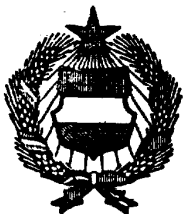


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 187 638

A bejelentés napja: (22) 82. 02. 04.

(21) 339/82

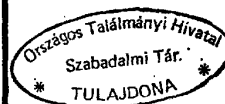
A bejelentés elsőbbsége: (33) GB: 81. 02. 05. (32) (31) (81 03513)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 C 149/12



Feltaláló(k): (72)

HIESTAND Péter, vegyész, Allschwil, dr. STRASSER Michael, Binningen, CH

Szabadalmaz: (73)

Sandoz A. G., Basel, CH

(54)

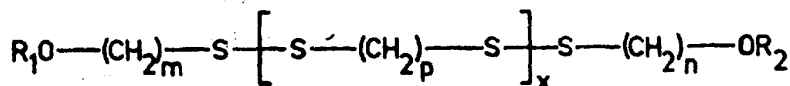
ELJÁRÁS ÚJ BISZ- ÉS POLI-DISZULFIDOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új bisz- és poli-diszulfidok előállítására. Ebben a képletben R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, m és n értéke 2 vagy 3, p értéke 2-4, x értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány szerint az új vegyületek megfelelő tiolok ditiokötéssel való összekapcsolásával állíthatók elő.

Az új vegyületeknek immunstimuláló hatásuk van.



A találmány tárgya eljárás immunstimuláló hatású új bisz- és poli-diszulfidok előállítására.

A találmány közelebbről az I általános képletű bisz- és poli-diszulfidok előállítására vonatkozik – ebben a képletben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilsoportot jelent;

m és n értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3,

p értéke 2, 3 vagy 4 és

x értéke 1, 2 vagy 3,

és ha x jelentése 2 vagy 3, akkor minden p azonos vagy különböző lehet.

Az alkilsoportok lehetnek elágazóak vagy – előnyösen – egyenesláncúak, előnyös a metilsoport.

R_1 és R_2 előnyösen egymástól függően hidrogénatomot vagy 1–2 szénatomos alkilsoportot jelent. Még előnyösebben R_1 és R_2 jelentése azonos.

Az m és n értéke előnyösen szintén azonos, és legelőnyösebben 2.

Ha x értéke 2 vagy 3, minden p különböző is lehet. Előnyösen azonban minden p azonos, és még előnyösebben minden p jelentése 2.

Különbösen előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben x értéke 1 és p értéke 2.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek egy csoportját képezik azok a vegyületek, melyekben R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilsoportot jelent, és x értéke 1.

Az I általános képletű vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő, így egy, a IV általános képletű molekularészt tartalmazó tilol és egy másik, az V általános képletű molekularészt tartalmazó tilol vagy annak reakcióképes származéka ditiokötéssel való összekapcsolásával – ezekben a képletekben

R_1 , R_2 , m , n és p jelentése a fenti, és Z egy $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoportot jelent, és x^1 és x^2 egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, de $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3, vagy Z szabad vegyértéket jelent, és $x^1 = 1$ és $x^2 = 0$ vagy 1, vagy $x^1 = 2$ vagy 3, és $x^2 = 0$.

A reakciót végezhetjük hagyományos módon, a tiovegyületek $-S-S-$ kötéssel való összekapcsolására alkalmas reakció szerint, például úgy, hogy

1. egy IVa általános képletű vegyületet vagy reakcióképes származékát egy Va általános képletű vegyülettel reagáltatunk – ezekben a képletekben R_1 , R_2 , m , n és p jelentése a fenti, Y kilépőcsoportot, és Z' egy $R_1O(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoportot jelent, és x^1 és x^2 egymástól függetlenül 0, 1, 2 és 3, de $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3; vagy Z' hidrogénatomot jelent, és $x^1 = 1$, és $x^2 = 0$ vagy 1, vagy $x^1 = 2$ vagy 3, és $x^2 = 0$;

2. egy IVb általános képletű vegyületet egy Vb általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes származékával reagáltatunk – ezekben a képletekben R_1 , R_2 , m , n , p és Y jelentése a fenti, és Z'' egy $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoportot jelent, és x^1 és x^2 egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, de $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3; vagy Z'' kilépőcsoport, és $x^1 = 1$, és $x^2 = 0$ vagy 1, vagy $x^1 = 2$ vagy 3, és $x^2 = 0$;

3. egy IVa általános képletű vegyületet egy Vb

általános képletű vegyülettel reagáltatunk, – ezekben a képletekben Z' x^1 és x^2 jelentése a fenti, és R_1 , R_2 , m , n és p jelentése a korábban megadott – oxidáló körülmények között.

