(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
197735 B

(22) A bejelentés napja: 86.05.16. (21) 2087/86

(33) JP:
(32) 85.05.17.
85.06.18.
(31) PCT/JP85/272
PCT/JP85/340

(51) Int.Cl$_4$
C 07 D 307/62
A 61 K 31/375

(41) (42) A közzététel napja: 1988.02.29.

(45) Megjelent: 1989.12.27

Országos Találmányi Hivatal
Szabadalmi Tár.
TULAJDONA

(72) Feltalálók:
TERAO Shinji, HIRATA Minoru, Osaka, JP

(73) Szabadalmas:
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP

(54) ELJÁRÁS ASZKORBINSAV-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

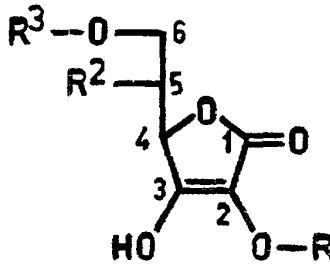
(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű aszkorbinsav-származékok, valamint ezen vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárására vonatkozik. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése 5-24 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1,2-di(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il csoporttal szubsztituálva lehet, vagy fenil-, halogén-fenil-, 1-4 szénatomos alkil-fenil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-, ciklohexil-, (4-8 szénatomos alkoxi-fenil-, morfolino-karbonil-, naftil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-pirrolidino]-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2-4 szénatomos alkenil)-fenil-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben fenil- és piridilcsoporttal szubsztituált 6-8 szénatomos egyszeresen telítetlen alkenilcsoport, vagy 16-20 szénatomos alkenilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, vagy

R^2 és R^3 együttesen 1-4 szénatomos alkilidén-oxi-csoportot vagy ciklohexilidén-oxi-csoportot alkot, amelyek oxigénatomja az 5-ös szénatomhoz kapcsolódik,



(I)

R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil- vagy karboxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-, nikotinoil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárással nyert (I) általános képletű vegyületek alkalmasak az élő szervezetben reakcióképes oxigén- és szerves csoportok hatástalanítására és ily módon gátolni képesek ischemiás szív-, agyi- és vese-megbetegedéseket.

1

A találmány tárgya eljárás aszkorbinsav-származékok és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

A különböző szív-, agyi- és vesemegbetegedések, amelyeket különösen a sejtszövetben bekövetkező ischémiás okokra visszavezethető, különböző zavarok okoznak, az energiaellátó rendszer működésének megszűnéséhez vezetnek. Az ischemiás szív-, agyi-, vese- és bélrendszeri megbetegedések által kiváltott halálozás a fejlett országokban egyre nő, különösen az idősebb korosztályhoz tartozók körében.

Az utóbbi időkben megállapították, hogy a sejtelváltozások súlyosságában (pl. a sejtműködés csökkenése, zavara a sejtek károsodása, szövetelhalás, stb.) a biológiailag aktív oxigéncsoportoknak vagy reakcióképes szerves csoportoknak igen fontos szerepe van (I. Fridovich, Annual Review of Pharmacology and Toxicology **23**, 239 (1983); M, McCord, The New England Journal of Medicine, **312**, 159 (1985); K. P. Burton, J. M. McCord and G. Ghai, American Journal of Physiology, **246**, H776 (1984)).

Az élő szervezetben aktív oxigéncsoportoknak tekintjük például a szuperoxid anion (O_2^-), a hidroxid-, szingulett oxigén ($^1O_2$), valamint a peroxid ($ROOO^-$) csoportokat. Különösen fontos összefüggés van az O_2^- csoportok és a sejtszövetek károsodása között ischémiás megbetegedéseknél és különösen a nagyobb mennyiségű O_2^- csoportok képesek szövetkárosodást okozni vér-visszaáramoltatás után.

Ismeretes, hogy a szuperoxid dizmutás fontos szerepet játszik az O_2^- csoportok eliminálásában és ily módon védelmet nyújt a szövetkárosodás ellen és csökkenti a szövetelhalás mértékét visszaáramoltatás vagy ischemia után (D. N. Granger, G. Rulili, J. M. McCord, Gastroenteretogy, **81**, 22 (1981)). Ismeretes az is, hogy az aszkorbinsav, az α-tokoferol, a cisztein és a redukáló glutation hatásosak a szabad gyökök hatástalanításában, képesek meggátolni az ezek által kiváltott szöveti károsodásokat (I. Fridovich, Science, 201, 875 (1978)).

A fentiek alapján találmányunk célja olyan új típusú, gyógyhatású vegyületek kidolgozása, amelyek alkalmasak az élő szervezetben a reakcióképes oxigéncsoportok hatástalanítására.

Azt tapasztaltuk az elvégzett állatkísérletek és in vitro vizsgálatok alapján, hogy a 2-O-szubsztituált aszkorbinsav származékok igen alkalmasak erre a célra, és ily módon előnyösen alkalmazhatók ischémiás szív-, agyi- és vesemegbetegedések kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket az (I) általános képlettel írjuk le, amely képletben

R^1 jelentése 5-24 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1,2-di(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il csoporttal szubsztituálva lehet, vagy fenil-, halogén-fenil-, 1-4 szénatomos alkil-fenil-, 1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-, ciklohexil-, (4-8 szénatomos alkoxi)-fenil-, morfolino-karbonil-, naftil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-pirrolidino]-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2-4 szénatomos alkenil)-fenil-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben fenil- és piridilcsoporttal szubsztituált 6-8 szénatomos egyszeresen telítetlen alkenilcsoport, vagy 16-20 szénatomos alkenilcsoport,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, vagy

R^2 és R^3 együttesen 1-4 szénatomos alkilidén-csoportot vagy ciklohexilidén-csoportot alkot, amelyek oxigénatomja az 5-ös szénatomhoz kapcsolódik,

R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil- vagy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-, nikotinoil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport.

A találmány szerinti eljárással a fenti (I) általános képletű vegyületeket és sóikat úgy állítjuk elő, hogy

a) (Ia) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 jelentése a fenti, R^4 jelentése hidrolízissel vagy redukcióval lehasítható csoport és X jelentése hidrogénatom, vagy azonos a fentiekben megadott R^2 és R^3 együttes jelentésével — hidrolizálunk vagy redukálunk és olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése 1,2-di(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il-csoporttal szubsztituált 5-24 szénatomos alkilcsoport a kapott hidrokinon vegyületet ferri-klorid jelenlétében oxidáljuk, majd kívánt esetben

i) olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése a fenti, R^2 jelentése hidroxilcsoport és R^5 jelentése acilcsoport, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet acilezzük és ha a 3-helyzetű acilszármazékot nyerjük, az acilcsoportot a 6-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó oxigénatomra helyezzük át, vagy

ii) olyan (Id) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X^1 jelentése azonos a tárgyi körben R^2 és R^3 együttes jelentésére megadottakkal, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet 1-4 szénatomos ketonnal vagy ciklohexanonnal reagáltatjuk, vagy

b) (Ic) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (V) általános képletű vegyület — a képletben R^1 és R^4 jelentése a fenti és R^6 jelentése azonos a tárgyi körben R^2 és R^3 együttes jelentésére megadottakkal — dehidratáljuk,

majd redukáljuk, és kívánt esetben bármely fenti eljárás szerint nyert (I) általános képletnek megfelelő vegyületet bázikus sóvá alakítunk.

A fentiek szerinti alkilcsoport, előnyösen 1-22 szénatomos, még előnyösebben 9-20 szénatomos, és legelőnyösebben egyenesláncú 14-20 szénatomos alkilcsoport. Ilyen csoportok például a következők: metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, n-pentil-, n-hexil-, n-heptil-, n-oktil-, n-nonil-, n-decil-, n-undecil-, n-dodecil-, n-tridecil-, n-tetradil-, p-pentadecil-, n-hexadecil-, n-heptadecil-, n-oktadecil-, n-nonadecil-, n-eikozil-, n-heneikozil- és n-dokozil-csoport, amelyek bármelyike a fentiek szerint szubsztituálva lehet.

Az (Ia) képletű vegyületeket, azaz az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^2 jelentése hidroxil-csoport és R^3 jelentése hidrogénatom, ha a (III) általános képletben a védőcsoport hidrolízissel lehasítható csoport, úgy állítjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületet savas hidrolízisnek vetjük alá, amikor is az 5- és 6-helyzetben lévő acetál- vagy ketálcsoportot eltávolítjuk és ezzel egyidejűleg a 3-as helyzetben lévő védőcsoportot is lehasítjuk.

Abban az esetben, ha a (III) általános képletű vegyület 3-as helyzetében lévő R^4 védőcsoport redukcióval távolítható el, a (Ia) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (III) általános képletű vegyületet először savasan hidrolizáljuk, ekkor eltávolítjuk az 5-, 6-helyekről az acetál- vagy ketál-csoportot, majd katalitikus redukcióval lehasítjuk a 3-as helyzetű védőcsoportot.

A (Ib) általános képletű vegyületeket, azaz az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^3 jelentése acil-csoport, úgy állítjuk elő, hogy (IV) általános képletű vegyületet — azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^3 jelentése hidrogénatom — acilezünk, vagy ha az acilezéssel (VI) általános képletnek megfelelő vegyület — a képletben R^1, R^2 és R^5 jelentése a fenti és R^5 acilcsoportot jelent — képződik, ezt a vegyületet acil-átrendeződési reakciónak vetjük alá.

Az (Ic) általános képletű vegyületeket — azaz olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^2 és R^3 jelentése egyaránt hidrogénatom — (V) általános képletű vegyületek bázikus körülmények között végzett hidrolízisével, majd ezt követően katalitikus redukcióval és szükség esetén savas hidrolízissel állíthatunk elő.

A fenti savas hidrolízist 1—2 órán keresztül, 10—80°C hőmérsékleten vízben vagy szerves oldószerben, így például metanolban, etanolban, dioxánban, tetrahidrofuránban, 1,2-dimetoxi-etánban vagy ezek vízzel alkotott elegyében végezzük.

A katalitikus redukciót 4—10 órán át, 10—100°C hőmérsékleten, valamely következő szerves oldószerben: metanol, etanol, etil-acetát, dioxán, 1,2-dimetoxi-etán, katalizátor, így például palládium, szénhordozós-palládium, platina, palládium-klorid, platina-oxid jelenlétében végezzük.

A fenti acilezési reakció során, mivel a 3-as helyzetű enolos hidroxilcsoport reakcióképessége nagyobb, mint a 6-os helyzetben levőé, először az acileződik, ha az acilezést enyhén bázikus körülmények között végezzük (pl. piridin, nátrium-karbonát, pH=7—8). A 3-O-acil-származék, bár közti termékként is létezik, igen instabil vegyület és könnyen belső átrendeződésen megy végbe és ekkor a 6-O-acil-származék képződik. Ezt a belső átrendeződést az enyhén bázikus körülmények fenntartásával, 1—10 órán át, 20—100°C hőmérsékleten végezzük.

Az acilezést erősen bázikus körülmények között végezve (pl. piridin + dimetil-amino-piridin) közvetlenül a 6-O-acilszármazék állítható elő.

A fenti acilezési reakciót ismert eljárások szerint vitelezzük ki. Oldószerként gyakran savkloridokat vagy savanhidrideket, beleértve a vegyes savanhidrideket is, alkalmazunk és a reakciót általában bázis, így például piridin, trietil-amin, kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében vitelezzük ki, —10—50°C közötti értéken. A reakcióidő általában 1—10 óra.

A dehidratálási reakciót 1—4 órán át végezzük, 30—80°C hőmérsékleten, szerves oldószer (például metilén-klorid, kloroform, dioxán, tetrahidrofurán vagy benzol) és szerves bázis (például 1,5-diazabiciklo[4,3,0]-5-nonén, 1,4-diazabiciklo[2,2,2]-oktán, 1,8-diazabiciklo[5,4,0]-7-undecén, piridin, trietil-amin) jelenlétében.

A dehidratálási reakció során (VI') általános képletnek megfelelő vegyületet nyerjük, amely képletben R^1 és R^4 jelentése a fenti.

A fenti (VI') általános képletű vegyületet redukálva, majd ezt követően szükség esetén hidrolizálva nyerjük az (Ic) általános képletű vegyületeket. A redukálást és a hidrolízist az előzőekben már leírtak szerint végezzük.

Az (Id) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek acetálozásával vagy ketálozásával állítjuk elő, oly módon, hogy az (Ia) általános képletű vegyületeket ketonnal vagy aldehiddel, így például acetonnal, benzaldehiddel, ciklopentanonnal vagy ciklohexanonnal reagáltatjuk. Reakcióközegként szerves oldószereket, így például toluolt, tetrahidrofuránt, kloroformot, dietil-étert, diklór-metánt vagy diklór-etánt alkalmazunk. A reakció-hőmérséklet 15—150°C közötti érték, és a reakció kivitelezését általában savas katalizátor jelenlétében végezzük. Katalizátorként például acetil-kloridot, kénsavat, p-toluolszulfonsavat vagy kámforszulfonsavat alkalmazhatunk. A reakcióidő általában 1—24 óra közötti érték.

