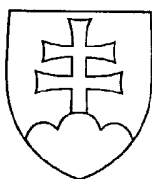


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 354-96
(22) Dátum podania: 15.03.1996
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 10 566.4
(32) Dátum priority: 23.03.1995
(33) Krajina priority: DE
(40) Dátum zverejnenia: 05.02.1997
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: 07.11.2000
(86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 079

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 223/16
C 07D 267/14
C 07D 281/10
C 07D 405/12
A 61K 31/55

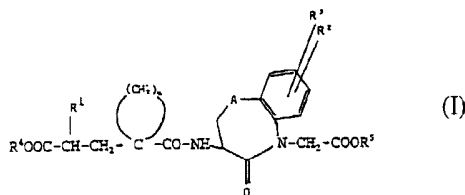
(73) Majiteľ patentu: Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Waldeck Harald, Isernhagen, DE;
Höltje Dagmar, Gehrden, DE;
Messinger Josef, Sehnde, DE;
Antel Jochen, Bad Münder, DE;
Wurl Michael, Garbsen, DE;
Thormählen Dirk, Rheden, DE;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Deriváty benzazepín-, benzoxazepín- a benziazepín-N-octovej kyseliny, spôsob ich prípravy a liečivo s ich obsahom**

(57) Anotácia:
Inhibičné účinné deriváty benzazepín-, benzoxazepín- a benziazepín-N-octovej kyseliny všeobecného vzorca (I), kde R¹ predstavuje C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkylovú skupinu, ich C₁₋₄-alkoxy zvyšok je substituovaný C₁₋₄-alkoxy skupinou, fenyloxy-C₁₋₄-alkylovou alebo fenyloxy-C₁₋₄-alkylovou skupinou, ktorá prípadne na fenylovom kruhu môže byť substituovaná C₁₋₄-alkylovou skupinou, C₁₋₄-alkoxy skupinou alebo halogénom alebo naftyl-C₁₋₄-alkylovú skupinu, A predstavuje CH₂, kyslík alebo síru, R² znamená vodík alebo halogén, R³ znamená vodík alebo halogén, R⁴ a R⁵ znamenajú vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a fyziologicky prijateľných solí kyselín všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy a liečivo obsahujúce farmakologicky účinné množstvo derivátu všeobecného vzorca (I) a farmakologicky prijateľnú pomocnú látku alebo nosič.



Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov benzazepín-, benzoxazepín- a benzotiazepín-N-octovej kyseliny, ktoré obsahujú v α -polohe k atómu dusíka oxoskupinu a v polohe 3 sú substituované 1-(karboxyalkyl)-cyklopentylkarbonylamínovým zvyškom, ako aj ich soli a biolabilných esterov, spôsobu ich prípravy a liečiva s ich obsahom.

Doterajší stav techniky

Z európskej patentovej prihlášky EP-A 0 636 621 a EP-A 0 636 630, ako aj zo zverejnenia Lombaert a kol. v Zeitschrift Biochem. Biophys. Res. Comm., Bd. 204, č. 1, 1994, strany 407-412 sú známe zlúčeniny, ktoré majú inhibičné pôsobenie na neutrálnu endopeptidázu (NEP) a na endotelín konvertujúci enzým (ECE). Tieto uvedené zverejnené zlúčeniny sú odlišné od zlúčenín tohto vynálezu podstatnými štrukturálnymi znakmi.

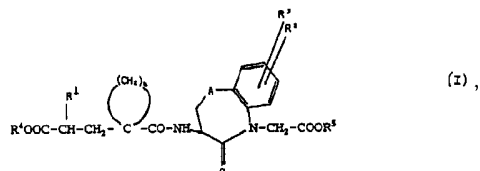
Ďalej z európskej patentovej prihlášky EP-Av0 534 396, EP-A 0 595 610 a EP-A 0 599 444 je zrejme, že benzazepínové deriváty so zlúčeninami predloženého vynálezu majú vždy podobnú štruktúru a majú inhibičný účinok na angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) a na neutrálnu endopeptidázu (NEP). Zo žiadnej z troch zverejnených európskych patentových prihlášok sa však nedá vyrozumieť, že benzazepínové zlúčeniny, ktoré sú tam opísané, by mali mať inhibičné pôsobenie na endotelín konvertujúci enzým (ECE).

Preto je cieľom vynálezu nájsť benzazepínové, benzoxazepínové a benzotiazepínové zlúčeniny s farmakologicky účinnými vlastnosťami. Ďalej je cieľom vynálezu nájsť farmaceuticky účinné látky použiteľné na liečbu srdcovej insuficiencie.

Podstata vynálezu

Teraz bolo zistené, že podľa vynálezu v polohe 3 prípadne esterifikované 1(karboxyalkyl)-cyklopentylkarbonylamino-zvyšok nesúce deriváty kyseliny benzazepín-, benzoxazepín- a benzotiazepín-N-octovej majú cenné, na srdce pôsobiace farmakologické vlastnosti a vynikajúcu účinnosť potlačenia neutrálnej endopeptidázy, čím redukujú pri srdcovej insuficiencii vznikajúci vysoký kardiálny tlak, a tak môžu odľahčovať záťaž srdca a posilňovať diurézu.

Podstatou vynálezu sú deriváty benzazepín-, benzoxazepín- a benzotiazepínN-octovej kyseliny všeobecného vzorca (I)



kde R^1 predstavuje $C_{1,4}$ -alkoxy- $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinu, ich $C_{1,4}$ -alkoxy zvyšok je substituovaný $C_{1,4}$ -alkoxy skupinou, fenylyl- $C_{1,4}$ -alkylóvú alebo fenyloxy- $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinou, ktorá prípadne na fenylovom kruhu môže byť substituovaná $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinou, $C_{1,4}$ alkoxy skupinou alebo halogénom, alebo naftyl- $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinu, A predstavuje CH_2 , kyslík alebo síru, R^2 znamená vodík alebo halogén, R^3 znamená vodík alebo halogén,

R^4 znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a R^5 znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a fyziologicky prijateľných solí kyselín všeobecného vzorca (I).

Výhodne R^4 a/alebo R^5 vo všeobecnom vzorci (I) znamená biolabilný ester tvoriacu skupinu, najmä $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinu, prípadne na fenylovom kruhu $C_{1,4}$ -alkylom alebo na dva susediace atómy uhlíka naviazaných $C_{1,4}$ -alkylénovým reťazcom substituovanú fenylovú alebo fenylyl- $C_{1,4}$ -alkylóvú skupinu, najmä fenylyl, benzyl alebo indanyl, v dioxalanovom kruhu prípadne $C_{1,4}$ -alkylom substituovanú dioxolanylmetylóvú skupinu, najmä (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylóvú, alebo prípadne na oxymetylóvej skupine $C_{1,4}$ -alkylom substituovanú $C_{2,6}$ -alkanoyloxymetylóvú skupinu.

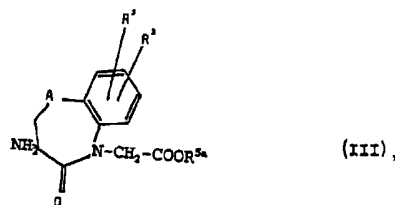
V uvedených derivátoch R^4 môže znamenať skupinu tvoriacu biolabilný ester a R^5 je vodík, A je CH_2 , ak R^1 znamená naftyletylovú skupinu, R^2 je vodík.

Liečivo podľa vynálezu obsahuje farmakologicky účinné množstvo derivátu všeobecného vzorca (I) a farmakologicky prijateľnú pomocnú látku alebo nosič.

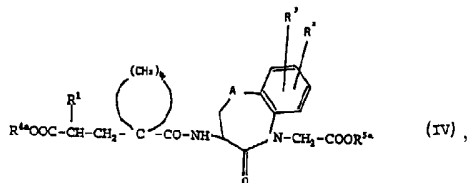
Spôsob prípravy derivátov všeobecného vzorca (I) už s uvedenými významami jednotlivých substituentov spočíva v tom, že sa nechajú reagovať kyseliny všeobecného vzorca (II)



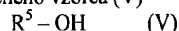
kde R^1 má uvedený význam a R^{4a} znamená kyselinu chrániacu skupinu, alebo ich reakcie schopné kyselinové deriváty, s amínmi všeobecného vzorca (III)



kde R^2 a R^3 a A majú uvedený význam a R^{5a} znamená kyselinu chrániacu skupinu, na amidy všeobecného vzorca (IV)



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} a A majú už uvedený význam a v zlúčeninách všeobecného vzorca (IV) sa kyselinu chrániace zvyšky R^{4a} a R^{5a} , pokiaľ tieto nepredstavujú biolabilnú ester tvoriacu skupinu, súčasne alebo v ľubovoľnom reakčnom slede postupne odštiepia a prípadne sa uvoľnená kyselinová skupina esterifikuje s alkoholom všeobecného vzorca (V)



alebo s jeho odpovedajúcim reaktívnym derivátom všeobecného vzorca (Va)



kde R^6 predstavuje niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a X znamená odštiepiteľnú reaktívnu skupinu a

prípadne sa získané deriváty kyselín všeobecného vzorca (I) prevedú na svoje fyziologicky prijateľné soli alebo sa soli derivátov kyselín prevedú na voľné kyseliny.

Pokiaľ v zlúčeninách všeobecného vzorca (I) znamenajú substituenty nižšie alkyl- alebo alkoxy skupiny alebo ich obsahujú, môžu tieto byť priame alebo rozvetvené a môžu obsahovať najmä 1 až 4, výhodne 1 až 2 atómy uhlíka a výhodne predstavujú metylovú alebo metoxy skupinu. Pokiaľ substituenty znamenajú halogén, prichádzajú do úvahy najmä fluór, chlór alebo bróm, výhodne fluór alebo chlór.

V zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (I) môže A predstavovať metylovú skupinu, kyslík alebo síru a výhodne predstavuje metylén.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) môžu na fenylom kruhu niesť substitúty R^2 a R^3 . Výhodne obidva substitúty R^2 a R^3 alebo aspoň jeden z nich predstavuje vodík.

R^1 predstavuje výhodne aromatický kruh obsahujúci zvyšok, napríklad substituovaný fenyl nižší alkyl- alebo fenyl-oxo-nižší alkylzvyšok, v ktorom nižší alkylénový reťazec môže obsahovať 1 až 4, výhodne 1 až 2 atómy uhlíka. Najmä predstavuje R^1 prípadne substituovanú fenyletylskupinu, ktorá prípadne môže byť substituovaná raz alebo viackrát halogénom, nižším alkoxy alebo nižším alkylom alebo naftyletylskupinu. Pokiaľ R^1 znamená nižším alkoxy substituovanú nižšiu alkoxy-nižšiu alkylskupinu, predstavuje táto výhodne nižšiu alkoxy-metylskupinu, kde nižší alkoxyzvyšok obsahuje 1 až 4, výhodne 1 až 2 atómy uhlíka a je substituovaný nižším alkoxy, najmä metoxy.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) predstavujú prípadne esterifikované deriváty dikarboxylovej kyseliny. Podľa formy aplikácie sú výhodné biolabilné monoestery, najmä zlúčeniny, kde R^4 znamená biolabilný ester tvoriaci skupinu a R^5 znamená vodík alebo dikarboxylové kyseliny, pričom posledne uvedené sú vhodné najmä pre i.v.-aplikáciu.

