



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 017 748** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁵ **C 07 K 5/06, A 61 K 37/02**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

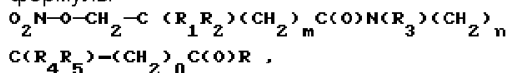
(21), (22) Заявка: 4895074/04, 09.04.1991
(30) Приоритет: 10.04.1990 DE P 4011505.4
(46) Дата публикации: 15.08.1994
(56) Ссылки: Chem. Abstr., 103, 206021 т.

(71) Заявитель:
Шварц Фарма АГ (DE)
(72) Изобретатель: Клаус Сандрок[DE],
Айке Ноак[DE], Эдгар Фритши[DE], Ралф
Канлер[DE], Мартин Феелиш[DE]
(73) Патентообладатель:
Шварц Фарма АГ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРАТОАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ

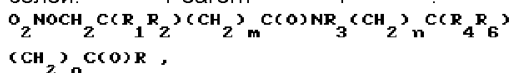
(57) Реферат:

Использование: в медицине, при терапии заболеваний сердца. Сущность изобретения: производные нитратоалкановых кислот



где R₁ - низший AlkO, присоединенный пептидной связью пентапептид: Tyr-Pro-Phe-Pvo-Gly(OMe); R₁ = H, Alk(C₁-C₆), ациламино; R₂ = H, низший Alk; R₃ = H; R₄ = H, низший Alk; R₅=(CH₂)_kSX,

где X = H, низший Alk или X = COR'', где R'' = H, низший Alk или остаток N - ациламинокислоты; m = 0,1 - 10; n и O = 0 - 2, или их фармацевтически приемлемых солей. Реагент I:



где R₆ - алкилтиол. Реагент II: аминокислота и/или N - ациламинокислота, пептид или N - ацилпептид с 2 - 5 присоединенными пептидной связью аминокислотным остатком, с образованием тиоэфира. Соединения малотоксичны. 2 табл.

RU 2 017 748 C1

RU 2 017 748 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 017 748** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁵ **C 07 K 5/06, A 61 K 37/02**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4895074/04, 09.04.1991

(30) Priority: 10.04.1990 DE P 4011505.4

(46) Date of publication: 15.08.1994

(71) Applicant:
 SHVARTS FARMA AG (DE)

(72) Inventor: KLAUS SANDROK[DE],
 AJKE NOAK[DE], EHDGAR FRITSHI[DE], RALF
 KANLER[DE], MARTIN FEELISH[DE]

(73) Proprietor:
 SHVARTS FARMA AG (DE)

(54) DERIVATIVES OF NITRATOALKANOIC ACIDS OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: products: derivatives of nitroalkanoic acids of formula

$$O_2N-CH_2-C(R_1R_2)(CH_2)_mC(O)NR_3(CH_2)_nC(R_4R_5)(CH_2)_oC(O)R$$
,
 where R₁ - lower AlkO, bound with peptide bond pentapeptide: Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly(OMe); R₁ - H, Alk-Alk(C₁-C₆), acylamino; R₂ - H, lower Alk; R₃ - H; R₄ - H, lower Alk; R₅=(CH₂)_kSX, where X - H, lower Alk or X - COR", where R" - H, lower Alk or residue

of N-acylaminoacid; m = 0.1-10; n and o = 0-2, or their pharmaceutically acceptable salts.

Reagent 1:
 $O_2NOCH_2C(R_1R_2)(CH_2)_mC(O)NR_3(CH_2)_nC(R_4R_5)(CH_2)_oC(O)R$, where R₆ - alkylthiol.

Reagent 2: aminoacid and/or N-acylaminoacid, peptide or N-acylpeptide with 2-5 aminoacid residue bound by peptide bond with thioether formation. Synthesized compounds show low toxicity and used in medicine. EFFECT: improved method of synthesis. 2 tbl

RU 2 017 748 C1

RU 2 017 748 C1

Изобретение относится к производным нитратоалканкарбоновых кислот или их фармацевтически приемлемым солям.

Органические нитраты (сложные эфиры азотной кислоты) оказались пригодными в терапии заболеваний сердца.

Их действие проявляется не только в разгрузке сердца через понижение предварительной и последующей нагрузок, но и в повышенном снабжении сердца кислородом в результате расширения коронарных сосудов.

Однако в последние годы установили, что применявшиеся до сих пор в терапии органические нитраты, такие как тринитрат глицерина (ТНГ), изосорбид-5-мононитрат или изосорбид-динитрат, будучи непрерывно введенными в организм в больших количествах, уже в течение короткого периода времени теряют значительную часть своего действия, т.е. наблюдается привыкание организма к этим веществам. Результаты многочисленных опытов свидетельствуют о том, что присутствие сульфгидрильных групп может воспрепятствовать развитию процесса привыкания к нитратам и замедлить уже наступивший процесс привыкания.

В настоящее время под механизмом развития привыкания понимается следующее.

Согласно современному уровню знаний фармакологическое действие органических нитросоединений зависит от присутствия цистеина. С ним органический нитрат образует промежуточный продукт, из которого вследствие распада наряду с другими продуктами высвобождаются радикалы NO, которые в свою очередь активируют целевой фермент - растворимую гуанилциклазу гладкой мышечной клетки. Наконец, последующие реакции, вызываемые образованием GMP, приводят к расслаблению напряжения и расширению сосудов.

Предполагают, что вышеназванный реакционноспособный короткоживущий промежуточный продукт представляет собой тиозфир азотной кислоты или тионитрат. Далее, считают, что в результате внутримолекулярной перегруппировки и последующих, пока еще не выясненных, реакций образуется нитрозотиол, из которого высвобождается оксид азота или ионы нитрита. С другой стороны, предполагают, что ферментативный распад с помощью GSH-редуктазы, ведущий исключительно к образованию ионов нитрита, не играет никакой роли в проявлении фармакологического действия. Итак, как выше излагалось, для ферментативного распада промежуточного продукта необходим цистеин, причем этот распад в зависимости от дозы подлежит истощению (истощение запаса сульфгидрильных групп), так что со временем уменьшается количество высвобождающихся радикалов NO, активирующих гуанилциклазу, что клинически выражается в уменьшении фармакологического действия.

В Европейском патенте N 0362575 описаны соединения со специфической структурой, составленные из нитратожирных кислот (нитратоалканкарбоновых кислот) и серосодержащих аминокислот или пептидов.

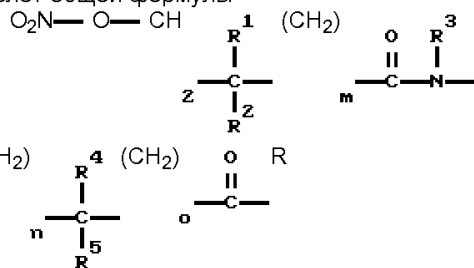
Присутствие сульфгидрильных групп предназначено для предотвращения или замедления развития процесса привыкания к действию нитратов.

В процитированном патенте описаны, например, соединения, содержащие такие серосодержащие аминокислоты, как цистеин или метионин, в виде их метиловых, этиловых или пропиловых эфиров. Наконец, сульфгидрильная группа цистеина может быть этерифицирована с низшей алканкарбоновой кислотой с числом атомов C 2-8.

Хотя эти соединения уже имеют ценные фармакологические свойства в том смысле, что они препятствуют развитию процесса привыкания к нитратам и замедляют уже наступивший процесс привыкания, им свойственны определенные недостатки. Они имеют низкую температуру плавления, плохо растворяются в воде, и их трудно получить в чистом виде.

Итак, задача настоящего изобретения заключается в получении и предоставлении специалисту новых органических соединений, не имеющих вышеназванных недостатков.

Задача изобретения решена тем, что предлагаемые соединения являются производными нитратоалканкарбоновых кислот общей формулы



(I) где R - низкий алкокси или присоединенный пептидной связью пентапептид Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly (OMe);

R¹ - водород, алкил (C₁-C₆), ациламино;

R² - водород, низший алкил;

R³ - водород;

R⁴ - водород, низший алкил;

R⁵ - (CH₂)_kSX, где X - водород, низший алкил или X-COR^{II}, в которой R^{II} - водород, низший алкил или остаток N-ациламино кислоты;

m - 0-10, n и o - 0-2, или их фармацевтически приемлемыми солями.

Предлагаемые производные нитратоалканкарбоновых кислот общей формулы I из ряда серосодержащих аминокислот содержат предпочтительно такие аминокислоты, как цистеин, метионин или гомоцистеин.

Согласно другому варианту выполнения изобретения, аминокислоты имеются в стереохимической L-форме.

Серосодержащие аминокислоты на C-конце могут быть этерифицированы.

Согласно предпочтительному варианту выполнения изобретения, аминокислоты - цистеин и/или метионин, могут быть в виде метиловых, этиловых или пропиловых эфиров.

В частности предпочитают

этиловый эфир

N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина,

этиловый эфир

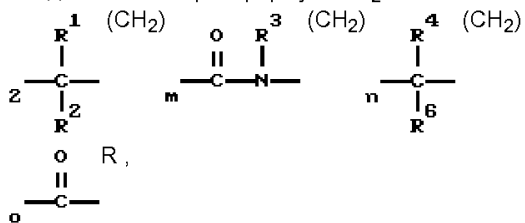
N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина,

этиловый эфир

N-нитратопивалоил-S-(N-ацетиллейцил)-L-цистеина.

теина.