A fentiek szerint előállított (I) általános képletű aszkorbinsav-származékok elválasz-

tását és tisztítását ismert eljárások szerint, így például szilikagélen vagy polisztirolgyantán végzett kromatografálás, aktívszenes kezelés, reverz fázisú kromatografálás vagy átkristályosítás, végezzük.

A találmány szerinti eljárásnál kiindulási anyagként felhasználásra kerülő vegyületeket a következők szerint állíthatjuk elő.

A. (III') általános képletű — azaz olyan (III) általános képletű vegyület, amelynek képletében X jelentése acetál- vagy ketálcsoport — és (V') általános képletű vegyület — azaz olyan (V) általános képletű vegyület, amelynek képletében R^6 jelentése acetál- vagy ketálcsoport — vegyület előállítását az A reakcióvázlaton mutatjuk be. A reakcióvázlaton X' és $R^{6'}$ jelentése acetál- vagy ketálcsoport.

Ha a reakciónál kiindulási anyagként aszkorbinsavat alkalmazunk, az aszkorbinsavat először acetálozzuk vagy ketálozzuk, amikor is (VII) általános képletű vegyületet nyerünk. Ennél a reakciónál valamilyen ketont vagy aldehidet, így például acetont, benzaldehidet, ciklopentanont vagy ciklohexanont alkalmazunk. A reakciót általában szerves oldószerben, így például tetrahidrofuránban, kloroformban, dietil-éterben, diklór-metánban vagy diklór-etánban végezzük. A reakcióhőmérséklet szobahőmérséklet és 60°C közötti érték és általában savas katalizátort is alkalmazunk. Ilyen katalizátor például a következő vegyület valamelyike lehet: acetil-klorid, kénsav, p-toluolszulfonsav vagy kámforszulfonsav. A reakcióidő általában 4—24 óra közötti érték. Az ily módon nyert (VII) általános képletnek megfelelő vegyületet R^4—Y általános képletnek megfelelő vegyülettel reagáltatjuk — a képletben R^4 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom, például klór- vagy brómatom — oldószerben, így például dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban (DMSO), hexametil-foszfor-amidban vagy tetrahidrofuránban vagy ezen oldószerek elegyében, szerves bázis, így például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid vagy nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében, amikor is (VIII) általános képletű vegyületet nyerünk. R^4—Y általános képletű vegyületként például klór-metil-metil-étert, klór-metil-etil-étert, benzil-kloridot vagy benzil-bromidot alkalmazhatunk. A reakció hőmérséklete általában 0—40°C közötti érték, előnyösen 25°C, és a reakcióidő általában 1—18 óra közötti érték.

Az ily módon nyert (VIII) általános képletű vegyületet ezután R^1—Z általános képletű vegyülettel — a képletben R^1 jelentése a fenti és Z jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom — reagáltatjuk, oldószer, így például dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, hexametil-foszfor-amid vagy tetrahidrofurán vagy ezen oldószerek keverékének és szervetlen bázisnak, így például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében 10—60°C közötti hőmérsékleten, 1—18 órán át. Ily módon (III') vagy (V') általános képletű vegyületet nyerünk.

A (III') általános képletű vegyületet, azaz olyan (III) általános képletű vegyületet, amelyben mindkét X jelentése hidrogénatom, előállíthatunk, ha a (III') általános képletű vegyületeket a fentiekben leírtak szerint hidrolizálunk.

B. (III') általános képletű vegyület, azaz olyan (III) általános képletű vegyület előállítása, amelyben mindkét X hidrogénatomot jelent.

A fenti vegyületet a B reakcióvázlat szerinti eljárással állítjuk elő.

Az A reakcióvázlaton bemutatott eljárás szerint az aszkorbinsav vagy izoaszkorbinsav kiindulási anyagot — a 3-as helyzetben lévő hidroxil-csoportját — ismert eljárások szerint metoxi-metil-kloriddal, etoxi-metil-kloriddal, benzil-bromiddal, trimetil-szilil-kloriddal vagy dimetil-terc-szilil-kloriddal reagáltatunk, amikor is (IX) általános képletű 3-O-éter-vegyületet nyerünk. Ezt a vegyületet ezután R^1—Z általános képletű vegyülettel a képletben R^1 és Z jelentése a fenti — reagáltatjuk 10—60°C közötti hőmérsékleten, 1—20 órán át dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, hexametil-foszforamidban, tetrahidrofuránban, vagy dioxánban vagy ezen oldószerek elegyében, szervetlen bázis, így például kálium-karbonát vagy nátrium-karbonát jelenlétében, amikor is (X) képletű vegyületet nyerünk.

A fentiek szerint nyert (III) és (V) általános képletű vegyületeket alkalmazzuk a találmány szerinti eljárásnál az (I) általános vegyületek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik az in vitro viszgálatok során lipid peroxidációt gátló hatást mutattak a stabil gyökök vagy agy-homogenizátumok alkalmazásakor, továbbá a patkány ischemia-visszaáramoltatásos modellen, valamint az ischemiás-agyi modellen elvégzett, továbbá a szabad gyökök miatt bekövetkező vese-elégtelenségek vizsgálata során. A betegségek kialakulásának meggátlása mellett toxicitásuk alacsony értékű. Az (I) általános képletű vegyületek és sóik hatásosak például a következő megbetegedések kezelésére: ischemiás szívelégtelenségek (pl. arrhytmia, koronáriás érgörcs, szív-szövet elhalás, myocardialis infarktus), agyi szövetek ischemiás megbetegedése (pl. cerébralis infarktus, elmebaj, időskori elmebaj), ischémiás vese-megbetegedések, ischemiás bél-megbetegedések (pl. fekély), továbbá különböző egyéb keringési betegségek.

Különösen előnyösen alkalmazhatók a hatóanyagok a keringési rendszer, a vese, a bélrendszer betegségei esetén, így pl. arrhytmia, myocardialis infarktus, agyi infarktus, időskori elmebaj, továbbá subarachmoidális hemorrhage kezelésére.

5

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületekre jellemző, hogy igen kis toxicitásúak, így például egereknél végzett vizsgálatokkal kimutattuk, hogy 1000 mg/kg orális adag esetében sem pusztul egyetlen állat sem. Ennek megfelelően az (I) általános képletű vegyületeket orálisan vagy más módon biztonsággal adagolhatjuk különböző ismert gyógyszerkészítmények formájában. Ilyen készítmények például a következők: tabletták, kapszulák, beleértve a lágy- és mikrokapszulákat, folyadékok, kúpok, injekciók, nazális készítmények formájában. Ezeket a készítményeket ismert módon állítjuk elő, úgy hogy a hatóanyagot gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverjük. A gyógyszerkészítmények adagolása nagymértékben függ a betegtől, valamint a kezelni kívánt betegségtől, de mennyisége általában az előzőekben említett emlős állatok esetében 0,1 mg/kg — 50 mg/kg, előnyösen 0,5—20 mg/kg közötti érték, 1—3-szor naponta.

Amennyiben az (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagokat nem orálisan adagoljuk, így például kúpkészítmények formájában, a hatóanyag mennyisége 5—10 mg/kg közötti érték, 1—2-szer naponta. Injekció esetében a kívánatos dózis 0,1—5 mg/kg 1—2-szer naponta.

A fentiekben említett orális adagolásra alkalmas készítmények beállításánál például a következő anyagokat alkalmazzuk. Kötőanyagok, például hidroxil-propil-cellulóz, hidroxi-metil-propil-metil-cellulóz, makrogol; dezintegrátorok, például keményítő, karboxi-metil-cellulóz, kálcium; egyéb adalékanyagok, például laktóz, keményítő; csúsztatóanyagok, például magnézium-sztearát vagy talkum.

Nem orális adagolású készítmények, így például injekciókészítmények előállításánál a következő anyagokat alkalmazhatjuk: izotonizáló szer, például glükóz, D-szorbitol, D-mannitol, nátrium-klorid; antiszeptikus anyag, például benzil-alkohol, klór-butanol, metil-para-hidroxi-benzoát, propil-para-hidroxi-benzoát; továbbá pufferanyagok, például foszfát-puffer, nátrium-acetát-puffer.

A következő biológiai és hatóanyag-előállítási példákkal a találmányt közelebbről illusztráljuk.

Biológiai példák

1. Példa
Oxidációt gátló hatás meghatározása stabil gyökök alkalmazásával

A vizsgálatnál M.S. Brois (Nature, **181**, (1158), 1199) módszerét alkalmaztuk egy stabil, szabad gyök, az α,α-difenil-β-pikril-hidrazil (DPPH) redukálásánál kifejtett aktivitás meghatározására. Úgy jártunk el, hogy a vizsgálandó vegyületet (olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében $R^1 = -(CH_2)_{17}CH_3$, R^2=OH, R^3=H, amely vegyület a továbbiakban esetenként 1—12 vegyületként is nevezünk) 3 ml 0,1 mmólos, etanolos DDPH oldathoz adagoltunk, majd 20 perc elteltével mérjük az oldat 517 nm-nél mutatott abszorbcióját spektrométer segítségével. A vizsgálandó mintát tartalmazó oldat és a referencia-oldat (max. 0,5%-os DMF) közötti abszorbció különbséget tekintettük a redukciós aktivitás mértékének.

A kapott vizsgálati eredményeket az 1. ábrán mutatjuk be, ahol a jelölések a következők:

○ a fenti vizsgálati eredmények
● E vitaminnal kapott eredmények, és
▲ C vitaminnal kapott eredmények.

A vizsgálati eredmények alapján azt mondhatjuk, hogy a vizsgált vegyület a DDPH-t 10^{-5} mólnál nem kevesebb mennyiségben redukálja, a felhasznált mennyiségtől függően. A C és E vitaminok aktivitása azonos a vizsgált vegyületével.

2. Példa
Lipid-peroxid-képződést gátló aktivitás vizsgálattal patkányagy-szövet homogenizátumban

(i) módszer

12 hetes SD hím patkányokat pentobarbitállal végzett altatás közben elvéreztetünk, majd az agyukat kivágjuk. Az agyszövetet 7,4 pH-jú foszfát-pufferral 5%-os homogenizátumot készítünk. Az így kapott homogenizátumot 1 órán át 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd tio-barbitursavval (TBA) meghatározzuk a képződött lipid-peroxidot (Ohkawa és munkatársai, Analytical Biochemistry **95**, 351, 1979).

Egy másik mintánál az inkubálás előtt az 5%-os homogenizátumhoz 10^{-5} mól koncentrációban vizsgálandó vegyületet adagolunk és az előzőekhez hasonlóan meghatározzuk a lipid-peroxid-koncentrációt, azaz a lipid-peroxid-képződés gátlásának aktivitását, és a kapott eredményeket a csak oldószert (DMSO) tartalmazó referenciacsoportoknál mért értékekhez hasonditjuk.

(ii) A kapott eredményeket a következő 1. Táblázatban foglaljuk össze.

Az adatokból kitűnik, hogy a lipid-peroxid-képződést gátló aktivitás mértéke függ az (I) általános képletű vegyületek oldalláncában lévő metiléncsoportok számától (n), ha annak értéke 7—21 között van. Ha n értéke 13—19 közötti érték a megfelelő vegyületek magasabb aktivitást mutatnak, ennek értéke eléri vagy meghaladja a 80%-os aktivitást, amely jóval nagyobb, mint az E vitamin aktivitása. Ha az értékeket olyan vegyületnél mért értékekhez hasonlítjuk, amely vegyület

a 3-as helyzetben 17 metiléncsoportot tartalmaz, megállapíthatjuk, hogy az 1—12 számú vegyületek lényegesen nagyobb aktivitást mutatnak. Hasonló kísérleti körülmények között a C vitamin jelentősen kisebb mértékben gátolja a lipid-peroxid-képződést.

1. Táblázat

Lipid-peroxid-képződés gátlásának aktivitása patkányok agyszövet-homogenizátumában (TBA-módszer)

(I) ált. képl. vegy.	Gátlás /-ban
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_7CH_3$	-6.6± 3.0
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_9CH_3$	40.0± 1.1
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{11}CH_3$	55.7±26.5
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{13}CH_3$	93.1± 5.3
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{14}CH_3$	100.0± 0
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{15}CH_3$	78.5±11.7
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{17}CH_3$	88.6± 6.8
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{19}CH_3$	95.4± 4.6
$R^2=OH, R^3=H, R^1=-(CH_2)_{21}CH_3$	38.1±16.6
1' képletű vegyület*	45.4± 8.7
	-71.6±36.8
	44.9±11.7

Megjegyzés: a vizsgálandó vegyület koncentrációja minden esetben: 10^{-5} mól, a párhuzamos mérések száma 3. A± értékek a standard hibát jelölik.