A IVa és Vb általános képletű vegyületek reakcióképes származékai például a megfelelő mono- és biszalkálifém-tiolátok, például a IVa általános képletű vegyület vagy Vb általános képletű vegyület megfelelő mono-nátrium tiolátjai – ebben a képletben Z' egy $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoportot jelent –, valamint a IVa általános képletű vegyület bisznátrium-tiolátjai – ebben a képletben Z' hidrogénatomot jelent. A IVa és Vb általános képletű vegyületek a reakcióképes származékaiknál előnyösebben alkalmazhatók a fenti reakcióban.

A Z'' és Y alkalmas kilépőcsoportok jelentése például halogénatom, különösen klóratom. Az Va általános képletű vegyületben, ha $x^2 = 0$, további alkalmas Y kilépőcsoportok a VI általános képletű csoportok – ebben a képletben R_2 és n jelentése azonos R_2 és n az Va általános képletűnél megadott jelentésével.

Az 1. és 2. reakciókat alkalmasan alacsony, például körülberül -60 és -20 °C közötti hőmérsékleten, megfelelő oldó- vagy hígítószerben végezzük. Ha Z'' és Y kilépőcsoport, például halogénatom, aprotikus oldószert, például tetrahidrofuránt vagy etilacetátot használunk.

A 3. reakciót oxidálószer, például jódd vagy káliumhexacianoferrát(III) jelenlétében, szervetlen bázis, különösen alkálifémhidroxid, például káliumhidroxid jelenlétében végezzük. Vizes alkanolos, például metanolos közeget alkalmazhatunk, a reakciót előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Megjegyezzük, hogy a fentebb leírt folyamatokban, amikor Z , Z' vagy Z'' jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoporttól eltérő, a termékben az $R_1O-(CH_2)_m-S-$ és az $R_2O-(CH_2)_n-S-$ általános képletű molekularészek azonosak.

A IVa, IVb, Va és Vb általános képletű kiindulási anyagok ismertek, vagy ismert vegyületek előállításához hasonló módon előállíthatók. Így a IVa általános képletű 1,2-etánditiol, – ebben a képletben Z' hidrogénatom, $x^1 = 1$, és $p = 2$, – a kereskedelemben kapható. A megfelelő IVb általános képletű 1,2-etán-bisz(szulfenilklorid) – ebben a képletben Z'' és Y mindegyike klóratom, $x^1 = 1$, és $p = 2$ – az irodalomban ismert, és például a példában ismertetett B módszerben leírt módon előállítható.

Azok az Va általános képletű vegyületek, melyekben $x^2 = 0$, és Y egy VI általános képletű csoport, szintén előállíthatók például az [A] reakcióvázlat szerint.

Az első lépést az előbbieken leírt 3. oxidációs reakció szerint végezhetjük, a második lépésben pedig alkanolos közegben -20 és $+30$ °C közötti hőmérsékleten metaklór-benzoesavval oxidálunk.

A Vb általános képletű vegyületeket, amelyekben $x^2 = 1$, szintén előállíthatjuk egy Va¹ általános képletű vegyület és egy $HS-(CH_2)_p-SH$ általános képletű vegyület reakciójával, a VI általános

képletű csoport lehasításával, Vb¹ általános képletű vegyületet kapva.

A IVa általános képletű vegyületek, melyekben Z' R₁O—(CH₂)_m—S— általános képletű csoportot jelent, és x¹ = 1, azaz a IVa¹ általános képletű vegyületek az Vb¹ általános képletű vegyületekhez hasonlóan állíthatók elő.

A fentebb leírt köztitermékeket alkalmazva, és a korábban leírt reakció módszerek szerint dolgozva olyan I általános képletű vegyületeket állíthatunk elő például, melyekben R₁ és m, és R₂ és n különböző, vagy melyekben x = 2 vagy 3, és minden p kívánt esetben azonos vagy különböző. A [B]–[E] reakcióvázlatokat példaként mutatjuk be.