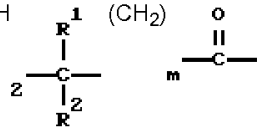
Предлагаемые соединения формулы I получают известным образом тем, что соединяют общую формулу O_2N-CH



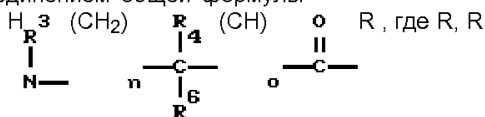
(II) где R^1-R^4 , m , n , o имеют вышеуказанные значения;

R^6 - низший алкилтио, подвергают известной реакции образования тиоэфира, т. е. реакции с аминокислотами, N-ациламинокислотами, пептидами или N-ацилпептидами с 2-5 присоединенными пептидной связью аминокислотными остатками. Реакцию получения соединения общей формулы II осуществляют, например, так, как указано в Европейском патенте N 0362575.

Нитратожирные кислоты общей формулы O_2N-CH



где R^1 , R^2 и m имеют вышеуказанные значения могут использоваться в виде их свободных кислот, реакционноспособных галогенангидридов, азидов, сложных эфиров и ангидридов, и подвергаться реакции с соединением общей формулы



3 , R^4 , R^6 , n и o имеют вышеуказанные значения и содержат аминокислоты и/или пептиды, в результате чего образуются соединения общей формулы II.

Для перевода соединений общей формулы I в их фармакологически совместимые соли их подвергают реакции предпочтительно в органическом или водном органическом растворителе с эквивалентным количеством неорганической или органической кислоты, например соляной, бромистоводородной, азотной, фосфорной, серной, муравьиной, уксусной, пропионовой, щавелевой, фумаровой, малеиновой, янтарной, адипиновой, бензойной, салициловой, о-ацетоксибензойной, коричной, нафтойной, миндальной, лимонной, яблочной, винной, аспарагиновой, глутаминовой, метансульфоновой или п-толуолсульфоновой.

Предлагаемые новые соединения общей формулы I и их соли можно ввести энтеральным или парентеральным путем в жидком или твердом виде.

В качестве среды для введения препаратов предпочтительно используют воду, содержащую обычно применяемые в инъекционных растворах добавки, такие как стабилизаторы, агенты растворения или буферы. Такими добавками являются, например тертратный и цитратный буферы, этанол, комплексообразователи (например, этилендиаминтетрауксусная кислота и ее

нетоксичные соли), высокомолекулярные полимеры (например, жидкий полиэтиленоксид), используемые для регулирования вязкости. Твердыми носителями являются крахмал, лактоза, маннит, метилцеллюлоза, тальк, высокодисперсные силикагели, высокомолекулярные жирные кислоты (например, стеариновая), желатины, агар-агар, фосфат кальция, стеарат магния, животные и растительные жиры и твердые высокомолекулярные полимеры (например, полиэтиленгликоли). Пригодные для орального введения препараты могут содержать еще вкусовые и подслащающие вещества.

Согласно другому варианту выполнения изобретения, лекарства содержат определенное количество одного из предлагаемых соединений и/или их смесь.

Подобного рода лекарства можно использовать для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, например, в качестве коронародилатирующих средств, средств для лечения гипертонии, недостаточности сердца и расширения периферических сосудов, включая сосуды мозга и почек.

Фармацевтические препараты, содержащие predetermined количество одного или нескольких предлагаемых соединений, можно ввести раз в сутки в виде препаратов замедленного действия или неоднократно (2-3 раза) в сутки через регулярные промежутки времени. Суточные дозы действующего начала составляют 20-300 мг, считая на массу тела 75 кг. Предлагаемые соединения можно также вводить 1-8 раз в сутки в виде инъекций или путем длительного внутривенного вливания, причем обычно достаточно количество 5-200 мг/сутки.

Типичная таблетка может иметь следующий состав, мг:

- 35
- 40
- 1) Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина 25
 - 2) Крахмал, USP* 57
 - 3) Лактоза, USP* 73
 - 4) Тальк, USP* 9
 - 5) Стеариновая кислота 6

*USP - фармацевтической чистоты согласно фармакопее США

45

Вещества 1, 2 и 3 просеивают через сито, гранулируют и затем перемешивают с веществами 4 и 5 до достижения однородной смеси. Смесь затем прессуют в таблетки.

Примеры выполнения иллюстрируют изобретение, не ограничивая его.

50

Пример 1. Получение этилового эфира N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина.

55

60

48 г (0,41 моль) N-ацетилглицина с перемешиванием при комнатной температуре взвешивают в 300 мл метилхлорида (CH_2Cl_2), а затем охлаждают до $10^\circ C$. С перемешиванием добавляют раствор 109,8 г (0,373 моль) этилового эфира N-нитратопивалоил-L-цистеина в 300 мл CH_2Cl_2 , причем реакция протекает слабо экзотермически. Реакционную массу с перемешиванием охлаждают до $5^\circ C$, а затем, продолжая перемешивать, к ней медленно по каплям добавляют 84,6 г (0,41 моль) дициклогексилкарбодимида (ДЦК) в 200 мл CH_2Cl_2 так, чтобы температура лежала

в пределах 5-10°C. После нагревания массы до комнатной температуры ее перемешивают 4 сут при комнатной температуре. Отсасывают мочевины - ДЦК и промывают CH_2Cl_2 2 раза по 100 мл.

Собранные метилхлоридные фазы последовательно промывают 200 мл 9%-ного раствора бикарбоната натрия, 300 мл 1н. раствора хлористого водорода и 300 мл дист. воды. Наконец метилхлоридную фазу высушивают безводным сульфатом натрия и концентрируют на ротационном испарителе типа Rotavapor® фирмы Buchi до постоянства

массы.

В результате получают 162,9 г (вычисленный выход - 146,7 г) целевого продукта в виде светло-желтого масла.

162,9 г целевого продукта при комнатной температуре растворяют в 470 мл этилацетата. После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре фильтруют образовавшийся нерастворимый белый осадок. Затем к прозрачному светло-желтому фильтрату при комнатной температуре с перемешиванием медленно добавляют 390 мл n-гексана.

К полученному раствору добавляют затравочные кристаллы и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отсасывают и при комнатной температуре 2 раза промывают 100 мл смеси 20 мл этилацетата и 80 мл n-гексана.

Кристаллы высушивают до постоянства массы в вакуумной сушилке при комнатной температуре и вакууме 2 Торр.

Выход целевого продукта составляет 85,4 г (вычисленный выход 146,74 г).

$T_{\text{пл.}} 71,8^\circ\text{C}$.

Пример 2. Получение этилового эфира N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина.

53,8 г (0,41 моль) N-ацетилаланина с перемешиванием при комнатной температуре взвешивают в 300 мл метилхлорида (CH_2Cl_2), а затем охлаждают до 10°C. С перемешиванием добавляют раствор 109,8 г (0,373 моль) этилового эфира N-нитратопивалоил-L-цистеина в 300 мл CH_2Cl_2 , причем реакция протекает слабо экзотермически. Реакционную массу с перемешиванием охлаждают до 5°C, а затем, продолжая перемешивать, к ней медленно по каплям добавляют 84,6 г (0,41 моль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в 200 мл CH_2Cl_2 так, чтобы температура лежала в пределах 5-10°C. После нагревания массы до комнатной температуры ее перемешивают 4 сут при комнатной температуре. Отсасывают мочевины - ДЦК и промывают метилхлоридом 2 раза по 100 мл.

Собранные метилхлоридные фазы последовательно промывают 200 мл 9%-ного раствора NaHCO_3 , 300 мл 1н. раствора HCl и 300 мл дист. воды. Наконец метилхлоридную фазу высушивают безводным сульфатом натрия и концентрируют на ротационном испарителе типа Rotavapor® фирмы Buchi до постоянства

массы.

В результате получают 160,5 г

(вычисленный выход 151,84 г) целевого продукта в виде светло-желтого масла.

160,5 г целевого продукта при комнатной температуре растворяют в 345 мл этилацетата. После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре фильтруют образовавшийся нерастворимый белый осадок. Затем к прозрачному светло-желтому фильтрату при комнатной температуре с перемешиванием медленно добавляют 345 мл n-гексана.

К полученному раствору добавляют затравочные кристаллы и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отсасывают и при комнатной температуре два раза промывают 100 мл смеси 20 мл этилацетата и 80 мл n-гексана.

Кристаллы высушивают до постоянства массы в вакуумной сушилке при комнатной температуре и вакууме 2 Торр.

Выход целевого продукта составляет 78,2 г (вычисленный выход 151,84 г).

$T_{\text{пл.}} 76,6^\circ\text{C}$.

Пример 3. Получение этилового эфира N-нитратопивалоил-S-(N-ацетил-лейцил)-L-цистеина.

0,02 моль (6 г) цистеинэтилового эфира нитратопивалоиновой кислоты растворяют в 100 мл дихлорметана. При 10°C с подачей азота медленно добавляют 0,03 моля (5,19 г) N-ацетил-лейцина и 0,1 г диметиламинопиридина (ДМАП). Затем по каплям добавляют 0,03 моль (6,15 г) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), растворенного в 80 мл дихлорметана. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре.

Переработка.

Вышеназванную смесь отсасывают. Раствор подряд экстрагируют эквивалентными количествами 0,1н. раствора хлористого водорода, насыщенного раствора бикарбоната натрия и дист. воды. Затем на ротационном испарителе типа

Rotavapor® фирмы Buchi удаляют

растворитель. Остается 10 г маслянистого остатка.

Перекристаллизация.

10 г полученного выше маслянистого вещества, слегка нагревая, растворяют в 45 мл этанола и 40 мл воды. Потом полученное вещество в течение ночи выкристаллизовывают в холодильнике. Полученные кристаллы отсасывают и высушивают в вакуумной сушилке.

Масс-спектр вещества подтверждает его структуру. Температура плавления: 91,4 °C. Анализ БЖХ: 98,7%. Выход 5 г = 0,012 моль = 57,4% от теоретического.