*: a vegyület 3-as helyzetben alkilcsoportot tartalmaz.

3. Példa

A Fe^{3+}nitrilo-triacetát következtében beálló vese-rendellenességek könnyítése

(i) eljárás

A vizsgálathoz 4 hetes, 64—85 g hím SLC-Wister patkányokat alkalmaztunk. Az állatokat egyenként metabolizmus kalitkába helyeztük és táplálékot és vizet adtunk nekik. A testtömegüket, a vizelet térfogatát és a vizeletben lévő fehérjét (BIO-RAD eljárás) minden nap meghatároztuk és vizsgáltuk az okkult vérreakciót is (Labstick eljárás). A kísérlet utolsó napján az állatok veséjét kivágtuk és megnéztük.

A kísérleti állatoknak naponta egyszer orálisan adagoltuk a vizsgálandó vegyületet vagy csak annak hordozóanyagát (gumi-arábikum), majd az adagolás után 40—60 perccel intraperitoneálisan nitrilo-triacetátot (NTA) vagy Fe^{3+}-NTA-t injekcióztunk be. A Fe^{3+}-NTA-t 1:4 mól arányú keverék formájában alkalmaztuk és a dózis nagysága Fe^{3+}-ban kifejezve 5 mg/kg volt 3 napon át, majd ezt követően 10 mg/kg 5 napon át. Az 1—12. számú vizsgálandó vegyületeket, valamint a C és E vitamint 30 mg/kg dózisban alkalmaztuk.

(ii) eredmények

Az eredményeket a kísérlet első napjától kezdve figyeltük meg, és a 2. és 3. táblázatban foglaltuk össze.

A kísérleti állatok azon csoportjánál, amelyeknek csak hordozóanyagot adagoltunk a Fe^{3+}-NTA következtében vese-elégtelenséget állapítottunk meg, a vese tömege jelentős mértékben növekedett, és sok állatnál az okkult vér vizsgálat eredménye is pozitív volt, továbbá jelentősen növekedett a vizelet térfogata és a vizeletben lévő fehérje mennyisége. A kísérleti állatok azon csoportjánál, ahol az 1—12. számú találmány szerinti vegyületet adagoltuk, a vese-elégtelenségek

mértéke jelentősen csökkent, a vese tömege jellegzetesen kisebb lett, a vizelet térfogata, valamint a vizeletben kimutatható fehérje mennyisége is csökkent és csupán a vizsgálati állatok felénél volt okkult vér kimutatható. Az E vitamin esetében lényegében hasonló hatást mutathatunk ki, de több mint a kísérleti állatok felénél volt pozitív az okkult vérvizsgálat. A C vitamin esetében jellemzően csökkenő vesebántalom nem volt kimutatható.

2. Táblázat

Fe^{3+}-nitrilo-triacetát /NTA/ következtében fellépő vese-elégtelenségek vizsgálata

Csoport	n	Test-tömeg (g)	Vese tömege (mg)	Okkult vérvizsgálat
Kontroll*1	2	118	51	0/2
Hordozóanyag*2	6	86.6±3.7	68.2±2.1	5/6
1-12.számú vegyület	6	95.5±3.0	56.5±2.0**	3/6
C vitamin	6	89.2±4.1	64.5±1.7	5/6
E vitamin	6	99.3±2.3	54.3±2.7**	4/6

Hatóanyag mennyisége: 30 mg/kg, orálisan
n : kísérleti állatok száma
*1 : kontroll állatok, nem kaptak Fe^{3+}—NTA-t
*2 : gumiarábikum szuszpenzió

3. Táblázat

Fe^{3+}-nitrilo-triacetát /NTA/ következtében fellépő vese-elégtelenségek vizsgálata

Vegyület	n	Vizelet térfogata (ml/nap)	Vizelet fehérje tartalma (mg/nap)
Kontroll	6	5.4±1.2	3.0±1.1
Hordozóanyag	6	13.2±2.0	15.1±1.9
1-12. számú vegyület	6	7.4±1.3*	8.1±2.1*
C vitamin	6	10.3±1.7	10.7±2.4
E vitamin	6	9.0±1.0	6.3±1.4*

Hatóanyag mennyisége: 30 mg/kg, orálisan
n : kísérleti állatok száma
*1 : kontroll állatok, nem kaptak Fe^{3+}—NTA-t
*2 : gumiarábikum szuszpenzió

4. Példa

Koronáriás artéria elzáródás-visszaáramoltatásnál bekövetkező ventrikuláris arrythmia gátlása patkányok szívén vizsgálva

(i) eljárás

A vizsgálatokhoz 250—370 g-os, 9—13 hetes, hím SD patkányokat alkalmaztunk. A kísérleti állatoknál pentobarbitállal végzett altatás és mesterséges lélegeztetés közben mellkas-felmetszést végeztünk. A bal oldali lemenő koronáriás artériát 5 perc időtartamra selyemfonállal lekötöttük, majd a kötést felengedtük, hogy a visszaáramoltatást lehetővé tegyük, majd az állatokat 10 percen át megfigyelés alatt tartottuk. Ez alatt standard végtag-elvezetés EKG-felvételt készítettünk a ventricularis arrythmia vizsgálatára.

A kísérleti állatoknak nem altatásos állapot közben, gumiarábikumos szuszpen-

zióban vizsgálandó vegyületet adagoltunk 30 mg/kg dózisban 90 perccel, 20 mg/kg dózisban 45 perccel (összesen 50 mg/kg) vagy 10 mg/kg mennyiségben 90 perccel és 45 perccel (összesen 20 mg/kg) a koronáriás artéria lekötését megelőzően. A kapott eredményeket a 4. Táblázatban foglaljuk össze a beadagolt összdózisra vonatkoztatva.

(ii) eredmények

Ha a bal lemenő koronáriás artéria 5 perces lekötése után visszaáramoltatást végzünk, ventriculáris arrythmia, például korai ventriculáris kontrakció (PVCs) ventricularis tachycardia (VT) és ventricularis fibrilláció (VF) figyelhető meg. Rohamokban ismétlődő VT és VF vagy hosszantartó VF halállal végződik.

Azoknál az állatoknál, amelyeknek csak hordozóanyagot adagoltunk a VF és VT több, mint 90%-os gyakorisággal volt megfigyelhető, és ezeknek az időtartama 80 és 20—30 másodperc volt. Az állatok 10—25%-ban haltak meg, hosszantartó VF következtében.

Azoknál az állatoknál, amelyeknek 20 és 50 mg/kg mennyiségben 1—12. számú találmány szerinti vegyületeket adagoltunk, az arrythmia jelentős mértékben és a dózistól függően visszaszorult. Ha az arrythmia meg is volt figyelhető, annak időtartama jelentősen csökkent. Ennek következtében a VF következtében bekövetkező halálozásarány alacsony volt. Az esetenkénti PVCs előfordulása 10/perc volt azoknál az állatoknál, amelyeknek csak hordozóanyagot adagoltunk, és azoknál az állatoknál, amelyek viszont 1—12. számú találmány szerinti vegyületet adagoltunk, ez a gyakoriság jelentősen kisebb volt. Az összehasonlításul alkalmazott C és F vitaminok esetében, 50 mg/kg dózisnál orális adagolás esetében jelentős hatás nem volt kimutatható.

4. Táblázat

Koronáriás artéria lekötése utáni visszaáramoltatásnál fellépő ventricularis arrhytmia vizsgálata patkányok szivén

	Ventricular fibrillation		Ventricular tachycardia			
Csoport	Előfordulás	Időtartalom	Előford.	Időtart.	Extrasystole	Halálozás
Kontroll	7/8(88)	83.9±27.5	7/8 (88)	31.8±15.0	10.8±3.5	2/8 (25)
Vegyület (1-12)						
50mg/kg	2/9* (22)	1.2± 0.8**	2/9* (22)	3.2± 2.6*	1.1±0.3**	0/9 (0)
Kontroll	16/18 (89)	74.2±30.8	17/18 (94)	26.5± 6.8	11.8±4.0	2/18(11)
Vegyület (1-12)						
20mg/kg	9/17*(53)	31.0±28.2	11/17 (65)	10.2± 3.2*	3.3±0.8**	1/17(6)
Kontroll	17/18 (94)	74.1±36.0	17/18 (94)	16.6± 4.4	7.3±1.7	3/18(17)
E vitamin						
50mg/kg	6/6 (100)	9.7± 2.5	6/ 6(100)	19.0± 3.0	5.1±1.0	0/ 6(0)
C vitamin						
50mg/kg	6/10 (60)	43.4±36.0	7/10 (70)	22.3± 9.7	7.0±4.1	1/10(10)

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ a kontroll-csoporthoz viszonyítva

A VF és VT megjelenését %-ban adjuk meg, a vizsgált állatok számát a beteg állatok számához viszonyítva. A szimptómák idejét mp-ben fejezzük ki, ±SEM. Az extrasystole-t systole/perc-ben fejezzük ki, a halálozást %-osan adjuk meg, az elpusztult állatok számát az összes vizsgált állatok számához viszonyítva.

5. Példa
Kétoldali, közös carotid artériák lekötése utáni ischémias rohamok gátlása SHR patkányoknál

(i) módszer

A vizsgálathoz 22 hetes, kb. 360 g súlyú hím SHR patkányokat alkalmaztunk. Éterrel végzett, könnyű altatás közben, a nyakon középvonalas bevágást alkalmaztunk, a kétoldali közös carotid artériákat egyesítettük, és lekötve agyi ischemiát idéztünk elő. Ezután az állatokat hagytuk az álomból felébredni és megfigyeltük viselkedésüket 4 órán át. Az állatoknak orálisan gumiarábikum szuszpenzióban vizsgálandó vegyületet adagoltunk 60 perccel a carotid artériák lekötése előtt. A kapott eredményeket az 5. Táblázatban foglaljuk össze.

(ii) módszer

A kontroll csoportnál 150 perccel az artériák lekötése után rángatódzás, ischémiás roham volt megfigyelhető. Az állatok 90%-ánál volt roham 180 percen belül. Annál a csoportnál azonban, amely orálisan, 100 mg/kg dózisban vizsgálandó vegyületet kapott, a rángatódzás megjelenése 40 percet késett, és a megjelenés 180 percen belül 20%-kal kevesebb volt.

5. Táblázat

Kétoldali, közös carotid artériák lekötése utáni ischemias rohamok gátlása SHR patkányoknál

Hordozó vegyület	n	Ischemiás rángatódzási roham	
		Idő (perc)	Megjelenés ⓐ
Hordozó	41	151 4	36/41 (87.8%)
1-12. sz. vegyület	5	199 13*	1/5* (20 %)

1-12. számú vegyület : 100 mg/kg p.o.; Hordozó: gumiarábikum szuszpenzió

ⓐ : 180 percen belül

* : $P < 0.05$

6. Példa
Antitoxicitás egereknél

(i) módszer

4 hetes, 21—26 g tömegű, hím Crj-JCR egerek 6—6 főből álló csoportjának orálisan 300 vagy 1000 mg/kg dózisban 1—12. számú vegyületet adagoltunk. A kontrollcsoportnak gumiarábikum szuszpenziót adagoltunk 0,1 ml/10 g mennyiségben. Az állatokat ezután ketrecekbe helyeztük megfigyelésre.

(ii) eredmények

A 300 és 1000 mg/kg dózist kapott állatoknál egyaránt sedatio és ptosis volt megfigyelhető, de mindkét esetben 3 órán belül magukhoz tértek. A 24 órás megfigyelési periódus alatt egyetlen állat sem pusztult el.

1. Referencia példa

(1) 42 g (0,19 mól) L-aszkorbinsav-acetonidot 100 ml dimetil-formamid és 100 ml hexametil-foszfor-amid elegyében oldunk, hozzáadunk 32 g (0,23 mól) kálium-karbonátot, majd a kapott reakcióoldatot lehűtjük. Ezután 18 g (0,22 mól) 25 ml tetrahidrofuránban oldott klór-metil-metil-metil-étert csepegtetünk hozzá 20 perc leforgása alatt, majd 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakciókeverékhez 200 ml vizet adunk, a pH értéket 2n sósavval 5-ös értékre beállítjuk, majd 4-szer etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (izopropil-éter/etil-acetát 2:1 arányban), a kapott eluátumokat betömé-

nyítjük és a visszamaradó anyagot ugyanebből az oldószer-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 46 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3--O-metoxi-metil-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 93—94°C.