Ako biolabilný ester tvoriace skupiny R^4 a R^5 sú vhodné nižšie alkylskupiny, prípadne vo fenylom kruhu nižším alkylom alebo na dva susediace atómy uhlíka naviazaným nižším alkylénovým reťazcom substituované fenyl- alebo fenyl-nižšie alkylskupiny, v dioxolanovom kruhu prípadne nižším alkylom substituované dioxolanylmetylskupiny alebo prípadne na oxymetylskupine nižším alkylom substituované C_2 - C_6 -alkanoyloxymetylskupiny. Pokiaľ biolabilný ester tvoriace skupiny R^4 alebo R^5 znamenajú nižší alkyl, môžu výhodne znamenať nerozvetvenú alkylskupinu s 1 až 4, výhodne 2 atómami uhlíka. Pokiaľ biolabilný ester tvoriace skupiny predstavujú prípadne substituovanú fenyl-nižšiu alkylskupinu, môže ich alkylénový reťazec obsahovať 1 až 3, výhodne 1 atóm uhlíka. Pokiaľ je fenyl kruh substituovaný nižším alkylénovým reťazcom, môže obsahovať 3 až 4, výhodne 3 atómy uhlíka. Ako fenyl obsahujúce substitúty R^4 alebo R^5 sú najmä vhodné fenyl, benzyl, alebo indanyl. Pokiaľ R^4 alebo R^5 predstavujú prípadne substituovanú alkanoyloxymetylskupinu, môže jej alkanoylskupina obsahovať 2 až 6, výhodne 3 až 5 atómov uhlíka a je výhodne rozvetvená a môže prípadne predstavovať pivaloyloxymetylový zvyšok. (-terc.butylkarbonyloxymetylový zvyšok).

Ako fyziologicky prijateľné soli dikarboxylových kyselín alebo monoesterov podľa všeobecného vzorca (I) prichádzajú do úvahy soli alkalických kovov, kovov alkalických zemin alebo amóniové soli, napríklad sodná alebo draselná soľ, alebo soli s fyziologicky prijateľnými a farmakologicky neutrálnymi amínmi, ako je napríklad dietylamin alebo terc. butylamin.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) obsahujú dva chirálne uhlíkové atómy, a to uhlíkový atóm, nesúci amidový bočný reťazec, v polohe 3 kruhového zvyšku a atóm uhlíka nesúci zvyšok R^1 amidového bočného reťazca. Zlúčeniny môžu byť preto vo viacerých opticky aktívnych stereoisomérnych formách alebo ako racemáty. Predložený vynález zahŕňa ako racemické zmesi, tak aj izoméne čisté zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I).

Reakcia kyselín podľa všeobecného vzorca (II) s amínmi podľa všeobecného vzorca (III) na amidy podľa všeobecného vzorca (IV) môže byť vykonaná metódami bežnými pre aminoacyláciu na tvorbu amidozoskupení. Ako acylačné činidlo môžu byť použité kyseliny podľa všeobecného vzorca (II) alebo ich reakcie schopné deriváty. Ako reakcie schopné deriváty prichádzajú do úvahy najmä anhydridy kyselín a halogenidy kyselín. Môžu tak byť použité napríklad chlorid kyseliny alebo bromid kyseliny podľa všeobecného vzorca (II) alebo zmesný ester kyselín podľa všeobecného vzorca (II) s organickými sulfónovými kyselinami, napríklad nižšími alkánsulfónovými kyselinami ako je napr. kyselina metánsulfónová alebo aromatické sulfónové kyseliny, ako je napr. benzénsulfónová kyselina, alebo nižším alkylom alebo halogénom substituované benzénsulfónové kyseliny, napr. toluénsulfónové kyseliny alebo brómbenzénové kyseliny. Acylácia sa môže vykonať v rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok, výhodne pri teplotách medzi -20°C a teplotou miestnosti. Ako rozpúšťadla sú vhodné najmä halogénované uhľovodíky ako je dichlórmetán alebo aromatické uhľovodíky ako je benzén alebo toluén alebo cyklický éter ako je tetrahydrofurán alebo dioxán alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Acylácia môže byť výhodne vykonaná, najmä ak sa ako acylačné činidlo použije zmesový anhydrid kyselín podľa všeobecného vzorca (II) so sulfónovou kyselinou, za prítomnosti činidla, ktoré viaže kyselinu. Ako činidlo, ktoré viaže kyselinu, sú vhodné v reakčnej zmesi rozpustné bázy, najmä organické bázy, ako terc. nižšie alkylamíny a pyridíny ako napr. trietylamín, tripropylamín, pyridín, 4-dimetylaminopyridín, 4-dietylaminopyridín alebo 4-pyrrolidinopyridín. V prebytku použitej organickej bázy môžu tiež súčasne slúžiť ako rozpúšťadla.

Výhodne môžu byť získané zmesné anhydridy kyselín podľa všeobecného vzorca (II) s organickými sulfónovými kyselinami in situ reakciou kyselín podľa všeobecného vzorca (II) s halogenidom kyseliny, najmä chloridom kyseliny organických sulfónových kyselín a bez izolácie priamo ďalej reagovať s amino zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (III).

Ak sa ako acylačné činidlo použijú vlastné kyseliny podľa všeobecného vzorca (II), môže byť reakcia aminozlúčenín podľa všeobecného vzorca (III) s kyselinami podľa všeobecného vzorca (II) vykonaná výhodne tiež za prítomnosti kopulačného činidla známeho z chémie peptidov na tvorbu amidovej väzby. Ako príklad kopulačných činidiel, ktoré vytvárajú amidovú väzbu s voľnými kyselinami tak, že reagujú s kyselinou in situ za tvorby reakcie schopného derivátu kyseliny, je možné najmä uviesť alkykarbodiimidy, napr. cykloalkylkarbodiimidy ako dicyklohexylkarbodiimid alebo 1-etyl-3-[3-(dimetylamo)-propyl]-karbodiimid, karbonyldiimidazol a N-nižší alkyl-2-halogénpyridíniovej soli, najmä halogenidy alebo tosyláty, výhodne N-metyl-2-chlórpyridíniumjodid (pozri napr. B. Mukaijama v *Angewandte Chemi* 21, str. 789-812). Reakcia za prítomnosti kopulačného činidla sa môže výhodne vykonávať pri teplotách od -30°C do $+50^\circ\text{C}$ s použitím rozpúšťadiel, ako sú halogénované uhľovodíky alebo aromatických rozpúšťadiel, prípadne za prítomnosti amínu, ktorý viaže kyselinu.

Z reakcie zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III) získané zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IV) môžu byť zbavené chrániacich skupín R^{4a} a R^{5a} , pokiaľ tieto skupiny nepredstavujú žiadnu z biolabilných ester tvoriacich skupín v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (I), známym spôsobom.

Ako chrániace skupiny R^{4a} a R^{5a} môžu byť použité na ochranu kyselinovej funkcie známe chrániace skupiny, ktoré potom môžu byť opäť známymi metódami odštiepené. Vhodné kyseliny chrániace skupiny sú napríklad známe z McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press a Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“, Wiley Interscience Publication.

Pokiaľ by mali byť vyrobené zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I), kde R^4 a R^5 sú zhodné, výhodne sa volia rovnaké chrániace skupiny R^{4a} a R^{5a} vo východiskových zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (II) a (III).

Pokiaľ majú byť vyrobené zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I), kde R^4 a R^5 majú rôzny význam, výhodne sa volia odlišné chrániace skupiny R^{4a} a R^{5a} vo východiskových zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (II) a (III), ktoré je možné za rôznych podmienok selektívne opäť odštiepiť známym spôsobom. Ako príklady troch za rozdielnych podmienok odštiepiteľných skupín je možné uviesť:

1. Metyl- alebo etylestery, ktoré je možné ľahko odštiepiť za bázických podmienok, ale ktoré sú za kyslých podmienok alebo pri hydrolyze podstatne stabilnejšie,
2. terc. butylestery, ktoré sú ľahko odštiepiteľné kyselinami, ale sú podstatne stabilnejšie pri bázických podmienkach alebo pri hydrogenolyze a
3. benzylestery, ktoré je možné ľahko odštiepiť hydrogolyticky alebo tiež za bázických podmienok, ale za kyslých podmienok sú podstatne stabilnejšie.

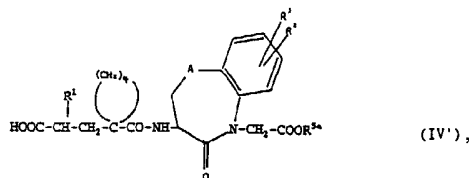
V prípade, že majú byť vyrobené dikarboxylové zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I), kde R^4 a R^5 sú vodík, použijú sa ako chrániace skupiny R^{4a} a R^{5a} výhodne kyslo odštiepiteľné chrániace skupiny, napríklad terc. butylskupina a reakciu zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III) získaný terc. butylester zlúčenín podľa všeobecného vzorca (IV) sa potom odštiepi spracovaním s kyselinou. Odštiepenie sa môže napríklad vykonať spracovaním s kyselinou trifluoroctovou ako takou alebo roztokom kyseliny trifluoroctovej v halogénovanom uhlíkovodíku, napríklad dichlórmetáne, alebo spracovaním s plynným HCl v organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok, napríklad v etylacetáte. Reakcia sa môže vykonávať pri teplotách medzi -25 °C a teplotou miestnosti.

Ak majú byť napríklad vyrobené monokarboxylové zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I), kde R^4 znamená skupinu tvoriacu biolabilný ester a R^5 je vodík, môžu byť ako východiskové zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (II) použité zlúčeniny, v ktorých R^{4a} predstavuje už požadovanú biolabilnú ester tvoriacu skupinu, napr. etylskupinu a ako chrániaca skupina R^{5a} v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (III) chrániace skupiny, ktoré sa odštiepujú za podmienok, za ktorých sa R^5 -OCO-skupina neodštiepuje. Ak R^4 -OCO-skupina je relatívne voči kyseline stabilná etylesterová skupina, sú vhodné ako chrániace skupiny R^{5a} napríklad kyselinou odštiepiteľná terc. butylskupina alebo hydrogolyticky odštiepiteľná skupina ako je benzyl.

Ak R^{4a1} v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (II) predstavuje vzhľadom na kyselinu citlivú, biolabilný ester tvoriacu skupinu, volí sa ako chrániaca skupina R^{5a} v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (III) výhodne hydrogolyticky odštiepiteľná skupina ako benzyl, a táto sa reakciou zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlú-

čeninami podľa všeobecného vzorca (III) hydrogolyticky odštiepi na zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IV). Hydrogenolyza sa môže vykonať katalytickou hydrogenáciou za prítomnosti katalyzátora, výhodne Pd/C-katalyzátora a v za reakčných podmienok inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v nižšom alkohole, ako je etanol alebo v nižšom alkylesteri, ako je etylacetát. Výhodne sa katalytická hydrogenácia vykonáva za tlaku vodíka 4 až 5 bar pri izbovej teplote.