Пример 4. Получение L-метионинэтилового эфира 2-нитроксиизомасляной кислоты.

10,6 г основания этилового эфира L-метионина 60,0 ммоль
8,9 г 2-нитроксиизомасляная кислота 60,0 ммоль
13,0 г 98%-ного (ДЦК)
(дициклогексилкарбодиимида) 61,5 ммоль
20 мг ДМАП (диметиламинопиридина)
185 мл CH_2Cl_2

Проведение испытания и переработку осуществляют как при этиловом эфире N-(2-нитратоизобутирил)-L-цистеина в каждом случае в атмосфере азота.

Выход 20,53 г L-метионинэтилового эфира 2-нитроксизомазляной кислоты в виде светло-желтого масла = 111,0% от теорет.

Из сырого продукта L-метионинэтилового эфира 2-нитроксизомазляной кислоты получают раствор из 50 мг/мл метанола для анализа тонкослойной хроматографии. Нанесенный объем - 1 мкл = 50 мкг вещества. Проведение тонкослойной хроматографии и условия соответствуют тем, использованным для этилового эфира N-(2-нитратоизобутирил)-L-цистеина в атмосфере азота.

Результат тонкослойной хроматографии.

Сырой продукт содержит примерно 10% примеси, содержащей -O-NO₂. Очистку сырого продукта осуществляют хроматографией на колонке согласно системе MPLC (СЖХ) фирмы Buchi: 20,5 г 2-метионинэтилового эфира 2-нитроксизомазляной кислоты растворяют в 51,5 мл метанола и 20 мл дистиллированной воды. Отфильтрованный раствор затем подают на колонку.

Концентрированная 3. Фракция:

13,8 г этилового эфира 2-метионина 2-нитроксизомазляной кислоты (в виде бесцветного масла) = 74,6% от теорет.

Концентрированная 4. Фракция:

2,95 г L-метионинэтилового эфира 2-нитроксизомазляной кислоты (в виде бесцветного масла) = 15,9% от теорет.

Пример 5. Получение тиопропионата этилового эфира нитроксипивалиновой кислоты-L-цистеина.

10,3 г этилового эфира L-цистеина нитроксипивалиновой кислоты 35,0 ммоль

5,5 г ангидрида пропионовой кислоты 42,0 ммоль

5,0 г триэтиламина D = 0,73 (6,80 мл) 49,0 ммоль

60 мл CH₂Cl₂

Проведение испытания и переработку осуществляют как при S-карбонате этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-цистеина (всегда в атмосфере N₂).

Выход 12,46 г N-Piv-Cy-Et-S-Prop в виде светло-коричневого масла = 101,6% от теорет.

Результат масс-спектрометрии: подтверждение идентичности.

Пример 6. Получение тиоизобутирата этилового эфира L-цистеина нитроксипивалиновой кислоты.

10,3 г этилового эфира L-цистеина нитроксипивалиновой кислоты 35,0 ммоль

6,7 г ангидрида изомасляной кислоты 42,0 ммоль

5,0 г триэтиламина D = 0,73 (6,80 мл) 49,0 ммоль

60 мл CH₂Cl₂

Проведение испытания и переработку осуществляют как при этиловом эфире N-(2-нитратоизобутирил)-L-цистеина (всегда в атмосфере N₂).

Выход 13,39 г N-Piv-Cy-Et-S-i-But в виде светло-коричневого масла = 105,0% от теорет.

Результат масс-спектра: подтверждение

идентичности.

Пример 7. Получение этилового эфира цистеина 2-нитроксигексановой кислоты.

Исходная смесь:

0,015 моль = 2,74 г 2-нитроксигексановой кислоты

0,015 моль = 2,78 г этилового эфира цистеина x HCl

1 объем шпателя DMAП растворяют в 50 мл диоксана, перемешивают и нагревают (температура ванны ≈ 80°C)

По каплям добавляют 0,015 моль = 3,09 г ДЦК, растворенный в 20 мл диоксана. Подача N₂.

Получают прозрачный раствор, из которого после охлаждения выпадает осадок.

Переработка.

Раствор отсасывают и подвергают ротационной обработке, его смешивают с 100 мл воды и экстрагируют 100 мл этилацетата с подачей N₂, раствор полностью подвергают ротационной обработке.

Выход 5,58 г. (Вычисленный выход 4,63 г).

Перекристаллизацию осуществляют 50 мл ЕТОН

Выход примерно 60 мг.

Пример 8. Получение этилового эфира цистеина 2-нитроксимазляной кислоты.

Исходная смесь:

0,033 моль = 5 г нитроксимазляной кислоты

0,046 моль = 8,59 г этилового эфира цистеина x HCl

1 объем шпателя DMAП (диметиламинопиридина) при нагревании перемешивают в 100 мл диоксана и растворяют с подачей N₂.

Растворяют 0,046 моль = 9,49 г ДЦК (дициклогексилкарбодимида) в 80 мл диоксана и по каплям медленно добавляют. Перемешивают в течение ночи.

Раствор отсасывают и подвергают ротационной обработке, к остатку добавляют воду и при высаливании экстрагируют этилацетатом. Раствор азеотропически подвергают ротационной обработке.

Выход 8,03 г (Вычисленный выход 9,24 г).

Пример 9. Получение S-ацетата этилового эфира цистеина 3-нитратомазляной кислоты.

Исходная смесь:

0,025 моль = 7 г 3-N-But-Cy-Et медленно растворяют в 150 мл CH₂Cl₂, добавляют 0,3 моль = 27,9 мл As₂O₃. При подаче N₂ и при

температуре 5-10°C по каплям медленно добавляют 0,3 моль = 30,4 г триэтиламина, растворенного в 100 мл CH₂Cl₂. Перемешивают в течение ночи.

Промывают раствор эквивалентным количеством NaHCO₃, а затем водой. Раствор осторожно подвергают ротационной обработке.

Выход 9,8 г.

Перекристаллизуют из 50 мл ЕТОН.

Отсасывают кристаллы.

Выход в сухом состоянии 3,13 г = 38,84% от теорет.

Пример 10. Получение нитрато-Piv-CyEt-S-бензоата.

Получение:

Растворяют 0,034 моль = 10 г N-Piv-CyEt в 100 мл CH₂Cl₂ при температуре 5-10°C и при подаче N₂, затем медленно добавляют 0,0408

моль = 4,8 мл бензоилхлорида, а затем по каплям медленно добавляют 0,034 моль = 4,7 мл (Et)₃N, растворенного в 50 мл CH₂Cl₂. Перемешивают в течение 3 дней.

Переработка:

Исходную смесь подают на ледяную воду, экстрагируют ее и подвергают ее ротационной обработке. Осуществляют очистку хроматографией на колонке.

Растворитель 75 MeOH, 25 H₂O.

Фракцию подвергают ротационной обработке.

Тонкослойная хроматография:

Нет примесей

Выход ≈ 10,7 г = 79,0% от теорет.

П р и м е р 11. Получение S-этилкарбоната 3-N-Piv-CyEt.

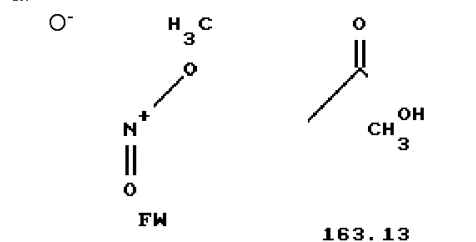
Растворяют 0,023 моль ≈ 7 г N-Piv-CyEt

в 100 мл CH₂Cl₂ при температуре 5-10°C и при подаче N₂, затем по каплям медленно добавляют 0,027 моль = 2,63 мл этилового эфира хлормуравьиной кислоты, а затем по каплям добавляют 0,023 моль = 3,2 мл (Et)₃N. Перемешивают в течение ночи.

Переработка: раствор подают на воду и тщательно перемешивают, его экстрагируют и подвергают его ротационной обработке. Ставят в холодильник.

Выход 9,3 г; T_{пл.} 36,2°C.

П р и м е р 12. Получение N-(3-нитратопивалоил)-гомоцистеинтиолактона.



262.29

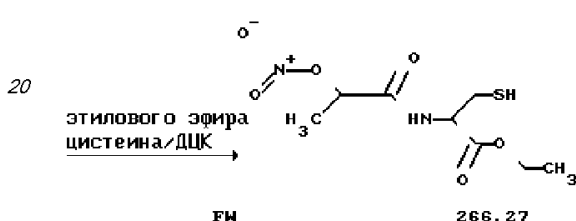
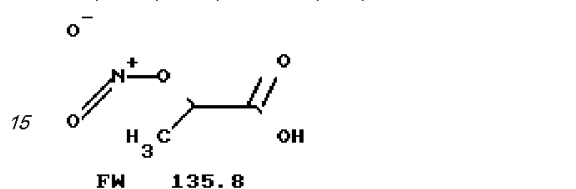
Количества исходной смеси: 5,0 г ≈ 0,03 моль Нитратопивалиновой кислоты, 4,7 г ≈ 0,03 моль Гомоцистеинтиолактона x HCl, 2,4 г ≈ 0,03 моль Пиридина, 6,2 г ≈ 0,03 моль ДЦК, 70 мл ТГФ.

5 г нитратопивалиновой кислоты и 4,7 г гомоцистеинтиолактона x HCl суспендируют в 50 мл ТГФ. После добавления 2,4 г пиридина при температуре 5-10°C по каплям добавляют раствор, состоящий из 6,2 г ДЦК и 20 мл ТГФ. Исходную смесь дополнительно смешивают при комнатной температуре в течение ночи и

затем фильтруют ее. Фильтрат подвергают ротационной обработке, а остаток перемешивают с 150 мл 1н. NaOH и дважды экстрагируют его по 100 мл CH₂Cl₂. Органическую фазу промывают 100 мл 1н. HCl и полностью подвергают ее ротационной обработке. Остаток 2,6 г масла.