Elemanalízis $C_{11}H_{16}$ képletű vegyületre:
mért: C 50,84; H 6,05%
számított: C 50,77; H 6,20%

(2) 1,84 g (7,1 mmól) L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-metoxi-metil-aszkorbinsavat 10 ml dimetil-szulfoxidban oldunk, hozzáadunk 2,68 g oktadecil-jodidot és 1 g kálium-karbonátot, majd a reakciókeveréket 60°C hőmérsékleten 6 órán át tartjuk. Ezután 50 ml vizet adunk hozzá, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (izopropil-éter). Az eluátumot betöményítjük, a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, amikor is 0,8 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-metoxi-metil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat (R1—11) nyerünk. A kapott termék fizikai, kémiai adatait a 6. Táblázatban foglaljuk össze.

A fentiek szerint eljárva állítjuk elő még a 6. Táblázatban összefoglalt R1—1 — R1—33 számú vegyületeket is.

6. Táblázat

R-1 általános képletű vegyület (izopropilidén 5-ös és 6-os helyzetű formája)

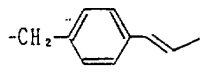
Vegyület	R¹ m.p.(°C)	NMR
R1-1	$-(CH_2)_5Me$ olaj	0.87(3H,m),1.25(8H,m),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),3.50(3H,s),4.09(5H,m), 4.51(1H,d,2Hz),5.40(2H,s)
R1-2	$-(CH_2)_7Me$ olaj	0.85(3H,m),1.25(12H,s),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),3.46(3H,s),4.12(5H,m), 4.56(1H,d,2Hz),5.46(2H,s)
R1-3	$-(CH_2)_8Me$ olaj	0.85(3H,m),1.27(14H,m),1.33(3H,s), 1.36(3H,s),3.48(3H,s),4.12(5H,m), 4.57(1H,d,2Hz),5.45(2H,s)
R1-4	$-(CH_2)_{10}Me$ olaj	0.87(3H,m),1.26(18H,m),1.33(3H,s), 1.37(3H,s),3.48(3H,s),4.12(5H,m), 4.56(1H,d,2Hz),5.46(2H,s)
R1-5	$-(CH_2)_{11}Me$ olaj	0.85(3H,m),1.25(20H,m),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),3.47(3H,s),4.12(5H,m), 4.55(1H,d,2Hz),5.46(2H,s)
R1-6	$-(CH_2)_{12}Me$ olaj	0.86(3H,m),1.25(22H,m),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),3.48(3H,s),4.13(5H,m), 4.56(1H,d,2Hz), 5.45(2H,s)

6. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R' m.p.(°C)	NMR
R1-7	$-(CH_2)_{13}Me$ olaj	0.86(3H,m),1.25(24H,m),1.33(3H,s),1.37(3H,s),3.45(3H,s),4.12(5H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.46(2H,s)
R1-8	$-(CH_2)_{14}Me$ olaj	0.87(3H,m),1.24(26H,m),1.33(3H,m),1.37(3H,s),3.49(3H,s),4.43(5H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.44(2H,s)
R1-9	$-(CH_2)_{15}Me$ 44-45	0.87(3H,m),1.25(28H,m),1.34(3H,s),1.38(3H,s),3.50(3H,s),4.11(5H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.44(2H,s)
R1-10	$-(CH_2)_{16}Me$ olaj	0.85(3H,m),1.26(30H,m),1.33(3H,s),1.36(3H,s),3.47(3H,s),4.11(5H,m),4.57(1H,d,2Hz),5.47(2H,s)
R1-11	$-(CH_2)_{17}Me$ 50-52	0.85(3H,m),1.25(32H,m),1.33(3H,s),1.37(3H,s),3.50(3H,m),4.12(5H,m),4.57(1H,d,2Hz),5.47(2H,s)
R1-12	$-(CH_2)_{19}Me$ 57-58	0.85(3H,m),1.25(36H,m),1.33(3H,s),1.36(3H,s),3.47(3H,s),4.25(5H,m),4.57(1H,d,2Hz),5.43(3H,s).
R1-13	$-(CH_2)_{10}COOMe$ olaj	1.29(16H,m),2.30(2H,t,7Hz),3.51(3H,s),3.66(3H,s),4.11(3H,m),4.57(1H,d,2Hz),5.45(2H,s)
R1-14	$-(CH_2)_9OH$ olaj	1.30(20H,m),3.50(3H,s),3.51(3H,m),4.03(5H,m),4.51(1H,d,2Hz),5.58(2H,s)
R1-15	-Bz olaj	1.34(3H,s),1.37(3H,s),3.38(3H,s),4.06(3H,m),4.50(1H,d,2Hz),5.05(2H,s),5.17(2H,s),7.20(5H,s)
R1-16	$-(CH_2)_3Ph$ olaj	1.31(3H,s),1.35(3H,s),1.97(2H,m),2.67(2H,m),3.42(3H,s),4.06(5H,m),4.50(1H,d,2Hz),5.36(2H,s),7.16(5H,m)

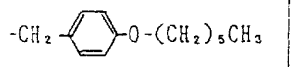
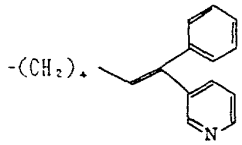
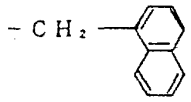
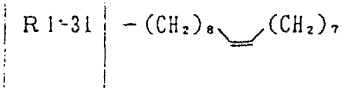
12

6. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R¹ tulajdonság	NMR
R1-17	4-Br-Bz olaj	1.34(3H,s),1.37(3H,s),3.46(3H,s),4.12(3H,m),4.58(1H,d,2Hz),5.09(2H,s),5.32(2H,s),7.31(2H,d,7Hz),7.50(2H,d,7Hz)
R1-18	4-Cl-Bz olaj	1.34(3H,s),1.38(3H,s),3.46(3H,s),4.14(3H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.10(2H,s),5.31(2H,s),7.30(4H,s)
R1-19	4-Me-Bz olaj	1.34(3H,s),1.39(3H,s),2.33(3H,s),3.43(3H,s),4.10(3H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.10(2H,s),5.26(2H,m),7.16(2H,d,8Hz),7.31(2H,d,8Hz)
R1-20	3-Me-Bz olaj	1.34(3H,s),1.38(3H,s),2.34(3H,s),3.43(3H,s),4.11(3H,m),4.54(1H,d,2Hz),5.24(2H,s),5.24(2H,m),7.20(4H,m)
R1-21	4-iPr-Bz olaj	1.23(6H,d,7Hz),2.90(1H,hep,7Hz),3.42(3H,s),4.12(3H,m),4.56(1H,d,2Hz),5.10(2H,s),5.25(2H,m),7.29(4H,m)
R1-22	4-COOMe-Bz olaj	1.33(3H,s),1.37(3H,s),3.46(3H,s),3.90(3H,s),4.12(3H,m),4.57(1H,d,2Hz),5.19(2H,s),5.32(2H,s),7.49(2H,d,8Hz),8.04(2H,d,8Hz)
R1-23	 olaj	1.32(3H,t,7Hz),1.33(3H,s),1.37(3H,s),3.44(3H,s),4.10(3H,m),4.23(2H,q,7Hz),4.57(1H,d,2Hz),5.14(2H,s),5.31(2H,s),6.42(1H,d,16Hz),7.47(4H,m),7.67(1H,d,16Hz)
R1-24	-CH₂CH(Ph)₂ olaj	1.32(6H,s),2.46(2H,m),3.44(3H,s),4.06(6H,m),4.53(1H,d,2Hz),5.36(2H,s),7.25(10H,s)

13

6. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R¹ tulajdonság	NMR
R1-25	$-(CH_2)_8OBz$ olaj	1.34(12H.m),1.37(6H.s),3.46(2H.t, 7Hz),3.49(3H.s),4.09(5H.m),4.48(2H. s),4.54(1H.d,2Hz),5.42(2H.s),7.31(5H. s)
R1-26	$-CH_2$-ciclohexil olaj	1.34(3H.s),1.38(3H.s),1.50(11H.m), 3.50(3H.s),4.12(5H.m),4.56(1H.d, 2Hz),5.43(2H.s)
R1-27	-Fenil-acetil olaj	1.33(3H.s),1.37(3H.s),3.53(3H.s), 4.11(3H.m),4.61(1H.d,2Hz),5.54(2H. m),5.74(2H.m),7.53(3H.m),7.91(2H.m)
R1-28	 olaj	0.88(3H.m),1.35(14H.m),3.40(3H.s), 3.91(3H,t,7Hz),4.08(3H.m),4.52(1H,d, 2Hz),5.01(2H.s),5.18(2H.s),6.80(2H. d,7Hz),7.27(2H,d,7Hz)
R1-29	 olaj	1.35(3H.s),1.38(3H.s),1.66(6H.m), 2.13(2H.m),3.48(3H.s),4.18(7H.m), 4.55(1H.m),5.40(2H.s),6.11(1H.t), 7.38(7H.m),8.42(1H.m),8.50(1H.m)
R1-30	 olaj	1.36(3H.s),1.44(3H.s),3.36(3H.s), 3.07(3H.m),4.51(1H.d),5.08(2H.s), 5.57(2H.s),7.45(7H.m)
R1-31	 olaj	0.88(3H.m),1.30(22H.m),1.36(3H.s), 1.37(3H.s),2.00(4H.m),3.51(3H.m), 4.10(5H.m),4.57(1H.d),5.31(2H.m), 5.42(2H.s)

6. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R' tulajdonság	NMR
R1-32	$-CH_2COOMe$ olaj	1.37(6H,s),3.52(3H,s),3.74(3H,s), 4.12(3H,m),4.54(1H,d),4.75(2H,s), 5.49(1H,d),5.62(1H,d)
R1-33	$-(CH_2)_4COOMe$ olaj	1.37(6H,s),1.72(4H,m),2.35(2H,m), 3.49(3H,s),3.65(3H,s),4.10(5H,m), 5.36(2H,s)

Bz: benzil, Me: metil, Ph: fenil, iPr: izopropil, Et: etil

2. Referencia példa

(1) 21,6 g (0,1 mól) L-aszkorbinsav-acetonidot 120 ml dimetil-formamidban oldunk, a kapott oldatot jéggel lehűtjük, hozzáadunk 14 g (0,1 ml) kálium-karbonát oldatot, majd 11,2 ml benzil-bromidot és a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük. Ezután 100 ml vizet adagolunk hozzá, és a keverék pH-ját 2n sósavval 5-ös értékre beállítjuk, majd etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A viszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (izopropil-éter/etil-acetát 3:2), majd az eluátumokat betöményítjük és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 13 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-benzil-aszkorbinsavat nyerünk (40%), op.: 105—106°C.

(2) 3,06 g (0,01 mól) L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-benzil-aszkorbinsavat 20 ml dimetil-szulfoxid és 15 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 1,5 g (0,0111 mól) kálium-karbonátot, majd 3,83 g oktadecil-jodidot és a kapott reakciókeveréket szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Ezután 100 ml vizet adagolunk a keverékhez, majd etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (izopropil-éter/etil-acetát 10:1), amikor is 3,8 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-benzil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat (R2—7) nyerünk, amelyek fizikai, kémiai tulajdonságait a 7. Táblázatban foglaljuk össze.

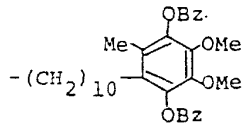
A fentiekhez hasonló módon eljárva állítjuk elő a 7. Táblázatban felsorolt R2—1 — R2—12 vegyületeket is.

7. Táblázat

R-1' általános képletű vegyület (izopropilidén 5-ös és 6-os helyzetű formája

	R' m.p.(°C)	NMR
R2-1	$-(CH_2)_7Me$	0.87(3H,m),1.27(12H,m),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),4.06.(5H,m),4.54(1H,d, 2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R2-2	$-(CH_2)_9Me$	0.86(3H,m),1.26(16H,m),1.34(3H,s), 1.37(3H,s),4.08(5H,m),4.54(1H,d, 2Hz),5.46(2H,s),7.37(5H,s)

7. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R' o.p.(°C)	NMR
R2-3	$-(CH_2)_{13}Me$	0.86(3H,m),1.24(26H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.08(5H,m),4.53(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R2-4	$-(CH_2)_{14}Me$	0.86(3H,m),1.26(26H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.10(5H,m),4.53(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R2-5	$-(CH_2)_{15}Me$	0.85(3H,m),1.25(26H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.06(5H,m),4.54(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.37(5H,s)
R2-6	$-(CH_2)_{18}Me$ olaj	0.87(3H,m),1.25(28H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.08(5H,m),4.54(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R2-7	$-(CH_2)_{17}Me$ 44-45	0.88(3H,m),1.26(32H,m),1.38(6H,s),4.08(5H,m),4.51(1H,d,2Hz),5.43(2H,s),7.29(5H,s)
R2-8	$-(CH_2)_{19}Me$ 48-50	0.87(3H,m),1.24(36H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.06(5H,m),4.54(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R2-9	$-(CH_2)_{21}Me$ 60-61	0.87(3H,m),1.24(40H,m),1.34(3H,s),1.37(3H,s),4.08(5H,m),4.53(1H,d,2Hz),5.45(2H,s),7.36(5H,s)
R2-10	 olaj	1.26(16H,m),1.35(3H,s),1.37(3H,s),2.14(3H,s),4.12(3H,m),4.51(1H,m),4.81(2H,m),4.88(2H,s),4.95(2H,s),7.30(15Hz).
R2-11	$-CH_2CON$ olaj	1.37(6H,s),3.65(8H,m),4.10(3H,m),4.55(2H,m),4.81(2H,m),5.67(2H,s),7.30(5H,s)
R2-12	$-CH_2CON$ olaj COOMe	1.32(3H,s),1.36(3H,s),2.04(3H,s),3.60(3H,s),4.02(3H,m),4.23(3H,m),4.53(3H,m),7.34(5H,m)

16

3. Referencia példa

(1) 3,8 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-benzil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat 40 ml tetrahidrofurán és 10 ml metanol elegyében oldunk, majd 20 ml 2n sósavat adagolunk hozzá, és a kapott reakciókeveréket 50°C hőmérsékleten 24 órán át keverjük. Ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, a reakcióterméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 2,6 g 3-O-benzil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat nyerünk (R3—7 számú vegyület), amelynek fizikai, kémiai tulajdonságait a 8. Táblázatban foglaljuk össze.

