagot metanol/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 60 %

Olvadáspont: 175 °C.

$[\alpha]^{20}_D = +53$ (c = 0,6, víz)

Elemanalízis:

számított: C 46,62 % H 5,57 % N 10,87 %
talált: C 46,5 % H 5,4 % N 10,9 %.

12. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-prolin-amid (13)

2,5 g (13,1 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 125 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2,8 g (13,0 mmól) N-t-Boc-L-prolint, 5,5 g (13 mmól) CMC-t és 1,75 g (13 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után az elegyet az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozzuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 2,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 57 %

Olvadáspont: 117-118 °C.

$[\alpha]^{20}_D = +5,2$ (c = 0,6, etanol)

Elemanalízis:

számított: C 49,60 % H 6,50 % N 10,84 %

talált: C 49,7 % H 6,7 % N 10,6 %.

13. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-L-prolin-amid-monohidroklorid (14)

3,3 g (13) számú vegyületet adunk 17 ml 2,2n, metanolos sósav-oldathoz. Az elegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk, és éterrel kicsapjuk. Etanolból átkristályosítva 2,2 g fehér szilárd anyagot kapunk.

Kitermelés: 80 %

Olvadáspont: 173 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -28,1$ (c = 0,6, víz)

Elemanalizis:

számított: C 40,81 % H 5,60 % N 12,97 % Cl 10,95 %
talált: C 40,7 % H 5,8 % N 12,8 % Cl 11,1 %.

14. példa

2-Amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-amid (15)

4 g (21 mmól) 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-glucitol-5-nitrát 180 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,6 g (20,5 mmól) N-t-Boc-glicint, és 4,28 g (20,7 mmól) DCC-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a terméket szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott vegyületet etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 4,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 67 %

Olvadáspont: 112-113 °C.

$[\alpha]^{20}_D = +101,8$ (c = 0,6, etanol)

Elemanalizis:

számított: C 44,95 % H 6,09 % N 12,10 %
talált: C 45,0 % H 6,2 % N 12,0 %.

15. példa

2-Amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-glicin-amid-monohidroklorid (16)

7,3 g (15) számú vegyületet adagolunk 60 ml 1,85n, etanolos sósav-oldathoz. Az elegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a csapadékot szűrjük, vízmentes éterrel mossuk, és metanolból átkristályosítjuk. Így 2,95 g fehér szilárd anyagot kapunk.

Kitermelés: 49 %.

Olvadáspont: 193-194 °C

$[\alpha]^{20}_D = +95$ (c = 0,6, víz)

Elemanalízis:

számított: C 33,87 % H 4,87 % N 14,81 % Cl 12,49 %

talált: C 33,7 % H 5,1 % N 14,6 % Cl 12,5 %.

Olyan (II) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében n értéke 2.

16. példa

**5-[[2-[[[(2S)-2-Pirrolidinil]-karbonil]-amino]-1-oxo-
-etil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-
-iditol-monohidroklorid (49)**

5,35 g (21,6 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis 190 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 4,65 g (21,6 mmól) N-t-Boc-L-prolint, 4,46 g (21,6 mmól) DCC-t és 2,92 g (21,6 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. Az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és 7,8 g cím

szerinti vegyületet izolálunk.

Kitermelés: 81 %.

A termék nem kristályosítható, ezért közvetlenül felhasználjuk.

7,8 g fenti vegyületet adunk 60 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 6 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A fehér, szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal, majd éterrel mossuk, és etanolból, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 4,5 g terméket kapunk.

Kitermelés: 67 %

Olvadáspont: 179 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = -21,1$ (c = 1, víz).

Elemanalizis:

számított: C 40,85 % H 5,50 % N 14,65 % Cl 9,64 %

(0,04 HCl)

talált: C 40,7 % H 5,5 % N 14,6 % Cl 9,6 %.

(III) általános képletű vegyületek előállítása.

17. példa

N-[(3-Formil-2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-glicin (17)

A cím szerinti vegyületet a megfelelő metil-észter (King és munkatársai: J. Chem. Soc. 1957, 880-885) elszappanosításával állítjuk elő.

6,24 g észter 63 ml dioxánban felvett oldatát szoba-

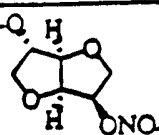
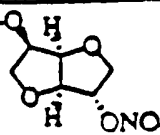
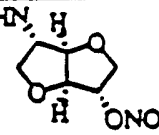
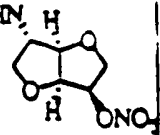
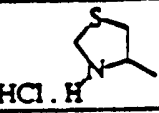
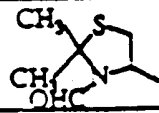
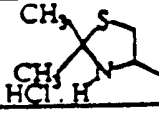
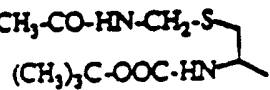
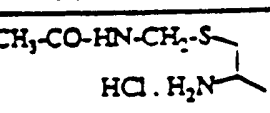
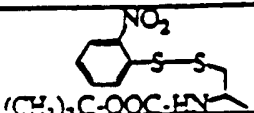
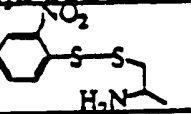
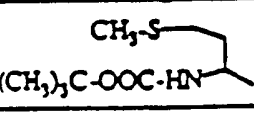
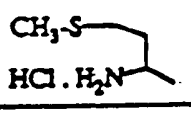
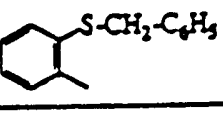
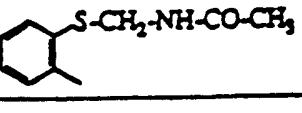
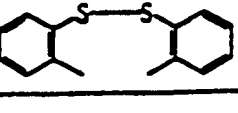
hőmérsékleten kevertetjük, és 25,8 ml 1n nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. 1 óra elteltével az oldatot bepároljuk, 25 ml 1n sósavval megsavanyítjuk, a fehér csapadékot szűrjük, és széntetrakloriddal, majd éterel mossuk. Így 4,35 g megfelelő tisztaságú cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 74 %.

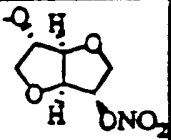
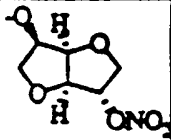
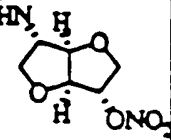
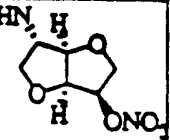
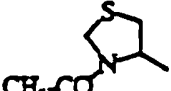
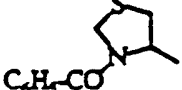
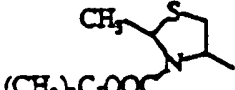
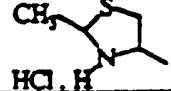
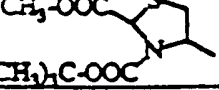
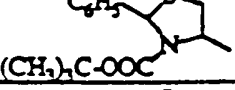
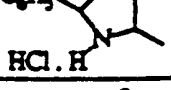
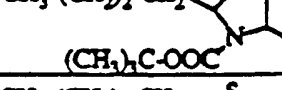
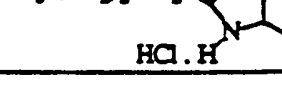
Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása, amelyek képletében n értéke 0.

Az elkészített 18-45. és 50-59. számú vegyületeket a II. táblázatban foglaljuk össze.

II. táblázat

Y-B				
Szerves nitrát				
R				
	18	24	50	
	19	25	30	40
			31	
			32	
	20	26	33	41
	21	27	34	42
			35	
			36	
			37	43
			38	44
	22	28	39	45
	23			
		29		

(a táblázat folytatása)

		Y-B			
R	Szerves nitrát				
				51	
				52	
				53	
				54	
				55	
				56	
				57	
				58	
				59	

18. példa

**2-O-[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-
-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (18)**

5 g (26,1 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát, 6,15 g (26,3 mmól) N-t-Boc-L-tioprolin, 5,4 g (26,1 mmól) DCC, 3,55 g (26,2 mmól) HOBt és 0,435 g (2,9 mmól) 4-pirro-
lidino-piridin elegyét 225 ml (amilénnel stabilizált és
aluminium-oxidon szárított) diklór-metánban 24 órán keresz-
tül szobahőmérsékleten kevertetjük. A DCU-t kiszűrjük, és az
elegyet az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett
módon feldolgozzuk. A bepárlási maradékot szilikagélen
(0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a terméket etil-ace-
tátból átkristályosítjuk, majd petroléterrel mossuk. Így
5,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 51 %

Olvadáspont: 106-110 °C.

$[\alpha]^{20}_D = +10,6$ (c = 0,6, aceton).

Elemanalízis:

számított:	C 44,33 %	H 5,45 %	N 6,89 %
talált:	C 44,4 %	H 5,5 %	N 6,8 %.

19. példa

**2-O-[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-5-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (19)**

2,5 g (6,1 mmól) (18) számú vegyületet adunk 32 ml 2n,

etil-acetátos sósav-oldathoz. Az elegyet 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, és etanolból átkristályosítjuk. Így 2,85 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 76 %

Olvadáspont: 183 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = +42,8$ (c = 0,6, víz).

Elemanalizis:

számított: C 35,04 % H 4,41 % N 8,17 %

talált: C 34,7 % H 4,4 % N 8,1 %.

20. példa

**5-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisztein-észter
(20)**

1,91 g (10 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát, 3,5 g (12 mmól) N-t-Boc-S-acetamido-metil-L-cisztein, 2,47 g (12 mmól) DCC, 1,6 g (12 mmól) HOBt és 0,2 g (1,3 mmól) 4-pirrolidino-piridin elegyét 100 ml (amilénnel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklór-metánban 6 órára keresztül kevertetjük. A DCU-t kiszűrjük, és az elegyet az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk és szárítjuk. A kromatográfiásan izolált terméket aceton/izopropil-éter 1:1 elegyéből átkristályosítjuk. Így 3,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 73 %

Olvadáspont: 105-106 °C

$[\alpha]^{20}_D = +59$ (c = 0,6, acetone).

Elemenanalízis:

számított: C 43,87 % H 5,85 % N 9,03 % O 34,37 %

talált: C 43,8 % H 5,8 % N 8,7 % O 34,1 %.

21. példa

5-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-amino)-metil]-L-cisztein-észter-monohidroklorid (21)

2,9 g (6,2 mmól) (20) számú vegyületet adunk 24 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a terméket etanol/acetone elegyből átkristályosítjuk. Így 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 85 %.

Olvadáspont: 152-155 °C.

22. példa

2-O-[2-[(Fenil-metil)-tio]-benzoil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (22)

10,5 g (40 mmól) S-benzil-tio-szalicilsav-kloridot oldunk 100 ml vízmentes piridinben, és reakcióedénybe töltjük. 5,7 g (30 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát 50 ml vízmentes piridinben felvett oldatát csepeg-

tetjük hozzá szobahőmérsékleten. Ezután 24 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a piridint a 40 °C hőmérséklet túllépése nélkül eltávolítjuk, és a maradékot diklórmetánban felvesszük. Vízzel, 1n sósavval, vízzel, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, végül vízzel semlegesre mossuk, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A viszkózus terméket szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a terméket diizopropil-éter/etil-acetát 80:20 elegyből átkristályosítjuk. Így 6,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 49 %

Olvadáspont: 98-99 °C

Elemanalízis:

számított: C 57,55 % H 4,59 % N 3,35 %

talált: C 57,4 % H 4,4 % N 3,3 %

23. példa

**2-O-[2-[(Acetil-amino)-metil]-tio]-benzoil]-5-O-nitro-
-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (23)**

3,8 g (20 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát, 5 g (22 mmól) S-acetamino-metil-tio-szalicilsav, 4,5 g (22 mmól) DCC és 0,44 g (3 mmól) 4-pirrolidino-piridin elegyét 48 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük 60 ml (amivel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklórmetánban. A DCU-t kiszűrjük, és az elegyet az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk, és szárítjuk. A kromatográfiásan izolált terméket etanolból át-

kristályosítjuk. Így 5,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 67 %

Olvadáspont: 126-127 °C

$[\alpha]^{20}_D = +93,4$ (c = 0,5, acetone).

Elemanalizis:

számított: C 48,23 % H 4,56 % N 7,04 % O 32,14 %

talált: C 47,8 % H 4,4 % N 6,8 % O 32,2 %.

24. példa

**5-O-[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-
-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (24)**

6 g (31,4 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát, 7,38 g (31,6 mmól) N-t-Boc-L-tioprolin, 6,48 g (31,4 mmól) DCC, 4,26 g (31,5 mmól) HOBt és 0,52 g (3,5 mmól) 4-pirro-
lidino-piridin elegyét 24 órán keresztül kevertetjük 270 ml (amilénnel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklór-metánban. A DCU-t kiszűrjük, az elegyet 200 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az 1. számú vegyület előállításánál leírt módon mossuk és szárítjuk. Az izolált terméket etil-acetát/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így 7,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 60 %

Olvadáspont: 93 °C

$[\alpha]^{20}_D = -15,6$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 44,03 % H 5,48 % N 6,84 %

(0,15H₂O)

talált: C 44,0 % H 5,4 % N 6,8 %

25. példa

5-O-[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (25)

6,8 g (24) számú vegyületet adunk 65 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, és a csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, és metanolból átkristályosítjuk. Így 2,35 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 40 %

Olvadáspont: 175 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = +15,8$ (c = 0,6, víz).