Сырой продукт перекристаллизируют из 20 мл n-гексана и 10 мл EtOH. Выход 510 мг (примерно 6,5% от теорет.).

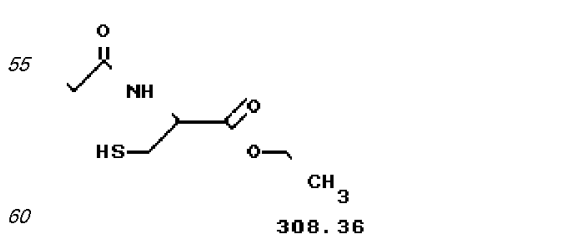
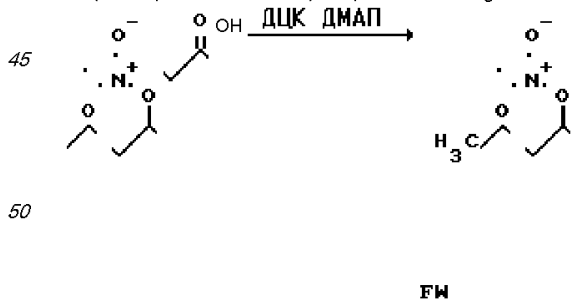
П р и м е р 13. Получение этилового эфира N-(2-нитратопропионил)-L-цистеина.



Количество исходной смеси: 26,9 г ≈ 0,20 моль нитратомолочной кислоты, 28,6 г ≈ 0,19 моль этилового эфира цистеина, 41,3 г ≈ 0,20 моль ДЦК, 375 мл CH₂Cl₂.

26,9 г нитратомолочной кислоты и 28,6 г этилового эфира цистеина растворяют в 300 мл CH₂Cl₂. При температуре 15-25°C по каплям добавляют раствор, состоящий из 41,3 г ДЦК и 75 мл CH₂Cl₂. Исходную смесь дополнительно перемешивают в течение ночи и затем ее фильтруют. Фильтрат полностью подвергают ротационной обработке. Остаток 50,5 г. Из 100 мл EtOH перекристаллизируют 18,5 г сырого продукта. Выход 9,2 г (примерно 49,64% от теорет.).

П р и м е р 14. Получение этилового эфира N-(3-нитратогексаноил)-L-цистеина. H₃C

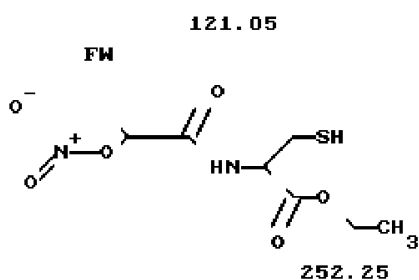
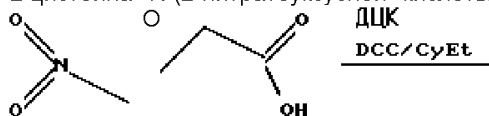


Исходная смесь: 5,1 г ≈ 0,029 моль 3-нитратогексановой кислоты, 5,94 г ≈ 0,032 моль гидрохлорид этилового эфи-

ра цистеина 6,58 г \approx 0,032 моль ДЦК Кат. DMAП 70 мл диоксана

5,1 г нитратогексановой кислоты, 5,94 г гидрохлорида этилового эфира цистеина и каталитические количества DMAП суспендируют в 50 мл диоксана. При комнатной температуре по каплям добавляют раствор, состоящий из 6,58 г ДЦК в 20 мл диоксана. Исходную смесь в течение двух дней перемешивают при комнатной температуре и затем ее фильтруют. Удаляют диоксан, добавляют остаток к 100 мл AcOEt и дважды экстрагируют его по 100 мл 1н. HCl. Органическую фазу подвергают ротационной обработке. Остаток 4,6 г (51,44% от теорет.).

П р и м е р 15. Получение этилового эфира L-цистеина N-(2-нитратоуксусной кислоты).



FW

Исходная смесь: 11,35 г \approx 0,094 моль 2-нитратоуксусной кислоты (растворенной в 200 мл AcOEt) 12,60 г \approx 0,085 моль этилового эфира цистеина 19,40 г \approx 0,094 моль ДЦК 200 мл AcOEt 20 мл CH₂Cl₂

Растворяют 12,6 г этилового эфира цистеина в растворе, состоящем из 11,35 г 2-нитратоуксусной кислоты и 200 мл AcOEt. При температуре 20-25°C по каплям добавляют раствор, состоящий из 19,4 г ДЦК в 20 мл CH₂Cl₂. Исходную смесь дополнительно перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем отсасывают ее и фильтрат подвергают ротационной обработке. Остаток 17,9 г. Сырой продукт дважды перекристаллизуют из изопропанола. Выход 2,5 г (11,66% от теорет.). T_{пл.} 71,6°C.

П р и м е р 16. Получение этилового эфира N-(3-нитратобутирил)-цистеина.

I стадия.

Омыление этилового эфира 3-гидроксимасляной кислоты.

13,2 г (0,1 моль) этилового эфира 3-гидроксимасляной кислоты (Aldrich) перемешивают 4,0 г (0,1 моль) растворенного в 100 мл воды NaOH. Реакция закончилась, пока раствор не стал гомогенным. При переработке полученный раствор подкисляют 10 мл конц. HCl и дважды экстрагируют его по 100 мл этилацетата. Затем раствор подвергают ротационной обработке, причем получают жидкотекучее масло.

Выход 8,81 г (теорет. 10,4 г) 3-гидроксимасляной кислоты.

II стадия.

Нитрование 3-гидроксимасляной кислоты.

8,81 г (0,08 моль) 3-гидроксимасляной кислоты и 50 мг мочевины растворяют в 50 мл уксусной кислоты при температуре 5°C. Во-первых по каплям добавляют 6,27 мл (0,15 моль) HNO₃, а затем при охлаждении по каплям добавляют 14,17 мл (0,15 моль) Ac₂O. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. При переработке к полученному раствору добавляют 200 мл ледяной воды и экстрагируют его этилацетатом. Органическую фазу экстрагируют NaHCO₃. Фазу NaHCO₃ подкисляют конц. HCl и ее экстрагируют этилацетатом. Затем раствор подвергают ротационной обработке, причем получают жидкотекучее масло. Выход 9,4 г (теорет. 11,9 г) 3-нитратомасляной кислоты.

III стадия. Получение этилового эфира N-(3-нитратобутирил)-цистеина.

16 г (0,11 моль) 3-нитратомасляной кислоты растворяют в 100 мл дихлорметана. При подаче N₂ и температуре 15°C медленно добавляют 17,9 г (0,12 моль) этилового эфира цистеина. Затем медленно по каплям добавляют 24,7 г (0,12 моль) растворенного в 80 мл дихлорметана дициклогексилкарбодиимид (ДЦК) при температуре 15°C и подаче N₂. После завершения реакции отсасывают полученную дициклогексилмочевину и промывают раствор 150 мл 0,1 н. HCl. Затем раствор подвергают ротационной обработке.

Осуществляют очистку вещества путем препаративной хроматографии на колонке и путем перекристаллизации из этанола/n-гексана.

Выход 6,88 г (теорет. 30,83 г).

T_{пл.} 77,8°C.

П р и м е р 17. Получение этилового эфира N-(3-нитратобутирил)-метионина.

6,35 г (0,043 моль) 3-нитратомасляной кислоты, 7,47 г (0,043 моль) этилового эфира метионина и объем шпателя диметиламинопиридина (DMAП) при перемешивании и охлаждении до 10°C растворяют в 100 мл дихлорметана. 10,31 г (0,05 моль) ДЦК растворяют в 80 мл CH₂Cl₂ и при одновременной подаче азота по каплям медленно добавляют его. После завершения реакции отсасывают раствор, и промывают его NaHCO₃ и затем HCl. Раствор подвергают ротационной обработке, причем получают масло.

Осуществляют очистку вещества путем препаративной хроматографии на колонке и путем перекристаллизации в низкотемпературных условиях.

Выход 1,95 г (теорет. 12,05 г) этилового эфира N-(3-нитратобутирил)-метионина в виде бесцветного масла.

П р и м е р 18. Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-цистеина.

I стадия. Получение метилового эфира нитратопивалиновой кислоты.

25,0 г (0,19 моль) метилового эфира гидроксипивалиновой кислоты и 0,12 г мочевины растворяют при комнатной температуре в 250 мл CH₂Cl₂ и охлаждают с перемешиванием до 5°C. К этой смеси с перемешиванием добавляют по каплям 23,8 г (0,38 моль) 100% -ного HNO₃ таким образом, чтобы температура не превысила 10°C.

Затем охлаждают до 5°C и перемешивая добавляют по каплям 38,6 г (0,38 моль) ангидрида уксусной кислоты таким образом, чтобы температура не превысила 10°C. В течение 15 мин при охлаждении перемешивают смесь в ледяной ванне. Затем медленно нагревают ее до комнатной температуры и в течение ночи продолжают перемешивание при комнатной температуре. Исходную смесь медленно подают при одновременном перемешивании на 500 мл ледяной воды. Отделяют CH_2Cl_2 -фазу и один раз промывают ее 100 мл дист. H_2O , один раз 100 мл насыщенного, водяного раствора NaHCO_3 и еще раз 100 мл дист. H_2O . Экстракт CH_2Cl_2 затем концентрируют в ротавапоре при температуре ванны в размере макс. 40°C в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, до сухого состояния. Светло-желтый, маслянистый остаток перегоняют в вакууме насоса масла при температуре ванны 60°C с получением прозрачного, жидкотекучего масла.