Pre výrobu zlúčenín podľa všeobecného vzorca (I), kde R^4 znamená biolabilný ester tvoriacu skupinu a R^5 vodík, môžu však byť tiež volené východiskové zlúčeniny podľa všeobecných vzorcov (II) a (III) s rozdielnymi chrániacimi skupinami R^{4a} a R^{5a} s rozdielnou reaktivitou a zo zlúčenín podľa všeobecného vzorca (IV), získaných reakciou zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III), sa najprv odštiepi chrániaca skupina R^{4a} pri zachovaní chrániacej skupiny R^{5a} , potom sa do reakčného produktu podľa všeobecného vzorca (IV')



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} a A majú už uvedené významy, zavedie požadovanú biolabilnú ester tvoriacu skupinu R^4 reakciou voľnej kyselinovej skupiny zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IV') so zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (V) alebo (Va) a potom sa zo získaných zlúčenín podľa všeobecného vzorca (IV) odštiepi chrániaca skupina R^{5a} .

Môže tak byť napríklad zo zlúčenín podľa všeobecného vzorca (IV), kde R^{4a} znamená kyselinou odštiepiteľnú chrániacu skupinu, najmä terc. butylskupinu a R^{5a} voči kyseline stabilnú chrániacu skupinu, napr. benzyl, najprv kyslo odštiepi len chrániaca skupina R^{5a} . Získaná monokarboxylová skupina podľa všeobecného vzorca (IV') potom môže byť bežnými metódami pre tvorbu esteru esterifikovaná s alkoholom podľa všeobecného vzorca (V) alebo zodpovedajúcou zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (Va). Ako odštiepiteľné reaktívne skupiny X v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (Va) sú vhodné halogény, najmä chlór alebo bróm, alebo organické zvyšky sulfónových kyselín, napríklad zvyšok nižšej alkánsulfónovej kyseliny alebo aromatických sulfónových kyselín alebo nižším alkylom alebo halogénom substituovaných benzénsulfónových kyselín, ako sú kyseliny toluénsulfónové. Pri esterifikácii môžu reagovať alkoholy podľa všeobecného vzorca (V) napríklad s kyselinou podľa všeobecného vzorca (IV') alebo reaktívnym derivátom tejto kyseliny známym spôsobom pre acyláciu alkoholov. Reakcia môže byť napríklad vykonaná za podmienok uvedených pre reakciu zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III).

Analogicky môžu byť voľbou zodpovedajúcich odlišných chrániacich skupín vyrobené zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I), kde R^5 znamená biolabilný ester tvoriacu skupinu a R^4 znamená vodík alebo R^5 znamená skupinu odlišnú od skupiny, tvoriacej biolabilný ester.

Pri uvedených reakciách sa chirálne centrá vo východiskových zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (II) a (III) nemenia, takže je možné podľa typu východiskových zlúčenín získať izoméne čisté zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) alebo izoméne zmesi. Na výrobu izoméne čistých, a preto opticky jednotných zlúčenín podľa všeobecného

vzorca (I) sa výhodne nechajú reagovať anantioméne čisté zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (II) s enantioméne čistými zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III) alebo racemická zlúčenina podľa všeobecného vzorca (II) s enantiomérou zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (III), získa sa zmes dvoch diastereomérov, ktoré môžu byť, ak je to žiaduce, rozdelené známym spôsobom. Reakcia racemických zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) s racemickými zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III) poskytnie zodpovedajúcu zmes 4 izomérov, ktoré môžu byť prípadne známym spôsobom rozdelené.

Východzie zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (II) môžu byť získané známymi metódami.

Napríklad zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IIa)



kde R^{4a} má uvedený význam a R^{1a} má význam uvedený pre R^1 s výnimkou nižšieho alkoxy-nižšieho alkoxy-metylového zvyšku, byť získané tak, že sa derivát akrylovej kyseliny podľa všeobecného vzorca (VI)



kde R^{4a} a R^{1a} majú uvedený význam, nechá reagovať s kyselinou cyklopentakarbonylovou podľa všeobecného vzorca (VII)

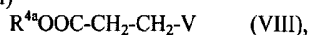


Reakcia sa môže vykonávať za podmienok Michaelovej adície za reakčných podmienok v inertnom organickom rozpúšťadle, reakciou kyseliny cyklopentylkarboxylovej so silnou, tvorby dianiónu kyseliny cyklopentakarbonylovej schopnou bázou a potom reakciou akrylesterového derivátu podľa všeobecného vzorca (IV). Ako rozpúšťadlo je vhodný éter, najmä cyklický éter ako napríklad tetrahydrofurán. Ako silné bázy sú vhodné napríklad nukleofilné, organické amidy alkalických kovov ako napríklad lítiumdiizopropylamid. Výhodne sa nechá reagovať kyselina cyklopropánkarboxylová v tetrahydrofuráne s dvoma ekvivalentmi lítiumdiizopropylamidu a reakčná zmes potom ďalej reaguje so zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (IV). Reakčná teplota môže byť medzi -70 a 0 °C.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IIb)



kde R^{4a} má už uvedený význam a R^{1b} znamená nižší alkoxy-nižší alkoxy-metylový zvyšok, môžu byť získané tak, že sa ester kyseliny halogénkarboxylovej podľa všeobecného vzorca (VIII)



kde R^{4a} má uvedený význam a Y znamená halogén, nechá reagovať s kyselinou cyklopentakarbonylovou podľa všeobecného vzorca (VII) a získaný reakčný produkt podľa všeobecného vzorca (IX)



kde R^{4a} má uvedený význam, reaguje so zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (Xb)



kde R^{1b} a X majú už uvedené významy. Reakcia esteru halogénkyseliny podľa všeobecného vzorca (VII) s kyselinou cyklopentakarbonylovou podľa všeobecného vzorca (VII) sa môže známym spôsobom vykonávať v rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok pri prítomnosti silnej, tvorby dianiónu kyseliny cyklopentakarbonylovej, schopnej bázy. Napríklad sa môže reakcia vykonávať so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (VI). Nasledujúca reakcia kyseliny podľa všeobecného vzorca (IX) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (Xb) sa môže vykonávať známym spôsobom za podmienok vhodných pre α -alkyláciu kyseliny karboxylovej, v organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok za prítomnosti silnej bázy. Výhodne sa použijú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (Xb), kde X znamená chlór alebo bróm. Ako rozpúšťadlo sú vhodné étery, najmä cyklické étery, ako tetrahydrofurán alebo dioxán. Ako silné bázy môžu byť použité hydridy alebo amidy alkalických kovov ako napríklad lítiumdiizopropylamid.

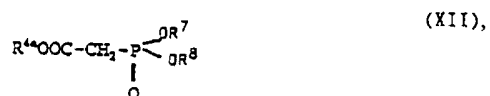
Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (II) obsahujú na zvyšok R^1 nesúcom atóme uhlíka centrum chiralítu a pri syntéze sa získajú vo forme svojich racemátov. Opticky aktívne zlúčeniny môžu byť získané známym spôsobom, napr. chromatografickým delením na chirálnych deliacich materiáloch alebo reakciou s vhodnými opticky aktívnymi bázami, napr. α -metylbenzylaminom alebo pseudoefedrinom a potom delením na optické antipódy frakčnou kryštalizáciou získaných solí.

Deriváty esteru kyseliny podľa všeobecného vzorca (IV) môžu byť získané známym spôsobom, v ktorom sa derivát esteru kyseliny (di-nižšej alkyl-fosfono)-octovej podľa všeobecného vzorca (XI)

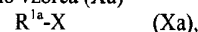


kde R^{4a} a R^{1a} majú už uvedený význam a R^7 a R^8 znamenajú každý nižší alkyl, výhodne metyl alebo etyl, s formaldehydom, v rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok pri bázičných podmienkach. Napríklad zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XI) môžu reagovať s paraformaldehydom v éteri, výhodne cyklickom éteri ako je tetrahydrofurán, za prítomnosti bázy, výhodne nenukleofilného alkoholátu alkalického kovu, ako je terc. butylát draselný, pri teplotách medzi -20 a $+30$ °C.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XI) môžu byť získané známym spôsobom, v ktorom sa nechá reagovať derivát kyseliny fosfonoctovej podľa všeobecného vzorca (XII)



kde R^{4a} , R^7 a R^8 majú uvedený význam, so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (Xa)



kde R^{1a} a X majú uvedené významy. Reakcia sa môže vykonávať za podmienok bežných pre alkyláciu v polárnom

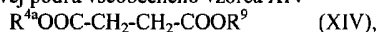
aprotickom organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok za prítomnosti bázy pri teplotách medzi 0 a 80 °C. Výhodne sa použijú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (Xa), kde X znamená halogén, najmä bróm alebo jód, alebo tosylát. Ako rozpúšťadlo sú vhodné nenukleofilné alkoholáty alkalických kovov ako napríklad terc. butylát draselný.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (VI) môžu byť tiež získané tak, že sa derivát kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII)



kde R^{4a} a R^{1a} majú uvedený význam, známym spôsobom spracuje s formaldehydom za bázických podmienok. Tak môžu deriváty kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII) napríklad reagovať s vodným roztokom formaldehydu za prítomnosti sekundárneho organického amínu, najmä piperidínu, pri teplotách medzi 0 a 30°, výhodne pri teplotách ležiacich pod izbovou teplotou. Deriváty kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII) môžu tiež reagovať s paraformaldehydom v pyridíne pri teplotách medzi 40 a 60 °C.

Estery kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII) môžu byť tiež získané tak, že sa diester kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca XIV



kde R^{4a} má uvedený význam a R^9 znamená nižší alkyl, najmä metyl, alebo benzyl, nechá reagovať so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (Xa) a získaný derivát diesteru kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XV)



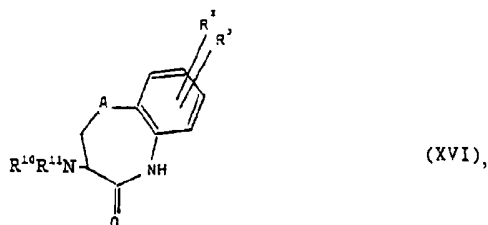
kde R^{1a} , R^{4a} a R^9 majú uvedený význam, sa čiastočnou hydrolyzou prevedie na zodpovedajúci derivát monoesteru kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII).

Zavedenie zvyšku R^{1a} do diesteru kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIV) sa môže vykonať známym spôsobom, reakciou esteru podľa všeobecného vzorca (XIV) so zlúčeninou podľa všeobecného vzorca (Xa) v polárnom aprotickom rozpúšťadle, výhodne dimetylformamide, za prítomnosti bázy napríklad nenukleofilného alkoholátu alkalického kovu, ako je terc. butylát draselný pri teplotách medzi 0 a 80 °C. Reakcia môže byť napríklad vykonaná za podmienok uvedených pre reakciu zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XI) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (Xa).

