

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 62167 B1

6(51) C 07 D 307/62

C 07 D 307/66

A 61 K 31/34

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98438

(22) Заявено на 04.02.94

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 930131 (32) 05.02.93 (33) HR

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.94

(45) Отпечатано на 21.05.99

(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 30.04.99

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):

PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA,
PREHRAMBENA I KOZMETICKA
INDUSTRIJA DIONICKO DRUSTVO
ZAGREB (HR)

(72) Изобретател(и):

Bozidar Suskovic
Vanja Vela
Mira Buncic, Zagreb (HR)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Юлиан Иванов Върбанов, 1000 София,
ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ПРОИЗВОДНИ НА АСКОРБИНОВА КИСЕЛИНА, МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на нови производни на аскорбиновата киселина, до техните кисели и алкални соли, както и до методите за тяхното получаване. Производните на аскорбиновата киселина се получават чрез редуциращо алкилиране на аскорбинова киселина, алкилиране на първични и вторични амини с халогенаскорбинова киселина и ацилиране на аскорбинова киселина.

18 претенции, 1 фигура

BG 62167 B1

(54) ПРОИЗВОДНИ НА АСКОРБИНОВА КИСЕЛИНА, МЕТОДИ ЗА ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ И ПРИЛОЖЕНИЕ

Област на техниката

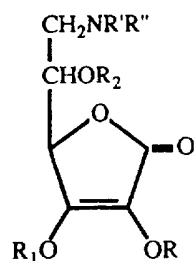
Настоящото изобретение се отнася до производни на аскорбинова киселина, методи за тяхното получаване и приложение в медицината.

Предшествашо състояние на техниката

Известно е получаването на производните на аскорбиновата киселина в позиция C_6 (YU P-1852/88, Croat. Chim. Acta 62 (3), 537-544 (1989)). Описани са също връзките между структурата (Acta Cryst. C45, 269-273 (1989), Croat. Chem. Acta 64 (3) (1991)) и биологичната активност (Re. Exp. Med. 190, 443-449 (1990)), в резултат на което са получени нови производни на 6-деокси-6-амино-аскорбинова киселина.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение осигурява нови производни на аминокорбинова киселина с обща формула

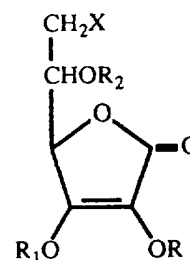


I

в която R' означава H , C_1-C_{18} алкилова, C_6 циклоалкилова, C_6-C_{12} арилова, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, R'' представлява C_1-C_{18} алкилова, C_6 циклоалкилова, C_6-C_{12} арилова, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, $R'R'' = (CH_2R_3)_2$, където R_3

означава C_1-C_{18} алкилова, C_6 циклоалкилова, C_6-C_{12} арилова, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, т.е. $R'=H$, $R''=$ ацилова група, т.е. $R''=COR'''$, където R''' е H , C_1-C_{18} алкилова, C_6 циклоалкилова, C_6-C_{12} арилова, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, R , R_1 и $R_2 = H$ или защитна група, която се отделя лесно в неутрална среда, такава като бензил. Новите съединения, които съдържат незаместена аминогрупа, образуват соли с киселини, като, когато $R=R_1=R_2=H$, се образуват соли с основи. Незащитени съединения с формула I в неутрална среда се появяват под формата на двоен йон.