Elemanalízis:

számított: C 34,75 % H 4,45 % N 8,10 %

(0,15H₂O)

talált: C 34,7 % H 4,4 % N 7,9 %

26. példa

2-O-Nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisztein-észter (26)

3,5 g (18 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát,

5,3 g (18 mmól) N-t-Boc-S-acetamido-metil-L-cisztein, 3,78 g (18 mmól) DCC, 2,43 g (18 mmól) HOBt és 0,3 g (2 mmól) 4-pirrolidino-piridin elegyét 24 órán keresztül kevertetjük 150 ml (amilénnel stabilizált és alumínium-oxidon szárított) diklór-metánban. A DCU-t kiszűrjük, az elegyet 250 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk és szárítjuk. Az izolált terméket aceton/diizopropil-éter 40:60 elegyből átkristályosítjuk. Így 3,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 46 %

Olvadáspont: 115 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = +11,2$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalízis:

számított: C 43,86 % H 5,84 % N 9,02 %

talált: C 43,8 % H 5,9 % N 9,0 %

27. példa

**2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-
-amino)-metil]-L-cisztein-észter-monohidroklorid (27)**

2,3 g (26) számú vegyületet adunk 21 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a csapadékot szűrjük, éterrel mossuk, és etanolból átkristályosítjuk. Így 1,75 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 88 %

- 36 -

Olvadáspont: 161-162 °C

$[\alpha]^{20}_D = +31,6$ (c = 0,6, víz).

Elemanalizis:

számított: C 35,86 % H 5,01 % N 10,45 %

talált: C 35,4 % H 4,9 % N 10,3 %

28. példa

5-O-[2-[(Fenil-metil)-tio]-benzoil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (28)

7,8 g (30 mmól) S-benzil-tio-szalicilsav-kloridot oldunk 65 ml vízmentes piridinben, és reakcióedénybe töltjük. 4 g (21 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát 35 ml vízmentes piridinben felvett oldatát csepegtetjük hozzá 40 °C hőmérsékleten, és 24 órán keresztül kevertetjük. Ezután a (22) számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozzuk. A terméket metanol/aceton 40:20 elegyből átkristályosítjuk. Így 4,4 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 51 %

Olvadáspont: 105-106 °C

$[\alpha]^{20}_D = +77,2$ (c = 2, aceton)

Elemanalizis:

számított: C 57,55 % H 4,59 % N 3,35 %

talált: C 57,5 % H 4,5 % N 3,3 %

29. példa

Bisz[5-O-[(2-tio)-benzoil]-2-O-nitro-1,:3,6-dianhidro-

-D-glucitol (29)

13,5 g (60 mmól) acetamido-metil-tio-szalicilsavat kevertetünk 50 ml tionil-kloridban 1 órán keresztül 70 °C hőmérsékleten, majd a felesleges tionil-kloridot vákuumban legfeljebb 50 °C hőmérsékleten eltávolítjuk. Lehűtés után a maradékot 60 ml száraz piridinben felvesszük, ami intenzív pezsgést és hőmérsékletemelkedést vált ki. A fekete oldatot ülepitéssel feltárjuk, és 3,8 g (20 mmól) 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát 10 ml piridinben felvett oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet 30 órán keresztül 40 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a piridint vákuumban eltávolítjuk. A maradékot diklór-metánban felvesszük, az elegyet szilikagélen szűrjük, és az oldatot az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk és szárítjuk. A terméket szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Így 3,5 g anyagot kapunk, amit aceton/etanol 1:2 elegyből átkristályosítunk. Így 1,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 34 %

Olvadáspont: 140-142 °C

$[\alpha]^{20}_D = +79,2$ (c = 0,5 aceton).

Elemanalízis:

számított: C 47,85 % H 3,71 % N 4,29 % O 34,32 % S 9,83 %

talált: C 47,8 % H 3,3 % N 4,0 % O 34,3 % S 9,6 %

30. példa

5-[[(4-L-Tiazolidinil) -karbonil] -amino] -5-dezoxi-2-

-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-monohidroklorid (30)**A eljárás**

3,2 g (16,85 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 120 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát 0 °C hőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,87 g (14,05 mmól) L-tioprolint, 2,9 g (14,05 mmól) DCC-t és 1,9 g (14,05 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 3 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 20 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A DCU-t kiszűrjük, az oldószert bepároljuk, és a maradék olajat szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott olajat diklór-metánban oldjuk, és az oldaton hidrogén-klorid gázt vezetünk át. Az oldószert eltávolítjuk, a maradékot metanollal kristályosítjuk, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 2,6 g terméket kapunk.

Kitermelés: 54 %.

B eljárás

5 g (26,3 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 300 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 6,13 g (26,3 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 5,43 g (26,3 mmól) DCC-t és 3,55 g (26,3 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 200 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Így 10,5 g 5-[[3-t-

-butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identolt (50) kapunk olaj formájában, ami kristályosítás nélkül közvetlenül felhasználható.

10,5 g fenti vegyületet adunk 80 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A kapott fehér, szilárd anyagot szűrjük, éséterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 7,35 g (30) számú vegyületet kapunk.

Kitermelés: 81 %

Olvadáspont: 185-199 °C (bomlik).

$[\alpha]^{20}_D = -60,7$ (c = 2, víz).

Elemanalízis:

számított: C 35,14 % H 4,72 % N 12,30 % Cl 10,37 %

talált: C 35,1 % H 4,5 % N 12,1 % Cl 10,4 %.

31. példa

5-[[[(3-Formil-2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-monohidroklorid (31)

2,94 g (15,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 150 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2,95 g (15,5 mmól) N-formil-L-dimetil-tio-prolint, 3,20 g (15,5 mmól) DCC-t és 2,1 g (15,5 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolít-

juk, és a szilárd anyagot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Metanolból átkristályosítva 3,05 g fehér szilárd anyagot kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 158 °C.

$[\alpha]^{20}_D = -59$ (c = 6, aceton).

Elemanalízis:

számított: C 43,20 % H 5,30 % N 11,63 %

talált: C 43,0 % H 5,3 % N 11,7 % .

32. példa

**5-[[(2,2-Dimetil-4-L-tiazolidinil) -karbonil] -amino] -
-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-mono-
hidroklorid (32)**

3 g (15,8 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 130 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,07 g (15,5 mmól) L-dimetil-tio-prolint, 3,26 g (15,7 mmól) DCC-t és 2,14 g (15,7 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A maradékot a (30) számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozva és metanolból átkristályosítva 2,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 47 %

Olvadáspont: 196 °C (bomlik).

$$[\alpha]^{20}_D = -12 - +17 \text{ (c = 0,6, víz)}.$$

A forgatóképesség változása azzal magyarázható, hogy a termék vízben instabil, először (1) képletű vegyületté alakul, ami magától oxidálódik (cisztein).

Elemanalizis:

számított: C 38,97 % H 5,45 % N 11,36 % Cl 9,58 %

talált: C 38,5 % H 5,4 % N 11,1 % Cl 9,5 %.

33. példa

**5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-S-
-[(acetyl-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisz-
tein-amid (33)**

2,56 g (13,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 120 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,95 g (13,5 mmól) N-t-Boc-S-acetamido-metil-L-ciszteint, 2,8 g (13,5 mmól) DCC-t és 1,82 g (13,5 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, és az oldószert eltávolítjuk. A maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 5,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 94 %

Olvadáspont: 152 °C

$$[\alpha]^{20}_D = +26,1 \text{ (c = 0,6, aceton)}.$$

Elemanalizis:

számított: C 43,96 % H 6,07 % N 12,06 %

talált: C 44,1 % H 6,0 % N 12,0 %.

34. példa

**5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-
-S-[(acetyl-amino)-metil]-L-cisztein-amid-monohidroklo-
rid (34)**

2 g (33) számú vegyületet adunk 13 ml 1,6n, metanolos
sósav-oldathoz. Az elegyet 24 órán keresztül szobahőmérsék-
leten kevertetjük, majd a fehér, szilárd anyagot szűrjük. Az
oldószert eltávolítjuk a szűrletről, és a viszkózus anyagot
szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott
olajat piridinnel és acetonnal kristályosítjuk, majd a
szilárd anyagot etanol/aceton elegyből, majd etanolból át-
kristályosítjuk. Így 0,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 55 %

Olvadáspont: 183 °C

$[\alpha]^{20}_D = +28,3$ (c = 0,6, víz).

Elemanalízis:

számított: C 35,71 % H 5,31 % N 13,38 %

(0,15 H₂O)

talált: C 35,7 % H 5,3 % N 13,7 %.

35. példa

**5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-
-S-[(2-nitrofenil)-tio]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisz-
tein-amid (35).**

1 g (5,2 mmól) 2-nitro-benzol-szulfenil-klorid oldatát adagoljuk 2 g (4,3 mmól) 33. számú vegyület 12 ml vízmentes ecetsavban felvett oldatához szobahőmérsékleten kevertetve. 2,5 óra reakcióidő után az ecetsavat vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat éterből kristályosítjuk, majd szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A szilárd maradékot metanolból átkristályosítva 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 38 %

Olvadáspont: 157-158 °C

$[\alpha]^{20}_D = +5,33$ (c = 0,6, aceton).

Elemanalizis:

számított: C 43,95 % H 4,79 % N 10,25 %

talált: C 43,9 % H 4,7 % N 10,2 %.

A reakció körülmények között jelentős mennyiségű melléktermék képződik, ami a t-butoxi-karbonil-csoport eltávolítása után a (36) számú amin sójának felel meg.

36. példa

5-Amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-metionin-amid (37)

3,85 g (22 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 190 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 5 g (20 mmól) N-t-Boc-L-metionint, 4,15 g (21 mmól) DCC-t és 2,7 g

(21 mmól) HOBt-t adunk hozzá, majd 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és az olajat szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A terméket etil-acetát/diizopropil-éter 1:2 elegyből átkristályosítva 4,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 55 %

Olvadáspont: 96 °C.

A vegyületet 1,7n, metanolos sósav-oldattal kezelve a t-butoxi-karbonil-csoport lehasítható, és így a megfelelő (38) számú amin hidrokloridját kapjuk.

37. példa

5-[[2-[(Fenil-metil)-tio]-benzoil]-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (39)

3 g (15,8 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 130 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,2 g (13,1 mmól) S-benzil-tio-szalicilsavat és 2,75 g (13,3 mmól) DCC-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és az olajat szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Aceton/hexán elegyből átkristályosítva 2,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 47 %

Olvadáspont: 87-88 °C

$[\alpha]^{20}_D = +29,3$ (c = 2, aceton).

Elemanalizis:

számított: C 57,68 % H 4,84 % N 6,72 %

talált: C 57,6 % H 5,0 % N 6,7 %.

38. példa

**2-[[(4-L-Tiazolidinil) -karbonil] -amino] -2-dezoxi-5-
-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid
(40)**

4,45 g (23,4 mmól) 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-
-D-glucitol-5-nitrát 200 ml vízmentes diklór-metánban fel-
vett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után
3,1 g (23,3 mmól) L-tioprolint, 4,8 g (23,3 mmól) DCC-t és
3,15 g (23,3 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő
után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és a
maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A
30. számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldol-
gozzuk, és hidroklorid sóvá alakítjuk. Metanolból átkris-
tályosítva 2,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 29 %

Olvadáspont: 187-188 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = +11,8$ (c = 0,6, víz).

Elemanalizis:

számított: C 35,14 % H 4,72 % N 12,30 % S 9,38 % Cl 10,37 %

talált: C 35,2 % H 4,7 % N 11,7 % S 9,2 % Cl 10,3 %

39. példa

**2-Amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-
-S-[(acetyl-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-
-cisztein-amid (41)**

4,15 g (21,8 mmól) 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-
-D-glucitol-5-nitrát 200 ml vízmentes diklór-metánban
felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után
6,4 g (21,8 mmól) N-t-Boc-S-acetamido-metil-L-ciszteint,
4,53 g (21,9 mmól) DCC-t és 2,95 g (21,8 mmól) HOBT-t adunk
hozzá. 24 óra reakcióidő után a CDU-t kiszűrjük, az oldó-
szert eltávolítjuk, és a maradékot szilikagélen (0,037-
-0,070 mm) kromatografáljuk. Etil-acetátból átkristályosítva
4,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 44 %

Olvadáspont: 90-92 °C

$[\alpha]^{20}_D = +78,1$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalízis:

számított: C 42,96 % H 6,18 % N 11,78 % O 32,31 %

(0,6 H₂O)

talált: C 42,9 % H 6,2 % N 11,7 % O 32,4 %

40. példa

**2-Amino-2-dezoxi-S-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-gluci-
tol-S-[(acetyl-amino)-metil]-L-cisztein-amid-monohid-
roklorid (42)**

4,3 g (41) számú vegyületet adunk 23 ml 2,2n, metanolos sósav-oldathoz. Az elegyet 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd bepároljuk, és a maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Etanolból átkristályosítva 3,1 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 83 %

Olvadáspont: 94-95 °C

$[\alpha]^{20}_D = +74,8$ (c = 0,6, víz).