(2) A fentiek szerint eljárva állítjuk elő a következő 8. Táblázatban még összefoglalt R3—1 — R3—12 vegyületeket is.

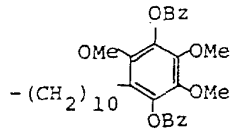
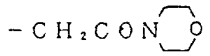
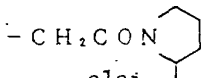
8. Táblázat

R-1' általános képletű vegyület

Vegyület	R' o.p. (°C)	NMR
R3-1	$-(CH_2)_7Me$ olaj	0.87(3H,m),1.26(12H,m),4.00(5H,m), 4.66(1H,d,2Hz),5.45(2H,s),7.32(5H,s)
R3-2	$-(CH_2)_9Me$ olaj	0.86(3H,m),1.25(16H,m),3.80(2H,m), 4.00(3H,m),4.68(1H,d,2Hz),5.46(2H, s),7.36(5H,s)
R3-3	$-(CH_2)_{13}Me$ 65-66	0.86(3H,m),1.25(24H,m),3.80(2H,m), 4.00(3H,m),4.68(1H,d,2Hz),5.47(2H, s),7.35(5H,s),
R3-4	$-(CH_2)_{14}Me$ 62-63	0.87(3H,m),1.23(26H,m),3.82(2H,m), 4.02(3H,m),4.68(1H,d,2Hz),5.47(2H, s),7.36(5H,s)
R3-5	$-(CH_2)_{15}Me$ 71-72	0.86(3H,m),1.25(28H,m),3.85(2H,m), 4.02(3H,m),4.69(1H,d,2Hz),5.47(2H, 7.37(5H,s)
R3-6	$-(CH_2)_{16}Me$ 57-58	0.88(3H,m),1.25(30H,m),3.79(2H,m), 4.00(3H,m),4.67(1H,d,2Hz,),5.44(2H, s),7.33(5H,s)
R3-7	$-(CH_2)_{17}Me$ 75-76	0.87(3H,m),1.25(32H,m),3.80(2H,m), 4.01(3H,m),4.68(1H,m),5.46(2H,s), 7.34(5H,s)

17

8. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R' o.p. (°C)	NMR
R3-8	$-(CH_2)_{19}Me$ 77-78	0.86(3H,m),1.24(36H,m),4.00(5H,m),4.68(1H,m),5.46(2H,s),7.36(5H,s).
R3-9	$-(CH_2)_{21}Me$ 83-85	0.86(3H,m),1.25(40H,m),3.82(2H,m),4.02(3H,m),4.69(1H,d,2Hz),5.46(2H,s),7.36(5H,s)
R3-10	 olaj	1.40(16H,m),2.13(3H,m),2.23(2H,m),3.91(6H,s),4.06(5H,m),4.90(2H,s),4.97(2H,m),5.57(2H,m),7.30(15H,m)
R3-11	 olaj	3.37(4H,m),3.49(4H,m),3.90(2H,m),4.20(1H,m),4.79(2H,m),4.89(1H,d),5.56(1H,d),5.75(1H,d),7.40(5H,s)
R3-12	 olaj	2.04(4H,m),3.49(2H,m),3.60(3H,s),4.02(3H,m),4.23(1H,m),4.53(3H,m),7.34(5H,s)

4. Referencia példa

52 g (0,24 mól) L-5,6-O,O-izopropilidén-aszkorbinsavat 200 ml tetrahidrofurán és 50 ml dimetil-formamid elegyében oldunk, hozzáadunk 42 g (0,3 mól) kálium-karbonátot és a reakciókeveréket 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 27 ml (0,3 mól) klór-metil-etil-étert adagolunk 5 perc leforgása alatt hozzá, miközben a hőmérsékletet jégfürdő segítségével 20°C értéken tartjuk. Ezután a reakciókeveréket szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd 300 ml vízbe öntjük, a pH értékét 2n sósavval 8-as értékre beállítjuk, és 400, majd 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (300 g, Merck Ltd. 7734 típus, etil-acetát/izopropil-éter = 1:2), majd a terméket izopropil-éterből hűtőszekrényben kikristályosítjuk. Ily módon 40 g (61%) 5,6-O,O-izopropilidén-3-O-etoxi-metil-(L)-aszkorbinsavat nyerünk.

5. Referencia példa

13,6 g (0,05 mól) L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-etoxi-metil-aszkorbinsavat és 20 g oktadecil-jodidot 200 ml tetrahidrofurán és 50 ml DMSO elegyében oldunk, majd hozzáadunk 8 g (0,06 mól) kálium-karbonátot és a kapott reakciókeveréket szobahőmérsékleten keverjük, majd 3 órán át a keverést még 50°C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután 300 ml vizet adunk hozzá, és a pH értékét 2n sósavval 7-es értékre beállítjuk. A terméket 600 ml izopropil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (300 g, izopropil-éter), amikor is 15 g (57%) 5,6-O,O-izopropilidén-3-O-etoxi-metil-2-O-oktadecil-(L)-aszkorbinsavat nyerünk. A termék szobahőmérsékleten nem kristályos anyag.

6. Referencia példa

(1) 0,8 g 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat 20 ml kloroformban oldunk, hozzáadunk 1 ml piridint, majd 0,28 g (2 mmól) benzoil-kloridot cseppenként, szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket 1 órán át keverjük, majd 2n sósavval megsavanyítjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetátból

átkristályosítjuk, amikor iš 0,6 g (49%) 3-O--benzoil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 68—69°C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{48}O_7$ összegképlet vegyületre:

mért: C 69,94; H 8,98%

számított: C 69,89; H 9,08%

(2) A fentiekhez hasonlóan eljárva a 2-O--hexadecil-L-aszkorbinsav-benzoilezésével nyerjük a 3-O-benzoil-2-O-hexadecil-L-aszkorbinsavat, op.: 77—78°C.

Elemanalízis a $C_{29}H_{44}O_7$ összegképlet vegyületre:

mért: C 69,21; H 8,82%,

számított: C 69,02; H 8,79%.

1. Példa

1,2 g L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-metoxi--metil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat 30 ml metanol és 10 ml tetrahidrofurán elegyében oldunk, hozzáadunk 10 ml 2n sósavat és a kapott reakciókeveréket 50°C hőmérsékleten 6 órán át keverjük. Ezután a keveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, etil--acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetátból átkristályosítjuk. Ily módon 0,82 g 2-O--oktadecil-aszkorbinsavat nyerünk (1—12. számú vegyület). Ezt a vegyületet a fenti hidrolízissel L-5,6-O,O-izopropilidén-3-O-etoxi-metil-aszkorbinsavból is előállíthatjuk. A fizikai, kémiai adatokat a 9. Táblázat tartalmazza.

2. Példa

2,1 g 3-O-benzil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat 25 ml etil-acetátban oldunk, és 5%-os szénhordozós-palládium katalizátor jelenlétében (0,5 g) katalitikusan, légköri nyomáson redukáljuk. Ezután a katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük és a maradékot izopropil-éter/etil--acetát elegyből kikristályosítjuk. Ily módon 1,5 g 2-O-oktadecil-aszkorbinsavat nyerünk (1—12. számú vegyület). A fizikai, kémiai adatokat a 9. Táblázat tartalmazza.

3. Példa

A fentiekhez hasonlóan eljárva állítjuk elő a 9. Táblázatban 1—1 — 1—38. számú vegyületeket is.

9. Táblázat

(Ia) általános képletű vegyület

Vegyület	R¹	Példa szerinti vegyület	o.p. (°C)	NMR
1-1	$-(CH_2)_5Me$	1	100-101	0.88(3H,m),1.32(8H,m),3.54(2H,m),3.89(3H,m),4.70(1H,d,1Hz)
1-2	$-(CH_2)_7Me$	1,2	115-117	0.84(3H,m),1.25(12H,m),3.53(2H,m),3.85(3H,m),4.70(1H,d,1Hz)
1-3	$-(CH_2)_8Me$	1,2	122-123	0.86(3H,m),1.25(14H,m),3.54(2H,m),3.87(3H,m),4.71(1H,d,1Hz)
1-4	$-(CH_2)_9Me$	2	118-120	0.85(3H,m),1.24(16H,m),3.43(2H,m),3.86(3H,m),4.72(1H,d,1Hz)
1-5	$-(CH_2)_{10}Me$	1	124-125	0.86(3H,m),1.24(18H,m),3.50(2H,m),3.87(3H,m),4.71(1H,d,1Hz)

9. Táblázat (folytatás)

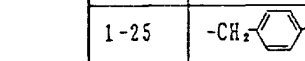
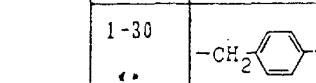
Vegyület	R^1	Példa szerinti vegyület	o.p. (°C)	NMR
1-6	$-(CH_2)_{11}Me$	1	127-128	0.85(3H,m),1.24(20H,m),3.53(2H,m),3.91(3H,m),4.72(1H,d,1Hz)
1-7	$-(CH_2)_{12}Me$	1	129-130	0.85(3H,m),1.25(22H,m),3.52(2H,m),3.91(3H,m),4.72,(1H,d,1Hz)
1-8	$-(CH_2)_{13}Me$	1,2	126-127	0.85(3H,m),1.25(24H,m),3.51(2H,m),3.90(3H,m),4.74(1H,d,1Hz)
1-9	$-(CH_2)_{14}Me$	1,2	126-127	0.85(3H,m),1.26(26H,m),3.45(2H,m),3.86(3H,m),4.73(1H,d,1Hz)
1-10	$-(CH_2)_{15}Me$	1,2	128-129	0.86(3H,m),1.24(28H,m),3.59(2H,m),3.94(3H,m),4.75(1H,d,1Hz)
1-11	$-(CH_2)_{16}Me$	1,2	127-129	0.86(3H,m),1.27(30H,m),3.54(2H,m),3.86(3H,m),4.71(1H,d,1Hz)
1-12	$-(CH_2)_{17}Me$	1,2	127-128	0.85(3H,m),1.26(32H,m),3.51(2H,m),3.91(3H,m),4.75(1H,d,1Hz)
1-13	$-(CH_2)_{18}Me$	1,2	126-127	0.85(3H,m),1.23(36H,m),3.45(2H,m),3.86(3H,m),4.70(1H,d,1Hz)
1-14	$-(CH_2)_{21}Me$	1,2	125-127	0.86(3H,m),1.24(40H,m),3.46(2H,m),3.86(3H,m),4.70(1H,s)
1-15	$-(CH_2)_{10}COOMe$	1	78-79	1.26(16H,m),2.26(2H,t,7Hz),3.45(2H,m),3.54(3H,m),4.73(1H,s)

9. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R¹	Példa szerinti vegyület	o.p. (°C)	NMR
1-16	$-(CH_2)_9OH$	1	73- 74	1.30(16H,m),3.45(4H,m), 3.80(3H,m),4.73(1H,s)
1-17	-Bz	1	126-127	3.44(2H,m),3.78(1H,m), 4.74(1H,s),4.96(2H,s) 7.38(5H,m)
1-18	$-(CH_2)_3Ph$	1	107-108	1.92(2H,m),2.67(2H,m), 3.48(2H,m),3.77(1H,m), 3.92(2H,t,7Hz),4.77(1H, s),7.23(5H,m)
1-19	4-Br-Bz	1	184-185	3.45(3H,m),3.76(1H,m), 4.75(1H,s),4.92(2H,s) 7.36(2H,d,8Hz),7.54(2H, d,8Hz)
1-20	4-Cl-Bz	1	174-175	3.55(2H,m),3.84(1H,m), 4.75(1H,s),4.98(2H,s), 7.38(4H,m)
1-21	4-Me-Bz	1	157-158	2.28(3H,s),3.45(2H,m), 3.75(1H,m),4.73(1H,s), 4.90(2H,s),7.14(2H,d, 7Hz),7.31(2H,7Hz)
1-22	3-Me-Bz	1	92- 93	2.30(3H,s),3.44(2H,m), 3.77(1H,m),4.75(1H,d, 1Hz),4.92(2H,s),7.20(4 H,m)
1-23	4-iPr-Bz	1	118-119	1.20(6H,d,7Hz),3.87(1H, hep,7Hz),3.45(2H,m), 3.76(1H,m),4.73(1H,s), 4.71(2H,s),7.27(4H,m)