Новите производни на аскорбинова киселина I, които са обект на настоящото изобретение, могат да бъдат получени по няколко начина от съединенията с обща формула



II

в която X означава (Cl, Br, I) или аминогрупа (NH_2) . Когато X е халоген, $R=R_1=$ бензилова група, $R_2=H$, т.е. $R=R_1=R_2=$ бензилова група, а когато X е аминогрупа, $R=R_1=R_2=$ водород. Получени са нови съединения чрез няколко вида реакции, илюстрирани със следните схеми:

1. Редуциращо алкилиране

Редуциращо алкилиране означава третирането на алдехид или кетон с амоняк или първични, съответно вторични амини, в присъствието на водород и катализатор за хидрогениране. Вместо водород и катализатор, могат да бъдат използвани други редутори, такива като борохидриди и мравчена киселина. В настоящото изобретение редуциращото алкилиране се провежда с аминокорбинова киселина (II, $X=NH_2$, $R=R_1=R_2=H$) с различни ал-

дехиди на R_3CHO , което е илюстрирано със схемата 1:

Схема 1. Редуциращо алкилиране на аминок-аскорбинова киселина

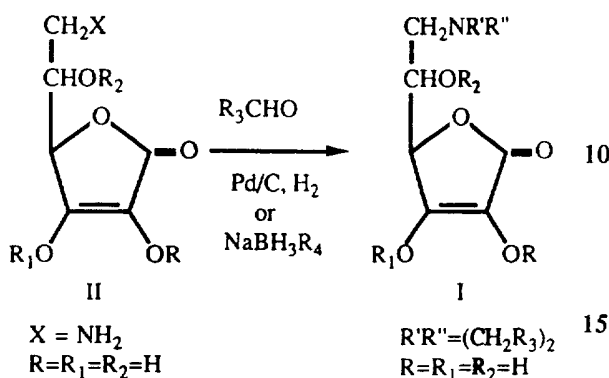
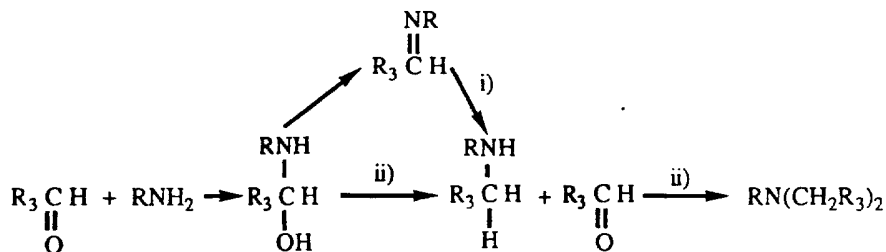


Схема 1a

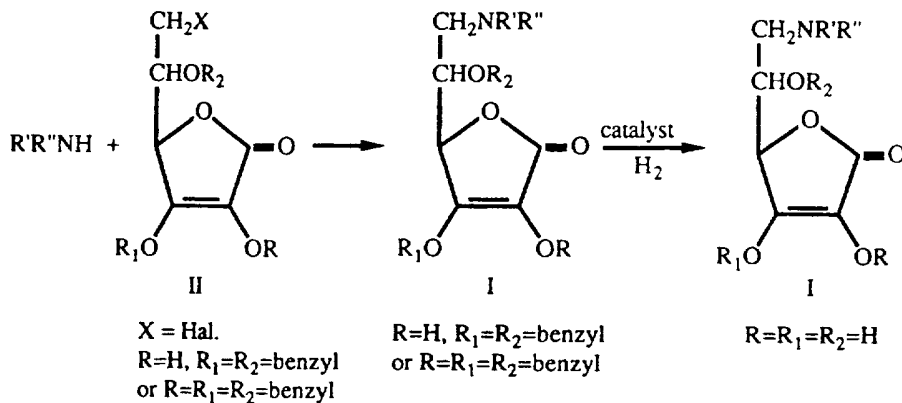


Получават се моно- или дизаместени производни на аминок-аскорбинова киселина. Съгласно настоящото изобретение са открити и изолирани само дизаместени производни. Това предполага, че във втората си фаза, реакцията на алкилиране се осъществява много бързо.