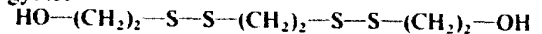
Az 1. és 3. reakciókban, ha olyan IVa vagy IVb vegyületeket alkalmazunk, melyekben x¹ = 1, és Z' vagy Z'' jelentése R₁O(CH₂)_m—S— általános képletű csoporttól eltérő, melléktermékként olyan vegyületeket is kapunk, melyekben x = 2 vagy 3, és az R₁O—(CH₂)_m—S— és R₂O—(CH₂)_n—S— általános képletű csoportok azonosak. Ezek különböző vegyületek relatív mennyiségeit könnyen növelhetjük a reakciókörülmények megfelelő megválasztásával. Azok az I általános képletű vegyületek, melyekben x = 2 vagy 3, hagyományos módon, különösen kromatográfiánál választhatók el azoktól az I általános képletű vegyületektől, melyekben x = 1.

Az Ia általános képletű vegyületeket a fenti eljárásához hasonló módon állíthatjuk elő.

A következő példák a találmány szerinti eljárást mutatják be anélkül, hogy az oltalmi kört korlátoznák.

Példa

S,S'-etilén-bisz(2-ditioetanol) előállítása: 1. vegyület



A eljárás

41,5 g 2-merkaptóetanol 50 ml vízzel készült oldatához keverés közben 5 g etánditiolt adunk. Ezután 200 g káliumhexacianoferrát(III) 500 ml vízzel és 30 g káliumhidroxid 200 ml vízzel készült oldatát egyidejűleg és cseppenként adagoljuk a fenti oldathoz addig, míg a szintelen tiszta oldat pH-ja 7–8 lesz.

Amikor a reakcióközeg sárgás színe megmarad, az adagolást befejezzük, és a reakcióelegyet 4 × 100 ml metilénkloriddal kirázzuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így 7,7 g nyers terméket kapunk. Ezt kovasavgel oszlopon, metilénklorid-tetrahidrofuran 4 : 1 arányú elegyével eluálva kromatografáljuk; a cím szerinti vegyületet kapjuk, olvadáspontja 79–80 °C.

B eljárás

59,8 g 2-merkaptó-etanol 1 liter etilacetáttal készült oldatához, melyet nirogénatmoszférában

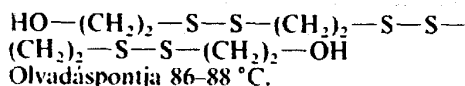
– 70 °C-ra hűtöttük, 50 g 1,2-etán-bisz(szulfenilklorid) 200 ml etilacetáttal készült oldatát adjuk. Az adagolást cseppenként, keverés közben, 15 perc alatt végezzük oly módon, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen – 65 °C fölé. Halványsárga színű szuszpenziót kapunk, melyet a bisz(szulfenilklorid) adagolásának befejezése után közvetlenül 1 liter, 40 °C-ra melegített vízbe öntünk. Az elegyet választótölcsérben élénken rázzuk, majd a szuszpenziót hyllo szűrési segédanyagon átszűrjük, miközben az elegy két fázisra válik szét. A vizes fázist 2 × 100 ml etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat telített nátriumklorid oldattal mossuk, magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük s bepároljuk. A kapott beige-színű oldatot kovasavgelén kromatografáljuk, és a cím szerinti vegyületet kapjuk. Olvadáspontja 77–80 °C.

A kiindulási anyagként használt 1,2-etán-bisz(szulfenilklorid)-ot a következőképpen állítjuk elő:

9,4 g 1,2-etánditiol 50 ml metilénkloriddal készült, és 0 °C-ra hűtött oldatához 20 perc alatt 40,5 g szulfurilkloridot adunk keverés közben. Fehér szuszpenzió keletkezik, mely további keverés közben tiszta, narancsszínű oldattá alakul. A keverést további 2 óra hosszat 0 °C-on folytatjuk, majd a szulfurilklorid feleslegét és az oldószert 0 °C hőmérsékleten, vízsugárszivattyúval létesített vákuumban lepároljuk. A még jelenlevő illékony komponenseket 2 órán át nagyvákuumban végzett lepárlással távolítjuk el a kapott narancsszínű olajból. A terméket, az 1,2-etán-bisz(szulfenilklorid)-ot végül narancsszínű szilárd anyag formájában kapjuk.