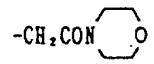
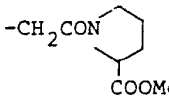
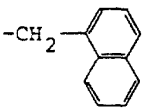
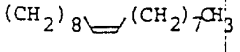
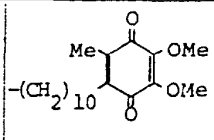
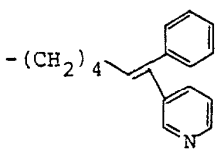
21

9. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R^1	Példa szerinti vegyület	o.p. (°C)	NMR
1-24	4 – COOMe – Bz	1	171-172	3.44(2H,m),3.75(2H,m), 3.84(3H,s),4.74(1H,s) 5.03(2H,s),7.55(2H,d, 7Hz),7.95(2H,d,7Hz)
1-25		1	158-160	1.28(3H,t,7Hz),3.46(2H, m),3.81(1H,m),4.22(2H, q,7Hz),4.78(1H,s),5.22, (2H,s),6.22(1H,d,16Hz), 7.49(2H,d,8Hz),7.62(1H, d,16Hz),7.72(2H,m)
1-26	$-(CH_2)_2CH(Ph)_2$	1	129-130	2.37(2H,m),3.45(2H,m), 3.78(3H,m),4.17(1H,t, 7Hz),4.74(1H,d,1Hz), 7.26(10H,m)
1-27	$-(CH_2)_8OCH_2Ph$	1	75- 76	1.29(12H,m),3.40(4H,m), 3.87(3H,),4.42(2H,s), 4.74(1H,s),7.29(5H,s)
1-28	$-CH_2$-ciclohexil	1	125-126	1.25(6H,m),1.63(7H,m), 3.37(2H,m),3.62(3H,s), 4.64(1H,s)
1-29	-Fenil-acetil	1	145-146	3.43(2H,m),3.78(1H,m), 4.76(1H,s),5.33(2H,s) 7.58(3H,m),7.89(2H,m)
1-30		1	133-134	0.88(3H,m),1.33(8H,m), 3.45(2H,m),3.73(1H,m), 3.93(2H,t,7Hz),4.72(1H, d,1Hz),4.86(2H,s),6.84 (2H,d,8Hz),7.32(2H,d, 8Hz)

22

9. Táblázat (folytatás)

Vegyület	R'	Példa szerinti vegyület	o.p. (°C)	NMR
1-31		2	olaj	3.56(11H,m),4.40(1H,m),4.56(2H,m),4.64(1H,d,2Hz)
1-32		2	olaj	1.95(4H,m),3.44(5H,m),3.62(3H,s),4.35(1H,m),4.60(1H,m),4.74(1,d,2Hz)
1-33		1	olaj	3.66(5H,m),4.74(1H,d,2Hz),5.40(2H,m),7.45(7H,m)
1-34		1	101-104	0.86(3H,m),1.25(22H,m),1.98(4H,m),2.80(5H,m),4.69(1H,d,2Hz),5.21(2H,t,6Hz)
1-35	$-CH_2COOCH_3$	1	olaj	3.54(3H,m),3.65(3H,s),3.88(5H,m),4.67(1H,d,2Hz)
1-36	$-(CH_2)_4COOCH_3$	1	olaj	1.70(4H,m),2.35(2H,m),3.65(3H,s),3.88(5H,m),4.67(1H,d,2Hz)
1-37		2	olaj	1.28(16H,m),2.12(3H,s),2.57(2H,m),3.90(5H,m),3.85(6H,s)
1-38		1	olaj	1.46(6H,m),2.10(2H,m),3.80(5H,m),4.63(1H,d,2Hz),6.10(1H,t,7Hz),7.38(7H,m),8.45(2H,m)

23

Az 1—37. számú vegyületet a hidrokinon vegyületből — amelyet a 2. Példa szerint állítottunk elő — ferri-kloriddal végzett oxidációval állítjuk elő.

4. Példa

(1) 0,8 g (2 mmól) 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat 20 ml kloroformban oldunk, hozzáadunk 1 ml piridint és 0,1 g 4,4-dimetil-amino-piridint, majd 0,25 ml acetil-kloridot szobahőmérsékleten. A kapott reakciókeveréket ezután 18 órán át keverjük, majd a szerves fázist 2n sósavval, majd vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetátból átkristályosítva nyerjük a 6-O-acetil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat (0,6 g, 65%), op.: 117—118°C.

Elemanalízis a $C_{26}H_{40}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 66,24, H 8,95%
számított: C 66,35, H 8,85%

(2) A fentiekhez hasonlóan eljárva nyerjük a következő vegyületeket a 2-O-pentadecil-L-aszkorbinsav, 2-O-hexadecil-L-aszkorbinsav és 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsav acetilezésével, benzoilezésével, fenil-acetilezésével és szukcinilezésével:

(i) 6-O-acetil-2-O-pentadecil-L-aszkorbinsav, op.: 112—113°C
Elemanalízis a $C_{23}H_{40}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 64,59, H 9,48%
számított: C 64,46, H 9,41%.

ii) 6-O-benzoil-2-O-pentadecil-L-aszkorbinsav, op.: 139—140°C.
Elemanalízis a $C_{28}H_{42}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 68,36, H 8,99%
számított: C 68,55, H 8,79%.

(iii) 6-O-fenil-acetil-2-O-pentadecil-L-aszkorbinsav, op.: 126—127°C.
Elemanalízis a $C_{29}H_{44}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 68,79, H 8,99%
számított: C 69,02, H 8,79%
(iv) 6-O-acetil-2-O-hexadecil-L-aszkorbinsav, op.: 114—115°C.
Elemanalízis a $C_{24}H_{42}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 65,02, H 9,46%
számított: C 65,13, H 9,56%

(v) 6-O-nikotinoil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsav-hidroklorid, op.: 142—143°C.
Elemanalízis a $C_{34}H_{48}NO_7Cl$ összegképletű vegyületre:
mért: C 66,49, H 8,70, N 2,20%
számított: C 66,06, H 7,83, N 2,27%.

(vi) 6-O-(3-karboxi-propionil)-2-O-tetradecil-L-aszkorbinsav, op.: 155—156°C.
Elemanalízis a $C_{24}H_{40}O_9$ összegképletű vegyületre:
mért: C 60,73, H 8,66%
számított: C 60,99, H 8,53%

(vii) 6-O-(3-karboxi-propionil)-2-O-pentadecil-L-aszkorbinsav, op.: 156—157°C.
Elemanalízis a $C_{25}H_{42}O_9$ összegképletű vegyületre:
mért: C 61,59, H 8,78%
számított: C 61,71, H 8,70.

(viii) 6-O-(3-karboxi-propionil)-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsav, op.: 155—156°C.
Elemanalízis a $C_{28}H_{48}O_9$ összegképletű vegyületre:
mért: C 63,49, H 9,33%
számított: C 63,61, H 9,15%.

5. Példa

0,8 g (2 mmól) 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat 20 ml kloroformban oldunk, hozzáadunk 1 ml piridint, majd a kapott keverékhez szobahőmérsékleten, cseppenként 0,25 ml acetil-kloridot adagolunk. A reakciókeveréket ezután 1 órán át keverjük, majd 2n sósavval mossuk, a szerves fázist vízzel mossuk és szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetátból átkristályosítjuk, amikor is 0,8 g (87%) 3-O-acetil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 78—79°C.
Elemanalízis a $C_{26}H_{40}O_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 66,07, H 8,80%
számított: C 66,35, H 8,85%

0,8 g 3-O-acetil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat és 0,3 ml trietil-amint $CHCl_3$-ban szobahőmérsékleten 6 órán keresztül keverünk, majd a reakciókeveréket 2n sósavval és vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítva 0,8 g 6-O-acetil-2-O-oktadecil-aszkorbinsavat nyerünk, amely azonos a 4. példa szerinti vegyülettel.

6. Példa

0,8 g (2 mmól) 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat és 0,24 g (2 mmól) fenil-izocianátot 20 ml kloroformban oldunk, hozzáadunk 0,1 ml triklór-ecetsavat és a reakciókeveréket 60°C hőmérsékleten 1 órán át tartjuk. Ezután vízzel mossuk, szárítjuk, betöményítjük, és a visszamaradó anyagot izopropil-éter/etil-acetátból kikristályosítjuk. Ily módon 0,75 g 6-O-fenil-karbamoil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 149—150°C.
Elemanalízis a $C_{31}H_{49}NO_7$ összegképletű vegyületre:
mért: C 68,14, H 9,08, N 2,74%
számított: C 67,98, H 9,02, N 2,56%

7. Példa

(1) 120 g (0,1 mól) nátrium-D-izoaszkorbátot 50 ml dimetil-formamidban oldunk és hozzácsepegtetünk 12 ml benzil-bromidot. A kapott reakciókeveréket 50°C hőmérsékleten 4 órán át melegítjük, majd hozzáadunk 100 ml vizet és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves

fázist vízzel mossuk, szárítjuk, betöményítjük, a visszmaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (etil-acetát), amikor is 10 g (37%) 2-O-benzil-D-izoaszkorbinsavat nyerünk. Ezt a vegyületet (10 g, 0,037 mól) 40 ml dimetil-szulfoxid és 10 ml tetrahidrofurán elegyében oldjuk, az oldathoz 14 g oktadecil-jodidot adagolunk, 5 g kálium-karbonát jelenlétében és 50°C hőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk. A kapott reakciókeverékhez ezután lehűtés után 100 ml vizet adunk, a kiváló terméket izopropil-éterrel extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (izopropil-éter/etil-acetát 1:1), az ily módon nyert kristályos anyagot hexán/izopropil-éter 1:1 arányú elegyéből átkristályosítjuk, amikor is 5 g (26%) 2-O-oktadecil-3--O-benzil-D-izoaszkorbinsavat nyerünk, op.: 62—63°C.

Elemanalízis a $C_{31}H_{50}O_8$ összegképletű vegyületre:
mért: C 72,02, H 9,67%
számított: C 71,78, H 9,72%

(2) 3 g 2-O-oktadecil-3-O-benzil-D-izoaszkorbinsavat 50 ml etanolban oldunk és az oldatot atmoszférikus nyomáson 5%-os, szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében (0,2 g) 18 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük, a visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk, amikor is 2 g (80%) 2-O-oktadecil-D-izoaszkorbinsavat nyerünk, op.: 103—104°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{44}O_6$ összegképletű vegyületre:
mért: C 67,45, H 10,46%
számított: C 67,26, H 10,35%

8. példa

5 g (10 mmól) 5,6-O,O-izopropilidén-3-O--metoxi-metil-2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat 20 ml tetrahidrofuránban oldunk, hozzáadunk 3 ml 1,8-diazabiciklo[5,4,0]-7-undecént, a kapott keveréket 50°C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd lehűtjük, hozzáadunk 40 ml etil-acetátot és az így kapott keveréket kétszer 2n sósavval, majd vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, és a visszamaradó anyagot 60°C hőmérsékleten 6 órán át 40 ml etanol és 20 ml 2n sósav elegyével keverjük. Ezt a reakciókeveréket ezután csökkentett nyomáson betöményítjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot kikristályosítva 2 g (51%) 2-O-oktadecil-5-dehidroxi-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 114—115°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{42}O_5$ összegképletű vegyületre:
mért: C 70,24, H 10,42%
számított: C 70,21, H 10,31%

A fentiek szerint nyert termék 0,4 g-ját (1 mmól) 10 ml etanolban oldjuk, majd a kapott oldatot 0,2 g, 5%-os szénhordozós palládium-katalizátoron 4 órán át normál nyomáson hidrogénezzük. Ezután a katalizátort leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, a visszamaradó anyagot izopropil-éter/hexán elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 0,2 g d,l-2-O-oktadecil-5-dezoxi-aszkorbinsavat nyerünk. op.: 83—84°C.

Elemanalízis a $C_{24}H_{44}O_5$ összegképletű vegyületre:
mért: C 69,33, H 10,74%
számított: C 69,86, H 10,75%.