2. Алкилираща реакция

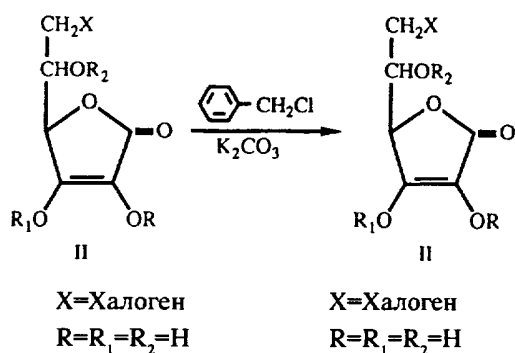
Моно- и дизаместени производни на аминок-аскорбинова киселина се получават чрез алкилиране на съответни първични и вторични амини съгласно реакционната схема 2.

Схема 2. Алкилираща реакция



В алкилиращите реакции се използват първични и вторични амини с общата формула $\text{NHR}'\text{R}''$, в която R' и R'' са както вече описаните за съединенията с обща формула I. В тази реакция алкилиращият реагент е халоген-аскорбинова киселина с формула II. Поради това, че халоген-аскорбиновата киселина има три хидроксилни групи, в повече от които хидроксилните групи на диоловата система в позиции C_2 и C_3 са много реактивоспособни в алкална среда, необходимо е да се защити адекватно молекулата преди реакцията. С други думи, необходимо е да се изберат защитни групи, които се отделят в неутрална среда, такива като бензилова група. Защитната реакция се провежда в съответствие със схема 2а.

Схема 2а. Защита на хидроксилните групи на халоген-аскорбинова киселина

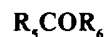


Продуктът от реакцията зависи от моларното съотношение на реагентите. Ако за 1 mol халоген-аскорбинова киселина се използват 2 mol защитни реагенти, се получава съединението с общата формула II, в която R_2 е H, а ако се използват 3 mol или по-голям излишък от този реагент, се получава напълно защитено съединение. Премахване на защитната способност на защитните групи се осъществява в неутрална среда, чрез каталитична редукция, както е илюстрирано на схема 2. Също така реакцията може да се проведе без изолиране на междинен продукт, чрез прибавяне на катализатор към реакционната смес след завършване на алкилирането, и след това чрез премахване на защитната способност (реакция в един съд) под водородна атмосфера, като се забелязва, че защитната група R_2 в напълно защитеното съединение е трудно да

бъде лишена от защитната ѝ способност и затова в такива видове реакции се използват съединенията с общата формула II, в която R_2 означава H.

3. Ацилираща реакция

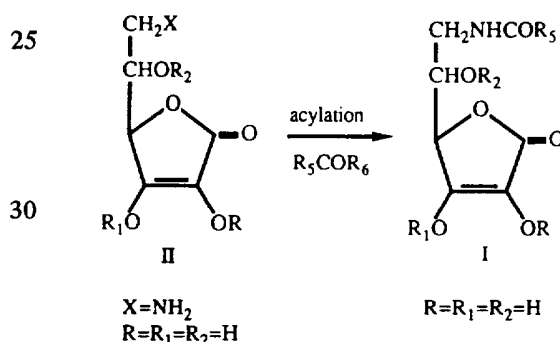
Ацилираща реакция на аминогрупа се осъществява чрез известни реагенти, такива като хлориди или анхидриди на киселини или активни естери на киселини, т.е. чрез реагентите с общата формула:



в която R_5 означава H, алкил, циклоалкил, арил или хетероил, имащ значението, описано за формула I и R_6 е Cl или OCOR_7 , където R_7 е алкил или OR_8 , където R_8 е активна естерна група, напр. сукцинилова или бензотриазолилова.

Ацилиращата реакция е илюстрирана със схема 3.