Elemanalízis:

számított: C 34,71 % H 5,23 % N 13,49 % Cl 8,53 %

(0,8 H₂O)

talált: C 34,7 % H 5,4 % N 13,3 % Cl 8,6 %

41. példa

2-Amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-metionin-amid (43)

3,26 g (18 mmól) 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-glucitol-5-nitrát 170 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 4,5 g (18 mmól) N-t-Boc-L-metionint, 7,65 g (18 mmól) CMC-t és 2,42 g (18 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon feldolgozzuk. A kapott szilárd anyagot (5,4 g) etanol/diizopropil-éter 1:4 elegyből átkristályosítjuk. Így 2,55 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 34 %

Olvadáspont: 114 °C

$[\alpha]^{20}_D = +67,6$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 45,59 % H 6,45 % N 9,96 %

talált: C 45,3 % H 6,3 % N 9,8 %

A vegyületet 1,4n, metanolos sósav-oldattal kezelve a megfelelő hidrokloridot ((44) számú vegyület) kapjuk.

42. példa

2-[[2-[(2-[(Fenil-metil)-tio]-benzoil]-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (45)

3,5 g (18,4 mmól) 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-glucitol-5-nitrát 160 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 4,5 g (18,4 mmól) S-benzil-tio-szalicilsavat és 3,8 g (18,4 mmól) DCC-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és etil-acetát/diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 36 %

Olvadáspont: 86-90°C

$[\alpha]^{20}_D = +64,8$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 57,68 % H 4,84 % N 6,72 %

talált: C 57,7 % H 4,8 % N 6,6 %

43. példa

5-[[(3-Acetil-4-L-tiazolidinil) -karbonil] -amino] -
-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (51)

2 g (10,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 80 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,84 g (10,5 mmól) N-acetil-L-tioprolint, 4,45 g (10,5 mmól) CMC-t és 1,42 g (10,5 mól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után 50 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepároljuk. A szilárd anyagot etil-acetátból átkristályosítva 1,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 44 %

Olvadáspont: 169°C

$[\alpha]^{20}_D = -62,0$ (c = 1, etanol).

Elemanalízis:

számított: C 41,50 % H 4,93 % N 12,10 %

talált: C 41,4 % H 4,9 % N 12,1 %

44. példa

5-[[(3-Benzoil-4-L-tiazolidinil) -karbonil] -amino] -5-
-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (52)

2 g (10,5 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 100 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2,5 g (10,5 mmól) N-benzoil-L-tioprolint, 2,16 g (10,5 mmól) DCC-t és 1,42 g (10,5 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a terméket metanolból átkristályosítjuk. Így 2,04 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 40 %

Olvadáspont: 166-167 °C

$[\alpha]^{20}_D = -106,9$ (c = 1, DMSO).

Elemanalízis:

számított: C 49,87 % H 4,68 % N 10,26 %

talált: C 49,7 % H 4,6 % N 10,2 %

45. példa

5-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-2-metil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (53)

3 g (15,7 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 120 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,9 g (15,7 mmól) N-t-Boc-2-metil-L-tioprolint, 3,26 g (15,7 mmól)

DCC-t és 2,13 g (15,7 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 80 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott szilárd anyagot (5,6 g) etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 4,17 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 63 %

Az NMR adatok szerint a 2-es helyzetű szénatom egységes konfigurációt mutat.

Olvadáspont: 129-130 °C

$[\alpha]^{20}_D = -18,8$ (c = 1, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 45,82 % H 6,01 % N 10,02 %

talált: C 45,7 % H 6,0 % N 10,0 %

46. példa

5-[[**(2-Metil-4-L-tiazolidinil)-karbonil**]-aminol]-5-

-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (54)

4,09 g fenti vegyületet adunk 34 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az elegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, és éterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 2,58 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 74 %

Az NMR adatok szerint a termék a 2-es helyzetben két diasztereo izomer elegye.

Olvadáspont: 209 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -55,1$ (c = 1, víz).

Elemanalizis:

számított: C 37,13 % H 5,10 % N 11,81 % Cl 9,96 %

talált: C 37,2 % H 5,1 % N 11,8 % Cl 9,0 %

47. példa

5-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-2-metoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol (55)

1,73 g (9,1 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 50 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2,66 g (9,1 mmól) N-t-Boc-2-metoxi-karbonil-L-tioprolint, 1,89 g (9,1 mmól) DCC-t és 1,23 g (9,1 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 50 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A fehér szilárd anyagot (2,44 g) metanolból átkristályosítjuk. Így 2,04 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 48 %

Az NMR adatok szerint a 2-es helyzetű szénatom egységes konfigurációt mutat.

Olvadáspont: 132-133 °C

$[\alpha]^{20}_D = -13,9$ (c = 1, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 44,63 % H 5,44 % N 9,07 %

talált: C 44,2 % H 5,6 % N 9,2 %

48. példa

5-[[[(3-t-Butoxi-karbonil)-2-fenil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (56)

5 g (26,29 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 200 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 8,1 g (26,29 mmól) N-t-Boc-2-fenil-L-tioprolint, 5,4 g (26,29 mmól) DCC-t és 3,6 g (26,29 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A fehér szilárd anyagot (10,7 g) etil-acetátból átkristályosítjuk. Így 9,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 73 %

Az NMR adatok szerint a 2-es helyzetű szénatom egységes konfigurációt mutat.

Olvadáspont: 115 °C

$[\alpha]^{20}_D = +87,5$ (c = 1, etanol).

Elemanalizis:

számított: C 51,42 % H 5,74 % N 8,56 %

(0,5 H₂O)

talált: C 51,3 % H 5,6 % N 8,6 %

49. példa

5-[[(2-Fenil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dez-oxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-monohidroklorid (57)

2 g fenti vegyületet adunk 15 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldószer eltávolítása után a szilárd anyagot (1,66 g) metanolból átkristályosítjuk. Így 0,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 50 %

Az NMR adatok szerint a termék a 2-es helyzetben két diasztereo izomer elegye.

Olvadáspont: 197 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -38,1$ (c = 1, DMSO).

Elemanalizis:

számított: C 44,83 % H 4,98 % N 9,80 % Cl 8,27 %

talált: C 44,5 % H 4,7 % N 9,6 % Cl 8,4 %

50. példa

5-[[(3-t-Butoxi-karbonil-2-butil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-

-itidol (58)

4 g (21 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-identol-2-nitrát 100 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 6,08 g (21 mmól) N-t-Boc-2-butyl-L-tioprolint, 4,34 g (21 mmól) DCC-t és 2,84 g (21 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 120 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A fehér szilárd anyagot (7,8 g) etil-acetát/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így 4,76 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 49 %

Az NMR adatok szerint a 2-es helyzetű szénatom egységes konfigurációt mutat.

Olvadáspont: 91-92 °C

$[\alpha]^{20}_D = +4,3$ (c = 1, etanol).

Elemanalízis:

számított: C 49,44 % H 6,77 % N 9,11 %

talált: C 49,7 % H 6,7 % N 9,1 %

51. példa

5-[[[(2-Butyl-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-monohidroklorid (59)

3,8 g fenti vegyületet adunk 28 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az elegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, és éterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 2,33 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 71 %

Az NMR adatok szerint a termék a 2-es helyzetben két diasztereo izomer elegye.

Olvadáspont: 198-200 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -34,2$ (c = 1, DMSO).

Elemanalizis:

számított: C 42,31 % H 6,09 % N 10,58 % Cl 8,81 %

talált: C 42,1 % H 6,0 % N 10,4 % Cl 8,6 %

A következő példák szerint az R-CO és A-Y-B általános képletű vegyületek reagáltatásával állítjuk elő a III. táblázatban megadott 46., 47. és 60-76. számú vegyületeket, amelyek (I) általános képletében n értéke 1.

III. táblázat

A - Y - B	R					
		60	46	75	76	47
		61	62			
		63	64			
A - Y - B	R					
		65	66			
		67	68			
		69	70			
			71			
		72	73			
			74			

52. példa

5-[[2-[[[(3-t-Butosi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-
-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-
-L-iditol (60)

1 g (4,05 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis 35 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 0,94 g (4,05 mmól) N-to-Boc-L-tioprolint, 0,83 g (4,05 mmól) DCC-t és 0,55 g (4,05 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, az olajos terméket (1,8 g) kristályosítjuk, etil-acetát/diizopropiléter elegyből átkristályosítjuk, majd petroléterrel mossuk. Így 1,33 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 71 %

Olvadáspont: 127-129 °C

$[\alpha]^{20}_D = -38,3$ (c = 0,6, etanol).

Elemanalízis:

számított: C 44,15 % H 5,66 % N 12,11 %

talált: C 43,8 % H 5,6 % N 12,0 %

53. példa

5-[[2-[[[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxoetil]-
-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-
-monohidroklorid (46)

A eljárás

18 g (60) számú vegyületet adunk 132 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A fehér, szilárd anyagot szűrjük, éterrel mossuk, majd az anyalúg bepárlásával további terméket nyerünk ki, és ezeket egyesítjük. Metanolból átkristályosítva 11,9 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 76 %

Olvadáspont: 183-188 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -46,9$ (c = 1, víz).

Elemanalízis:

számított: C 36,14 % H 4,80 % N 14,04 %

talált: C 36,1 % H 4,8 % N 14,1 %

B eljárás

2 g (8,09 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis 70 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,07 g (8 mmól) L-tioprolint, 1,65 g (8 mmól) DCC-t és 1,09 g (8 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a kapott vegyületet a 30. számú vegyület előállításánál ismerttetett módon hidroklorid sóvá alakítjuk. A szilárd anyagot etil-acetáttal refluxáljuk, szűrjük, és metanolból átkristályosítjuk. Így 2,15 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 67 %

- 60 -

Olvadáspont: 183 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -46,9$ (c = 1, víz).

Elemanalizis:

számított: C 36,14 % H 4,80 % N 14,04 %

talált: C 36,0 % H 4,8 % N 13,9 %

54. példa

**5-[[2-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbo-
nil]-amino]-1-((2S)-2-metil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-
-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (61)**

5 g (19,1 mmól) (8) számú vegyületnek megfelelő bázis 190 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 4,5 g (19,1 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 4,0 g (19,1 mmól) DCC-t és 2,6 g (19,1 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, az olajos terméket izoláljuk, forró etil-acetátban oldjuk, és így a maradék DCU-t kristályosítjuk. A szürlethez diizopropilétert adunk, és a kapott szilárd anyagot (6,5 g) etil-acetát/diizopropiléter elegyből kétszer átkristályosítjuk. Így 4,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 52 %

Olvadáspont: 150 °C

$[\alpha]^{20}_D = -77,5$ (c = 1, etanol)

Elemanalizis:

számított: C 45,37 % H 5,92 % N 11,76 %

talált: C 45,2 % H 5,9 % N 11,8 %

55. példa

5-[[2-[[[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-metil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (62)

2 g (6). számú vegyületet adunk 14 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz, és 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. A kapott fehér szilárd anyagot szűrjük, éterrel mossuk, majd etanolból, végül metanolból átkristályosítjuk. Így 0,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 185-186 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -75,0$ (c = 1, víz)

Elemanalízis:

számított: C 37,30 % H 5,19 % N 13,38 % Cl 8,47 %

(0,3 H₂O)

talált: C 37,3 % H 5,1 % N 13,3 % Cl 8,6 %

56. példa

5-[[2-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-izopropil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (63)

2 g (6,9 mmól) 10. számú vegyületnek megfelelő bázis 70

ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,63 g (6,9 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 1,43 g (6,9 mmól) DCC-t és 0,95 g (6,9 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 20 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 80 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. Az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a fehér pasztaszerű anyagot (2,55 g) etil-acetát/diizopropiléter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,95 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 56 %

Olvadáspont: 108-109 °C

$[\alpha]^{20}_D = -57,5$ (c = 0,6, etanol)

Elemanalízis:

számított: C 47,61 % H 6,39 % N 11,10 %

talált: C 47,5 % H 6,4 % N 11,2 %

57. példa

5-[[2-[[4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-izopropil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (64)

5,9 g (63) számú vegyületet adunk 50 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, és éterrel mossuk. Etanolból átkristályosítva 3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 58%

Olvadáspont: 169 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -60,7$ (c = 1, víz)

Elemanalizis:

számított: C 40,86 % H 5,71 % N 12,70 % Cl 8,04 %

talált: C 40,9 % H 5,6 % N 12,6 % Cl 8,0 %

58. példa

**5-[[2-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbo-
nil]-amino]-1-((2S)-2-benzil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-
2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (65)**

5 g (14,8 mmól) (12) számú vegyületnek megfelelő bázis 200 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,45 g (14,8 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 3,05 g (14,8 mmól) DCC-t és 2 g (14,8 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 20 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A pasztaszerű maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A fehér, pasztaszerű anyagot (8,5 g) etil-acetátból átkristályosítva 5,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 63 %

Olvadáspont: 139-104 °C

$[\alpha]^{20}_D = -68,7$ (c = 1, etanol)

Elemanalizis:

számított: C 52,17 % H 5,84 % N 10,14 %

talált: C 52,3 % H 5,9 % N 10,1 %

59. példa

5-[[2-[[[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-benzil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (66)