9. példa

(1) 0,8 g 2-O-oktadecil-L-aszkorbinsavat 50 ml acetonban oldunk, hozzáadunk 50 mg p-toluolszulfonsavat, a kapott keveréket szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd 100 g nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk hozzá. Az így kapott reakciókeveréket csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó anyagot diizopropil-éterből átkristályosítjuk, amikor is 0,8 g (91%) 2-O-oktadecil--5,6-O,O-izopropilidén-L-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 81—82°C.

(2) 2-O-dodecil-L-aszkorbinsavat és 2-O--hexadecil-L-aszkorbinsavat a fentiek szerint reagáltatva nyerjük a következő vegyületeket:
(i) 2-O-dodecil-5,6-O,O-izopropilidén-l-aszkorbinsav, op.: 83—84°C.
(ii) 2-O-hexadecil-5,6-O,O-izopropilidén-L--aszkorbinsav, op.: 85—86°C.

10. Példa

Etanolban feloldunk 0,37 mg 2-O-tetradecil-aszkorbinsavat és hozzáadunk 0,2 ml nátrium-metoxidot 28%-os metanolos oldat formájában, majd az oldatot vákuumban betöményítjük. A visszamaradó kristályos anyagot etil-acetátból átkristályosítva nyerjük a kiindulási vegyület nátrium-sóját, op.: >110°C.
NMR (D_2O) δ: 4,42 (1H, m); 4,00 (1H, m); 3,80 (3H, m); 1,65 (2H, m), 1,24 (22H, m), 0,84 (3H, m).
Elemanalízis a $C_{20}H_{35}O_6Na$. 1,5 H_2O képletű vegyületre:
mért: 56,65 C% 9,12 H%
számított: 56,99 C% 9,09 H%

11. Példa

(1) 0,8 g (2 mmól) 2-O-hexadecil-l-aszkorbinsavat és 0,3 g ciklohexanont 50 ml toluolban oldunk, és 50 mg p-toluolszulfonsavhoz adagoljuk. A kapott keveréket visszafolyatásig melegítjük, a képződött vizet eltávolítjuk, a reakciókeveréket lehűtjük, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd szárítjuk és vákuumban betöményítjük és a visszamaradó anyagot diizopropil--éterből átkristályosítjuk. Ily módon 0,6 g (84%) 2-O-hexadecil-5,6-O,O-ciklohexilidén--L-aszkorbinsavat nyerünk, op.: 80—81°C.

(2) 2-O-Dodecil-L-aszkorbinsavból kiindulva a fentiek szerint állítottuk elő még a következő vegyületet:
2-O-dodecil-5,6-O,O-ciklohexilidén-L-aszkorbinsav, op.: 85—86°C.

25

12. Példa
Tabletta-készítmény előállítása
Összetétel:

(I) általános képletű vegyület, amelyben $R^1 = (CH_2)_{17}CH_3$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$	50 mg
Kukorica-keményítő	90 mg
Laktóz	30 mg
Hidroxipropil-cellulóz L	25 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
Összesen: 200 mg/tabletta	

Adagolás: 1-3 tabletta felnőtteknek étkezés után 3-szor naponta.

13. Példa
Tabletta-készítmény előállítása

(I) általános képletű vegyület, amelyben $R^1 = (CH_2)_{14}CH_3$, $R^2 = OH$, $R^3 = H$	60 mg
Kukorica-keményítő	80 mg
Laktóz	30 mg
Hidroxi-propil-cellulóz L	25 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
Összesen: 200 mg/tabletta	

Adagolás: 1-3 tabletta felnőtteknek, étkezés után, 3-szor naponta.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű aszkorbinsav-származékok — a képletben
R^1 jelentése 5-24 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil-, fenil-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1,2-di(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il csoporttal szubsztituálva lehet, vagy fenil-, halogén-fenil-, 1-4 szénatomos alkil-fenil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-, ciklohexil-, (4-8 szénatomos alkoxi)-fenil-, morfolino-karbonil-, naftil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-pirrolidino]-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2-4 szénatomos alkenil)-fenil-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy adott esetben fenil- és piridilcsoporttal szubsztituált 6-8 szénatomos egyszeresen telítetlen alkenilcsoport, vagy 16-20 szénatomos alkenilcsoport,
R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, vagy
R^2 és R^3 együttesen 1-4 szénatomos alkilidén-oxi-csoport vagy ciklohexilidén-oxi-csoportot alkot, amelyek oxigénatomja az 5-ös szénatomhoz kapcsolódik,
R^3 jelentése hidrogénatom, adott esetben fenil- vagy karboxicsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-, nikotinoil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport —

és bázisokkal képzett sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) (Ia) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 jelentése a fenti, R^4 jelentése hidrolízissel vagy redukcióval lehasítható csoport — előnyösen benzilcsoport — és X jelentése hidrogénatom, vagy azonos a fentiekben megadott R^2 és R^3 együttes jelentésével — hidrolizálunk vagy redukálunk és olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése 1,2-di-(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il-csoporttal szubsztituált 5-24 szénatomos alkilcsoport a kapott hidrokinon vegyületet ferri-klorid jelenlétében oxidáljuk, majd kívánt esetben

i) olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése a fenti, R^2 jelentése hidroxilcsoport és R^5 jelentése acilcsoport, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet acilezzük és ha a 3-helyzetű acilszármazékot nyerjük az acilcsoportot a 6-helyzetű szénatomhoz kapcsolódó oxigénatomra helyezzük át, vagy

ii) olyan (Id) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X^1 jelentése azonos a tárgyi körben R^2 és R^3 együttes jelentésére megadottakkal, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet 1-4 szénatomos ketonnal vagy ciklohexanonnal reagáltatjuk, vagy

b) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (V) általános képletű vegyület — a képletben R^1 és R^4 jelentése a fenti és R^6 jelentése azonos a tárgyi körben R^2 és R^3 együttes jelentésére megadottakkal — dehidratáljuk, majd redukáljuk, és kívánt esetben, bármely fenti eljárás szerint nyert (I) általános képletnek megfelelő vegyületet bázikus sóvá alakítunk. Elsőbbsége: 1985. június 18.

2. Eljárás (I) általános képletű aszkorbinsav-származékok — a képletben
R^1 jelentése 5-24 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil-, hidroxil-, fenti-(1-4 szénatomos alkoxi)-, 1,2-di-(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il-csoporttal szubsztituálva lehet, fenil-, halogén-fenil-, 1-4 szénatomos alkil-fenil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-fenil-, ciklohexil-, (4-8 szénatomos alkoxi)-fenil-, morfolino-karbonil-, naftil-, 2-[(1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-pirrolidino]-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, fenil-karbonil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(2-4 szénatomos alkenil)-fenil-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben fenil- és piridilcsoporttal szubsztituált 6-8 szénatomos egyszeresen telítetlen alkenilcsoport, vagy 16-20 szénatomos alkenilcsoport,
R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R^3 jelentése adott esetben fenil- vagy karboxi-csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-, nikotinoil- vagy fenil-amino-karbonil-csoport — és bázisokkal képzett sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) (Ia) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 jelentése a fenti, R^4 jelentése hidrolízissel vagy redukcióval lehasítható csoport és X jelentése hidrogénatom — hidrolizálunk vagy redukálunk és olyan (Ia) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése 1,2-di(1-4 szénatomos alkoxi)-4-(1-4 szénatomos alkil)-kinon-3-il-csoporttal szubsztituált 5-24 szénatomos alkilcsoport, a kapott hidrokinon vegyületet ferri-klorid jelenlétében oxidáljuk, majd kívánt esetben

i) olyan (Ib) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése a fenti, R^2 jelentése hidroxilcsoport és R^5 jelentése acilcsoport, a kapott (Ia) általános képletű vegyületet acilezzük és ha a 3-as helyzetű acilszármazékot nyerjük, az acilcsoportot a 6-os helyzetű szénatomhoz kapcsolódó oxigénatomra helyezzük át, vagy

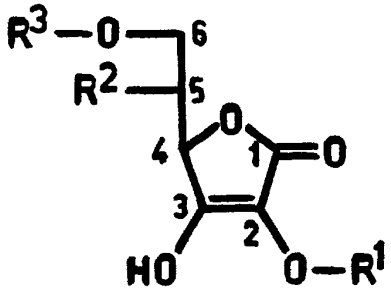
b) az (Ic) általános képletű vegyületek előállítására, — a képletben R^1 jelentése a fenti — egy (V) általános képletű vegyületet — a képletben R^1 és R^4 jelentése a fenti és R^6 jelentése azonos a tárgyi körben R^2 és R együttes jelentésére megadottakkal, dehidratáljuk, majd redukáljuk, és kívánt esetben bármely fenti eljárás szerint nyert (I) általános képletnek megfelelő vegyületet bázikus sóvá alakítunk. Elsőbbsége: 1985. május 17.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypont szerinti — vagy e vegyület gyógyászatilag elfogadható bázikus sóját, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeverünk és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. Elsőbbsége: 1985. június 18.

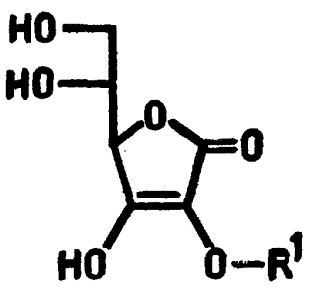
4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 2. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^2 és R^3 jelentése a 2. igénypont szerinti — vagy e vegyület gyógyászatilag elfogadható bázikus sóját, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeverünk és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk. Elsőbbsége: 1985. május 17.

6 lap rajz

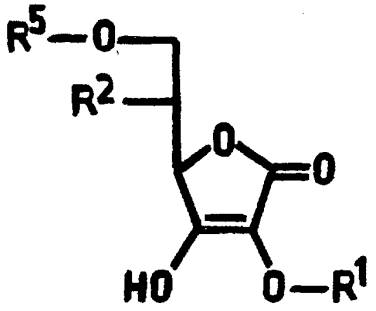
Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62, A 61 K 31/375



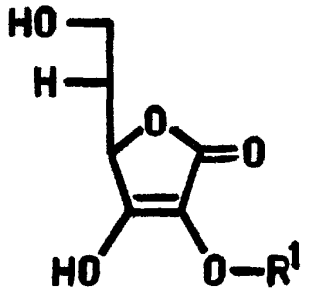
(I)



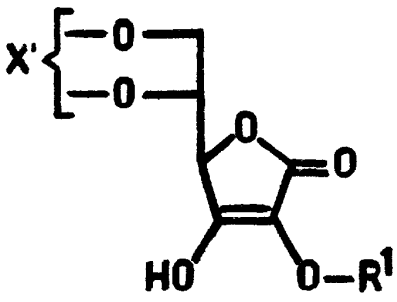
(Ia)



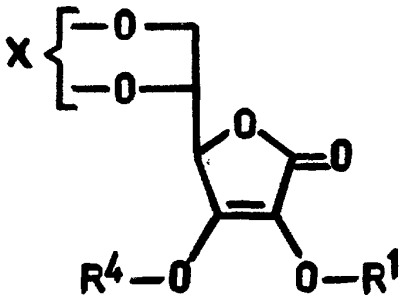
(Ib)



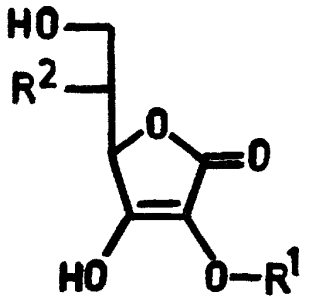
(Ic)



(Id)



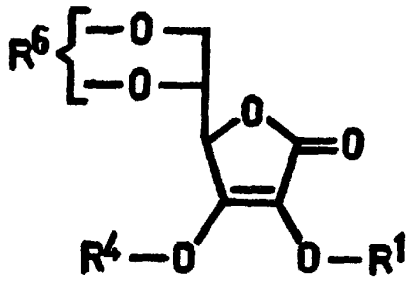
(III)



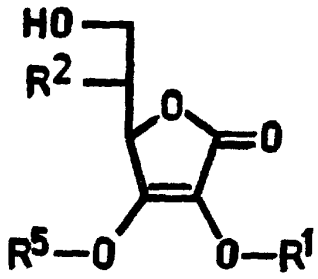
(IV)

28

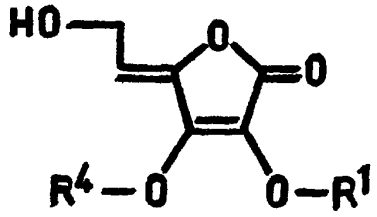
Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62, A 61 K 31/375



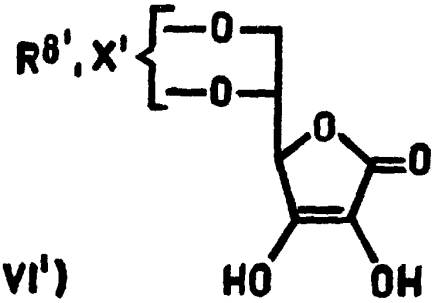
(V)