Схема 3. Ацилиране на аминогрупа



Ако реакцията на ацилиране на амин се провежда с мравчена киселина ($\text{R}_5=\text{R}_6=\text{OH}$) или със смесен анхидрид на мравчена и оцетна киселина ($\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_6=\text{OCOR}_7$, $\text{R}_7=\text{CH}_3$), се получава N-формил производно. Известно е, че при редуциращите условия N-формил производни могат да се преобразуват до съответните монометил аминопроизводни. Амино-аскорбиновата киселина образува ацилови производни, които са много стабилни при редуциращи условия. Например, формил аминокорбиновата киселина не се редуцира при налягане 80 bar ($80 \cdot 10^5 \text{ N/m}^2$) и при 80°C , а ациловите производни на аминокорбиновата киселина са далеч по-стабилни при високи температури отколкото аскорбиновата киселина. При посочените условия, поддържани над 8 h,

хроматографското изследване не показва никакво разпадане на молекулата. Тъй като производните на ациламино-аскорбиновата киселина запазват тяхната редуцираща способност, те могат да бъдат използвани като антиоксиданти при температурите, надвишаващи тези за аскорбиновата киселина.

Новите производни на аминок-аскорбиновата киселина показват противоканцерогенни свойства, които са изследвани върху следните видове туморни клетки: HeLa (карцинома на шийката на матката); Нер 2 (карцинома на ларинкса); MiaPaCa 2 (карцинома на панкреаса) и K562 (еритролевкемия), всички видове човешки клетки и W138 (обикновени човешки фибробласти), които са използвани като контролни.

Видовете клетки с човешки тумори и човешки фибробласти се отглеждат в течна DMEM среда (модифицирана от Dulbecco среда на Eagle) с прибавяне на 10%-ен серум от телешки ембрион (FCS), 2 mM глутамин, 100 U/ml пеницилин и 100 µg/ml стрептомицин във влажна атмосфера с 5% CO₂ при 37°C. Клетките се инокулират при концентрация от 10⁴ клетки/ml.

Пробите се разтварят в DMEM без прибавяне на серум, като се прибавя 0,1 N NaOH до достигане на pH 7,4. Използваните концентрации са 10⁻³ M, 2x10⁻³ M и 3x10⁻³ M. Илюстрираните с фиг.1 резултати показват средни стойности на четири паралелни проби ± стандартно отклонение (SD).

Резултатите са показани на фиг.1.

Както се забелязва от фиг.1 израстването на нормални фибробластни W138 клетки не се влияе от изследваните производни, които подтикат растежа на туморните клетки, по-специално на Нер 2.

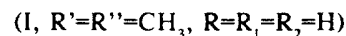
Примери за изпълнение на изобретението

Получаването на новите производни на аминок-аскорбиновата киселина се илюстрира със следните примери, които не ограничават изобретението.

Примери за редуциращо алкилиране

Пример 1. N,N'-диметиламино-аскорби-

нова киселина



Метод а): редукция с помощта на Pd/C катализатор.

Към разтвор на аминок-аскорбинова киселина (II, X=NH₂, R=R₁=R₂=H) 1,2 g във вода 100 ml се прибавя 35%-ен воден разтвор на формалдехид 2,4 ml и катализатор 10% Pd/C 0,48 g, след което се разбърква при водородно налягане 0,8 bar (0,8.10⁵ N/m²) в бутилката на Parr в продължение на 1 h. Катализаторът се отделя чрез филтриране, а водният разтвор се изпарява до обем от около 2-3 ml. Концентрацията се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (Kieselgel 60 0.063 - 0,2 art. 7734), чрез елюиране с разтворител метанол-вода = 7:3. Фракциите, които съдържат продукта (tlc, силикагел 60 F₂₅₄ Merck, пръскане с фосфоромолибденова киселина за откриване) се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,3 g от продукта, т.т. 207-210°C; [α]_D²⁰ = +46,5° (c=0,1, H₂O).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3400, 2900, 2800, 2350, 1750, 1650, 1620, 1480, 1430, 1100, 1050.

¹H NMR ppm (d) (D₂O): 2,83 (6H, s), 3,22-3,37 (2H, m), 4,2-4,25 (1H, m), 4,28-4,29 (1H, d, J = 2,17 Hz).