3,65 g (6). példa szerinti vegyületet 23 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldatan oldunk. Az oldatot 15 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a pasztaszerű szilárd anyagot etil-acetáttal, végül éterrel mossuk. Etanolból átkristályosítva 1,8 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 55 %

Olvadáspont: 142-152 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -25,0$ (c = 1, víz)

Elemanalízis:

számított: C 45,33 % H 5,32 % N 11,13 % Cl 7,04 %

(0,8 H₂O)

talált: C 45,1 % H 5,0 % N 11,5 % Cl 6,9 %

60. példa

5-[[2-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-(2'-tiometil)-etil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (67)

7,2 g (22,4 mmól) (38) számú vegyületnek megfelelő bázis 220 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmér-

sékleten kevertetjük. Egymás után 5,22 g (22,4 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 4,62 g (22,4 mmól) DCC-t és 3,03 g (22,4 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 20 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a fehér szilárd anyagot (11,9 g) etil-acetát/diizopropiléter elegyből átkristályosítjuk. Így 9,90 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 82 %

Olvadáspont: 141 °C

$[\alpha]^{20}_D = -54,66$ (c = 0,6, etanol)

Elemanalízis:

számított: C 44,76 % H 6,01 % N 10,44 %

talált: C 44,9 % H 6,0 % N 10,3 %

61. példa

5-[[2-[[[4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-((2S)-2-(2'-tiometil)-etil)-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (68)

8,5 g (67) számú vegyületet adunk 68 ml 1n, etil-acetátos sósav-oldahoz. Az oldatot 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, és etil-acetáttal, majd éterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 3,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 49 %

Olvadáspont: 149 °C (bomlik)

$$[\alpha]^{20}_D = -43,7 \quad (c = 1, \text{ víz})$$

Elemanalizis:

számított: C 38,09 % H 5,32 % N 11,84 % Cl 7,49 %

talált: C 37,8 % H 5,3 % N 11,8 % Cl 7,5 %

62. példa

**5-[[[(2S)-N-[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-
-karbonil]-2-pirrolidinil]-karbonil]-amino]-5-dezoxi-
-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (69)**

5,11 g (17,7 mmól) (14) számú vegyületnek megfelelő bá-
zis 200 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szoba-
hőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 4,12 g (17,7 mmól)
N-t-Boc-L-tioprolint, 3,65 g (17,7 mmól) DCC-t és 2,39 g
(17,7 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a
DCU-t kiszűrjük, az elegyhez 100 ml diklór-metánt adunk, és
az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mos-
suk. A sárga szilárd anyagot szilikagélen (0,037-0,070 mm)
kromatografáljuk. A kapott olaj (7,8 g) kristályosodik. E-
til-acetátból átkristályosítva 5,4 g cím szerinti vegyületet
kapunk.

Kitermelés: 60 %

Olvadáspont: 161-162 °C

$$[\alpha]^{20}_D = -126,4 \quad (c = 1, \text{ etanol})$$

Elemanalizis:

számított: C 47,80 % H 6,02 % N 11,15 %

talált: C 48,0 % H 5,9 % N 11,2 %

63. példa

5-[[[(2S)-N-[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-2-pirrolidinil]-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (70)

2,86 g (69) számú vegyületet adunk 20 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, és éterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 2,06 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 82 %

Olvadáspont: 185 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -133$ (c = 1, víz)

Elemanalízis:

számított: C 40,70 % H 5,29 % N 12,65 % Cl 8,40 %

(0,1 H₂O + 0,05 HCl)

talált: C 40,7 % H 5,3 % N 12,3 % Cl 8,4 %

64. példa

2-[[2-[[[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]]-amino]-1-oxo-etil]-amino]-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (71)

5,3 g (21,4 mmól) (16) számú vegyületnek megfelelő bázis 200 ml vízmentes diklór-metánban felvett szuszpenzióját szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 5 g (21,4 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 4,42 g (21,4 mmól) DCC-t és 2,9 g

(21,4 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyhez 100 ml diklór-metánt adunk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Így 5,75 g száraz habot kapunk (kitermelés 58 %), amely nem kristályosodik. A terméket közvetlenül felhasználjuk.

5,75 g fenti terméket adunk 41 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 16 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér, szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal, majd éterrel mossuk. Metanolból átkristályosítva 2,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 52 %

Olvadáspont: 195 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = +24,5$ (c = 1, víz)

Elemanalizis:

számított: C 36,13 % H 4,80 % N 14,04 % Cl 8,89 %

talált: C 36,0 % H 4,8 % N 14,0 % Cl 9,1 %

65. példa

2-O-[2-[[[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxoetil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (72)

2,07 g (7,27 mmól) (2) számú vegyület 60 ml vízmentes diklór-metánban felvett szuszpenzióját szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 1,03 ml (7,33 mmól) trietilamint,

amelynek hatására a szilárd anyag oldatba megy. Egymás után 1,7 g (7,27 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 3,08 g (7,27 mmól) CMC-t és 0,98 g (7,27 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után az elegyhez 140 ml diklór-metánt adunk, és az 1. számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott olajat szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A kapott szilárd anyagot (1,97 g) etil-acetát/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így 1,71 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 50 %

Olvadáspont: 80-82 °C

$[\alpha]_D^{20} = -11,1$ (c = 1, etanol)

Elemanalizis:

számított: C 44,06 % H 5,44 % N 9,07 %

talált: C 44,1 % H 5,3 % N 9,0 %

66. példa

2-O-[2-[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxo-etil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (73)

3,7 g (13 mmól) (2) számú vegyület 100 ml vízmentes diklór-metánban felvett szuszpenzióját szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 1,83 ml (13 mmól) trietilamint, amelynek hatására a szilárd anyag oldatba megy. Egymás után 3,03 g (22,75 mmól) L-tioprolint, 2,68 g (13 mmól) DCC-t és 1,76 g (13 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után

a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, a maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és 4,1 g olajat izolálunk. Ezt 80 ml diklór-metánban felvesszük, és néhány másodpercen keresztül hidrogénklorid gázt vezetünk át rajta. A hidroklorid só pasztaszerű csapadék formájában kiválik, amit az oldószer eltávolítása után diklór-metánnal, majd éterrel mosunk. A termék állás közben megszilárdul. Ez utóbbi szűrés után finom port képez. Ezt hexánnal, majd éterrel elkeverjük, és mossuk. Így 2,84 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 103 °C

$[\alpha]^{20}_D = +24,2$ (c = 1, víz)

Elemanalizis:

számított: C 35,41 % H 4,61 % N 10,32 % Cl 9,14 %

(0,3 H₂O + 0,05 HCl)

talált: C 35,4 % H 4,6 % N 10,1 % Cl 9,0 %

67. példa

5-O-[2-[[4-L-Tiazolidinil]-karbonil]-amino]-1-oxo-etil]-2-O-nitro-1,3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (74)

6,04 g (21,21 mmól) (3) számú vegyület 200 ml vízmentes diklór-metánban felvett szuszpenzióját szobahőmérsékleten kevertetjük. Hozzáadunk 2,98 ml (21,21 mmól) trietilamint, amelynek hatására a szilárd anyag oldatba megy. Egymás után

4,95 g (21,21 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 8,99 g (21,21 mmól) CMC-t és 2,87 g (21,21 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után az elegyet 100 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. Bepárlás után a maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. Így 7,4 g száraz habot kapunk, amely nem kristályosodik, ezért közvetlenül felhasználjuk.

7,2 g fenti vegyületet adunk 62 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert eltávolítjuk, a maradékot etil-acetáttal, majd éterrel mossuk. Kristályosítás és etanolból történő átkristályosítás után 2,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 43 %

Olvadáspont: 85 °C

$[\alpha]^{20}_D = +8,3$ (c = 1, víz)

Elemanalizis:

számított: C 35,41 % H 4,65 % N 10,32 % Cl 8,71 %

(0,4 H₂O)

talált: C 35,4 % H 4,6 % N 10,1 % Cl 8,6 %

68. példa

5-[[2-[[[(3-Acetil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (75)

3 g (12,13 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis

120 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2,13 g (12,13 mmól) N-acetil-L-tioprolint, 2,5 g (12,13 mmól) DCC-t és 1,64 g (12,13 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az elegyet 80 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A szilárd anyagot először etil-acetátból, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 2,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 44 %

Olvadáspont: 147-148 °C

$[\alpha]^{20}_D = -66,4$ (c = 1, víz)

Elemanalizis:

számított: C 41,58 % H 4,99 % N 13,85 %

talált: C 41,3 % H 4,8 % N 13,8 %

69. példa

5-[[2-[[[(3-Benzoil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (76)

1 g (4,05 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis 60 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 1,24 g (5,25 mmól) N-benzoil-L-tioprolint, 1,08 g (5,25 mmól) DCC-t és 0,71 g (5,25 mmól) HOBT-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t ki-

szűrjük, az elegyet 40 ml diklór-metánnal hígítjuk, és az (1) számú vegyület előállításánál ismertetett módon mossuk. A bepárlás után kapott maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A fehér szilárd anyagot etanolból átkristályosítjuk. Így 0,65 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 26 %

Olvadáspont: 135-136 °C

számított: C 48,54 % H 4,97 % N 11,91 %

(0,2 H₂O)

talált: C 48,5 % H 4,7 % N 11,8 %

70. példa

5-[[[2-[(Fenil-metil)-tio]-benzoil]-amino]-1-oxoetil]-
-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol
(47)

2 g (8,09 mmól) (6) számú vegyületnek megfelelő bázis 70 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 2 g (8,19 mmól) S-benzil-tio-szalicilsavat és 1,68 g (8.19 mmól) DCC-t adunk hozzá. 24 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, és az olajat szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk. A terméket metanolból átkristályosítva 2,08 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 113 °C

$[\alpha]^{20}_D = 2,5$ (c = 0,4, etanol)

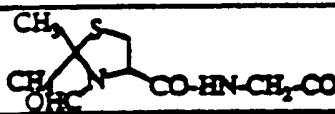
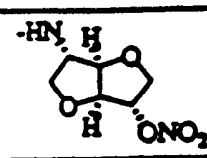
Elemanalízis:

számított: C 55,80 % H 4,89 % N 8,87 %

talált: C 55,6 % H 4,9 % N 8,8 %

Az R-CO-A és Y-B általános képletű vegyületek reakciójával állítjuk elő a (IV) táblázatban megadott (48) számú vegyületet.

IV. táblázat

		Y-B
R-CO-A		
		48

71. példa

**5-[[2-[[[(3-Formil-2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil)-karbo-
nil]-amino]-1-oxoetil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-
-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (48)**

2,85 g (15 mmól) 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát 90 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,07 g (12,4 mmól) N-[4-(3-formil-2,2-dimetil-L-tiazolidin)-karbonil]-glicint, 2,58 g (12,5 mmól) DCC-t és 1,68 g (12,4 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 22 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és terméket metanolból, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 2,82 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 54 %

Olvadáspont: 142-143 °C

$[\alpha]^{20}_D = +29,3$ (c = 2, aceton)

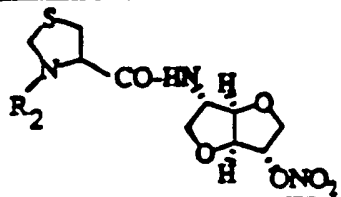
Elemanalízis:

számított: C 43,05 % H 5,30 % N 13,39 %

talált: C 43,2 % H 4,2 % N 13,4 %

A következő példák szerint állítjuk elő a (IVa) táblázatban összefoglalt (77) és (78) számú vegyületeket, amelyek (I) általános képletében n értéke 0, R₂ jelentése -CO-X- általános képletű csoport.

IVa. táblázat

R-CO-Y-B X	
 (CH ₂) ₃ C-OOC	77
 HCl . H	78

72. példa

5-[[[(4R)-N-[(3-t-Butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-4-tiazolidinil]-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol (77)

4,65 g (15,2 mmól) (30) számú vegyületnek megfelelő bázis 250 ml vízmentes diklór-metánban felvett oldatát szobahőmérsékleten kevertetjük. Egymás után 3,55 g (15,2 mmól) N-t-Boc-L-tioprolint, 3,14 g (15,2 mmól) DCC-t és 2,06 g (15,2 mmól) HOBt-t adunk hozzá. 48 óra reakcióidő után a DCU-t kiszűrjük, az oldószert eltávolítjuk, az olajos maradékot szilikagélen (0,037-0,070 mm) kromatografáljuk, és a fehér szilárd anyagot metanol/diizopropil-éter elegyből, majd metanolból átkristályosítjuk. Így 3,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 40 %

Olvadáspont: 156 °C

$[\alpha]^{20}_D = -159,1$ (c = 1, etanol)

Elemanalízis:

számított: C 43,84 % H 5,42 % N 10,76 %

talált: C 43,6 % H 5,3 % N 10,8 %

73. példa

5-[[[(4R)-N-[(4-L-Tiazolidinil)-karbonil]-4-tiazolidinil]-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (78)

1,8 g (77) számú vegyületet adunk 12 ml 2n, etil-acetátos sósav-oldathoz. Az oldatot 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a fehér szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal, végül éterrel mossuk, és metanolból átkristályosítjuk. Így 0,83 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Kitermelés: 52 %

Olvadáspont: 174 °C (bomlik)

$[\alpha]^{20}_D = -174,9$ (c = 1, víz)

Elemanalízis:

számított: C 36,80 % H 4,63 % N 12,26 % Cl 7,76 %

talált: C 36,8 % H 4,6 % N 12,3 % Cl 7,8 %.