Выход 31,5 г = 94,0% от теорет.

II стадия. Получение нитратопивалиновой кислоты.

14,0 г (0,350 моль) NaOH растворяют в дист. H_2O и охлаждают до примерно 10°C. К этой смеси с перемешиванием добавляют раствор, состоящий из 31,0 г (0,175 моль) метилового эфира нитратопивалиновой кислоты в 250 мл метаноле, причем реакционная смесь окрашивается в желтый цвет и температура повышается до 25 °C. После перемешивания в течение 90 мин исходную смесь нейтрализуют 29,5 мл (0,35 моль) 37% -ной HCl . Метанол на ротационном испарителе (ротавапор) полностью отгоняют. Водяную фазу дважды экстрагируют по 200 мл метилхлорида. Объединенные экстракты метилхлорида один раз промывают 50 мл дист. H_2O и метилхлоридную фазу концентрируют на ротационном испарителе (ротавапор) до сухого состояния. Бесцветный, маслянистый остаток растворяют в 100 мл этилацетата и опять концентрируют его на ротационном испарителе (ротавапор) до сухого состояния, причем получают твердый, белый остаток, из которого удаляют остатки растворителя в вакууме насоса масла (0,4 Торр) при температуре ванны 40°C и в течение 15 мин на ротационном испарителе (ротавапор). Твердый и белый остаток - 25,44 г (89,1% от теорет.), растворяют в 100 мл кипящего *n*-гексана и к нему добавляют 2 мл диизопропилового эфира. После охлаждения до комнатной температуры и после добавления затравочных кристаллов, продукт выкристаллизовывается. Продукт поддерживают в течение 72 ч при температуре 0°C, кристаллы отсасывают и после двойной промывки по 10 мл *n*-гексана охлаждают его при примерно 2 Торр и при комнатной температуре в вакуумной сушилке до постоянства массы.

$T_{\text{пл.}} = 54,2^\circ\text{C}$.

Выход 23,66 г = 82,9% от теорет.

III стадия. Получение этилового эфира *N*-(3-нитратпивалоил)-цистеина.

10,7 г (71,7 ммоль) основания этилового эфира *L*-цистеина с перемешиванием растворяют в атмосфере азота в 200 мл

метилхлорида при комнатной температуре. К смеси добавляют 11,4 г (70,0 ммоль) кристаллической нитроксипивалиновой кислоты, которую растворяют с перемешиванием при комнатной температуре. При комнатной температуре и в течение 15 мин к этой смеси по каплям добавляют с перемешиванием и в атмосфере азота раствор, состоящий из 14,8 г (71,7 ммоль) *N,N*-дициклогексилмочевину (ДЦК) в 50 мл метилхлорида, причем температура повышается до 35 °C. После дальнейшего перемешивания осаждается белая дициклогексилмочевина. Исходную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в атмосфере азота в течение ночи. Затем дициклогексилмочевину отсасывают через пористый стеклянный фильтр и один раз его промывают 50 мл CH_2Cl_2 . Объединенные метилхлоридные растворы один раз промывают 100 мл 1*n*. HCl и дважды по 100 мл дист. H_2O (в атмосфере азота). Затем их концентрируют в ротавапоре при температуре ванны примерно 40°C и в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, от сначала 550 мБар до примерно 20 мБар. Получают светло-коричневое масло.

Выход 21,2 г = 102,9% от теорет.

Вещество очищают с помощью кристаллизации из этанола/гексана в низкотемпературных условиях.

Выход 13,42 г = 65,1% от теорет. этилового эфира *N*-(3-нитратопивалоил)-цистеина в виде светло-розового масла.

IV стадия. Получение этилового эфира *N*-(3-нитратопивалоил)-*S*-ацетилцистеина.

К 10,3 г (35,0 ммоль) этилового эфира *N*-(3-нитратопивалоил)-цистеина, растворенного в 70 мл дихлорметана, в охлажденных условиях с перемешиванием по каплям добавляют раствор, состоящий из 4,3 г (42,0 ммоль) ангидрида уксусной кислоты в 10 мл дихлорметана. Затем по каплям добавляют с перемешиванием и в охлажденных условиях раствор, состоящий из 5,0 г (49,0 ммоль) триэтиламина в 20 мл дихлорметана. После завершения реакции исходную смесь промывают 1*n*. HCl 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Дихлорметановый экстракт концентрируют на ротационном испарителе (ротавапор) до сухого состояния. Получают 11,6 г светло-желтого, маслянистого продукта, из которого получают путем кристаллизации из этанола/воды в охлажденных условиях и путем добавления затравочных кристаллов 7,8 г кристаллического продукта (66,3% от теорет.).

$T_{\text{пл.}} < 5^\circ\text{C}$.

IV стадия (Вариант 1). Получение этилового эфира *N*-(3-нитратопивалоил)-*S*-бутирилцистеина.

При использовании 6,7 г (42,0 ммоль) ангидрида масляной кислоты вместо ангидрида уксусной кислоты (см. стадия 4), при тех же самых условиях реакции и переработки получают 13,0 г светло-желтого маслянистого продукта, из которого как описано выше, (IV стадия) путем кристаллизации в низкотемпературных условиях получают 9,7 г кристаллического продукта (76,2% от теорет.).

$T_{\text{пл.}} < 5^\circ\text{C}$.

IV стадия (Вариант 2). Получение этилового эфира

N-(3-нитратопивалоил)-S-пивалоилцистеина.

При использовании 7,8 г (42,0 ммоль) ангидрида пивалиновой кислоты вместо ангидрида уксусной кислоты (см. стадия IV), при тех же самых условиях реакции и переработки получают 14,1 г светло-желтого маслянистого продукта, из которого как описано выше (IV стадия) путем кристаллизации в низкотемпературных условиях получают 10,5 г кристаллического продукта (79,5% от теорет.).

T_{пл.} 45°C.

IV стадия (Вариант 3). Получение этилового эфира

N-(3-нитратопивалоил)-S-цистеина-S-карбоната.

При использовании 4,3 г (42,0 ммоль) этилового эфира хлормуравьиной кислоты вместо ангидрида уксусной кислоты (см. стадия IV), при тех же самых условиях реакции и переработки получают 11,5 г светло-желтого маслянистого продукта, из которого как описано выше (IV стадия) путем кристаллизации в низкотемпературных условиях получают 9,5 г кристаллического продукта (= 74,1% от теорет.).

T_{пл.} 36°C.

Пример 19. Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-метионина.

Растворяют с перемешиванием и при комнатной температуре 12,4 г (70,0 ммоль) основания этилового эфира L-метионина в атмосфере азота в 250 мл метилхлорида. Добавляют 11,4 г (70,0 ммоль) кристаллической нитропивалиновой кислоты, которую растворяют с перемешиванием при комнатной температуре. К этой смеси с перемешиванием и в атмосфере азота по каплям добавляют 14,8 г (71,7 ммоль) N-N-дициклогексилмочевину (ДЦК) в 50 мл метилхлорида при комнатной температуре и в течение 15 мин, причем температура повышается до 35 °С. После дальнейшего перемешивания осаждается белая мочеви́на ДЦК. Исходную смесь охлаждают до комнатной температуры и ее перемешивают в течение ночи в атмосфере азота. ДЦК-мочевину затем отсасывают через пористый стеклянный фильтр и ее один раз промывают 50 мл CH₂Cl₂. Объединенные растворы метилхлорида один раз промывают 100 мл 1н. HCl и дважды по 100 мл дист. H₂O (в атмосфере азота), а затем их концентрируют на ротационном испарителе (ротавапор) при температуре ванны примерно 40°C в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, от ≈550 мБар до ≈20 мБар. Получают светло-желтое масло.

Выход 24,9 г = 110,3% от теорет. сырого этилового эфира

N-(3-нитратопивалоил)-L-метионина.

Сырой продукт очищают путем препаративной хроматографии на колонке.

Выход 17,6 г = 78,0% от теорет. этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-метионина в виде бесцветного масла.

Пример 20. Получение N-(12-нитратолауроил)-S-ацетилцистеина.

I стадия. Получение 12-нитратолауриновой кислоты.

Растворяют 54,1 г (0,250 моль) 12-гидроксилауриновой кислоты и 0,3 г

мочевины при слабом нагревании в 1,3 л CHCl₃ и охлаждают смесь с перемешиванием до 20°C 23,6 г (0,375 моль) HNO₃ (100%-ный) с перемешиванием медленно по каплям добавляют, причем температура повышается до 27°C. Затем смесь охлаждают до 20°C и, перемешивая, по каплям добавляют 38,3 г (0,375 моль) ангидрида уксусной кислоты при охлаждении, причем поддерживают температуру по крайней мере на 25°C. В течение ночи перемешивают смесь при комнатной температуре. Затем промывают 5 раз по 0,5 л дист. H₂O. После высушивания над Na₂SO₄ и осветления порошкообразным активным углем концентрируют CHCl₃ фазу на ротационном испарителе (ротавапор) при температуре ванны 50°C и при вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, до сухого состояния. Маслянистый остаток 60,8 г растворяют в 500 мл кипящего n-гексана и после охлаждения до комнатной температуры его оставляют в течение ночи в холодильнике при температуре 0°C. Выкристаллизованный продукт отсасывают и промывают дважды по 50 мл n-гексана. Затем высушивают продукт в вакуумной сушилке при комнатной температуре и примерно 2 Торр до постоянства массы.

T_{пл.} 29°C.

Выход 39,4 г = 60,3% от теорет.

II стадия. Получение хлорида 12-нитратолауриновой кислоты.