¹H NMR ppm (d) (CF₃COOD): 3,2-3,23 (6H, d, J = 8,79 Hz), 3,58-3,83 (2H, m), 4,79-4,83 (1H, m), 5,02 (1H, s).

¹³C NMR ppm (d) (CF₃COOD+D₂O): 40,97, 44,19, 58,47, 62,98, 75,43, 152,43, 161,23.

El-MS m/s: 203 (M⁺) 58, 82, 88, 112, 130.

Пример 2. Метод б): редукция с борохидрид.

Към разтвор на 0,5 g аминок-аскорбинова киселина във 50 ml вода се прибавят 35%-ен воден разтвор на формалдехид 1 ml, натриев цианоборохидрид (NaBH₃CN, 0,537 g) и студена оцетна киселина 0,3 g, след което се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 5 h при 20-25°C. Реакционната смес се концентрира до обем от около 1-2 ml, пречиства се чрез колонна хроматография върху силикагел и след това се елюира с разтворител метанол-вода = 7:3. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,28 g от

продукта, идентичен с този от пример 1.

Пример 3. N,N'-ди-п-пропиламино-аскорбинова киселина

(I, R'=R''=C₃H₇, R=R₁=R₂=H)

Към разтвор на 0,32 g аминок-аскорбинова киселина в 15 ml вода се прибавят п-пропанал (C₃H₆O, 0,11 g), натриев цианоборохидрид (NaBH₃CN, 0,32 g) и след това студена оцетна киселина (0,2 ml), след което реакционната смес се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 3 h при 20-25°C. Реакционната смес се концентрира до обем от около 1 ml и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, като се елюира с разтворител етанол-вода = 1:1. Фракциите, които съдържат продукта (tlc, силикагел 60 F₂₅₄, EtOH:H₂O = 9:1), се изпаряват до сухо, за да се получат 0,2 g от продукта.

¹H NMR ppm (d) (D₂O): 0,9-0,94 (6H, t), 1,69-1,7 (4H, m), 3,11-3,2 (4H, t), 3,37-3,38 (2H, m), 3,4-3,45 (1H, m), 4,37-4,38 (1H, d).

Пример 4. N,N'-добензиламино-аскорбинова киселина

(I, R'=R''=CH₂C₆H₅, R=R₁=R₂=H)

Към разтвор на 0,36 g аминок-аскорбинова киселина в 20 ml вода се прибавя 0,228 g бензалдехид, 0,382 g натриев цианоборохидрид и 0,2 ml студена оцетна киселина, след което се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 3 h при 20-25°C. Реакционната смес се концентрира до обем от около 1 ml и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел (Kieselgel 60 0,063-0,2 mm art. 7734), чрез елюиране с разтворител етанол-вода = 8:2. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,25 g от продукта.

¹H NMR ppm (d) (D₂O): 3,92 (2H, s), 4,31-4,35 (1H, m), 4,59-4,61 (1H, d, J = 2,15 Hz), 4,83 (4H, s), 7,59-7,69 (10H, m).

Пример 5. N,N'-дифурфуриламино-аскорбинова киселина

(I, R'=R''=CH₂C₄H₃O, R=R₁=R₂=H)

Към разтвор на 0,52 g аминок-аскорбинова киселина в 26 ml вода се прибавят 0,45 g фурфурол, 0,565 g натриев цианоборохидрид и 0,5 ml студена оцетна киселина, след което реакционната смес се размесва в азотна ат-

мосфера в продължение на 5 h при 20-25°C. Сместа се концентрира при намалено налягане до обем от 2 ml и се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, чрез елюиране с разтворител етанол-вода = 8:2. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,7 g от продукта.

т.т. = 220°C (разлагане): [α]_D²⁰ = +22° (c=0,58, H₂O).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3550, 3500, 3450, 2350, 2200, 1630, 1380, 1100, 750.