A példa

A találmány szerinti vegyületek vazorelaxációs hatása izolált véredényeken

250-350 g testtömegű, felnőtt Wistar patkányokat 30 mg/kg nátrium-pentobarbitál intraperitoneális befecskendezésével elaltatunk. A mellkasi aortát gyorsan eltávolítjuk, és hűtött és levegőztetett Krebs-Ringer típusu hidrogén-karbonát pufferbe (118 mmól/l NaCl, 4,7 mmól/l KCl, 2,5 mmól/l CaCl_2 , 1,2 mmól/l MgSO_4 , 1,2 mmól/l KH_2PO_4 , 25,0 mmól/l NaHCO_3 , 0,026 mmól/l EDTA-dinátrium-kalciumsó és 11,1 mmól/l glükóz) helyezzük. Az aortáról a kötőszövetet eltávolítjuk, majd 6 darab szakaszra (5-10 mm hosszúság) vágjuk. Az endotéliumot eltávolítjuk, ehhez az aorta szegmensek belső felü-

letét egy pár csipesszel enyhén ledörzsöljük. A szegmenseket ezután egy izolált szerv sejtben két kampó között helyezzük el, és a sejtet 25 ml hidrogén-karbonát pufferrel ($\text{pH} = 7,4$) töltjük fel, 37°C hőmérsékleten termosztáljuk, és $95\% \text{ O}_2/5\% \text{ CO}_2$ eleggyel ($\text{pH} = 7,4$) levegőztetjük. Az egyik kampót rögzítjük, a másikat egy transzduktorhoz csatlakoztatjuk, amelynek segítségével mérjük az izometrikus feszültség váltakozását (amit grammban fejezünk ki). 30 perces kiegyenlítődési periódus után a szegmenseket visszahuzzuk, és így a feszültség alapszintjét úgy állítjuk be, hogy a noradrenalinra (10^{-7} mól/l) adott összehúzóválasz maximális legyen (átlag 2 g). Az endotélium eltávolításának ellenőrzéséhez a szegmensek noradrenalinna (10^{-7} mól/l) végzett összehúzása után egyetlen adagban acetyl-kolint (10^{-6} mól/l) adagolunk. Az ér sima izomzata épségének ellenőrzéséhez egy dózisban olyan értágítót adunk, amelynek válasza független az endotélium jelenlététől. Értágítóként az SIN-1 nevű anyagot használjuk 10^{-5} mól/l koncentrációban. Az előkészítés után az aortát mossuk, 30 percen keresztül kiegyenlítjük, majd noradrenalin (10^{-7} mól/l) adagolásával ismét összehúzzuk. A vazorelaxációs hatás méréséhez a vizsgált hatóanyagokat növekvő koncentrációban (10^{-8} - 10^{-4} mól/l) adagoljuk. A noradrenalin által okozott összehúzóválasz százalékos gátlásának maximális értékéből számítjuk a maximális relaxációs hatást. Ha a maximális relaxációs hatás meghaladja az 50 %-ot, akkor az 50 %-os gátláshoz szükséges koncentráció alapján IC_{50} értéket határozzuk meg. Az V. táblázatban a

kapott IC₅₀ értékeket és maximális relaxációs hatást az V. táblázatban adjuk meg.

V. táblázat

Hatóanyag száma	IC ₅₀ (μmól/l)	Maximális relaxációs hatás (%)
--------------------	---------------------------	-----------------------------------

22.	10	100
30.	10	100
48.	> 100	25
28.	50	70
39.	50	80
6.	> 100	45
4.	20	75
5.	25	70
46.	100	50
32.	15	100
33.	> 100	50
34.	> 100	25
20.	28	85
31.	25	83
40.	> 100	38
41.	63	70
42.	33	92
15.	60	58
16.	> 100	41

(a táblázat folytatása)

Hatóanyag száma	IC ₅₀ (μmól/l)	Maximális relaxációs hatás (%)
--------------------	---------------------------	-----------------------------------

1.	32	83
8.	32	80
37.	13	100
2.	100	52
14.	14	98
7.	17	96
13.	49	74
3.	79	63
11.	25	100
35.	100	46
26.	80	70
27.	> 100	14
9.	80	70
18.	72	75
19.	> 100	40
24.	20	100
25.	> 100	35
43.	32	80
12.	2,5	100
21.	100	31
63.	70	70
60.	87	53
67.	9	100

(a táblázat folytatása)

Hatóanyag száma	IC ₅₀ (μmól/l)	Maximális relaxációs hatás (%)
--------------------	---------------------------	-----------------------------------

49.	38	100
61.	32	100
77.	40	97
69.	42	87
65.	20	100
62.	55	72
64.	51	84
70.	35	83
68.	29	90
72.	64	67
73.	53	66
71.	70	66
78.	20	89

Különösen előnyösek azok a hatóanyagok, amelyeknél a maximális relaxáció nagyobb, mint 80 %, és az IC₅₀ érték kisebb, mint 50 μmol/l. A táblázatban megadott adatoknál nem vesszük figyelembe a tachifilaxiát, ami egyes hatóanyagoknál, így a (46) számú vegyületnél további kritériumként jöhet szóba.

B példa

A találmány szerinti vegyületek haemodinamikus hatása éber hipertenziós kutyákon (n = 3)

A VI. táblázat és az 1. ábra a (46) számú vegyület hatását mutatja a különböző haemodinamikus paraméterekre az idő függvényében. A vegyületet orálisan adagoljuk 3 mg/kg dózisban. A (46) számú vegyület csökkenti a szisztolás vérnyomást (BPs) és a bal kamra végdiasztolás nyomását (LVEDP), és ez a csökkentés szignifikáns, előre meghatározható, és hosszantartó. Az 1. ábra (1a., 1b., 1c., 1d. és 1e. ábra) ezeket az eredményeket mutatja a következő haemodinamikus paraméterek változásainak feltüntetésével: BPs (1a. ábra), BPd (1b. ábra), LVEDP (1c. ábra), HR (1d. ábra) és vazorelaxációs hatás (1e. ábra).

A. Paraméter : VI. táblázat

	bv	0	10	20	Idő /perc/		30	60	90	120	180	240	300	360
BPs	150	0	-5	0	0	-25	-30	-30	-15	-15	-15	-10		
	185	0	0	0	0	-15	-25	-25	-25	-35	-25	-25		
	155	0	-10	-5	-5	-25	-30	-30	-35	-40	-40	-35		
BPd	75	0	-5	0	5	5	5	5	10	10	10	10		
	85	0	0	0	0	0	10	10	15	15	15	15		
	70	0	-5	0	0	-5	-5	0	0	0	0	0		
LVEDP	17	0	-1	-3	0	-7	-7	-9	-7	-7	-4	-5		
	13	0	0	0	0	-3	-6	-7	-4	-5	0	-3		
	9	0	-2	-2	-3	-3	-3	-2	-4	-4	-3	-4		
dp/dt	2500	0	-100	300	0	0	-200	-400	-300	-500	-300	-500		
	2300	0	0	0	500	500	500	800	500	500	800	500		
	2400	0	-400	-200	-200	-400	-400	-400	-200	-400	-400	-400		
HR	80	0	0	35	0	10	35	55	35	40	45	15		
	95	0	10	0	10	-10	45	65	40	20	40	10		
	115	0	0	15	10	-20	-10	-20	20	20	-5	15		

B. Átlag : (n = 3)

	vb	0	10	20	Idő /perc/		30	60	90	120	180	240	300	360
BPs	átlag	163	0	-5	-2	-2	-22	-28	-28	-25	-30	-27	-23	
	SEM	11	0	3	2	2	3	2	2	6	8	7	7	
BPd	átlag	77	0	-3	0	2	0	3	5	8	8	8	8	
	SEM	4	0	2	0	2	3	4	3	4	4	4	4	
LVEDP	átlag	13	0	-1	-2	-1	-4	-5	-5	-5	-5	-2	-4	
	SEM	2	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	
dp/dt	átlag	2400	0	-167	33	100	33	-33	0	0	-133	33	-133	
	SEM	58	0	120	145	208	260	273	400	252	318	384	318	
HR	átlag	97	0	3	17	7	-7	23	33	32	27	27	13	
	SEM	10	0	3	10	3	9	17	27	6	7	16	2	

BPs = cisztólás vérnyomás

BPd = diasztólás vérnyomás

LVEDP = bal kamra végdiasztólás nyomás

dp/dt = vazorelaxációs hatás

HR = szívverés

bp = bázisérték

C. példa

A találmány szerinti vegyületek haemodinamikus hatása elaltatott sertéseken vagy kutyákon

20-26 kg testtömegű "German land" típusú sertéseket egy éjszakára megkötünk. A kísérlet másik csoportját 16-26 kg testtömegű labrador/angol falkakopó keresztezésből származó kutyákon végezzük.

A sertéseknek szedativumként, analgetikumként és anesztetikumként ketamin HCl-t (20 mg/kg i.m.), metonidát HCl-t (10 mg/kg i.m.), xilacin HCl-t (3 mg/kg i.m.) és nátrium-pentobarbitolt (25-30 mg/kg i.v. egyetlen injekcióban vagy 0,16 mg/kg/perc i.v. infúzióban) adagolunk. A kutyáknak anasztetikumként nátrium-pentobarbitolt (45 mg/kg i.v.) adagolunk, és a szintet 8 mg/kg/h i.v. infúzióval tartjuk fenn.

A sertéseket és kutyákat mesterséges lélegeztetőre helyezzük, ami környezeti levegővel működik. A vér gáztartalmát (pO_2 és pCO_2) szabályos időközönként analizáljuk, és szükség esetén külön oxigént adagolunk a lélegeztetőn keresztül.

A haemodinamikus paraméterek közül mérjük a bal kamra nyomását (LVP, Millar PC350 Tip katéter, amit a nyaki artérián keresztül vezetünk be), szisztémás vérnyomást (BPs, BPd, amit a combi artérián keresztül bevezetett teljes katéteren mérünk), a bal kamra diasztólás végnyomását (LVEDP), a kamra összehúzódását ($LVPdp/dt_{max}$) és a szívverést (HR).

A 45 perces kiegyenlítődési periódus után a vizsgált

hatóanyagokat intraduodenálisan vagy intravénásan adagoljuk több állatnak (1-4). A haemodinamikus paraméterek változását 1-3 órán keresztül vizsgáljuk, és az idő függvényében ábrázoljuk.

A vizsgált vegyületek hatását az alapértékhez (bv) mért abszolút különbségben fejezzük ki, és a VII. táblázatban (a, b és c) adjuk meg.

Az antianginás hatást a BPs és az LVEDP csökkenése (a vénás visszakeringés csökkenése) alapján becsüljük.

VIIa. táblázat**Haemodinamikus hatás sertéseken**

Hatóanyag száma	Dózis (mg/kg i.d.)	BPs		LVEDP	
		(Hgmm)	(perc)	(Hgmm)	(perc)
6.	1,0	-31	>180	-4,0	>180
5.	1,0	-24	>120	-4,0	>120
30.	3,0	-40	> 60	-2,0	> 60
28.	3,0	-28	>180	-6,0	>180
4.	3,0	-28	>120	-2,0	>120
46.	3,0	-30	>120	-5,0	>120
32.	3,0	-30	>180	-4,0	>180
48.	10,0	-25	>180	-4,0	>180
39.	10,0	- 5	> 90	-1,0	> 90
47.	10,0	-10	>120	-1,0	> 90
33.	10,0	-12	> 60	-3,0	> 60
34.	10,0	-22	>180	-4,0	>180
23.	10,0	0		0	
31.	10,0	-15	> 60	-2,0	> 60
IS-5-MN	1,0	0		0	
IS-5-MN	3,0	- 5	60	-3	60
IS-5-MN	10,0	-26	>120	-3,0	>120

VIIb. táblázat

Haemodinamikus hatás sertéseken

Hatóanyag száma	Dózis (mg/kg i.v.)	BPs		LVEDP	
		(Hgmm)	(perc)	(Hgmm)	(perc)
29.	3	-42	10	-2,0	16
?	3	-10	5	0,0	0
22.	10	-73	5	-2,0	5
20.	10	-20	5	-4,0	5

VIIc. táblázat

Haemodinamikus hatás kutyákon

Hatóanyag száma	Dózis (mg/kg i.d.)	BPs		LVEDP	
		(Hgmm)	(perc)	(Hgmm)	(perc)
68.	1	-30	>180	-3,0	180
49.	1,1	-32	>240		
41.	3	-25	>180	0,0	0
15.	3	-20	>180	-3,0	>180
8.	3	-30	>150		
13.	3	-30	>120		
3.	3	-10	> 60	-4,5	> 60

(a táblázat folytatása)

Hatóanyag száma	Dózis (mg/kg i.d.)	BPs		LVEDP	
		(Hgmm)	(perc)	(Hgmm)	(perc)
12.	3	-30	>240		
21.	3	- 5	> 60	-2,0	> 60
9.	3	5	> 60	0,0	0
60.	3	-15	> 60	0,0	0
67.	3	-15	> 90	-1,5	> 90
61.	3	-25	>180	-1,5	>180
77.	3	-35	>180	-2,0	>180
69.	3	-40	>150	-2,5	>150
65.	3	0	0	1,0	30
62.	3	-35	> 30		
64.	3	-25	>180	-2,0	150
70.	3	-30	> 90	0,0	0
71.	3	0	0	-5,5	> 60
78.	3	-13	150	-1,0	90
25.	10	-30	> 60	-3,0	> 60