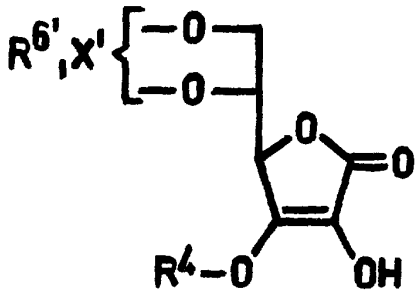
(VI)



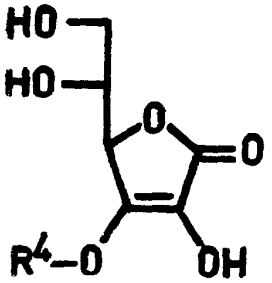
(VI')



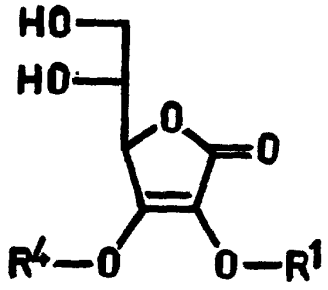
(VII)



(VIII)

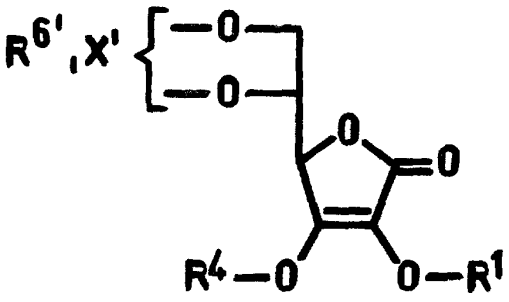


(IX)

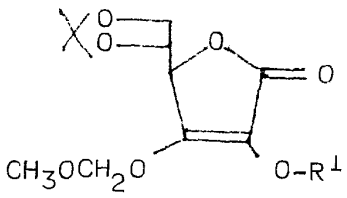


(III"), (X)

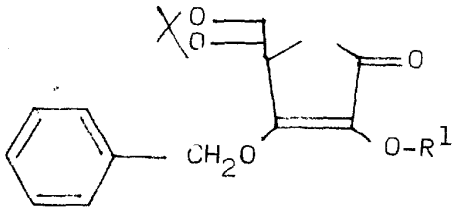
Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62, A 61 K 31/375



(V'), (III')



(R-1)

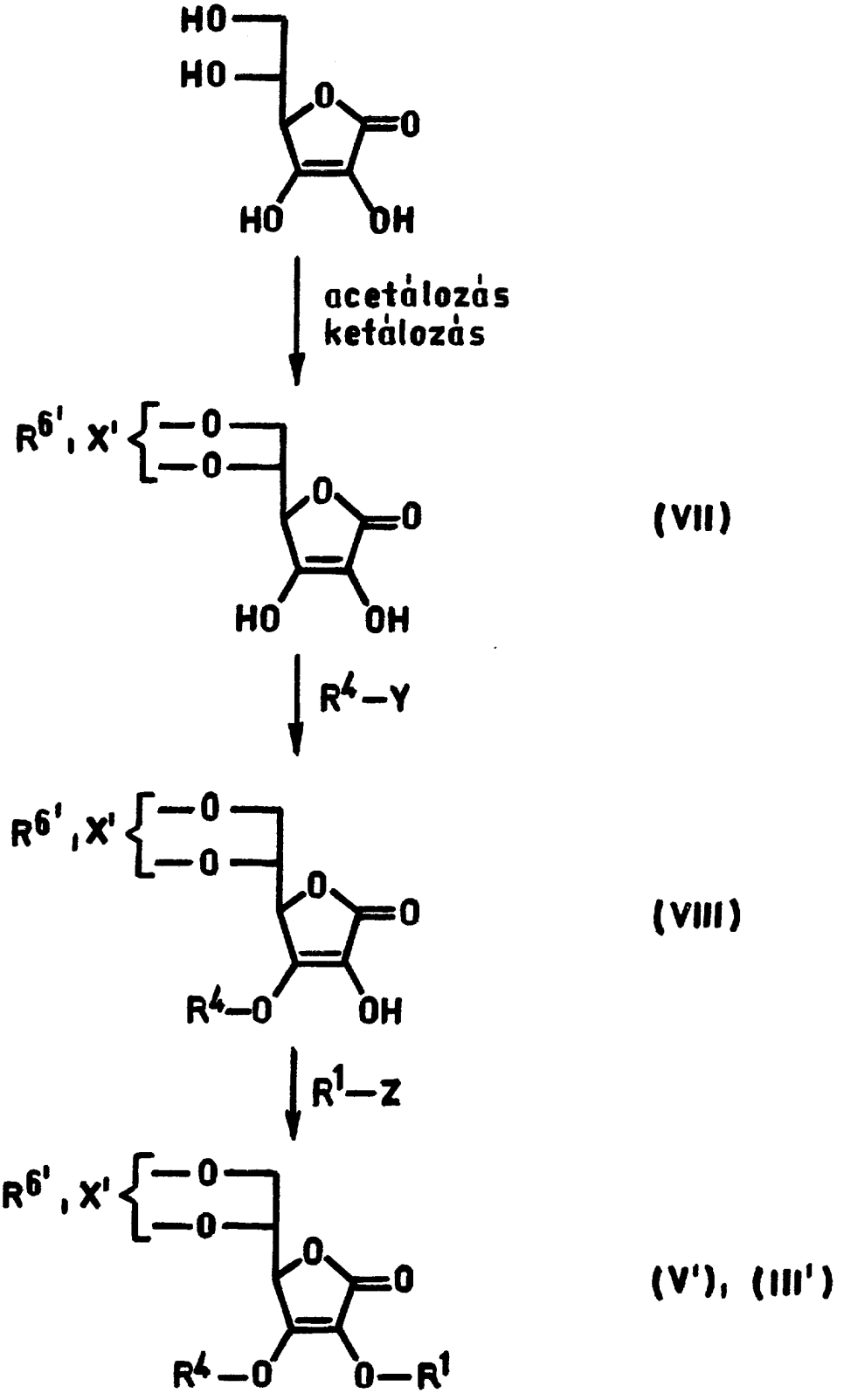


(R-1')

30

Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62, A 61 K 31/375

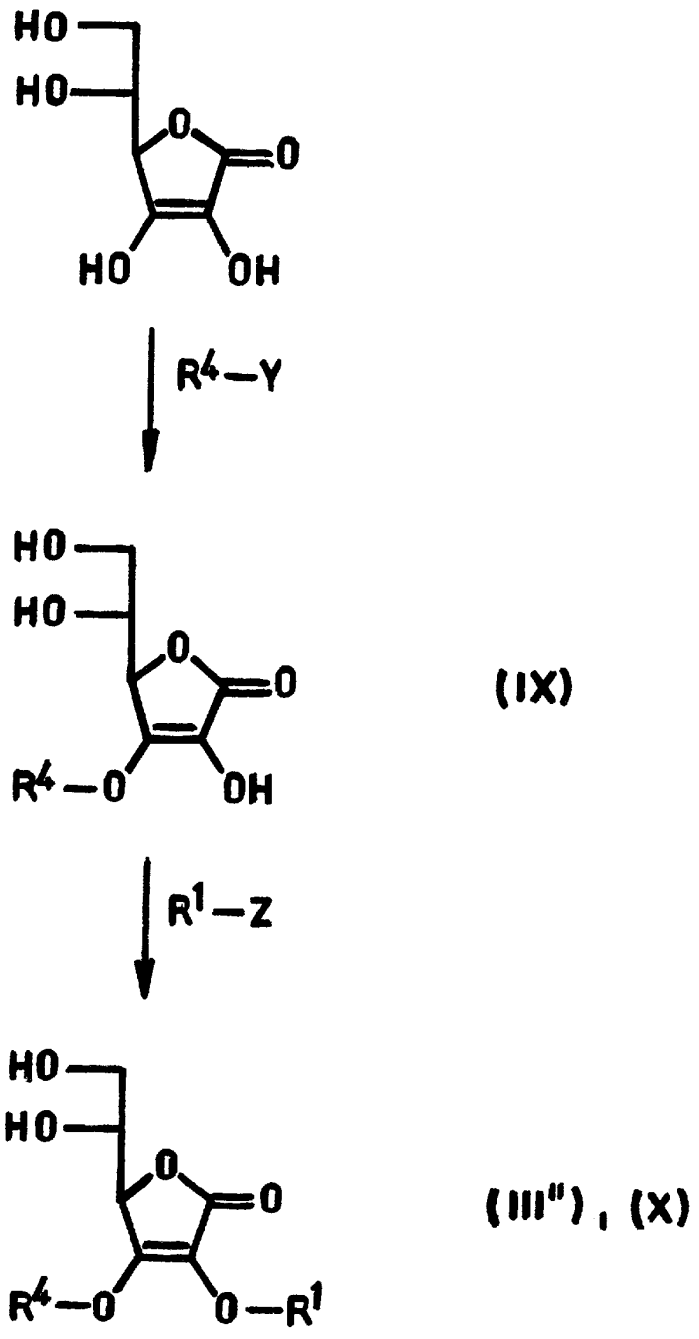
A reakcióvázlat



31

Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62; A 61 K 31/375

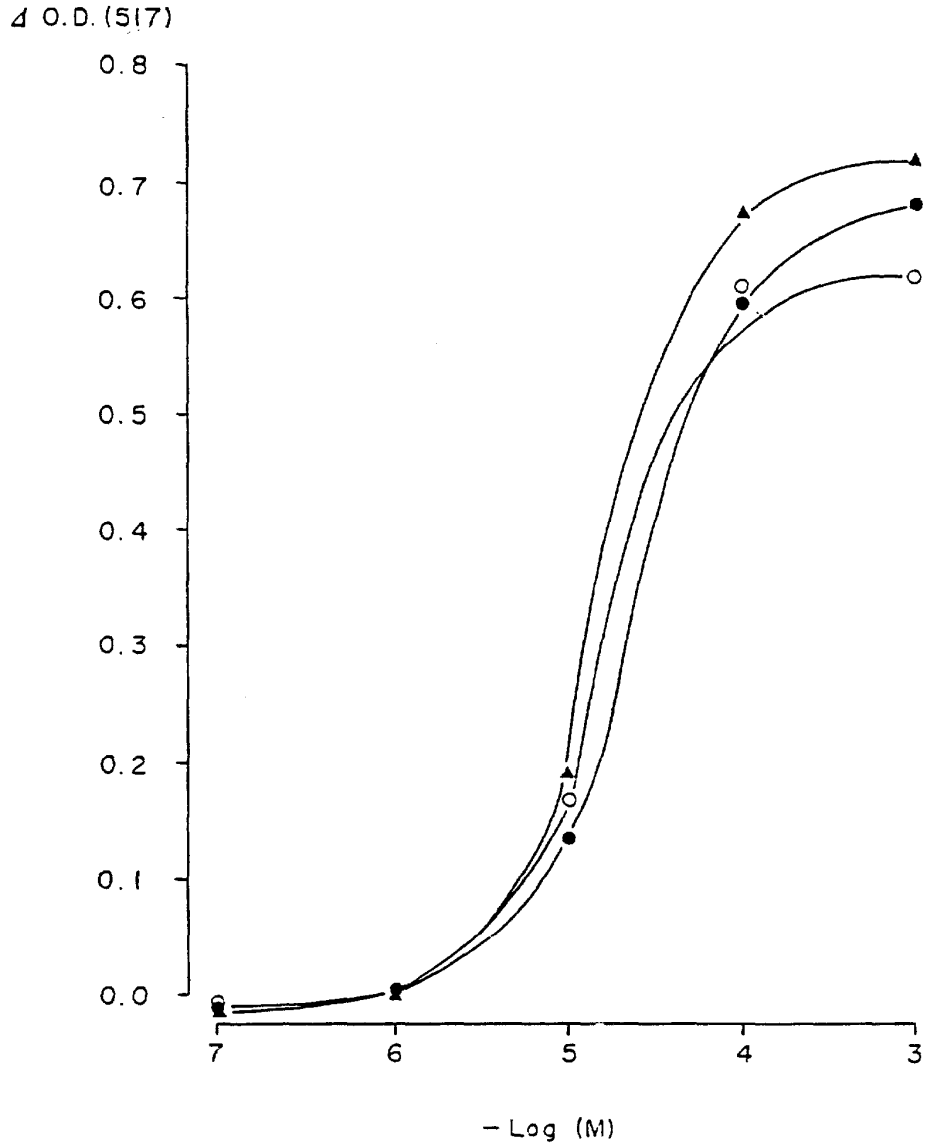
B reakcióvázlat



32

Int.Cl$_4$ C 07 D 307/62; A 61 K 31/375

1. Ábra



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 8022. Nyomdaipari vállalat, Ungvár