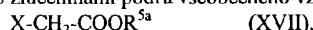
Získaný substituovaný diester kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XV) sa môže previesť odštiepením zvyšku R^9 známym spôsobom na zodpovedajúci monoester kyseliny malónovej podľa všeobecného vzorca (XIII). Pokiaľ chrániaca skupina R^{4a} a zvyšok R^9 predstavujú rozdielne zvyšky s rozdielnymi reaktivitami, volia sa na odštiepenie zvyšku R^9 výhodne také podmienky, pri ktorých nie je zvyšok R^{4a} napadnutý. Pokiaľ R^9 znamená benzyl, môže byť odštiepenie vykonané známym hydrogénolytickým spôsobom. Nižší alkylester R^9 sa odštiepuje hydrolyticky, podľa typu alkylvého zvyšku, za kyslých alebo alkalických podmienok známym spôsobom. Výhodne predstavuje R^9 etyl, ktorý môže byť odštiepený alkalickou hydrolyzou. S týmto cieľom sa spracuje alkylester podľa všeobecného vzorca (XV) v nižšom alkohole alebo zmesi nižšieho alkoholu s vodou s hydroxidom alkalického kovu, napríklad hydroxidom draselným. Ak sú zvyšky R^{4a} a R^9

identické, zníži sa množstvo hydroxidu alkalického kovu tak, že dochádza len k čiastočnej hydrolyze.

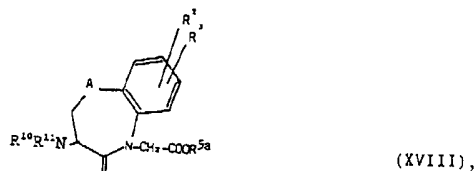
Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) môžu byť získané známym spôsobom, keď sa zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XVI)



kde R^2 , R^3 a A majú uvedený význam a R^{10} R^{11} N-skupina predstavuje aminoskupinu chrániacu skupinu, nechajú sa reagovať so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (XVII)



kde R^{5a} a X majú uvedený význam a v získanom reakčnom produkte podľa všeobecného vzorca (XVIII)



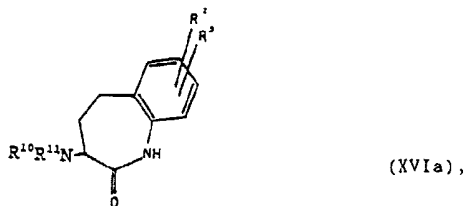
kde R^2 , R^3 , R^{5a} , A a R^{10} R^{11} N-skupina majú uvedený význam, sa z R^{10} R^{11} N-skupiny uvoľní voľná aminoskupina. Reakcia zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XVI) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (XVII), kde X predstavuje halogén, výhodne bróm alebo jód. Reakcia môže byť vykonávaná na niektorom z polárnych aprotických rozpúšťadiel, napríklad v dimetylformamide alebo v cyklických éteroch ako je tetrahydrofurán, za prítomnosti bázy. Ako bázy sú vhodné nenukleofilné bázy, ako napr. terc. butylát draselný. Prípadne môže byť reakcia tiež vykonaná za prítomnosti hydroxidu alkalického kovu, napr. hydroxidu draselného, v dvojfázovom systéme za prítomnosti katalyzátora fázového prenosu, napríklad tetra-nižšieho alkylamóniumhalogenidu, ako je napríklad tetrabutylamóniumbromid.

Potom sa môže v získaných zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (XVIII) aminoskupina uvoľniť odštiepením chrániacej skupiny známym spôsobom. Na ochranu aminoskupiny môžu byť použité známe opäť ľahko odštiepiteľné chrániace skupiny, napríklad chrániace skupiny známe z chémie peptidov. Vhodné chrániace skupiny sú napr. známe z McOmie „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press 1971. Ako chrániace skupiny sú napríklad vhodné ftalimidskupina alebo terc.butokarbonylskupina alebo tiež benzyloxykarbonylskupina. V závislosti od významu R^{5a} musia byť volené tiež chrániace skupiny, ktoré sú potom odštiepiteľné za podmienok, za ktorých skupina R^{5a} nie je napádaná. Ako chrániace skupiny odštiepiteľné v bázickom médiu sú vhodné napríklad ftalimidskupiny, ktoré môžu byť odštiepiteľne spracované s etanolamínom alebo hydrazínom pri zvýšených teplotách, napríklad medzi 70 a 90 °C. Ftalimidová skupina je vhodná napríklad ako chrániaca skupina pre zlúčeniny, kde A je síra. Ako kyslo odštiepiteľná chrániaca skupina je vhodná napr. terc.butoxykarbonylskupina, ktorá môže byť opäť odštiepená spracovaním s kyselinou, napríklad s kyselinou trifluóroctovou alebo plynným chlórvoďíkom v etylacetáte. Terc.butoxykupina je vhodná napr. ako chrániaca skupina pre zlúčeniny, kde A je kyslík. Ako hydrogénolyticky odštiepiteľná chrániaca skupina je vhodná napríklad

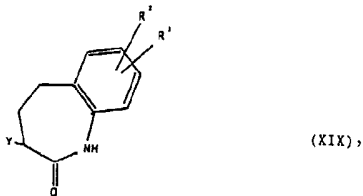
benzyloxykarbonylová skupina, ktorá môže byť odštiepená hydrogenáciou s uhlíkom za prítomnosti katalyzátora paládium/uhlie.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) obsahujú na aminoskupinu nesúcom atóme uhlíka centrum chiralít. Pokiaľ sa vychádza z opticky čistých zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XVI), získajú sa opticky čisté zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III). Toto sa týka najmä takých zlúčenín, kde A znamená kyslík alebo síru. Pokiaľ sa vychádza z racemických zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XVI), získajú sa racemické zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III). Toto je prípad všeobecne pri zlúčeninách, kde A znamená metylskupinu. Racemické zmesi zlúčenín podľa všeobecného vzorca (III) môžu byť rozdelené na svoje optické izoméry, napríklad chromatografickým delením na chirálnych deliacich materiáloch alebo reakciou s vhodnými opticky aktívnymi kyselinami, napríklad kyselinou vínou a potom rozdelené na optické antipódy frakčnou kryštalizáciou získaných solí. Na zvýšenie výťažku požadovaného optického izoméru môže byť pri reakcii s vhodnými opticky aktívnymi kyselinami alebo po nasledujúcom vylučovaní soli izoméru v reakčnej zmesi vykonaná re-racemizácia v roztoku zostávajúcich izomérov prídavkom výhodne aromatických aldehydov, ako je napríklad benzaldehyd. Pritom sa racemizácia na centre chiralít vyvolá tvorbou imínu s aldehydom.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XVI) môžu byť získané známym spôsobom. Napríklad môžu zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XVIa)

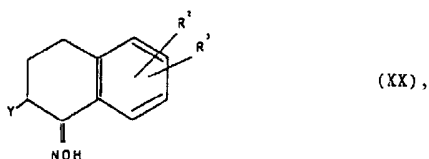


kde R^2 , R^3 a $R^{10}R^{11}$ -skupina majú uvedený význam, byť získané tak, že sa v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (XIX)



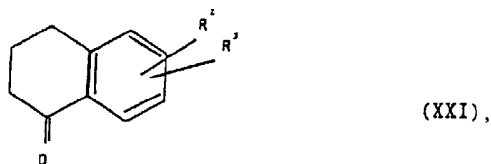
kde R^2 a R^3 a Y majú uvedený význam, nahradí halogén Y $R^{10}R^{11}$ -skupinou známym spôsobom. Napríklad môže zlúčenina podľa všeobecného vzorca (XIX) reagovať so soľou alkalického kovu amido podľa vzorca $R^{10}R^{11}NH$, výhodne s ftalimidom draselným. Reakcia môže prebiehať v aprotickom organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok, výhodne v dimetylformamide, pri teplotách medzi 40 a 80 °C.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XIX) môžu byť získané známym spôsobom Beckmannovým prešmykom oximových zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XX)



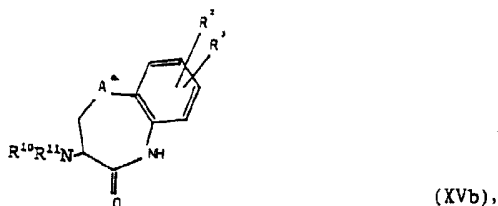
kde R^2 , R^3 a Y majú uvedený význam, kde sa zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XX) spracujú za podmienok Beckmannovho prešmyku s kyselinou. Výhodne sa zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XX) prešmyknú spracovaním s kyselinou polyfosforečnou pri teplotách medzi 60 a 90 °C na zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XIX).

Oximy podľa všeobecného vzorca (XX) môžu byť získané z cyklických ketónov podľa všeobecného vzorca (XIX)

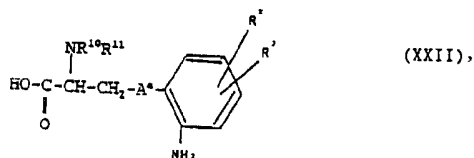


kde R^2 a R^3 majú uvedený význam, kde sa ketóny podľa všeobecného vzorca (XXI) najprv po zavedení zvyšku Y spracujú s halogénom a získané halogénované ketóny sa potom nechajú reagovať s hydroxylamínom. Výhodne môže byť a-halogenizácia ketónu a následná tvorba oximu vykonávaná spôsobom v jednej nádobe, pri ktorom sa ketón podľa všeobecného vzorca (XXI) najprv spracuje v inertnom organickom rozpúšťadle, napríklad v nižšom alkohole ako metanol, s halogénom a potom sa do reakčnej zmesi zavedie hydroxylamín. Výhodne sa použije hydroxylamín vo forme soli hydroxylamínu, napríklad chloridu a k reakčnej zmesi sa pridá malé množstvo vody. Spôsob môže byť vykonávaný pri teplotách medzi 0 a 40 °C, výhodne pri teplote miestnosti.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XVIb)

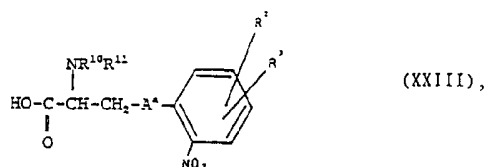


kde R^2 , R^3 a $R^{10}R^{11}$ -skupina majú uvedený význam a A^a predstavuje kyslík alebo síru, môžu byť pripravené známym spôsobom cyklizáciou aromatických aminokyselínových zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXII)