Примери за алкилиращи реакции

Пример 6. N-метиламино-аскорбинова киселина

(I, R'=H, R''=CH₃, R=R₁=R₂=H)

Към разтвор на 0,5 g 2,3-добензил-6-бromo-6-дезокси-аскорбинова киселина (II, X=Br, R=R₁=Bn, R₂=H) в 10 ml метанол се прибавят 20%-ен метанолов разтвор на 10 ml метиламин и се разбърква в продължение на 1 h, след което се оставя да престои 1 нощ при 20°C. Реакционната смес се концентрира при намалено налягане до сухо. Към утайката се прибавя 15 ml метанол и 0,015 g катализатор 10% Pd/C и се разбърква при водородно налягане 2 bar (2.10⁵ N/m²) в бутилката на Рагг в продължение на 3 h. Катализаторът се отделя чрез филтриране, след което разтворът се концентрира при намалено налягане до обем 2 ml и след това се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, чрез елюиране с разтворител метанол-вода 8:2. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,05 g от продукта.

т.т. = 155-160°C; IR (KBr) (cm⁻¹): 3400, 2900, 2810, 2380, 1740, 1600, 1480, 1380, 1150, 1110, 1050.

¹H NMR ppm (d) (D₂O): 2,72 (3H, s), 3,21-3,29 (2H, m), 3,73-4,29 (1H, m), 4,37-4,40 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Пример 7. N,N'-диметиламино-аскорбинова киселина

(I, R'=R''=CH₃, R=R₁=R₂=H)

Към разтвор на 0,27 g 2,3-добензил-6-бromo-6-дезокси-аскорбинова киселина (II, X=Br, R=R₁=Bn, R₂=H) в 5 ml метанол се при-

бавят 20% метанолов разтвор на 5 ml диметил-амин, разбърква се в продължение на 1 h, след което се оставя да престои 24 h при 20-25°C. Реакционната смес се концентрира при намалено налягане до сухо. Утайката се разтваря в 10 ml метанол, прибавя се 0,01 g 10% Pd/C, като катализатор и се разбърква при водородно налягане 2 bar ($2 \cdot 10^5$ N/m²) в бутилката на Рагг в продължение на 3 h. Катализаторът се отделя чрез филтриране, а метанолът се концентрира при намалено налягане до обем 2 ml. След това се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел чрез елюиране с разтворител метанол-вода 8:2. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,03 g от продукта, който е идентичен с този от пример 1.

Защита на хидроксигрупите на халоген-аскорбиновата киселина

Пример 8. 2,3,5-трибензил-6-бромо-6-дезоксискорбинова киселина

(II, X=Br, R=R₁=R₂=Bn)

Към разтвор на 1 g 6-бромо-6-дезоксискорбинова киселина (II, X=Br, R=R₁=R₂=H) в 15 ml диметилформамид се прибавят 0,91 g калиев карбонат и 1,64 g бензилов хлорид и след това се разбърква в азотна атмосфера в продължение на 2 h при 60°C. Реакционната смес се концентрира при намалено налягане до сухо, след което към утайката се прибавят 15 ml хлороформ и 5 ml вода. Органичният слой се отделя и промива 2 пъти с 5 ml вода, след което се изсушава с натриев сулфат (сикатив). Хлороформният разтвор се концентрира при намалено налягане до обем 2 ml, след което се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, посредством елюиране с разтворител хлороформ-етанол 32:1. Фракциите, които съдържат продукта, се смесват и след това се изпаряват до сухо, за да се получат 0,2 g от продукта.

IR CHCl₃ (cm⁻¹): 3400, 3090, 3060, 3040, 2950, 1760, 1670, 1500, 1460, 1320, 1210, 1150, 1050.

¹H NMR ppm (d) (CDCl₃): 3,51-3,54 (2H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,91-4,92 (1H, d, J = 2,14 Hz), 5,08 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,16-5,19

(2H, d), 7,20-7,37 (15H, m).