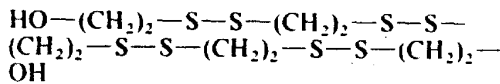
A következő vegyületeket, melyek a B eljárásban melléktermékként keletkeznek, a reakcióelegyből kovasavgelén kromatografálva, tetrahidrofuran-metilénklorid 1 : 4 arányú elegyével eluálva különítjük el.

2. vegyület



Olvadáspontja 86–88 °C.

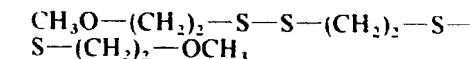
3. vegyület



Olvadáspontja 102–103 °C.

A következő vegyületet a fenti B eljárás szerint állítjuk elő, 2-merkaptó-etanol helyett (2-merkaptóetil)-metilétert használva kiindulási anyagként.

4. vegyület



folyadék, R_f = 0,36 (kovasavgel lemezen, toluol-etilacetát 9 : 1 arányú elegyet használva kifejtészszerként).

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti I általános képletű vegyületek immunstimuláns hatásúak.

Közelebbről azt találtuk, hogy az említett vegyületek nemcsak az antigén érzékeny lymphoprolifrációt, hanem az antitest termelést (elsőrendű és másodrendű immunválaszt), valamint a celluláris immunválaszt is stimulálják, így növelik az immun-, különösen az antigén immunválaszt.

A találmány szerinti vegyületek immunstimuláns hatását *in vitro* és *in vivo* standard vizsgálatokkal kimutathatjuk. Így az I általános képletű vegyületek pozitív immunstimuláns hatását például a következő vizsgálati módszerekkel mutatjuk ki:

In vitro:

I. vizsgálat:

Mishell-Dutton teszt – humorális válasz előidézése egér lépsejtek primer immunizálásával, szuszpenziós tenyészetben idegen eredetű vörösvérsejtekre [Science 153, 1004 (1966) és J. Exp. Med. 126, 423 (1967)].

Egér lépsejteket 3–4 napig antigén (birka erythrocyták, SE) és vizsgálati anyag jelenlétében tenyésztünk. A sejteket összegyűjtjük, mossuk és friss antigénnel (SE) felszilárd agarlemezre visszük. 60 perc inkubálás után komplementumot adunk hozzá, és az inkubálást további 90 percre folytatjuk. Az első tenyészetben az egér lymphocitáknak az antigénre érzékennyé tétele antitest felszabadulást eredményez. A komplementum és az SE-re kiválasztott specifikus antitestek jelenlétében a bárány erythrocyták lízise következik be (folt képződik). A foltképző sejtek stimulálása az I általános képletű vegyületek 0,01–10,0 µg/ml koncentrációjánál figyelhető meg.

II. vizsgálat:

Az antigén-indukált immun interferonképzés stimulálása.

Lymphocitákat [egér (Balb/c), lépsejtek] 5 napig sugárral kezelt egerekből (CBA) származó allo-gen lépsejtekkel együtt inkubálunk a fenti I. vizsgálatnak megfelelően, vizsgálandó anyag jelenlétében vagy távollétében. A felülszót összegyűjtjük, és immun-interferon-szintre vizsgáljuk (L929 fibroblasttal fertőzött vírus védelme), a mért interferon egységeket egy ismert hatású humán leukocita interferon készítmény alkalmazásával standardizáljuk.

A fenti módszerrel vizsgálva az I általános képletű vegyületek körülbelül 0,2–5,0 µg/ml koncentrációban stimulálják az immun interferonképzést.

In vivo:

III. vizsgálat:

Késleltetett típusú túlérzékenységi reakció vizsgálata [Celluláris immunitás – Dietrich és munkatársai; Int. Arch. Allergy 38, 246 (1970)].