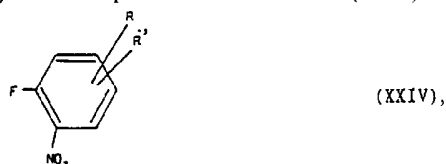
kde R^2 , R^3 , A^a a $R^{10}R^{11}$ -skupina majú uvedený význam. Cyklizácia zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXII) prebieha za odštiepovania vody a môže byť vykonaná metódami známymi pre tvorbu laktámov. Cyklizácia tak môže byť vykonaná napríklad za prítomnosti kyslé skupiny aktivujúceho, z chémie peptidov pre tvorbu amidu známeho, kopulačného činidla, napríklad karbodiimidu, v polárnom organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok, napríklad v dimetylformamide. Reakcia môže byť napríklad vykonaná za podmienok uvedených pre reakciu zlúčenín podľa všeobecného vzorca (II) so zlúčeninami podľa všeobecného vzorca (III). Ako kyslé skupinu aktivujúce činidlo môže byť napríklad použitý dietylfosfokyanid a reakcia sa môže vykonávať za prítomnosti organickej bázy, napríklad tri-nižšieho alkylamínu, ako je trietylamin.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XXII) môžu byť známym spôsobom získané redukciou zodpovedajúcich nitrozlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXIII)

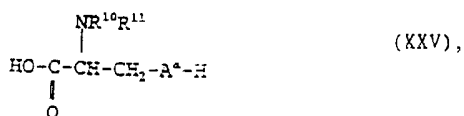


kde R^2 , R^3 a A^a a $\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ -skupina majú uvedený význam. Redukcia nitroskupiny sa môže vykonávať metódami známymi na redukcii nitrobenzozlúčenín na anilinozlúčeniny napríklad katalytickou hydrogenáciou za prítomnosti katalyzátora paládium/uhlíe. Redukcia sa môže vykonávať tiež s použitím iných reakčných činidiel, ktoré in situ poskytujú vodík, napríklad kovového železa/kyseliny chlorovodíkovej alebo kovového zinku/kyseliny chlorovodíkovej.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XXIII) môžu byť známym spôsobom získané reakciou o-fluórnitrobenzénových zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXIV)



kde R^2 a R^3 majú uvedený význam, s kyselinami podľa všeobecného vzorca (XXV)



kde A^a a $\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ -skupina majú uvedený význam. Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (XXV) predstavujú seríny, prípadne cysteinderiváty, ktorých aminoskupina je chránená. Reakcia sa vykonáva v organickom rozpúšťadle inertnom za reakčných podmienok za prítomnosti bázy. Reakcia fluóraitrobenzénú so silne nukleofilným cysteinderivátom môže byť vykonaná v nižšom alkohole alebo v zmesi alkohol/voda za prítomnosti slabej bázy, ako je hydrogénuhlíčan sodný. Na reakciu so slabším nukleofilným serinderivátom sa výhodne používa silná báza, napríklad hydrid alkalického kovu, v polárnom organickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid.

Prípadne sa môže po tvorbe zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXIII) pôvodne v zlúčeninách podľa všeobecného vzorca (XXV) prítomná amino-chrániaca skupina vymeniť známym spôsobom za inú chrániacu skupinu aminoskupiny, ktorá sa svojou reaktivitou lepšie odlišuje od zvyšku R^{2a} , a tak je vhodnejšia na ďalšie spracovanie zlúčenín podľa všeobecného vzorca (XXIII).

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) a ich farmakologicky prijateľné soli vykazujú zaujímavé farmakologické vlastnosti. Najmä vykazujú substancie inhibičné pôsobenie na neutrálnu endopeptidázu (= NEP). NEP je enzým, ktorý spôsobuje odbúravanie endogénnych natriuretických peptidov, napr. atriálneho natriuretického peptidu (= ANP). Svojím potláčaním NEP-aktivity umožňujú substancie zlepšiť biologickú aktivitu a čas životnosti NEP štiepených natriuretických peptidov, najmä ANP, a preto sú vhodné na ošetrovanie pôsobením týchto hormónov priaznivo ovplyvniteľných chorobných stavov, najmä srdcovej insuficencie.

Pri srdcovej insuficiencii dochádza chorobou redukovaným kardiálnym výstupom k reflexne zvýšenému periférnemu odporu, a tým k návratu krvi do pľúcneho obehu a srdca. Následkom toho vzniká vyšší plniaci tlak srdca, ktorý spôsobuje rozťahnutie stien komôr v srdcových predsiňach a srdcových komorách. Za týchto podmienok funguje srdce ako endokrinný orgán, t. j. je schopné ANP, ktorý vykazuje vynikajúcu vazodilatačnú a diuretickú/natriuretickú aktivitu, secerňovať do krvného riečišťa. ANP pôsobí redukčne na zvýšený srdcový plniaci tlak. Tento sa prejavuje diurézou/natriurézou (zníženie obiehajúceho objemu krvi) a redukcii periférneho odporu (pokles pred a po zaťažení). Vplyv ANP na odľahčenie srdca je ale len krátkodobý, pretože hormón je rýchlo rozštiepený pôsobením NEP.

Na základe svojej NEP-potláčacej účinnosti umožňujú zlúčeniny podľa vynálezu zlepšiť kardioprotektívny mechanizmus účinnosti ANP a vykazujú najmä vysokú účinnosť pokiaľ ide o zosilnenie diuretických/natriuretických aktivít.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú vynikajúci profil účinnosti s dobrou znášateľnosťou, a pritom vykazujú ďalekosiahlu NEP-inhibičnú účinnosť a navyše ešte vykazujú nízky inhibičný vplyv na endotelín konvertujúci enzým (= ECE). Pri vysokých štádiách srdcovej nedostatočnosti dochádza reflexne k vysokým krvným hladinám angiotenzínu II, endotelínu a katecholamínu, a tým k ďalšiemu zvýšeniu periférneho odporu a srdcového plniacieho tlaku, čím srdcový sval hypertrofuje a dilatuje. ECE-inhibičné prídavné vlastnosti tu môžu posilňovať redukujúci vplyv substancií podľa vynálezu na periférny odpor. NEP- a ECE-inhibičné diurézu/natriurézu posilňujúce vlastnosti substancií boli preukázané vo farmakologických štandardných metódach in vitro a in vivo.

Opis farmakologických výskumných metód:

1. Určenie minimálnej toxickej dávky

Samčekovia myši s hmotnosťou 20 až 25 g sa ošetrila p.o. maximálnymi dávkami 300 mg/kg testovanej substancie. Zvieratá sa sledujú 3 hodiny starostlivo na symptómy toxicity. V časovom priestore 72 hodín po aplikácii sa registrujú navyše všetky symptómy a prípady uhynutia. Ak je zaznamenaný úhyn alebo silné toxické symptómy, ošetrila sa ďalšie myši zníženými dávkami, až kým nie sú pozorované žiadne toxické symptómy. Najnižšia dávka, ktorá spôsobí uhynutie alebo silné toxické symptómy, je uvedená v nasledujúcej tabuľke A ako minimálna toxická dávka. V tabuľke A uvádzané čísla príkladov zodpovedajú ďalej uvedeným príkladom prípravy.

Tabuľka A

Testovaná zlúčenina pr. č.	minimálna toxická dávka mg/kg myš p.o.
6	> 300
24	> 300
27	> 300
37	> 300

2. In vitro určenie NEP-potláčacieho účinku substancií a určenie afinity molekuly substancie k molekule enzýmu

Na dôkaz potláčacej účinnosti substancií podľa vynálezu na neutrálnu endopeptidázu (= NEP) sa v štandardnom teste in vitro skúša inhibičný vplyv substancií na enzymatickú aktivitu NEP vyvolaného odbúravania metianin-enkefalinu (= Met-enkefalin). Pritom sa ako meradlo na určenie inhibičnej účinnosti substancií určí ich K_i -hodnota (= inhibičná konštanta). K_i -hodnota enzým inhibujúcej

účinnej skúšanej substancie je disociačná konštanta komplexu enzým - testovaná substancia, prípadne komplexu (enzýmsubstrát)-testovaná substancia a má rozmer koncentrácie.

Vykonanie testu

Na vykonanie testu bolo vždy vyrobených 100 μ l vzorky rôznych inkubačných roztokov, obsahujúcich 10 ng čisteného NEP, (E.C.3.4.24.11) a vždy rôzne množstvo testovanej substancie a substrátu (Met-enkefalin) a 50 mM Tris-pufra (Tris(hydroxymetyl)aminometán/HCl, pH 7,4).

Pre testovanú substanciu sa vždy vyrobí 24 rôznych inkubačných roztokov s 3 testovanými koncentraciami vždy v kombinácii s obsahom Met-enkefalinu 2,5,7,10,12,15,40 a 100 μ M.

V každom teste sa tiež vždy súčasne spracovávajú zdvojené kontrolné inkubačné roztoky, pre kontrolu enzýmu, ktoré neobsahujú žiadne testované substancie a pre kontrolu substrátu, ktoré neobsahujú enzým ani testovanú substanciu.

Inkubačné roztoky sa inkubujú 45 minút pri 37 °C v trepačke na vodnom kúpeli. Potom sa po 15 minútach naštartuje enzýmová reakcia prídavkom substrátu (Met-enkefalin) a na konci inkubačného času sa zastaví zahrievaním na 5 minút na 95 °C. Potom sa zastavený inkubačný roztok 3 minúty odstredí pri 1200 x g a v supernatante sa určí koncentrácia nezreagovaného substrátu a enzymatickou reakciou vytvorené hydrolyzálne produkty. Po vykonaní sa vzorky supernatantu rozdelia pomocou HPLC (= vysokotlaková kvapalinová chromatografia) na hydrofobizovanom silikagéli a produkty enzymatickej reakcie a nezreagovaného substrátu sa určia fotometricky pri vlnovej dĺžke 205nm. Pre delenie pomocou HPLC sa použije deliaci stĺpec (4,6 x 250 mm), obsahujúci ako deliaci materiál s reverznou fázou Encanpharm[®] 100 RP18, 5 μ . Prietok rozpúšťadla bol 1,4 ml/min, stĺpec bol zahriaty na 40°C. Elučným činidlom A je 5mM H₃PO₄, pH 2,5 a elučným činidlom B je acetonitril +1 % 5 mM H₃PO₄, pH 2,5.

Z koncentrácií hydrolyzovaných produktov a nezreagovaného substrátu v rôznych vzorkách sa pre každú testovanú substanciu vypočíta Ki-hodnota známym spôsobom. V nasledujúcej tabuľke B sú uvedené hodnoty Ki nájdené pre testované substancie. V tabuľke B uvedené čísla príkladov zodpovedajú ďalej uvedeným príkladom prípravy.

Tabuľka B

Testovaná substancia príklad č.	Ki-hodnota v nM/1
6	0,67
8	0,40
11	2,55
13	0,76
22	2,15
24	1,00
26	1,22
29	1,08

3. In vitro skúška ECE-potláčajúceho účinku substancií

Na dôkaz potláčajúceho účinku substancií podľa vynálezu na endotelín konvertujúci enzým (=ECE) sa skúša v štandardnom teste in vitro inhibujúci účinok substancií na enzymatickou aktivitou ECE spôsobené odbúravanie Big-endotelínu 1 (bigET-1). Ako meradlo pre inhibičnú účinnosť substancií sa určí ich IC₅₀-hodnota. IC₅₀-hodnota en-

zýmnhibujúca účinne skúšané substancie je koncentrácia testovanej substancie, ktorá inhibuje na 50 % enzymatickú aktivitu ECE.