Пример 9. Метод за получаване на 2,3-добензил-6-бромо-6-дезоксискорбинова киселина

(II, X=Br, R=R₁=Bn, R₂=H)

Към разтвор на 2 g 6-бромо-6-дезоксискорбинова киселина (II, X=Br, R=R₁=R₂=H) в 30 ml диметилформамид се прибавят 1,2 g калиев карбонат и 2,2 g бензилов хлорид и след това се разбърква във водородна атмосфера в продължение на 2 h при 60°C. Реакционната смес се концентрира при намалено налягане до маслена утайка. Към утайката се прибавят 30 ml хлороформ и 10 ml вода. Органичният слой се отделя и промива с вода (2x10 ml), след което се изсушава с натриев сулфат (сикатив). Хлороформният разтвор се концентрира до обем 2 ml, след което се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел, посредством елюиране с разтворител метиленхлорид-етанол (80:1). Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и след това се изпаряват до маслена утайка, като всичките й физико-химични свойства са описани в литературата (Von F. Dallacker и J. Sanders Chem-Zeitung. 109 (1985) 277-280).

Ацилираща реакция

Пример 10. Формиламино-аскорбинова киселина

(I, R'=H, R''=CHO, R=R₁=R₂=H)

Анхидрид на оцетна и мравчена киселина (3,7 ml) се получава чрез разбъркване на анхидрид на 2,5 ml оцетна киселина и 1,2 ml мравчена киселина за 2 h при 50-60°C. След това се охлажда до 0°C. Амино-аскорбинова киселина (I, R'=R''=H, R=R₁=R₂=H, 0,5 g) се разтваря и разбърква в продължение на 4,5 h при 24-25°C. Реакционната смес се концентрира при намалено налягане, изпарява се след прибавянето на 5 ml вода, след което се разтваря в 2 ml вода. След това се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел и се елюира с разтворител метанол-ацетонитрил 8:2. Фракциите, които съдържат продукта (tlc), се смесват и концентрират до сухо при понижено налягане, за да се получат 0,26 g от продукта.

т.т. = 200°C (разлагане) IR (KBr) (cm⁻¹):

3450, 2900, 2350, 1740, 1670, 1600, 1390, 1250, 1150, 1110, 1050.

^1H NMR ppm (d) (D_2O): 3,31-3,54 (2H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 4,42 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,03 (1H, s).

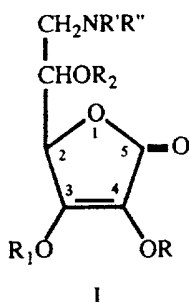
^{13}C NMR ppm (d) ($\text{CF}_3\text{COOD}+\text{D}_2\text{O}$): 43,2, 66,0, 78,2, 119,3, 153,8, 166,9, 174,0.

El-MS m/s: 55, 56, 57, 59, 62, 69, 70, 73, 84, 85, 86, 87, 103, 113.

Разтворът на аминокорбиновата киселина (I, $\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$, $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$, 0,5 g) в смесения анхидрид на мравчена и оцетна киселина 3,7 ml, който е получен, чрез разбъркване на анхидрид на оцетна киселина 2,5 ml и мравчена киселина 1,2 ml в продължение на 2 h при 50-60°C, последвано от охлаждане до 0°C, се разбърква в продължение на 4,5 h при 20-24°C.

Патентни претенции

1. Производни на аскорбинова киселина с обща формула



в която R' означава H , $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ алкилова група, C_6 циклоалкилова група, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилова група, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, $\text{R}'' = \text{C}_1\text{-C}_{18}$ алкилова група, C_6 циклоалкилова група, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилова група, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, $\text{R}'\text{R}'' = (\text{CH}_2\text{R}_3)_2$, където $\text{R}_3 = \text{C}_1\text{-C}_{18}$ алкилова група, C_6 циклоалкилова група, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилова група, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом, т.е. $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{COR}'''$, където

$\text{R}'''=\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ алкилова група, C_6 циклоалкилова група, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арилова група, хетероилова група, които представляват хетероциклично съединение, съдържащо в пръстена си кислород, сяра или азот, като хетероатом и R , R_1 и $\text{R}_2=\text{H}$ или бензилова група и техни соли с киселини и основи.

2. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{R}''=\text{метилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

3. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{R}''=\text{пропилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

4. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{R}''=\text{бензилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

5. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{R}''=\text{фурфурилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

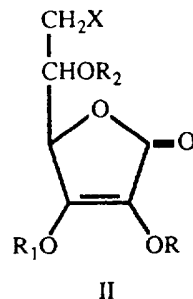
6. Производно на аскорбиновата киселина с формула I, където $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{метилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

7. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{формилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$.

8. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{R}''=\text{метилова}$ група, $\text{R}=\text{R}_1=\text{бензилова}$ група и $\text{R}_2=\text{H}$.

9. Производно на аскорбиновата киселина с формула I съгласно претенция 1, където $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{метилова}$ група и $\text{R}=\text{R}_1=\text{бензилова}$ група, $\text{R}_2=\text{H}$.

10. Производни на аскорбинова киселина с обща формула



в която X означава хлор, бром или йод и $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{бензилова}$ група.

11. Производно на аскорбинова киселина с обща формула II, където $\text{X}=\text{бром}$, $\text{R}=\text{R}_1=\text{R}_2=\text{бензилова}$ група.

R_2 =бензилова група.

12. Метод за получаване на съединенията с обща формула I, характеризиращ се с това, че получаването се извършва от съединенията с обща формула II, където $X=NH_2$, а $R=R_1=R_2=H$, чрез редуциращо алкилиране на съединенията с обща формула



в която $R_3=C_1-C_{18}$ алкилова група, C_6-C_{12} арилова група или хетероилова група, която представлява хетероциклично съединение, съдържащо кислород, азот или сяра, като хетероатом, във водородна атмосфера и в присъствието на метални катализатори или в присъствието на борохидриди с обща формула



в която R_4 е H или CN, като редуктори.

13. Метод за получаване на съединенията с обща формула I, характеризиращ се с това, че съединенията с общата формула



в която R' и R'' имат значенията, описани за съединенията с формула I, се алкилират със съединенията с обща формула II, където X =халоген, $R=R_1$ =бензилова група, $R_2=H$ или $R=R_1=R_2$ =бензилова група.

14. Метод за получаване на съединенията с обща формула I, в която $R'=H$, $R''=COR_5$, като R_5 е H, C_1-C_{18} алкилова група, арилова или хетероилова група, а $R=R_1=R_2=H$ или бен-

зилова група, т.е. $R=R_1$ =бензилова група, $R_2=H$, характеризиращ се с това, че съединенията с обща формула II, в която $X=NH_2$, $R=R_1=R_2=H$ или бензилова група, т.е. $R=R_1$ =бензилова група, $R_2=H$, се алкилират със съединенията с обща формула



в която R_6 е Cl, $OCOR_7$ или OR_8 , в който R_7 е алкил и R_8 означава сукцинил или хидрокси-бензотриазоллил.

15. Метод за получаване на производните с обща формула II, в която X е бром и $R=R_1$ =бензилова група, $R_2=H$, характеризиращ се с това, че се състои във взаимодействие на 6-бромо-6-дезоксис-аскорбинова киселина с бензилов хлорид в диметилформамид и калиев карбонат.

16. Производни на аскорбиновата киселина съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че се използват като антиоксиданти.

17. Производни на аскорбиновата киселина съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че се използват като антиканцерогенни агенти.

18. Производни на аскорбиновата киселина съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че се използват като междинни съединения за получаването на нови производни на аскорбиновата киселина.

Приложение: 1 фигура

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Курукафова

Редактор: Е.Синкова

Пор. № 39355

Тираж: 40 ЗС

Fig 1