Растворяют 2,61 г (10 ммоль) нитратолауриновой кислоты в 50 мл метилхлорида и с перемешиванием при комнатной температуре по каплям добавляют 4,44 г (35 ммоль) оксалилхлорида в 50 мл метилхлорида. Смесь в течение ночи перемешивают. Затем продукт концентрируют в ротационном испарителе до сухого состояния.

Выход 3 г = 93,2% от теорет.

III стадия. Получение N-(12-нитратолауроил)-цистеина.

В атмосфере азота добавляют с перемешиванием 6,06 г (50 ммоль) L-цистеина в 300 мл DMF. 5,60 г (20 ммоль) хлорида 12-нитратолауриновой кислоты в 50 мл дихлорметана добавляют по каплям. Ввиду того, что не получают прозрачный раствор, его нагревают до 60°C. Затем еще добавляют 100 мл дист. H₂O и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем разбавляют 300 мл дист. H₂O и четыре раза экстрагируют по 200 мл этилацетата. Органическую фазу высушивают над Na₂SO₄ и затем ее концентрируют. Остаток добавляют к 100 мл эфира и ставят в холодильник для выкристаллизации в течение ночи и при температуре 0°C. Получают белые кристаллы.

T_{пл.} 74-75°C.

Выход 4,1 г N-(12-нитратолауроил)-цистеина.

IV стадия. Получение N-(12-нитратолауроил)-S-ацетилцистеина.

В атмосфере азота готовят 1,82 г (5 ммоль) N-(12-нитратолауроил)-цистеина в 20 мл этилацетата. Затем охлаждают смесь до 0°C и по каплям добавляют 2,5 мл ангидрида уксусной кислоты. При температуре -5°C по каплям медленно

добавляют 1,52 г (15 ммоль) триэтиламина, растворенного в 5 мл этилацетата. Реакционный раствор промывают водой и концентрируют до сухого состояния.

Т.пл. при комнатной температуре - масло.

Выход: 2 г = 98,4% от теорет.

П р и м е р 21. Получение этилового эфира N-(12-нитратолаурилол)-цистеина.

Растворяют 4 г (26,8 ммоль) основания этилового эфира цистеина в 50 мл метиленхлорида и с перемешиванием по каплям добавляют 2,8 г (10 ммоль) хлорида 12-нитратолауриновой кислоты, растворенного в 50 мл метиленхлорида, и в течение ночи смесь перемешивают. Отсасывают осажденный этиловый эфир цистеина HCl и удаляют растворитель на ротационном испарителе (ротавапор). Маслянистый остаток (6 г) растворяют в 100 мл эфира и оставляют в холодильнике в течение ночи при температуре 0°C. Осажденный продукт отсасывают.

Т.пл. 59-60°C.

Выход 1,6 г = 40,0% от теорет.

П р и м е р 22. Получение этилового эфира N-(2-нитратопропионил)-цистеина.

I стадия. Получение этилового эфира нитратомолочной кислоты.

33 г (0,28 моль) этилового эфира молочной кислоты растворяют в 300 мл дихлорметана. После добавления 100 мг мочевины при температуре 5-10°C по каплям добавляют 22,5 мл (0,56 моль) 100%-ной азотной кислоты. Охлаждают раствор до температуры 0°C. Затем по каплям добавляют 52,8 мл (0,56 моль) ацетангидрида таким образом, чтобы температура не превысила 5°C. Оставляют раствор в течение ночи при комнатной температуре, а затем промывают его 250 мл воды. Органическую фазу отделяют и сушат ее над сульфатом натрия. После фильтрации отгоняют дихлорметан. Полученный, маслянистый остаток обрабатывают дистилляцией.

Выход 30,34 г = 66,4% от теорет.

Т.кип. 34°C (0,25 торр).

II стадия. Получение нитратомолочной кислоты.

30 г (0,18 моль) этилового эфира нитратомолочной кислоты растворяют в 80 мл диоксиана. К раствору добавляют 30 мл воды и 2 г (0,02 моль) серной кислоты и потом его подвергают дефлегмации в течение 19 ч. Раствор концентрируют до объема в размере примерно 50 мл и затем разбавляют его 300 мл воды. Значение pH доводят до 7-8 добавлением бикарбоната натрия. Непреобразованный эфир отделяют экстракцией с дихлорметаном. Водную фазу доводят до значения pH 1 конц. соляной кислотой и три раза экстрагируют ее по 150 мл этилацетата. Соединяют экстракты и их сушат над сульфатом натрия. После фильтрации этилацетат полностью удаляют на ротационном испарителе.

Выход 14,6 г бесцветного масла = 59,2% от теорет.

III стадия. Получение этилового эфира N-(2-нитратопропионил)-цистеина.

В атмосфере азота растворяют 17 г (0,13 моль) нитратомолочной кислоты и 18,9 г (0,13 моль) этилового эфира цистеина при температуре 10-15°C в 200 мл дихлорметана. При температуре 15-20°C по каплям

добавляют раствор, состоящий из 28,6 (0,14 моль) N,N-дициклогексилкарбодиимид и 75 мл дихлорметана. После 1 ч отфильтровывают осажденную N,N-дициклогексилмочевину и дополнительно промывают ее 75 мл дихлорметана. Фильтрат дважды экстрагируют по 50 мл 0,1н. соляной кислоты. Органическую фазу полностью концентрируют на роторном испарителе. Кристаллический сырой продукт (22,4 г) перекристаллизируют из 100 мл этанола/н-гексана (1:1).

Выход 7,6 г = 22,6% от теорет.

Т.пл. 92,8°C.

Примерами для значений указанных радикалов может служить следующее:

A) заместитель

1) R¹ = водород, C₁-C₄-алкил, amino, ациламино, окси, ацилокси.

В качестве примера для R¹ = ациламино заявитель указывает на получение этилового эфира

N-(нитрато-N'-ацетил-D,L-серил)-цистеина.

Соединение O-ацил и оксисоединения могут быть получены таким же образом.

R¹ = ациламино

Получение этилового эфира N-(нитрато-N'-ацетил-D,L-серил)-цистеина.

I. Стадия. Получение нитрато-N-ацетил-D,L-серина.

11,8 г (0,08 моль) N-ацетил-D,L-серина растворяют в 50 мл уксусной кислоты. При температуре 5-10°C по каплям добавляют 6,27 мл (0,15 моль) HNO₃, а затем 14,17 мл (0,15 моль) As₂O₃. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. К полученному раствору добавляют 200 мл ледяной воды и экстрагируют его этилацетатом. Органическую фазу экстрагируют раствором NaHCO₃. Подкисляют фазу NaHCO₃ с конц. HCl и экстрагируют ее этилацетатом. Полученный экстракт подвергают ротационной обработке, причем получают вязкотекучее масло.

Физических параметров нет, потому что продукт является промежуточным продуктом.

Выход 11,98 г = 72% от теорет.

II стадия. Получение этилового эфира N-(нитрато-N'-ацетил-D,L-серин)-цистеина.

10,7 г (71,7 ммоль) основания этилового эфира L-цистеина в атмосфере азота и с перемешиванием растворяют в 200 мл метиленхлорида при комнатной температуре. Добавляют 11,98 г

нитрато-N-ацетил-D,L-серина, который растворяют с перемешиванием при комнатной температуре. При комнатной температуре и в течение 15 мин к этой смеси по каплям добавляют с перемешиванием и в атмосфере азота раствор 14,8 г (71,7 ммоль) N,N-дициклогексилмочевины (DCC) в 50 мл метиленхлорида, причем температура повышается до 35 °C. После дальнейшего перемешивания осаждается белая дициклогексилмочевина. Исходную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в атмосфере азота в течение ночи. Затем дициклогексилмочевину отсасывают через пористый стеклянный фильтр и один раз его промывают 50 мл CH₂Cl₂. Объединенные метиленхлоридные растворы один раз промывают 100 мл 1 н. HCl и дважды по 100 мл дист. H₂O (в атмосфере азота). Затем их концентрируют в ротавапоре

при температуре ванны примерно 40°C и в вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, от сначала 550 мБар до примерно 20 мБар. Получают светло-коричневое масло. Согласно СЖХ (MPLC) получают 4,26 г масла⁺⁺ = 21% от теорет. (ВЖХ: 98,3%-ный).

⁺⁺МС: m⁺ 323 и (m+1)⁺ 324 получено.

Фрагментация подтверждает структуру.

2) R² = водород или C₁-C₄-алкил;

3) R³ = водород;

4) R⁴ = водород, C₁-C₄-алкил;

5) R⁵ = меркапто-C₁-C₄-алкил, C₁-C₆-алканоил-тио-C₁-C₄-алкил, в

частности алкилен-S-пивалат, алкилен-S-бутират, алкилен-S-пропионат, алкилен-S-ацетат, алкилен-S-гексаноат, алкилен-S-октаноат, алкилен-S-бензоат, алкилен-S-сукциноилэтиловый эфир, алкилен-тиокарбонат, алкилен-тиокарбамат, алкилен-тионизший алкил, низший алкил-тионизший алкилкарбоновая кислота и/или их сложные эфиры и/или их амиды.

Следующие примеры подтверждают вышесказанные значения R⁵:

R⁵ = метилен-S-гексаноил, метилен-S-октаноил, метилен-S-бензоил, метилен-S-сукциноилэтиловый эфир, метилентиокарбонат (CH₂-S-CO₂-R).

Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-S-гексаноилцистеина.