Výroba ECE obsahujúca membránové frakcie buniek endotelu Bunky vaječníkov čínskeho škrečka (= Chinese hamster ovarian cell, ďalej skrátene ako CHO-bunky) v ktorých bol exprimovaný ľudský ECE rekombinant (pozri Schmidt a spol., Federation of European Biochemical Societe Letters 356 (1994), 238 až 243) sa lyzujú a bunkové membrány sa oddelia odstredením pri 10000 x g počas 10 minút 3-násobnou resuspenzáciou a opakovaným odstredením sa bunkové membrány premyjú. ECE obsahujúce bunkové membrány sa resuspendujú v 100 mM Tris/HCl-pufra (= Tris(hydroxymetyl)aminometán/HCl, pH 7,0 obsahujúci 250 mM NaCl) a až do enzymovej skúšky sa uchovávajú zmrazené pri -70 °C.

Spôsob vykonania testu

Na vykonanie testu sa vyrobí 100 μ l vzorky rôznych inkubačných roztokov, obsahujúcich 5 μ g proteínu ECE obsahujúceho preparátu z membrán buniek endotelu a vždy rozdielne množstvá testovanej substancie a 24 μ M substrátu (syntetický peptid: H₂-Asp-Ile-Ala-Trp-Phe-Asn-Thr-Pro-Glu-His-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH) a 100 mM tris-pufra (= Tris(hydroxymetyl)aminometán/HCl, pH 7,0, obsahujúceho 250 mM chloridu sodného. Ďalej obsahuje každý inkubačný roztok 100 μ M triorfanu a 10 μ M Captoprilu a 1 mM fenylsuhfonylfluoridu, 100 μ M Pepstatínu A (= inhibitor proteázy) a 100 μ M Amastatínu (=inhibitor proteázy).

Pre každú testovanú substanciu sa vyrobí vždy 6 rôznych inkubačných roztokov s 3 rôznymi koncentraciami testovanej substancie vždy ako dvojité určenie.

Pri každom teste sa súčasne tiež spracová kontrola, ktorá neobsahuje žiadny enzým.

Inkubačné roztoky sa 15 min predinkubujú pri 37 °C pred tým, než sa pridá substrát. Enzýmová reakcia sa naštartuje prídavkom substrátu; trvá 60 min pri 37 °C a ukončí sa zahriatím inkubačných roztokov na 5 min na 95 °C. Enzymatickou reakciou zo substrátu vytvorené hydrolyzálne produkty H₂N-Asp-Ile-Ala-Trp-COOH a H₂N-Phe-Asn-Thr-Pro-Glu-His-Val-Val-Pro-Tyr-Gly-Leu-Gly-COOH sa určia za pomoci vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC). HPLC-určenie sa vykoná ako v prípade už opísaného in vitro určenia NEP-potláčajúcej účinnosti.

Z koncentrácií hydrolyzovaných produktov nameraných v rôznych vzorcoch sa pre každú testovanú substanciu vypočíta známym spôsobom IC₅₀. Nasledujúca tabuľka C uvádza IC₅₀ hodnoty nájdené pre testované substancie.

Tabuľka C

Testovaná substancia pr. č.	IC ₅₀ v μ M
39	0,52
8	1,29
38	2,20

4. In vivo určenie vplyvu substancií na diurézu/natriurézu v objemovo zaťažených krysách.

In vivo aktivita sa skúša na objemovo zaťažených krysách. V tomto experimente sa vyvolá infúziou izotonického roztoku chloridu sodného vysoký kardiálny plniaci tlak, následkom čoho dôjde k uvoľneniu ANP, a tým k diuréze/natriuréze.

Vykonalenie testu:

Pokusy sa vykonávajú na samčekoch kryš Wistar s telesnou hmotnosťou 200 - 400 g. Pod neuroleptickou analgéziou (Fentanyl; Hypnorm^R, výrobca fa Janssen) sa napojí katéter do pravej femorálnej vény pre pozadie infúzie a objemové zaťaženie izotonickým roztokom chloridu sodného. Po otvorení dutiny brušnej sa zavedie katéter do obličky a spojí sa s močovodom, takže je možné meranie objemu moču, natriuréza a kaliuréza.

Dutina brušná sa opäť uzavrie a zvieratá dostávajú trvalú infúziu chloridu sodného (0,5 ml/100 g telesnej hmotnosti) počas celého času pokusu počas 2 hodín. Po perióde ekvilibračie 30 minút sa v predbežnej fáze zhromažďujú pred podaním testovanej substancie trikrát vždy vzorky moču. Tieto predbežné hodnoty („redrug“-hodnota) sa určia na preskúšanie toho, že u „testovaných“ zvierat prebieha kontinuálny tok moču.

Potom sa podajú roztoky, obsahujúce testované substancie, intravenózne (bolus-injekcia do femorálnej vény) alebo orálne (pomocou prehĺtacej sondy) skupinám vždy 10 kryš. Pri oboch formách aplikácie sa kontrolnej skupine zvierat podávajú roztoky placebo, ktoré nemajú žiadnu účinnosť. 5 minút po i.v. aplikácii príp. 120 minút po orálnom podaní substancií sa krysy i.v. zaťažia zvýšeným objemom roztoku chloridu sodného (2 ml/100 g telesnej hmotnosti v 2 minútach) a moč sa zhromažďuje 60 min. Určí sa množstvo moču zhromaždeného v tomto časovom úseku a meria sa v ňom obsiahnuté množstvo sodíka a draslíka. Z vylúčených množstiev moču sa odpočíta zvýšené vylučovanie dosiahnuté pri objemovom zaťažení oproti predbežným hodnotám.

V nasledujúcej tabuľke D sú uvedené zvýšené vylučovania moču v % dosiahnuté pri objemovom zaťažení po podaní testovanej substancie vo vzťahu k vylučovaniu moču pri objemovom zaťažení po podaní placebo. Ďalej sú tiež udané pri objemovom zaťažení po podaní testovanej substancie vylučované množstvá sodíka a draslíka v % pri objemovom zaťažení po podaní placebo vylučovaných množstiev sodíka a draslíka.

Tabuľka D

Test. forma pr.č. pod. mg/kg	zvýšenie vyl.moču pri obj.zaťažení po podaní test.subst. v % vo vzťahu k zvýšeniu vyl. moču pri obj.zaťažení po podaní placebo	Na- a K-vylučovanie pri obj.zaťažení, vyluč.množstvo po podaní test.subst. v % vyl.množstva po podaní placebo	Na	K
8	0,1 i.v.	123,5 %	160,9 %	80,8 %
8	1,0 i.v.	153,7 %	230,4 %	121,8 %
4	15 p.o.	196,5 %	n*	n*
4	51 p.o.	271 %	n*	n*

n* - neurčené

Uvedené výsledky ukazujú, že zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) vykazujú vysokú afinitu k NEP a potláčaním tohto ANP-odbúravacieho enzýmu prispievajú k zvýšeniu ANP-hladín v krvi, a tým zvyšujú dávkovo závislé ANP vyvolávané diureticko/natriuretické účinky bez toho, že by dochádzalo k podstatnej strate draslíka.

Na základe tejto opísanej účinnosti sú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) vhodné ako liečivo pre väčšie cicavce, najmä pre ľudí, na liečbu srdcovej insuficiencie a na podporu diurézy/natriurézy, najmä u pacientov, trpiacich srdcovou insuficienciou. Dikarboxylové zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) a ich soli sa pritom používajú výhodne ako parenterálne, najmä i.v., aplikovateľné formy liečiv a mono- alebo diester vzorce (I) výhodne v orálne aplikovateľných formách liečiv. Používané dávky môžu

byť rôzne a menia sa podľa typu ošetrovaného stavu, použitej substancie a formy podania. Napríklad budú parentálne formulácie všeobecne obsahovať menej účinnej látky než orálne preparáty. Všeobecne sú však vhodné na aplikáciu u väčších cicavcov, najmä ľudí, liekové formy s obsahom účinnej látky 1 až 200 mg na jednotkovú dávku.

Ako liečivo môžu byť zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) spracované s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami do galenických prípravkov ako sú napr. tablety, kapsuly, čapíky alebo roztoky. Tieto galenické prípravky môžu byť vyrobené známymi metódami pri použití bežných pevných alebo kvapalných nosičov ako napr. mliečného cukru, škrobov, talku alebo kvapalných parafinov alebo pri použití bežných farmaceutických pomocných látok, napríklad činidiel, umožňujúcich rozpad tabliet, rozpúšťadiel alebo konverzačných činidiel.

Nasledujúce príklady majú vynález bližšie objasniť, ale v žiadnom prípade ho neobmedzujú.

Štruktúry nových zlúčenín boli určené spektrometrickou analýzou, najmä analýzou NMR-, hmotových, IR-/alebo UV-spektier a prípadne overené určením optickej otáčavosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

terc. Butylester kyseliny 3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylobutyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-octovej

A) Do roztoku 160,1 g dietylésteru kyseliny malónovej v jednom litri dimetylformamidu sa po častiach pridá 123,4 g terc. butylátu draselného pri teplote 15 °C. Reakčná zmes sa mieša 30 minút, potom sa prikvapá pri izbovej teplote roztok 207,7 g fenyletylbromidu v 200 ml dimetylformamidu. Potom sa reakčná zmes ohrieva jednu hodinu na 60 °C a opäť sa nechá vychladnúť. Dimetylformamid sa odparí pri zníženom tlaku, zvyšok sa vyberie do zmesi metyl-terc.butyléteru a vody. Organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou a suší nad síranom sodným a odparí sa. Ako olejovitý zvyšok zostane surový produkt, ktorý sa potom prečistí destiláciou pri zníženom tlaku. Získa sa 202,5 g etylesteru kyseliny 2-etoxykarbonyl-4-fenylbutánovej, t.v._{1,5} = 148 až 153 °C.

B) Do roztoku 23,6 g získaného diesterového produktu v 285 ml etanolu sa pridá roztok 6,17 g hydroxidu draselného v 76 ml vody pri chladení ľadom. Reakčná zmes sa niekoľko hodín mieša. Potom sa odparí etanol pri zníženom tlaku a zvyšok sa vyberie do zmesi metyl-terc.butyléteru a vody. Organická fáza sa oddelí a odloží a vodná fáza sa pri chladení radom okyslí zriedenou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a potom sa extrahuje viackrát do metyl-terc.butyléteru a vody. Spojené metyl-terc.butyléterové fázy sa premyjú vodou, sušia nad síranom sodným a odparia pri zníženom tlaku. Získa sa 20,2 g surového olejovitého etylesteru kyseliny 2-karboxy-4-fenylbutánovej, ktorý sa bez ďalšieho čistenia ďalej spracováva.

C) Do 20,2 g uvedeného získaného produktu sa pri chladení ľadom pridá postupne 11 ml 35% vodného roztoku formaldehydu a 9,23 ml piperidínu. Reakčná zmes sa mieša viac hodín pri izbovej teplote, potom sa zriedi metyl-terc.butyléterom, premyje vodným roztokom hydrogénsíranom draselným a vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí.

Zvyšok sa suší pri zníženom tlaku. Získa sa 14,8 g etylesteru kyseliny α -(2-fenyletyl)-akrylovej.