Egereket helyileg oly módon teszünk érzékennyé, hogy a hasukat antigénnel (oxazolannal) kenjük be a 0. napon. A vizsgálandó vegyületeket intraperito-

neálisan vagy perorálisan adagoljuk a következő 5 nap mindegyikén, a kiváltó (antigén) adagot a 9. napon a jobb fülre kenjük. 24 óra múlva mikrovastagságmérővel mérjük a jobb és a kezeletlen bal fülén a bőrvastagságot. A két fül vastagságának átlagos különbségét tekintjük a reakció értékelésére szolgáló paraméternek. A késleltetett típusú túlérzékenységi reakció határozott stimulálása egészséges, felnőtt egerekben figyelhető meg, melyekben 5 napon át, napi 0,1–10 mg/kg dózisban i. p., vagy orálisan adagolt I általános képletű vegyület hatására normális immun-válasz alakul ki.

IV. vizsgálat:

A természetes falósejtek aktiválása.

A vizsgálandó anyagot i. p. vagy p. o. adagoljuk csupasz (athymiás) egereknek [Balb/c vagy C57/BL]. 16 óra eltelte után a lépsejteket eltávolítjuk, és a lépsejteket 4 óra hosszat krómmal jelzett „target”-sejtekkel (YAK-1) együtt aktiváljuk. A természetes falósejtek elpusztítják a „target” sejteket, és a szabaddá vált jelzett króm a felülszóba kerül. A felülszót elválasztjuk, és a felszabadult króm mennyiségét szcintillációs számláló segítségével mérjük. A kezeletlen egérből származó lépsejtekkel inkubált „target” sejtekből felszabaduló króm mennyiségét használjuk kontrollként, és 100%-nak vesszük, és a vizsgálandó anyag adagolása után felszabaduló mennyiséget a kontroll százalékaként fejezzük ki.

Az I általános képletű vegyületek 0,1–10,0 mg/kg mennyiségének adagolása után a króm felszabaduló mennyisége nő.

Az I általános képletű vegyületek a fentiek szerint immunstimulánsként, például immunológiai adjuvánsként, szisztémás immunpotenciátorként és nem-specifikus gazda rezisztencia stimulátorként használhatók. Az I általános képletű vegyületek így olyan betegségek kezelésére vagy támogató kezelésére (azaz más specifikus vagy támogató terápiával kombinálva) javallhatók, melyekhez gátolt immunválasz, különösen gátolt humorális válasz és/vagy késleltetett típusú túlérzékenység járul, és olyan betegségek kezelésére, melyeknél az immunválasz fokozása egyébként is ajánlott. Az I általános képletű vegyületek különösen olyan halálos állapotok kezelésére vagy támogató kezelésére javallottak, melyeket spontán immunelégtelenségek idéznek elő, vagy amelyek idős betegeknél súlyos égési sérülést szenvedő vagy általánosan fertőzött betegeknél lépnek fel. Az I általános képletű vegyületek ajánlhatók vírusos betegségek (mint például herpes multiplex, fejlődő vaccinia és varicella multiplex), valamint Hodgkins betegség és más rosszindulatú daganatok kezelésére vagy támogató kezelésére.

A fenti alkalmazásokra az ajánlott perorális dózis kb. 0,1 mg és 70 mg közötti mennyiség, egyszer adagolva a hatás javítására, például támogató kezelésnél, vagy naponta adagolva, ilyenkor előnyösen az osztott dózisokat napi 2–4 alkalommal, vagy nyújtott formában beadva. Az ajánlott perorális adagolásra alkalmas dózisegység a fentieknek megfelelően kb. 0,025 és 35 mg közötti mennyiségben tartalmazza az I általános képletű vegyületet, amikor a napi adag legfeljebb 70 mg I általános képletű vegyületet, amikor a napi adag legfeljebb 70 mg

I általános képletű vegyület, vagy ahol egyetlen adjuváns-kezelés kívánatos.

Az I általános képletű vegyületek immunstimuláns hatásuk miatt vaccinák adjuvánsaként is alkalmazhatók. Ilyen célra az ajánlott perorális napi dózis 0,5 mg és 100 mg közötti mennyiség, előnyösen kb. 70 mg, melyet az oltás napján, és adott esetben 2–4 héttel később ugyanolyan mennyiségben adunk be.