VIIId. táblázat**Haemodinamikus hatás kutyákon**

Hatóanyag száma	Dózis (mg/kg i.v.)	BPs		LVEDP	
		(Hgmm)	(perc)	(Hgmm)	(perc)
45.	3	-10	>120	0,0	0
40.	3	-10	> 90	-1,1	> 90
1.	3	5	10	1,0	10
2.	3	-10	>120	-1,0	>120
14.	3	-10	> 90	-2,0	> 90
7.	3	-20	> 90	-2,0	> 90
11.	3	-10	> 30	0,0	0
35.	3	-10	> 30	0,0	0
27.	3	-15	> 90	-1,0	> 90
63.	3	-20	> 60	-1,0	60
24.	3	-10	> 30	1,0	10
73.	3	-15	60	-2,0	60
42.	10	-10	> 90	0,0	0
16.	10	- 5	> 30	-1,0	> 30
37.	10	-25	> 90	-2,0	30
26.	10	-10	> 90	2,0	> 90
18.	10	-10	> 30	3,0	> 30
19.	10	-35	> 60	0,0	0
43.	10	-20	90	-1,0	60
72.	10	0	0	0,0	0

D. példa

A találmány szerinti vegyületek relaxáns hatásának vizsgálata tengerimalacból izolált véredényen

350-500 g testtömegű hím tengerimalacok tüdőartériáját izoláljuk, és spirális szakaszokra (1 mm széles, 15 mm hosszú) vágjuk. Ezután szerv cellába helyezzük 30 °C hőmérsékleten, 0,9 %-os NaCl oldattal feltöltjük, és 95 % O₂/5 % CO₂ eleggyel (tiróda, pH = 7,4) levegőztetjük.

A szövetekből eltávolítjuk a kalciumot (kalciumtól és 0,2 mmól/l EDTA-tól mentes tiróda), a szakaszokat koncentrált káliumion oldatban (40 mmól/l) depolarizáljuk, amelyhez a nátrium-kloridot ekvimoláris mennyiségű kálium-kloriddal helyettesítjük, és a hosszirányú összehúzódást kalciumionnal (0,5 mmól/l) indukáljuk.

A vizsgált hatóanyagokat növekvő koncentrációban adagoljuk a szerv cellába. Minden hatóanyagot legalább négy spirális szakaszon vizsgálunk.

A vegyületek relaxációs hatását az 50 %-os relaxációhoz szükséges koncentrációval (IC₅₀) fejezzük ki, amit a koncentráció/hatás görbe alapján állapítunk meg. Az eredményeket a VIII. táblázatban adjuk meg.

VIII. táblázat

Hatóanyag száma	IC ₅₀ (μmól/l)
6.	30
5.	14
30.	32
28.	2
4.	6
46.	38
48.	>100
39.	1
47.	2
22.	3
IS-5-MN	>100

E. példa

**Tachifilaxia hiánya kutyákon, izoszorbid-mononitráttal
(IS-5-MN) összehasonlítva**

A (46) számú vegyületet elaltatott kutyákon a tachifilaxia modellben is megvizsgáljuk. Összehasonlító anyagként IS-5-MN-t alkalmazunk.

Nyolc darab, 16-24 kg testtömegű, tetszőleges nemű kutyát alkalmazunk a labrador/angol falkakutya keresztezésből. Az altatást nátrium-pentobarbitállal (45 mg/kg i.v.) végezzük, és a szintet 8 mg/kg/óra i.v. infúzióval tartjuk fenn. Az állatokat Bird Mark 7 típusú respirátorral lélegeztetjük a környezeti levegő alkalmazásával, és katéterrel látjuk el. A szisztémikus, perifériás vérnyomást (BPs) a comb artériában mérjük nyomás transzduktor (Combitrans, B. Braun Melsungen AG., 3508 Delsungen, Németország) alkalmazásával. Az artériás vér gáztartalmát szabályos időközönként meghatározzuk.

A (46) számú vegyületet intraduodenálisan adagoljuk 0,75 mg/kg dózisban 10 ml térfogatban, vizes oldat formájában. Az IS-5-MN összehasonlító anyagot szintén vízben oldjuk, és állatonként 10 ml térfogatban 5 mg/kg dózisban adagoljuk.

Az IS-5-MN esetében 3 óra, a (46) számú vegyület esetében 4 óra elteltével a hatóanyagot azonos dózisban és módon újra adagoljuk. A tachifilaxia vizsgálatához a haemodinamikus paraméterek közül a szisztolás vérnyomást (BPs) mérjük, mivel ez a paraméter különösen érzékeny a vizsgált

vegyületekre.

A találmány szerinti hatóanyagok második adagolásakor a BPs értéke visszatér a kontroll értékre (vagyis az első adagolás előtti értékre).

A mérési eredményeket a IX. és X. táblázatban, valamint a 2. ábrán adjuk meg (2a. ábra IS-5-MN kontroll; 2b. ábra (46) számú vegyület). Az ábrán a hatást az idő függvényében ábrázoljuk.

IXa. táblázat

IS-5-MN első adagolása

1. Paraméter :

		Idő /perc/							
	bv	0	5	10	15	30	60	120	180
BP _s	140	0	-25	-25	-25	-35	-35	0	-5
	135	0	-35	-25	-20	-20	-10	0	0
	160	0	-30	-30	-30	-25	-25	-15	-15
	135	0	-30	-25	-25	-15	-20	-5	5
BP _d	90	0	-15	-15	-15	-15	-20	10	5
	90	0	-25	-15	-10	-10	0	0	0
	110	0	-20	-20	-20	-15	-15	-5	-5
	90	0	-25	-20	-20	-10	-15	5	10
LVEDP	15	0	-3	-3	-3	-1	0	-1	-3
	10	0	-4	-5	-5	-5	-2	-1	-1
	13	0	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-5
	12	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	0
dp/dt	1400	0	-200	-300	-200	-300	-400	400	100
	1600	0	-100	0	0	0	0	0	100
	2000	0	-100	-100	-100	-100	-100	0	100
	2100	0	-300	-300	-300	-300	-300	-100	100
HR	140	0	0	0	-5	-15	-20	0	-5
	125	0	0	5	5	5	10	10	10
	130	0	5	5	5	0	-5	0	5
	140	0	0	0	0	0	0	5	10

2. Átlag :

		Idő /perc/							
	bv	0	5	10	15	30	60	120	180
BP _s átlag SEM	143	0	-30	-26	-25	-24	-23	-5	-4
	6	0	2	1	2	4	5	4	4
BP _d átlag SEM	95	0	-21	-18	-16	-13	-12	3	3
	5	0	2	1	2	1	4	3	3
LVEDP átlag SEM	13	0	-3	-3	-3	-3	-1	-2	-2
	1	0	0	1	1	1	1	0	1
dp/dt átlag SEM	1775	0	-175	-175	-150	-175	-200	75	100
	165	0	48	75	65	75	91	111	0
HR átlag SEM	134	0	1	3	1	-2	-4	4	5
	4	0	1	1	2	4	6	2	4

IXb. táblázat

IS-5-MN második adagolása

1. Parameter :

	bv	0	5	10	15	30	60	120	180
BPs	135	0	-15	-15	-15	-10	0	-5	-5
	135	0	-20	-15	-15	-10	-10	-15	-5
	145	0	-20	-15	-10	-5	-15	-5	0
	140	0	-20	-15	-10	-10	-5	0	-5
BPd	90	0	-5	-5	-5	0	5	0	0
	95	0	-15	-15	-15	-10	-10	-15	-5
	105	0	-15	-15	-10	-5	-10	-5	0
	100	0	-15	-10	-5	-5	0	0	0
LVEDP	12	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
	9	0	-2	-2	-1	-1	-3	-2	-3
	8	0	0	-1	0	0	-1	1	-1
	12	0	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-2
dp/dt	1400	0	-200	-200	-100	0	100	0	100
	1700	0	-100	0	-100	0	0	0	200
	2100	0	-100	-100	-100	0	-100	100	300
	2200	0	-100	0	-100	0	200	300	100
HR	135	0	0	0	-5	0	5	5	5
	135	0	0	5	0	5	0	5	15
	135	0	0	5	5	0	-5	-5	0
	150	0	5	5	0	0	0	10	5

2. Átlag : (n = 4)

	bv	0	5	10	15	30	60	120	180
BPs átlag SEM	139 2	0 0	-19 1	-15 0	-13 1	-9 1	-7 3	-5 3	-4 1
BPd átlag SEM	98 3	0 0	-13 3	-11 2	-9 2	-5 2	-4 4	-5 4	-1 1
LVEDP átlag SEM	10 1	0 0	-1 1	-2 0	-1 1	-1 1	-2 0	-1 1	-2 0
dp/dt átlag SEM	1850 185	0 0	-125 25	-75 48	-100 0	0 0	50 65	100 71	175 48
HR átlag SEM	139 4	0 0	1 1	4 1	0 2	1 1	0 2	4 3	6 3

Xa. táblázat

(46) számú vegyület első adagolása

1. Parameter :

	bv	5	10	Idő /perc/		60	120	180	240
BPs	130	-5	-15	-25	-30	-30	-30	-25	-15
	145	-5	-20	-25	-30	-35	-35	-30	-20
	120	-10	-20	-20	-20	-15	-15	-10	0
	145	0	-15	-35	-40	-50	-45	-30	-15
BPd	80	-5	-10	-15	-20	-20	-20	-20	-10
	95	-5	-10	-15	-20	-25	-25	-20	-20
	80	-5	-10	-15	-15	-10	-10	-5	0
	90	0	-15	-20	-25	-25	-25	-15	0
LVEDP	9	0	-2	-3	-4	-3	-2	-3	-4
	10	-1	-2	-2	-2	-3	-2	-2	-3
	10	0	0	1	1	-2	-6	-7	-7
	13	0	-3	-3	-4	-4	-4	-4	-3
dp/dt	1100	0	-100	-100	-100	-200	-200	-200	-100
	1300	0	-100	-100	-200	-300	-300	-300	-100
	1200	0	-100	-100	-100	0	-200	-100	0
	1600	0	-100	-200	-200	-300	-300	0	300
HR	105	0	0	0	-5	-10	-15	-10	-5
	125	-5	-5	-5	-5	-10	-15	-15	-10
	125	0	0	0	0	-5	-15	-10	0
	115	0	0	0	0	-5	5	10	15

2. Átlag : (n = 4)

	bv	5	10	Idő /perc/		60	120	180	240
BPs									
átlag	135	-5	-18	-26	-30	-33	-31	-24	-12
SEM	6	2	1	3	4	7	6	5	4
BPd									
átlag	86	-4	-11	-16	-20	-20	-20	-15	-7
SEM	4	1	1	1	2	4	4	4	5
LVEDP									
átlag	11	-0	-2	-2	-2	-3	-4	-4	-4
SEM	1	0	1	1	1	0	1	1	1
dp/dt									
átlag	1300	0	-100	-125	-150	-200	-250	-150	25
SEM	100	0	0	25	29	71	29	65	95
HR									
átlag	118	-1	-1	-1	-2	-8	-10	-6	0
SEM	5	1	1	1	1	1	5	6	5

Xb. táblázat

(46) számú vegyület második adagolása

1. Parameter :

	bv	5	10	Idő/perc/ 15	30	60	120
BP _s	115	-5	-15	-20	-25	-30	-20
	125	-10	-15	-20	-20	-30	-30
	120	-5	-5	-15	-20	-20	-20
	140	-5	-10	-15	-35	-50	-35
BP _d	70	-5	-10	-15	-15	-15	-10
	75	-5	-5	-10	-10	-15	-15
	80	-5	-5	-5	-10	-10	-10
	95	-5	-5	-10	-25	-35	-25
LVEDP	5	0	0	-1	-1	-1	-1
	7	0	0	-1	-1	-1	-1
	3	1	0	2	0	-1	-2
	10	0	0	0	-2	-3	-3
dp/dt	1000	0	0	-100	-100	-100	-100
	1200	0	0	-100	-100	-200	-200
	1200	-100	-100	0	-100	-200	-200
	2200	-100	-200	-300	-600	-900	-600
HR	100	0	0	-5	0	-5	0
	115	0	0	0	-5	-10	-15
	125	0	0	0	0	0	0
	130	0	0	0	0	0	5

2. Átlag : (n = 4)

	bv	5	10	Idő/perc/ 15	30	60	120
BP _s átlag SEM	125	-6	-11	-18	-25	-33	-26
	5	1	2	1	4	6	4
BP _d átlag SEM	80	-5	-6	-10	-15	-19	-15
	5	0	1	2	4	6	4
LVEDP átlag SEM	6	0	0	0	-1	-2	-2
	1	0	0	1	0	1	0
dp/dt Átlag SEM	1400	-50	-75	-125	-225	-350	-275
	271	29	48	63	125	185	111
HR átlag SEM	118	0	0	-1	-1	-4	-2
	7	0	0	1	1	2	4

Az első adagoláskor az IS-5-MN 5 mg/kg dózisa és a (46) számú vegyület 0,75 mg/kg dózisa átlagban hasonló csökkenést (-30 Hgmm) okozott a BPs értékében.