D) Pod atmosférou dusíka sa rozpustí 25,2 ml diizopropylaminu v 150 ml absolútneho tetrahydrofuránu a ochladí sa na $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do roztoku sa prikvapká 100 ml 1,6-normálneho roztoku butyllítia v n-hexáne. Potom sa reakčná zmes 30 minút mieša pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa prikvapká roztok 8,1 ml kyseliny cyklopentánkarboxylovej v 20 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa prikvapká roztok 16,8 g pod c) získaného akrylesteru v 20 ml absolútneho tetrahydrofuránu, reakčná zmes sa nechá stáť 2 hodiny pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom viac hodín pri $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pre spracovanie sa reakčná zmes okyslí 10% vodným roztokom kyseliny chlórvovodíkovej a extrahuje sa n-hexánom. Organická fáza sa extrahuje sedemkrát polonasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a jednou vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Ako zvyšok získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití n-hexánu/etylacetátu (8 : 2). Získa sa 19,6 g čistej kyseliny 1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karboxylovej s teplotou topenia 68 až $69\text{ }^{\circ}\text{C}$.

E) Do roztoku 100 g α -tetralónu v 820 ml metanolu sa pri chladiení ľadom pomaly prikvapká 108,3 g brómu. Potom sa reakčná zmes 30 minút mieša pri izbovej teplote a potom sa pridá 122,4 g hydroxylamin-hydrochloridu a potom 110 ml vody. Zmes sa mieša 3 dni pri izbovej teplote. Potom sa pridá ďalších 493 ml vody a po 1 hodine sa vylúči biela zrazenina. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 3 hodiny a potom sa ochladí na $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a suší sa pri $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ pri zníženom tlaku. Získa sa 136,7 g 2-brom-3,4-dihydro-naftalén-1(2H)-on-oximu s teplotou topenia 130 až $132\text{ }^{\circ}\text{C}$.

F) 79,5 g získaného oximu sa po častiach pridá do 452 g na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ohriatej kyseliny fosforečnej a reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa opatrne zriedi 710 ml vody a zmes sa 2 hodiny mieša pri izbovej teplote. Vzniknutá zrazenina sa odsaje, premyje vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, ešte raz vodou a potom sa premyje metyl-terc.butyléterom a suší sa nad hydroxidom draselným pri teplote $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získa sa 66,6 g 3-brom-4,5-dihydro-1H-1-benzazepín-2(3H)-ónu s teplotou topenia 168 až $170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

G) 80 g získaného produktu sa suspenduje v 140 ml dimetylformamidu. Suspenzia sa zmieša s roztokom 72,6 g ftalimidu draselného v 205 ml dimetylformamidu a potom sa 16 hodín mieša pri $^{\circ}\text{C}$. Pre spracovanie sa ochladí na izbovú teplotu a prikvapká sa pomaly 800 ml vody a zmes sa 2 hodiny mieša pri chladiení ľadom. Vzniknutá kryštalová kaša sa odsaje a najprv sa premyje zmesou voda/dimetylformamid a potom metyl-terc.butyléterom a potom sa 2 dni suší pri zníženom tlaku. Získa sa 73,3 g 4,5-dihydro-3-ftalimido-III-1-benzazepín-2(3H)-ónu s teplotou topenia 185 až $195\text{ }^{\circ}\text{C}$.

H) Do suspenzie 27 g získaného produktu v 90 ml dimetylformamidu sa pri chladiení ľadom pridá roztok 12,3 g terc.butylátu draselného v 40 ml dimetylformamidu. Po 30-minútovom miešaní pri chladiení ľadom sa po častiach pri teplote $0\text{ až }5\text{ }^{\circ}\text{C}$ prikvapká 20,7 g terc.butylesteru kyseliny bromoctovej. Mieša sa 1 hodinu pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa reakčná zmes ohreje na $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a prikvapká sa 164 ml vody počas 3 hodín a ešte 1 hodinu sa mieša pri $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa odde-

kantuje vodný roztok od vytvorenej zrazeniny a ostane pevná látka, ktorá sa kryštalizuje z metyl-terc.butyléteru, premyje sa vodou a metyl-terc.butyléterom a suší pri $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pri zníženom tlaku. Získa sa 26,3 g terc.butylesteru kyseliny 2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-3-ftalimido-1H-1-benzazepín-1-octovej s teplotou topenia 194 až $197\text{ }^{\circ}\text{C}$.

I) 7 g uvedeného esteru sa počas 5 minút pridá do 13,8 ml na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ohriateho etanolaminu. Po 5 minútach sa vytvorí číry roztok, ktorý sa ochladí na izbovú teplotu a zriedi 105 ml toluénu. Roztok sa pretrepe s 140 ml 5 % vodného roztoku chloridu sodného, organická fáza sa oddelí, suší sa nad síranom sodným a odparí. Zvyšok sa kryštalizuje z metyl-terc.butyléteru. Získa sa 4,0 g terc.butylesteru kyseliny 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej s teplotou topenia 117 až $118\text{ }^{\circ}\text{C}$.

J) 2,9 g uvedeného amínu a 3,2 g pod D) získanej kyseliny sa rozpustí v 100 ml dichlórmetánu. Do reakčnej zmesi sa pridá 2,2 ml N-metylmorfolínu, 1,27 g hydroxybenzotriazol a 3,81 g hydrochloridu N-etyl-N-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidu pri chladiení radom. Potom sa reakčná zmes mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Pre spracovanie sa reakčná zmes zriedi dichlórmetánom a postupne sa premyje vodou, vodným roztokom hydrogénsíranu draselného, vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a znovu vodou. Organická fáza sa potom suší nad síranom sodným a rozpúšťa do sa odparí pri zníženom tlaku. Takto získaný surový produkt sa prečistí pomocou stĺpcovej chromatografie na silikagéli pri mierne zvýšenom tlaku (= rýchla chromatografia) pri použití n-hexánu/etylacetátu, pričom sa podiel etylacetátu v elučnom činidle počas elúcie zvyšuje z 1 : 9 na 3 : 7. Získa sa 5,4 g čistej titulnej zlúčeniny ako olejovitého produktu.

IR-spektrum (ako film): 3400 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} .

Príklad 2

Kyselina 3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

5 g terc.butylesteru kyseliny 3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (príprava pozri príklad 1) sa rozpustí v 16 ml kyseliny trifluóroctovej. Roztok sa 3 hodiny mieša pri izbovej teplote. Pre spracovanie sa odparí kyselina trifluóroctová pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a roztok sa premyje do neutrality vodou. Potom sa organická fáza suší nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa viackrát rozmieša s n-hexánom a vždy sa opäť odparí do sucha. Získa sa 3,4 g titulnej zlúčeniny ako pevnej peny s teplotou topenia 81 až $104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Príklad 3

terc.butylester kyseliny (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej

A) 30,5 g kyseliny 1-(2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl)cyklopentán-1-karboxylovej (príprava pozri príklad 1D) a 11,6 g L(-)- α -metylbenzylaminu sa rozpustí v etanole pri zahrievaní. Reakčná zmes sa chladí 12 hodín v chladničke, potom sa vylúčené kryštály odsajú a viackrát (až do konštantnej optickej otáčavosti) sa zmes kryštaluje z etanolu a potom sa pri zníženom tlaku suší. Získa sa 17,7 g α -metylbenzylamóniovej soli uvedenej kyseliny s teplotou topenia

118 až 121 °C a optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = +5,6^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

Pre uvoľnenie kyseliny sa táto soľ vyjme do zmesi voda/dichlórmetán a zmes sa okyslí vodným roztokom hydrogénuhličitanu draselného. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte trikrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, sušia nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suší. Získa sa 11,2 g čistej kyseliny (2R')-1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylyl]-cyklopentán-1-karboxylovej s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} +7,4^{\circ}$ ($c = 0,651$ v metanole).

B) Do 65 °C ohriateho roztoku 24,5 g racemického terc.butylesteru kyseliny 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (príprava pozri príklad II) sa pridá roztok 12,65 g L-(+)-vínnej kyseliny v 54 ml na 65 °C ohriateho etanolu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Potom sa prikvapká roztok 1,72 ml benzaldehydu v 1,3 ml etanolu. Získaná suspenzia sa 14 hodín pri 80 °C varí pod refluxom a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Vzniknutá kryštalická zrazenina sa odsaje, vyjme sa do 80 ml etanolu a znova sa varí 8 hodín pod refluxom. Potom sa ochladí na izbovú teplotu, kryštály sa odsajú a pri zníženom tlaku sa suší pri 50 °C. Získa sa 23,6 g soli kyseliny vínnej s teplotou topenia 195 až 196 °C a s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = -152^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

Pre uvoľnenie bázy sa ochladí 23,6 g vínnej soli zo zmesi z 250 ml vody a 108 ml dichlórmetánu pri miešaní na 0 °C a prídavkom vodného roztoku amoniaku sa upraví na pH 9,6. Organická fáza sa oddelí, vodná fáza sa ešte raz extrahuje 30 ml dichlórmetánu a organická fáza sa spojí, suší sa nad síranom sodným a odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa kryštalizuje z metyl-terc.butylesteru a pri zníženom tlaku sa suší. Získa sa 12,2 g terc.butylesteru kyseliny (3S)-3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej s teplotou topenia 113 až 115 °C s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = -276,2^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

C) 5,4 g kyseliny vyrobenej pod A) sa rozpustí v 60 ml suchého dichlórmetánu a ochladí sa na -20 °C. Potom sa pomaly prikvapká roztok 1,31 ml chloridu kyseliny metánsulfónovej v 5 ml suchého dichlórmetánu. Po 15-minútovom miešaní sa prikvapká roztok 4,8 g pod B) získaného amínu a 2,33 ml trietylamínu v 60 ml dichlórmetánu. Potom sa reakčná zmes mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Na spracovanie sa reakčná zmes vloží do vody, organická fáza sa oddelí a premyje sa vodným roztokom hydrogénsíranu draselného a potom vodou, suší sa nad síranom sodným, filtruje a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt, ktorý zostane, sa prečistí rýchlou chromatografiou na 500 g silikagélú pri použití n-hexánu/etylacetátu (7:3). Po sušení pri zníženom tlaku sa získa 9,5 g čistej titulnej zlúčeniny ako oleja s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = -115,2^{\circ}$ ($c = 0,463$ v metanole).