Az I általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket a szokásos galenikus módszerekkel, például hagyományos, gyógyszereszetileg elfogadható hígítók, hordozók vagy más segédanyagokkal keverve állítjuk elő. Ilyen készítmények könnyen előállíthatók például tablettá vagy kapszula formában, vagy injektálásra alkalmas formában.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

m és n értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3;

p értéke 2, 3 vagy 4;

x értéke 1, 2 vagy 3, és ha x értéke 2 vagy 3, mindegyik p azonos vagy eltérő – azzal jellemezve, hogy egy IV általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt és egy V általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt vagy reakcióképes származékát ditiokötéssel összekapcsoljuk – a képletekben.

Z jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport, x^1 és x^2 értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, és $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3, vagy

Z jelentése szabad vegyérték, x^1 értéke 1 és x^2 értéke 0 vagy 1, vagy x^1 értéke 2 vagy 3 és x^2 értéke 0, és

R_1, R_2, m, n és p a fent meghatározott. (Elsőbbsége: 1982. 02. 04.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy

a) egy IVb általános képletű vegyületet egy Vb általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes származékával reagáltatunk – a képletekben Z'' jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport, x^1 és x^2 értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, és $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3; vagy Z'' jelentése kilépőcsoport, x^1 értéke 1 és x^2 értéke 0 vagy 1, vagy x^1 értéke 2 vagy 3 és x^2 értéke 0; Y kilépőcsoport, és R_1, R_2, m, n és p az 1. igénypontban meghatározott –; vagy

b) egy IVa általános képletű vegyületet egy Vb általános képletű vegyülettel – a képletekben Z' jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport, x^1 és x^2 értéke egymástól függetlenül 0, 1, 2 vagy 3, és $(x^1 + x^2) = 1, 2$ vagy 3; vagy Z' jelentése hidrogénatom, x^1 értéke 1 és x^2 értéke 0 vagy 1, vagy x^1 értéke 2 vagy 3 és x^2 értéke 0, R_1, R_2, m, n és p az 1. igénypontban megadott – oxidáló körülmények között reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1982. 02. 04.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek kép-

letében R_1 és R_2 hidrogénatom, m, n és p értéke 2, x értéke az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy olyan IV általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt olyan V általános képletű molekularészt tartalmazó tiollal vagy reakcióképes származékával kapcsolunk, amelyek képletében Z jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 hidrogénatom, m, n és p értéke 2, x^1 és x^2 az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbsége: 1982. 02. 04.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 metilcsoport, m, n és p értéke 2, x értéke az 1. igénypontban meghatározott, azzal jellemezve, hogy olyan IV általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt olyan V általános képletű molekularészt tartalmazó tiollal vagy reakcióképes származékával kapcsolunk, amelynek képletében a Z jelentése az 1. igénypontban megadott, R_1 és R_2 metilcsoport, m, n és p értéke 2, x^1 és x^2 az 1. igénypontban megadott. (Elsőbbsége: 1982. 02. 04.)

5. Eljárás az Ia általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

R_1 és R_2 egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

m és n értéke egymástól függetlenül 2 vagy 3;

p értéke 2, 3 vagy 4 – azzal jellemezve, hogy egy

IV általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt és egy V általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt vagy reakcióképes származékát ditiokötéssel összekapcsoljuk – a képletben

$Z R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport vagy szabad vegyérték, x^1 értéke 1 és x^2 értéke 0, R_1, R_2, m, n és p a fent megadott. (Elsőbbsége: 1981. 02. 05.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy

a) egy IVb általános képletű vegyületet egy Vb általános képletű vegyülettel vagy reakcióképes származékával reagáltatunk – a képletekben Z'' jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport vagy kilépőcsoport, x^1 értéke 1, x^2 értéke 0, Y kilépőcsoport, R_1, R_2, m, n és p az 5. igénypontban megadott –; vagy

b) egy IV általános képletű vegyületet egy Vb általános képletű vegyülettel – a képletekben Z' jelentése $R_1O-(CH_2)_m-S-$ általános képletű csoport vagy hidrogénatom, x^1 értéke 1, x^2 értéke 0, R_1, R_2, m, n és p az 5. igénypontban megadott – oxidáló körülmények között reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1981. 02. 05.)