A maximális hatás az IS-5-MN esetében 5 perccel az adagolás után, míg a (46) számú vegyület esetében 60 perccel az adagolás után mérhető. A (46) számú vegyület hatásának időtartama hosszabb, ezért az első és második adagolás közötti szakasz 4 óra. Az IS-5-MN második adagolása fokozza a BP csökkenését, ami maximális értékét 5 perc után (-19 Hgmm) éri el, majd gyorsan visszatér a kontroll szintre. A (46) számú vegyület második adagolása fokozza a BP csökkenést, és maximumát 60 perc után (-33 Hgmm) éri el.

A vizsgálatot a második adagolást követő 120 perc elteltéig végezzük. A kapott eredmények igazolják az IS-5-MN esetében kutyáknak kapott előzetes adatokat (vagyis ismételt adagolás esetén tachifilaxia lép fel). Igazolják továbbá, hogy tachifilaxia nem fejlődik ki a (46) számú vegyület adagolása esetén.

A találmány szerinti megoldás megvalósíthatósága nem korlátozódik a fenti leírásra és példákra, hanem kiterjed a szakember számára elképzelhető össze lehetséges változtatásra és megvalósítási módra.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok, a kéletben

R jelentése

a) (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános képletű csoport,

ahol a (C) általános képletű csoportban

R_1 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált benzilcsoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport, alkoxi-karbonil-csoport, vagy -CO-X általános képletű csoport, ahol

X jelentése (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános képletű,

m értéke 1 vagy 2;

a (D) általános képletű csoportban

R_1 és R_2 jelentése a fenti,

R_3 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkoxics csoport, adott esetben szubsztituált fenoxics csoport,

adott esetben szubsztituált benzil-oxi-csoport,
(E) általános képletű csoport, $-Y-B$ vagy
 $-NH-CH(COOR_3)CH_2-S-R_4$ általános képletű csoport,
ahol

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes
vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcso-
port, adott esetben szubsztituált fenilcsoport,
adott esetben szubsztituált tiofenilcsoport,
adott esetben szubsztituált benzilcsoport, vagy
 $-CH_2-NH-CO-CH_3$,
 $-S-CH_2-CH(NH_3-COO-C(CH_3)_3)-CO-Y-B$
vagy $-S-CH_2-CH(NH_2.HCl)-CO-Y-B$ általános
képletű csoport,

m értéke 1 vagy 2;

az (E) általános képletű csoportban

R_1 , R_3 és m jelentése a fenti;

az (F) általános képletű csoportban

R_2 és R_4 jelentése a fenti;

a (G) általános képletű csoportban

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes
vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport,
adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott
esetben szubsztituált tiofenilcsoport, adott eset-
ben szubsztituált benzilcsoport, vagy
 $-CH_2-NH-CO-CH_3$ vagy $-S-C_5H_3-CO-Y-B$ általános
képletű csoport,

Z jelentése $-CH=$ képletű csoport vagy nitrogéna-

tom;

b) adott esetben védett kéntartalmú aminosav-maradék;
vagy

c) n értéke 0-tól eltérő és

A jelentése (H) vagy (I) általános képletű kéntartal-
mú csoport esetben hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos
egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus al-
koxics csoport, adott esetben szubsztituált fenoxicso-
port, adott esetben szubsztituált benzil-oxi-cso-
port, (E) általános képletű csoport vagy -Y-B ál-
talános képletű csoport;

A jelentése -CH₂- képletű csoport, adott esetben szub-
sztituált aminosav, amelynek savcsoportja az Y csoport-
hoz és aminocsoportja a karbonilcsoporthoz kapcsolódik,
vagy (H) vagy (I) általános képletű csoport, ahol a
(H) általános képletű csoportban

R₂ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy
elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott
esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben
szubsztituált benzilcsoport, 1-6 szénatomos acilcso-
port, adott esetben szubsztituált benzoilcsoport,
alkoxi-karbonil-csoport, vagy -CO-X általános képletű
csoport, ahol

X jelentése (C), (D), (E), (F) vagy (G) általános
képletű csoport,

és ahol a (H) általános képletű csoport az (1) kötésen
keresztül az Y csoporthoz és a (2) kötésen keresztül

a -CO-R csoporthoz kapcsolódik;

az (I) általános képletű csoportban

R_6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú vagy ciklikus alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált tiofenilcsoport, adott esetben szubsztituált benzilcsoport vagy $-CH_2-NH-CO-CH_3$ vagy $-S-CH_2-CH(CO-R_7)-NH-CH_2-CH_2-NH-B$ általános képletű csoport, ahol

R_7 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, adott esetben szubsztituált fenoxicssoport, adott esetben szubsztituált benzil-oxicssoport, (E) általános képletű csoport vagy -Y-B általános képletű csoport,

és ahol az (I) általános képletű csoport az (1) kötésen keresztül az Y csoporthoz és a (2) kötésen keresztül a -CO-R csoporthoz kapcsolódik,

n értéke 0, 1 vagy 1-nél nagyobb szám,

Y jelentése oxigénatom, vagy -NH- képletű csoport,

B jelentése

α) (a) képletű 1,4:3,6-dianhidro-hexitol-mononitrát-csoport;

β) (b) képletű 1-6 szénatomos itol-nitrát-csoport,

Γ) (c) képletű p-nitrát-inozitol-csoport, ahol p értéke 1-5,

és amely felöleli a (c1) és (c5) képletek közötti összes kombinációt,

δ) pentaeritritolból származó $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_3$ képletű csoport,
 etil-trimetilol-metánból származó
 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ képletű csoport,
 vagy trietanolaminból származó
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ képletű csoport
 az összes lehetséges OH és ONO_2 kombinációval.

2. Az 1. igénypont szerinti szerves nitrát-származékok,
 a képletben

R jelentése (C1), (C2), (C3), (C4), (F1), (F2), (F3),
 (F4), (F5), (F6), (G1), (G2) vagy (G3) képletű csoport,

A jelentése n értéke 0-tól eltérő esetben adott esetben
 szubsztituált aminosav maradék, előnyösen glicin
 vagy származékai, prolin vagy származékai, alanin vagy
 származékai, valin vagy származékai vagy fenil-alanin
 vagy származékai,

Y jelentése oxigénatom vagy $-\text{NH}-$ képletű csoport,

B jelentése az alábbi vegyületekből származó csoport:
 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-5-nitrát,
 1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-2-nitrát,
 1,4:3,6-dianhidro-D-mannitol-5-nitrát,
 1,4:3,6-dianhidro-D-iditol-5-nitrát,
 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-L-iditol-2-nitrát,
 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-glucitol-5-nitrát,
 5-amino-1,4:3,6-dianhidro-5-dezoxi-D-glucitol-2-nitrát,
 2-amino-1,4:3,6-dianhidro-2-dezoxi-D-mannitol-5-nitrát.

3. Eljárás az 1. vagy 2. igénypont szerinti szerves

nitrátszármazékok előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

I. egy $R\text{-COOH}$ általános képletű tiosavat, a képletben
 R jelentése a fenti,

(II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk



a képletben A , Y , B és n jelentése a fenti,

vagy

II. egy (III) általános képletű vegyületet



a képletben R , A és n jelentése a fenti,

$Y\text{-B}$ általános képletű vegyülettel reagáltatunk,

a képletben

Y és B jelentése a fenti,

megfelelő oldószerben és nem-epimerizáló körülmények között.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében

A jelentése (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9),
 (10) vagy (11) képletű csoport,

$Y\text{-B}$ jelentése (a1), (a2), (a3) vagy (a4) képletű csoport.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy (III) általános képletű vegyületként (III-1) képletű vegyületet alkalmazunk.

6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező
 $2\text{-O-}[(3\text{-t-butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil})\text{-karbonil}]\text{-5-O-}$

-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (18).

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-[(4-L-tiazolidinil)-karbonil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (19).

8. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetil-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisztein-észter (20).

9. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetil-amino)-metil]-L-cisztein-észter-monohidroklorid (21).

10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-[2-[(fenil-metil)-tio]-benzoil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (22).

11. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-[2-[(acetil-amino)-metil]-tio]-benzoil]-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (23).

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-[[[(3-t-butoxi-karbonil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (24).

13. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező

5-O-[(4-L-tiazolidinil)-karbonil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (25).

14. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetil-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisztein-észter (26).

15. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetil-amino)-metil]-L-cisztein-észter-monohidroklorid (27).

16. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-O-[2-[(fenil-metil)-tio]-benzoil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (28).

17. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-O-[(2-tio)-benzoil]-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (29).

18. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[[(4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (30).

19. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[[(3-formil-2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-iditol-monohidroklorid (31).

20. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[(2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil) -karbonil] -amino] -5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-monohidroklorid (32).

21. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-S-[(acetyl-amino) -metil] -N-[(t-butoxi) -karbonil] -L-ciszteín-amid (33).

22. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-S-[(acetyl-amino) -metil] -L-ciszteín-amid-monohidroklorid (34).

23. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-S-[(2-nitrofenil) -tio] -N-[(t-butoxi) -karbonil] -L-ciszteín-amid (35).

24. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi) -karbonil] -L-metionin-amid (37).

25. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-O-[[2-[(fenil-metil) -tio] -benzoil] -5-dezoxi-2-O-nitro-

-1,4:3,6-dianhidro-L-identol (39).

26. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-[[(4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-monohidroklorid (40).

27. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-amino)-metil]-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-cisztein-amid (41).

28. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-S-[(acetyl-amino)-metil]-L-cisztein-amid-monohidroklorid (42).

29. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-metionin-amid (43).

30. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 2-[[2-[(fenil-metil)-tio]-benzoil]-amino]-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol (45).

31. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[2-[[(4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxo-etil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-

-monohidroklorid (46).

32. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[[[2-[(fenil-metil)-tio]-benzoil]-amino]-1-oxo-etil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol (47).

33. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű szerves nitrátszármazékok szűkebb körét képező 5-[[2-[[[(3-formil-2,2-dimetil-4-L-tiazolidinil)-karbonil]-amino]-1-oxo-etil]-amino]-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol (48).

34. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-erként alkalmazható 5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-észter (1).

35. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-erként alkalmazható 5-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-glicin-észter-monohidroklorid (2).

36. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-erként alkalmazható 2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-D-glucitol-glicin-észter-monohidroklorid (3).

37. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-N-[(benzil-oxi)-karbonil]-glicin-amid (4).

38. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-amid

(5).

39. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-glicin-amid-monohidroklorid (6).

40. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-alanin-amid
(7).

41. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-L-alanin-amid (8).

42. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-valin-amid
(9).

43. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-fenil-alanin-
-amid (11).

44. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-fenil-alanin-
-amid-monohidroklorid (12).

45. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-L-prolin-
-amid (13).

46. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 5-amino-5-dezoxi-2-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-L-identol-L-prolin-amid (14).

47. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 2-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-D-glucitol-N-[(t-butoxi)-karbonil]-glicin-
-amid (15).

48. A 3. igénypont szerinti eljárás során intermedi-
erként alkalmazható 2-amino-2-dezoxi-5-O-nitro-1,4:3,6-
-dianhidro-D-glucitol-glicin-amid (16).

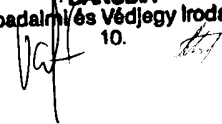
49. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy legalább
egy 1., 2. vagy 6-33. igénypontok bármelyike szerinti
szerves nitrátszármazékot tartalmaz gyógyszerészeti hor-
dozóanyagok és adott esetben egyéb gyógyszerészeti segéd-
anyagok mellett.

50. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy 34-48.
igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmaz.