Растворяют 20 г (0,07 моль) этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-цистеина в 200 мл дихлорметана и добавляют 11,2 мл (0,08 моль) гексаноилхлорида. Потом при температуре 5-10°C по каплям добавляют 11 мл (0,08 моль) триэтиламина. Исходную смесь дополнительно перемешивают в течение 15 ч и затем промывают ее подряд 5%-ным HCl, конц. раствором NaHCO₃ и водой. Дихлорметановую фазу концентрируют. Согласно СЖХ (MPLC) получают 8,28 г масла⁺⁺ (31,25% от теорет., БЖХ: 97,3%-ный); ⁺⁺МС: m⁺ 392 и (n+1)⁺ 393 видно. Фрагментация подтверждает структуру.

R⁵ = CH₂-S-CH₂-COOEt.

Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-S-(карбэтоксиметил)-цистеина.

Растворяют 14,4 г (0,061 моль) этилового эфира карбэтоксиметилцистеина и 11,05 г (0,068 моль) 3-нитратопивалиновой кислоты в 150 мл дихлорметана. При температуре 15-25 °C по каплям добавляют 14 г (0,068 моль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), растворенного в 50 мл дихлорметана. Исходную смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем отфильтруют мочевину и фильтрат концентрируют. После переработки путем хроматографии на колонке получают 8,5 г масла⁺⁺ = 36,6% от теорет.

⁺⁺МС: m⁺ 380 и (m+1)⁺ 381 видно. Фрагментация подтверждает структуру.

R⁵ = CH₂-S-CONH₂.

Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-S-карбамоилцистеина.

По 0,05 моль этилового эфира карбамоилцистеина и 3-нитратопивалиновой кислоты растворяют в 100 мл дихлорметана. При комнатной температуре по каплям

добавляют 0,5 моль дициклогексилкарбодиимида, растворенного в 50 мл дихлорметана. После переработки путем хроматографии на колонке получают продукт с выходом в размере 24%; T_{пл.} 58°C.

6) R⁵ и R с тиолактоновым мостиком.

Получение тиолактона

N-(3-нитратопивалоил)-гомоцистеина.

Суспендируют 5 г (0,03 моль) нитратопивалиновой кислоты и 4,7 г (0,03 моль) гомоцистеинтиолактона x HCl в 50 мл ТГФ. После добавления 2,4 г пиридина при температуре 5-10°C по каплям добавляют раствор 6,2 г дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в 20 мл ТГФ. Продукт подвергают переработке путем хроматографии на колонке и затем его перекристаллизируют из гексана/EtOH.

Выход 0,51 г = 6,5% от теорет. T_{пл.} 88,6°C.

Элементарный анализ показал: 41,43% С (41,21%); 5,44% Н (5,38%); 30,1% О (30,5%).

7) R = гидроксид, C₁-C₄-алкокси, аминоксид, C₁-C₄-алкиламино, ди-C₁-C₄-алкиламино, низший-алкиламинонизший-алкокси, динизший алкиламино-низший алкокси, ацилокси-низший алкокси, арилнизший алкокси, замещенный арилнизший алкокси, где заместитель означает метил, галоген или метокси или аминокислотные остатки, выбранные из группы цистеина, метионина или гомоцистеина, присоединенные пептидной связью.

Соответственные примеры могут служить дополнением к примеру 16, III стадия.

R = динизший-алкил-аминонизший алкокси ацилокси-низший алкокси арилнизший алкокси

Дополнение к примеру 16, III стадия.

При использовании соответственных эфиров цистеина таким же образом получают этиловый эфир

N-(3-нитратобутирил)-цистеиндиметиламино (масло, МС: m⁺ 323 и (m+1)⁺ 324 видно. Фрагментация подтверждает структуру), бензиловый эфир

N-(3-нитратобутирил)-цистеина (T_{пл.} 33°C) и этиловый эфир гликолевой кислоты N-(3-нитратобутирил)-цистеинила (T_{пл.} 48°C).

8) Пример, иллюстрирующий R = пептид.

Растворяют 4 г (10 ммоль) N-12-нитратолауроил-S-ацетилцистеина и 10 ммоль пептида в 80 мл дихлорметана. При комнатной температуре по каплям добавляют раствор 2,06 г (10 ммоль) дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в 20 мл дихлорметана. Исходную смесь дополнительно перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч. Мочевину ДЦК отфильтруют и дихлорметан полностью удаляют. Остаток перерабатывают с помощью СЖХ.

Выход 3,87 г. T_{пл.} 68,4°C (диизопропиловый эфир).

Присоединение пептида N-концом к C-концу

N-12-нитратолауроил-S-ацетилцистеина осуществляется аналогичным образом, что и синтез нижеописанного пентапептида - Tug-Pro-Phe-Pro-Gly-метиловый эфир.

9) Синтез пентапептида, имеющего последовательность:

Tug-Pro-Phe-Pro-Gly-метиловый эфир.

а) План синтеза.

Аминовый компонент взаимодействует при температуре -15°C или ниже в диметилформамиде (ДМФ) с 0,5 молярным избытком смешанного ангидрида изобутилкарбонной кислоты Z-аминокислоты (причем Z служит защитной группой и означает остаток N-бензилоксикарбонила) в течение 2-4 ч.

Смешанный ангидрид образуют в ДМФ при температуре -15°C или ниже в течение 10-15 мин при использовании 6%-ного избытка у производного Z-аминокислоты и N-метилморфолина через изобутиловый эфир хлормуравьиной кислоты. Избыток смешанного ангидрида затем разрушают. При температуре 0°C водным и насыщенным раствором KHSO_3 доводят pH реакционного продукта до значения 8 и перемешивают его в течение 30 мин.

Пептиды экстрагируют этилацетатом. Для удаления соли калия Z-аминокислоты промывают смесь этилацетата и пептида три раза хлоридом натрия/водой и три раза водой и потом выпаривают его. Полученный таким образом пептид, который еще имеет защитную группу Z, гидрируют в метаноле. При этом добавляют 100-500 мг Pd/активный уголь-катализатор на ммоль пептида. Отщепление CO_2 контролируют раствором $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Катализатор отфильтруют (бумажный фильтр N 595 фирмы Schleicher & Schull), тщательно промывают его водой и фильтрат испаривают на ротационном испарителе (типа Rotavapor, фирмы Buchi). Желаемый деблокированный пептид находится в остатке.

б) Синтез пентапептида

Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-метиловый эфир.

Стадия I.

а) Получение смешанного ангидрида (Z-Phe-Pro-смешанный ангидрид).

640 мг (1,6 ммоль = 6%-ный избыток) дипептида Z-L-Phe-L-Pro (причем Z представляет собой остаток N-бензилоксикарбонила, который имеет функцию защитной группы) подвергают взаимодействию в 20 мл диметилформамида (ДМФ) 200 мкл (1,5 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты при температуре -15°C и в течение 15 мин после добавления 170 мкл (1,6 ммоль) N-метилморфолина.

б) Приготовление аминокислотного компонента.

125,6 мг (1,0 ммоль) глицинметиловый эфир гидрохлорида растворяют в 20 мл ДМФ при добавлении 100 мкл (1 ммоль) N-метилморфолина при температуре -15°C .

Стадия II.

Реакция смешанного ангидрида из стадии 1а с аминокислотным компонентом 1б. Z-Phe-Pro-смешанный ангидрид подвергают взаимодействию с глицинметиловым эфиром в 40 мл ДМФ при температуре -15°C и в течение 4 ч.

Z-Phe-Pro-смешанный ангидрид+Gly-метэфир -15°C - - - -
-> Z-Phe-Pro-метэфир 4 ч

До переработки разрушают 50%-ный избыток смешанного ангидрида. При температуре 0°C водным, насыщенным раствором KHSO_3 доводят pH реакционного продукта до значения 8 и перемешивают его в течение 30 мин при температуре 0°C . Затем

экстрагируют пептид 50-100 мл этилацетата (EtAc). Смесь этилацетата и пептида промывают насыщенным, водным раствором хлорида натрия. После дополнительной окончательной промывки водой выпаривают фазу этилацетата.

Стадия III. Отщепление защитной группы путем гидрирования.

Растворяют пептид в 30 мл метанола и добавляют 100 мг палладия на активном угле (Merck). После вытеснения воздуха с помощью азота подают водород в реакционный сосуд. Гидрирование осуществляют при температуре $25-30^{\circ}\text{C}$. Гидрирование закончено, когда больше не освобождается CO_2 , т.е. когда после контроля в водном растворе гидроксида бария больше не образуется осадок. Раствор фильтруют, промывают его водой и подвергают его ротационной обработке на ротационном испарителе. Оставшийся промежуточный продукт используют в качестве аминокислотного компонента на IV стадии.

Стадия IV.

а) Получение смешанного ангидрида (Z-Pro-смеш. ангидрид).

Растворяют 374 мг (1,5 ммоль) Z-L-пролина в 15 мл ДМФ при добавлении 170 мкл (1,5 ммоль) N-метилморфолина и реагируют раствор 180 мкл (1,4 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты при температуре -15°C в течение 15 мин.

б) Реакция смешанного ангидрида из стадии IVа с аминокислотным компонентом стадии III. Z-L-Pro-ангидрид + Phe-Pro-Gly-метэфир (в -15°C 15 мл ДМФ) - - - - -
-> Z-Pro-Phe-Pro-Gly-метэфир.

4 ч Разрушение избыточного смешанного ангидрида, экстракцию, гидрирование осуществляют в соответствии с вышеописанным.

Конечный продукт IVб служит аминокислотным компонентом для стадии V. Контроль по составу аминокислот после гидролиза показал, что пептид имеет правильное молярное соотношение аминокислот.

Стадия V.

а) Образование смешанного ангидрида (Z-Tyr-смеш. ангидрид).

Растворяют 629,24 (1,4 ммоль) N,O-ди-Z-L-тирозина в 15 мл ДМФ при добавлении 165 мкл (1,4 ммоль) N-метилморфолина и раствор подвергают взаимодействию с 175 мкл (1,3 ммоль) изобутилового эфира хлормуравьиной кислоты при температуре -15°C и в течение 15 мин.