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 hidrogénatom, m, n és p értéke 2, azzal jellemezve, hogy olyan IV általános képletű molekularészt tartalmazó tiolt olyan V általános képletű molekularészt tartalmazó tiollal vagy reakcióképes származékával kapcsolunk, amelyek képletében R_1 és R_2 hidrogénatom, m, n és p értéke 2, x^1 értéke 1, x^2 értéke 0; Z az 5. igénypontban megadott. (Elsőbbsége: 1981. 02. 05.)

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan Ia általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 és R_2 metilcsoport, m, n és p értéke 2,

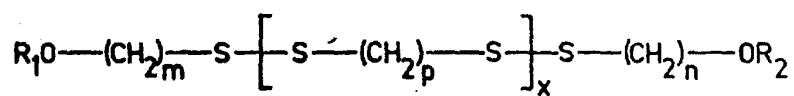
azzal jellemezve, hogy olyan IV általános képletű molakulárésztt tartalmazó tiolt olyan V általános képletű molakulárésztt tartalmazó tiollal vagy reakcióképes származékával kapcsolunk, amelynek képletében R_1 és R_2 metilcsoport, m, n és p értéke 2, x^1 értéke 1, x^2 értéke 0; Z az 5. igénypontban megadott. (Elsőbbsége: (1981. 02. 05.)

9. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet – R_1 , R_2 , m, n, p és x az 1. igénypontban megadott – tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására *azzal jellemezve, hogy az 1–4. igénypon-*

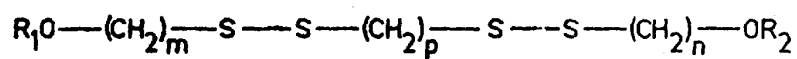
tok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt gyógyszerkészítménnyé kikészítjük. (Elsőbbsége: 1982. 02. 04.)

10. A 9. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 5–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított Ia általános képletű vegyületet alkalmazzuk* – R_1 , R_2 , m, n és p az 5. igénypontban meghatározott –. (Elsőbbsége: 1981. 02. 05.)

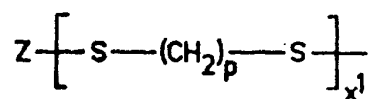
3 oldal rajz



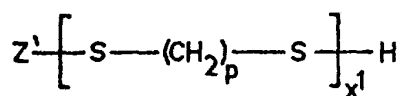
I



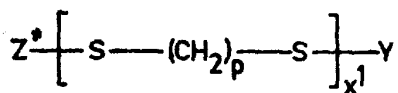
Ia



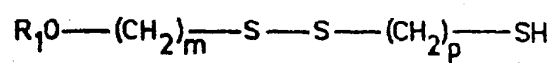
IV



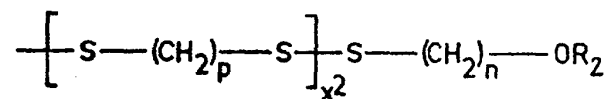
IV a



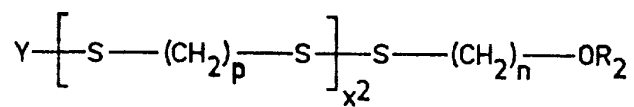
IV b



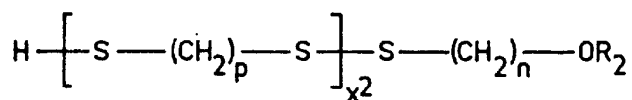
IV a'



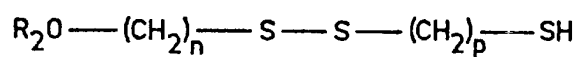
V



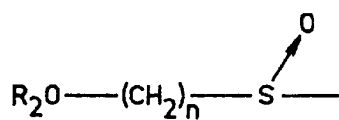
V a



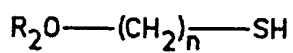
V b



V b'

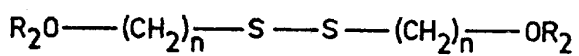


VI

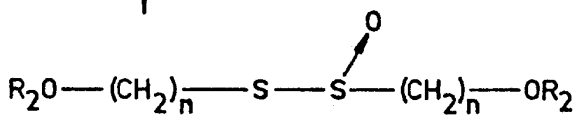


VII

[A]



VIII



V a'