A meghatalmazott:



DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

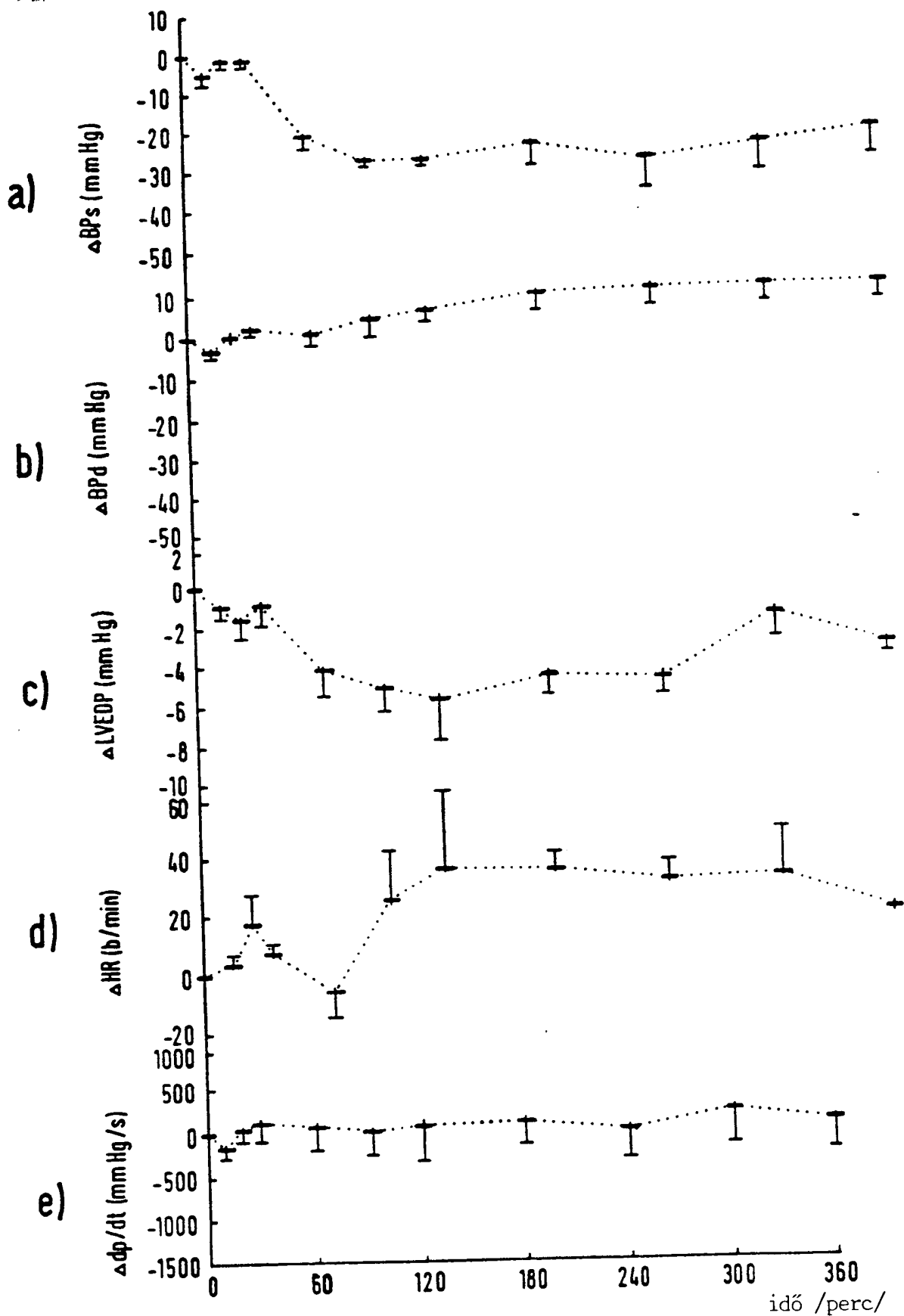


327/101

KÖZLEMÉNY
FELMÉRÉS

2007

8/1



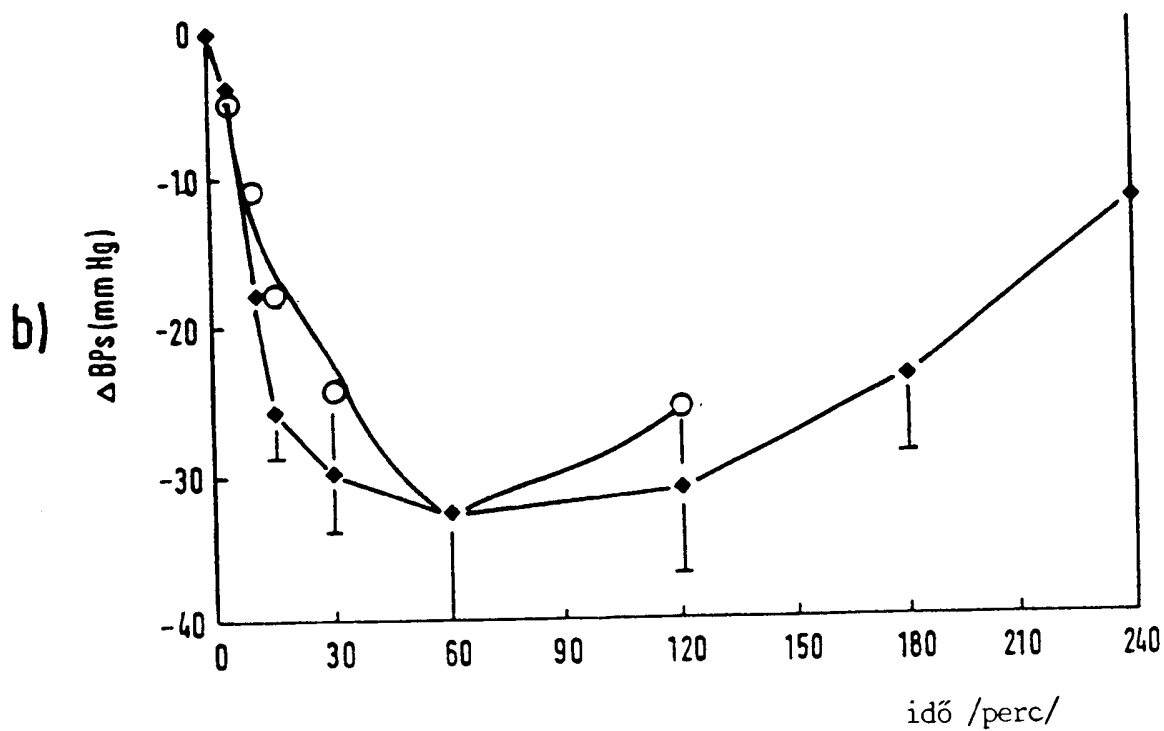
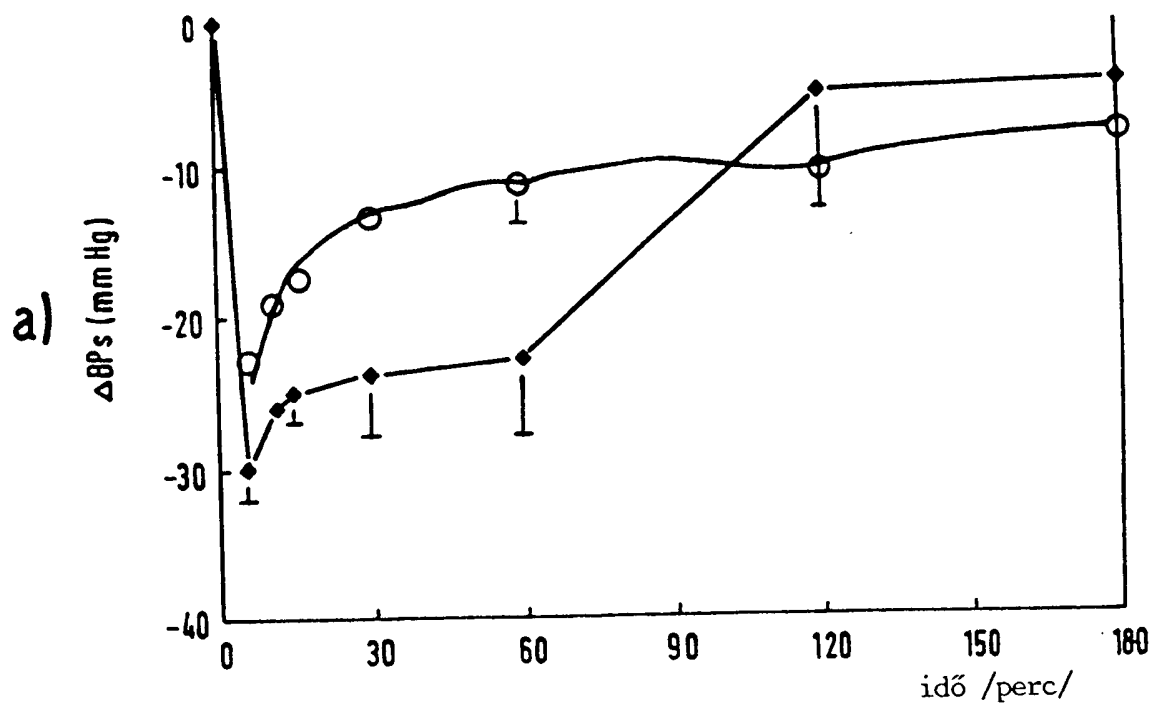
1. ábra

327/94

KÖZLEMÉNY
PÉLDÁNY

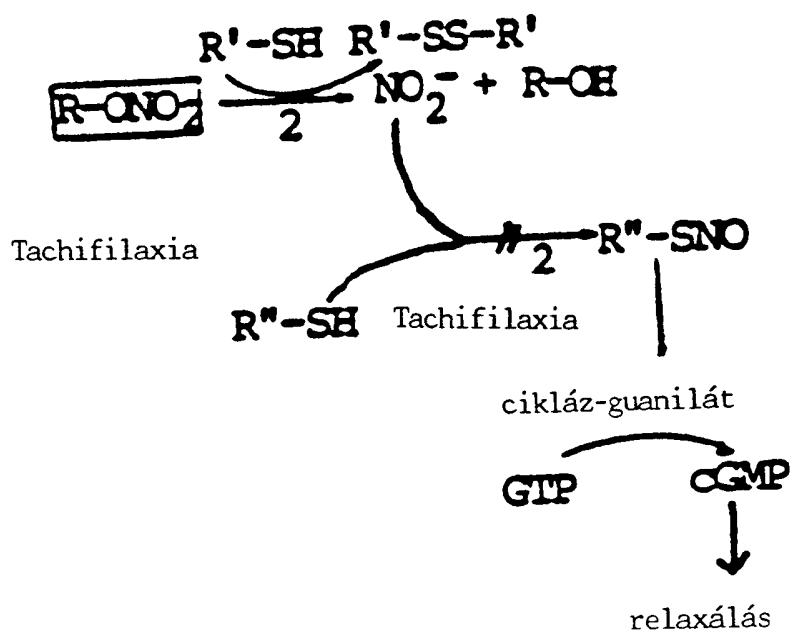
2007

8/2



2. ábra

A reakcióvázlat



327/94

KÖZLEMÉNY
PÉLDÁNY

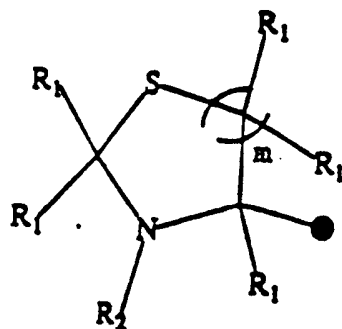
23875

8/4

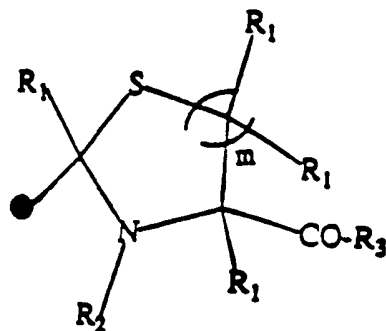
70546

$R-CO-(A)_n-Y-B$

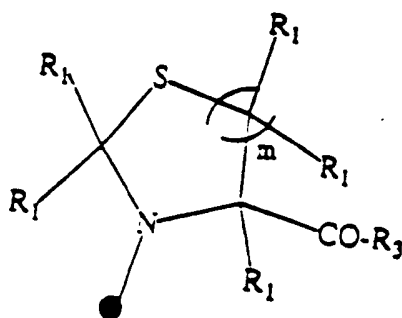
(I)



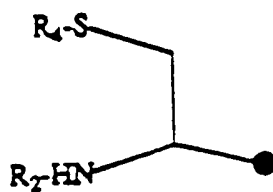
(C)



(D)



(E)



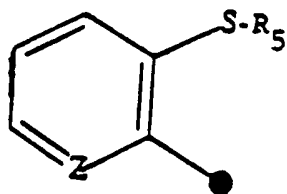
(F)

327/94

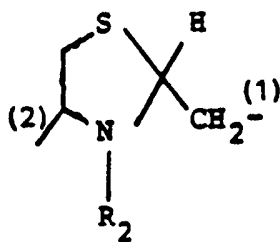
KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

23875

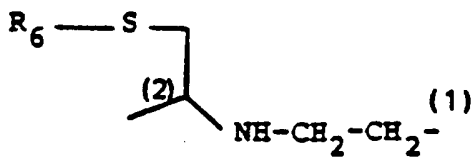
8/5



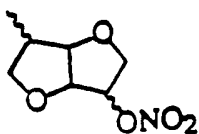
(G)



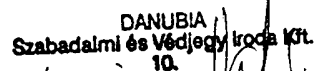
(H)



(I)



(a)

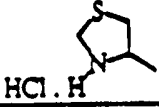
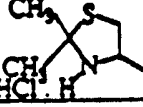
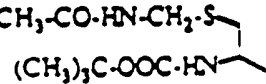
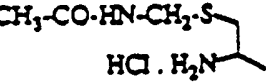
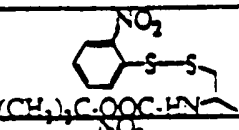
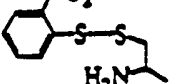
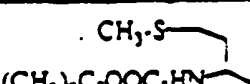
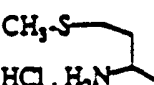
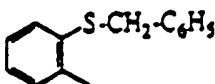
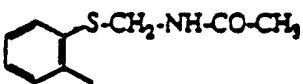
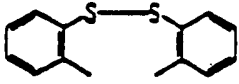


327/99

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY

23875

8/7

	(C1)
	(C2)
	(C3)
	(C4)
	(F1)
	(F2)
	(F3)
	(F4)
	(F5)
	(F6)
	(G1)
	(G2)
	(G3)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10

10