б) Реакция смешанного ангидрида стадии Va с конечным продуктом стадии IVб. Конечный продукт стадии IVб растворяют в 15 мл ДМФ и его подвергают взаимодействию с смешанным ангидридом стадии 5а при температуре -15°C и в течение 4 ч.

Разрушение избыточного смешанного ангидрида, экстракцию и гидрирование осуществляют в соответствии с вышеописанным.

Анализ аминокислот, проведенный после гидролиза в кислой среде, показал правильное молярное соотношение аминокислот в соответствии с пентапептидом Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-метиловый эфир.

10) m, n и o имеют значение 0 и/или 1-10.

б) Стереохимические формы использованных аминокислот.

Использованные аминокислоты, например цистеин, были получены от фирмы Fluka. Они получили D-аминокислоты, а также L-аминокислоты.

Принципиально использовали L-аминокислоты. Рацемические D/L-аминокислоты или D-аминокислоты могут быть использованы таким же образом.

В дополнение к примеру 20, стадия III, следующий вариант может быть введен.

Получение

N-(12-нитратолауроил)-D-цистеина.

Если заместить L-цистеин 6,06 г D-цистеина (Fluka), то при тех же самых условиях реакции и переработки получают 3,8 г кристаллического продукта. $T_{пл}$ 59°C.

в) Получение этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-метионина.

12,4 г (70,0 ммоль) основания этилового эфира L-метионина растворяют с перемешиванием в атмосфере азота и при комнатной температуре в 250 мл метилхлорида. Добавляют 11,4 г (70,0 ммоль) кристаллической нитратопивалиновой кислоты и с перемешиванием растворяют ее при комнатной температуре. Перемешивая, к этой смеси по каплям добавляют в атмосферу азота раствор 14,8 г (71,7 ммоль) N,N-дициклогексилмочевины в 50 мл метилхлорида в течение примерно 15 мин и при комнатной температуре, причем температура повышается до 35 °C. После дополнительного перемешивания осаждается белая дициклогексилмочевина. Исходную смесь охлаждают до комнатной температуры и ее перемешивают в течение ночи в атмосфере азота.

N,N-дициклогексилмочевину затем отсасывают через пористый стеклянный фильтр и один раз ее промывают 50 мл CH_2CH_2 . Объединенные растворы метилхлорида один раз промывают 100 мл 1 н. HCl и дважды по 100 мл дист. H_2O (в атмосфере азота) и затем их концентрируют в ротавапоре при температуре ванны 40°C и при вакууме, получаемом с помощью водоструйного насоса, от ≈ 550 мБар до ≈ 20 мБар. Получают светло-желтое масло.

Выход 24,9 г = 110,3% от теорет. сырого этилового эфира

N-(3-нитратопивалоил)-L-метионина. Сырой продукт очищают путем препаративной хроматографии на колонке.

Выход 17,6 г = 78,0% от теорет. этилового эфира N-(3-нитратопивалоил)-метионина в виде бесцветного масла.

В данном случае для включения в объем защиты C_1-C_4 -алкилтио- C_1-C_4 -алкил как значение радикала R^5 указывается физический параметр - показатель преломления, который имеет значение 1,4897 при температуре 25°C.

Пример, иллюстрирующий образование солей.

Получение Na-соли

N-(12-нитратолауроил)-S-пивалоилцистеина.

446 мг (1 ммоль) N-(12-нитратолауроил)-S-пивалоилцистеина растворяют в 50 мл этилацетата. В атмосфере азота медленно по каплям добавляют раствор, состоящий из 40 мг (1 ммоль) NaOH и 5 мл этанола. Осажденный

продукт отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход 480 мг. $T_{пл}$ 118-125°C (Z).

Получение триэтаноламиновой соли N-(3-нитратопивалоил)-S-пивалоилцистеина.

1,75 г (5 ммоль)

N-(3-нитратопивалоил)-S-пивалоилцистеина растворяют в 20 мл дихлорметана. В атмосфере азота и при комнатной температуре по каплям добавляют 750 мг (5 ммоль) триэтанолamina, растворенного в 10 мл дихлорметана. Дихлорметан полностью удаляют.

Выход 2,5 красного масла⁺⁺, которое затвердевает при температуре 5-7°C.

⁺⁺MC: m^+ 470 и $(m+1)^+$ 471 видно.

Фрагментация подтверждает структуру.

Результаты биологических испытаний соединений по изобретению.

Что касается токсичности, то заявитель отмечает, что соединения согласно изобретению обладают слабой токсичностью.

Соединения этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетиланил)-L-цистеина и этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина были подвергнуты испытаниям по токсичности как представители класса веществ. Согласно результатам испытаний нетоксичная доза составляет 200 мг соединения по изобретению на 1 кг массы тела. В соответствии с строгими правилами по токсичности для лекарственных средств каждый день до 160 мг соединения по изобретению могут быть приняты в течение длинных периодов времени без побочных эффектов.

Фармакологические данные по выбранным соединениям согласно изобретению:

а) Фармакологическая *in vivo* модель (бодрствующая собака)

Гемодинамический образ действия этилового эфира

N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина и этилового эфира

N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина после внутривенного и орального введения испытывают путем прямого сравнения с этиловым эфиром N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина и классическим органическим нитратом -

изосорбид-5-мононитратом (IS-5-N) в бодрствующих натренированных собаках

рода Beagle. Параметры по кровообращению регистрируют с помощью атериального катетера-манометра и с помощью катетера, введенного через $V_{jugularis}$. Артериальную систему описывают систолическим, средним и диастолическим кровяным давлением и частотой сердечных сокращений, а венозную систему - центрально-венозным и легочно-артериальным давлением.

Одновременно определяют минутный объем крови путем термодилуции и вычисляют общее периферическое сопротивление и эластичность артериальной сосудистой системы.

Оба вещества, а именно этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина и этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина проявляют при внутривенном, а также при оральном введении, спектр действий, типичный для нитрата, однако, они в общем имеют значительно сильное действие, чем сравнительные вещества, т.е. этиловый эфир

N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина и IS-5-N. В табл.1 представлено репрезентативное сравнение уровней действия после введения эквимольных доз соответствующего вещества (1,7 мкмоль/кг внутривенно) в бодрствующую собаку (n = 5):

б) Фармакологическая in vitro модель (изолированные кольца аорты):

Действие вышеописанных нитратов также испытывают in vitro по отношению их эффекта расслабления сосудов. В качестве модели используют изолированную Aorta thoracalis крысы. После эквилибрации в течение 1 ч сегментов кольца аорты с шириной 4-5 мм, от которых предварительно удаляют адвентивные ткани, в растворе Krebs-Henseleit температурой 37°C и в атмосфере кислорода, сосудистые кольца при предварительном нагружении в размере 2 г предварительно сокращают 2×10^{-7} М фенилэфрина. После достижения стабильного уровня сокращения осуществляют кумулятивное добавление соответствующих нитратов в ванну, причем изометрически регистрируют развитие сила для получения кривой по концентрации и действию. В данной модели соединения, а именно этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина и этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина также проявляют более сильное действие чем нитраты, т.е. этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина и IS-5-N. Ниже следует сравнение установленных концентраций (EC₅₀), которые вызывают полумаксимальное расслабление сокращенных колец аорты:

Вышеописанные фармакологические испытания доказывают, что соединения, согласно изобретению, благодаря

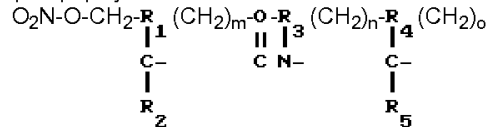
соединительному компоненту, т.е. N-ацетиламинокислоты, в частности N-ацетилглицина или N-ацетилаланина, соответственно обладают значительно высоким действием нитрата, чем сравнительное вещество - этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина.

Это обозначает для терапевтического применения пониженное введение вещества при том же самом действии.

В ходе метаболизации этих новых веществ в качестве продуктов гидролиза лишь возникают аминокислоты - глицин и аланин, которые уже присутствуют в микромолярных концентрациях в плазме.

Формула изобретения:

Производные нитратоалкановых кислот общей формулы



где R -низший алкокси или присоединенный пептидной связью пентапептид Tyr - Pro - Phe - Pro - Gly(OMe);

R₁ - водород, C₁-C₆ - алкил, ациламино;

R₂ - водород, низший алкил;

R₃ - водород,

R₄ - водород, низший алкил;

R₅ - (CH₂)_kSX, где X - водород, низший алкил или X - COR¹¹,

где R¹¹ - водород, низший алкил или остаток N-ацетиламинокислоты;

m = 0, 1 - 10;

n и o = 0 - 2,

или их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

САД_{макс.}: максимальное изменение систолического артериального кровяного давления,
 ЦВД_{макс.}: максимальное изменение центрально-венного кровяного давления

Вещество	САД _{макс.} , мм рт.ст.	ЦВД _{макс.} , мм рт.ст.
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина	-21±2	-46±4
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина	-23±3	-46±4
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина	-14±2	-23±6
IS-5-N	-6±1	-16±6

Таблица 2

Вещество	EC ₅₀ , моль/л
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилаланил)-L-цистеина	8,3 x 10 ⁻⁷
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-(N-ацетилглицил)-L-цистеина	8,3 x 10 ⁻⁷
Этиловый эфир N-нитратопивалоил-S-пивалоил-L-цистеина	1,7 x 10 ⁻⁶
IS-5-N	2,1 x 10 ⁻⁴

RU 2017748 C1

RU 2017748 C1