Príklad 4

Kyselina (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

9,4 g terc.butylesteru kyseliny (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenylyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 3) sa pri chladiení ľadom rozpustí v 15 ml dichlórmetánu. Roztok sa zmieša s 31 ml kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa asi 12 hodín uchováva pri 4 °C v chladničke. Pre spracovanie sa dichlórmetán a kyselina trifluóroctová odparí pri zníženom tlaku. Získaný surový

produkt sa vyjme do etylacetátu, premyje sa vodou, zriedeným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a znova sa premyje vodou. Organická fáza sa oddelí, suší sa nad síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odparí. Zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa najprv použije dichlórmetán a potom dichlórmetán/metanol (95 : 5). Získaný produkt sa 2 dni suší pri 80 °C pri zníženom tlaku. Získa sa 7,3 g čistej titulnej zlúčeniny ako pevnej peny s teplotou topenia 71 až 74 °C a s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = -131,0^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

Príklad 5

terc. Butylester kyseliny 3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenylyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej

A) 118 g terc.butylesteru kyseliny dimetylfosfonoctovej pod atmosférou dusíka v 875 ml sušeného dimetylformamidu. Do roztoku sa pridá 58,9 g terc.butylátu draselného pri chladiení ľadom. Potom sa reakčná zmes krátko zahreje na 60 °C a potom sa nechá vychladnúť na izbovú teplotu. Do reakčnej zmesi sa prikvapká roztok 104,9 g fenyletylbromidu v 110 ml dimetylformamidu. Potom sa reakčná zmes zahrieva 2 hodiny na 60 °C. Pre spracovanie sa dimetylformamid odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustí v metyl-terc.butyléteri. Roztok sa okyslí vodným roztokom hydrogénsíranu draselného. Potom sa organická fáza oddelí, premyje sa vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na 3 kg silikagélú pri použití dichlórmetánu/metyl-terc.butyléteri (4 : 1) ako elučného činidla. Získa sa 105,1 g čistého terc.butylesteru kyseliny 2-(dimetylfosfono)-4-fenylyl-n-maslovej ako olejovitého produktu.

B) 105,1 g tohto získaného produktu sa v dusíkovej atmosfére dusíka rozpustí v 705 ml suchého tetrahydrofuránu. Do roztoku sa pridá 28,4 g paraformaldehydu. Potom sa pomaly prikvapká roztok 32,5 g terc.butylátu draselného v 100 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa potom 1 hodinu mieša. Pre spracovanie sa reakčná zmes okyslí studeným vodným roztokom hydrogénsíranu draselného a zriedí sa metyl-terc.butyléterom. Potom sa organická fáza oddelí, premyje sa vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na 700 g silikagélú pri použití n-hexánu/etylacetátu (9 : 1). Získa sa 47,0 g α -(fenetyl)-akrylovej kyseliny v podobe bezfarebného oleja.

C) Do -50 °C ochladeného roztoku 50,2 ml diizopropylamínu v 450 ml absolútneho tetrahydrofuránu sa prikvapká 200 ml 1,6-molárneho roztoku butyllítia v n-hexáne a reakčná zmes sa udržuje ďalších 30 minút pri 0 °C. Potom sa pri tejto teplote prikvapká roztok 16,2 ml kyseliny cyklopentánkarboxylovej v 40 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri teplote 0 °C. Potom sa do zmesi pomaly pridá roztok 38 g pod B) získaného produktu v 50 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri 0 °C a potom sa ešte niekoľko hodín nechá stáť pri -15 °C. Pre spracovanie sa reakčná zmes pri chladiení ľadom okyslí nasýteným vodným roztokom hydrogénsíranu draselného a trikrát sa extrahuje n-hexánom. Spojené organické fázy sa sedemkrát premyjú polonasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom vodou, potom sa suší nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Získaný olejovitý produkt sa kryštalizuje z ľadovo studeného n-hexánu. Získa

sa 41,9 g čistej kryštalickej kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karboxylovej s teplotou topenia 75 až 77 °C.

D) 3,3 g tohto získaného produktu, 2,7 g terc.butylesteru kyseliny 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba vid príklad II), 1,53 ml N-metylmorfolínu a 1,18 g hydroxybenzotriazolu sa rozpustí v 93 ml absolútneho dichlórmetánu pod atmosférou dusíka. Do tohto roztoku sa pri chladení radom pridá 3,52 g hydrochloridu N-etyl-N'-(3-dimetylamino-propyl)-karbodiimidu. Potom sa reakčná zmes mieša 2 hodiny pri chladení ľadom. Na spracovanie sa reakčná zmes postupne premyje vodou, vodným roztokom hydrogénsíranu draselného, vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a opäť vodou. Organická fáza sa suší nad síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odparí. Surový produkt, ktorý ostane, sa prečistí rýchlou chromatografiou na 200 g silikagélu pri použití n-hexánu/etylacetátu (7 : 3) ako elučného činidla a kryštalizuje sa z metyl-terc.butyléteri. Získa sa 4,2 g čistej titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 110 až 114 °C.

Príklad 6

Kyselina 3-{1-[2'-karboxy-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

4,1 g terc.butylesteru kyseliny 3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 5) sa rozpustí v 13 ml kyseliny trifluóroctovej pri teplote °C pri vylúčení vlhkosti. Získaný roztok sa mieša 3 hodiny pri tejto teplote. Pre spracovanie sa reakčná zmes odparí pri zníženom tlaku. Na úplné odstránenie kyseliny trifluóroctovej sa zvyšok viackrát zmieša s dichlórmetánom a opäť sa odparí. Získaný zvyšok sa potom rozpustí v dichlórmetáne, roztok sa premyje vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt získaný ako zvyšok sa kryštalizuje z dichlórmetánu. Získa sa 2,7 g čistej titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 178 až 183 °C.

Príklad 7

terc. Butylester kyseliny (3S,2'R)-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej

A) 68 g kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]cyklopentán-1-karboxylovej (výroba pozri 5C) a 23,5 ml L-(-)-a-metylbenzylamínu sa rozpustí v 200 ml etanolu pri zahrievaní. Reakčná zmes sa spracuje ako je opísané v príklade 3A. Získa sa 32,2 g α -metylbenzylamóniovej soli uvedenej kyseliny s teplotou topenia 118 až 119 °C, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = +9,2^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole). Pre uvoľnenie kyseliny sa táto soľ ďalej spracuje ako je opísané v príklade 3A. Získa sa 23 g kyseliny (2'R)-1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]cyklopentán-karboxylovej s teplotou topenia 68 až 70 °C, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = +15,4^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

B) 60,1 g získanej kyseliny sa nechá reagovať s 50,3 g terc.butylesteru kyseliny (3S)-3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 3B) metódou opísanou v príklade 3C a získaná reakčná zmes sa spracuje ako je opísané v príklade 3C. Získa sa 94,3 g titulnej zlúčeniny ako peny s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = 110,2^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

IR spektrum (ako KBr-tabletka): 3420 cm^{-1} , 1743 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} .

Príklad 8

Kyselina (3S,2'R)-[1-[2'-karboxy-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

93 g terc.butylesteru kyseliny (3S,2'R)-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 7) sa hydrolyzuje kyselinou trifluóroctovou metódou opísanou v príklade 6. Získa sa 63,5 g titulnej zlúčeniny ako pevnej peny s teplotou topenia 97 až 122 °C, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{D}^{20} = -136,2^{\circ}$ ($c = 0,5$ v metanole).

Príklad 9

Benzylester kyseliny (3S,2'S)-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)3'-(2-metoxetyoxy)-propyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-3,4-dihydro-4-oxo-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej

A) Do roztoku 100 g kyseliny 3-brómpropiónovej v 200 ml dietyléteri sa pridá 7 ml kyseliny sírovej a reakčná zmes sa ochladí na -20 °C. Potom sa pridá 123 ml skvapalneného izobuténu. Reakčná zmes sa niekoľko hodín mieša pri izbovej teplote v tlakovej nádobe. Potom sa reakčná zmes pre spracovanie pridá k zriedenému, ľadovo studenému vodnému roztoku hydroxidu sodného. Éterová fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte raz extrahuje éterom. Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Získaný surový produkt sa destiluje pri zníženom tlaku. Získa sa 100 g terc.butylesteru kyseliny 3-brómpropiónovej, t.v. 75 až 77 °C.

B) 50,4 ml diizopropylamínu sa rozpustí v 300 ml absolútneho tetrahydrofuránu v dusíkovej atmosfére a roztok sa ochladí na -70 °C. Do roztoku sa pri tejto teplote prikvapká pomaly 200 ml 1,6-molárneho roztoku butyllítia v n-hexáne. Reakčná zmes sa nechá ohriať na 0 °C, mieša sa 30 minút pri tejto teplote a opäť sa ochladí na -20 °C. Pri tejto teplote sa prikvapká roztok 16,2 ml kyseliny cyklopentán-karboxylovej v 30 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Potom sa reakčná zmes mieša 2 hodiny pri izbovej teplote. Potom sa zmes ochladí na -10 °C a pomaly sa prikvapká na -10 °C ochladený roztok 35 g terc.butylesteru kyseliny 3-brómpropiónovej v 100 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa niekoľko hodín mieša pri izbovej teplote. Pre spracovanie sa oksid zriedeným vodným roztokom kyseliny chlórvoďkovej a zriedí sa 375 ml dietyléteri. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte trikrát extrahuje vždy 100 ml dietyléteri. Spojené organické extrakty sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, sušia sa nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 300 ml dietyléteri. Roztok sa šesťkrát pretrepe s vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom štyrikrát s 10 % vodným roztokom uhličitanu sodného. Spojené roztoky uhličitanu sodného sa pri chladení ľadom oksydia a trikrát sa extrahujú vždy 150 ml éteri. Tieto extrakty sa spoja s éterickým roztokom a získaný roztok sa premyje s vodným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Získaný surový produkt sa rekrystalizuje z ľadovo studeného n-hexánu. Získa sa 7,7 g čistej kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-etyl]-1-cyklopentánkarboxylovej s teplotou topenia 78 až 81 °C.

C) 30 ml diizopropylamínu sa rozpustí v 100 ml tetrahydrofuránu v dusíkovej atmosfére a roztok sa ochladí na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do roztoku sa prikvapká 132 ml 1,6-molárneho roztoku etyllítia v n-hexáne a reakčná zmes sa mieša ďalších 30 minút pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa znova ochladí na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Potom sa do reakčnej zmesi postupne prikvapká roztok 24,2 g pod B) vyrobeného produktu v 100 ml absolútneho tetrahydrofuránu a potom roztok 14,2 ml metoxyetoxymetylchloridu v 20 ml absolútneho tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa ešte 16 hodín mieša pri izbovej teplote. Pre spracovanie sa reakčná zmes vloží do zmesi ľad/voda, okyslí sa vodným roztokom hydrogénsíranu draselného a trikrát extrahuje vždy 300 ml etylacetátu. Organická fáza sa spoja, sušia sa nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Surový produkt, ktorý ostal, sa prečistí rýchlou chromatografiou na 500 g silikagélu pri použití dichlórmetánu/éteru (8 : 2) ako elučného činidla. Získa sa 26,5 g čistej kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-3'-(2-metoxyetoxy)-propyl]cyklopentán-1-karboxylovej v podobe oleja.

D) 36,7 g uvedenej získanej racemickej kyseliny sa rozpustí v 184 ml n-hexánu a roztok sa zmieša s 18,4 g (+)-pseudefedrínu. Vylúčená zrazenina sa krátkym povarením pod refluxom opäť uvedie do roztoku. Potom sa roztok ochladí a niekoľko hodín sa nechá stáť v chladničke. Vytvorená kryštalická zrazenina sa odsaje, premyje sa studeným n-hexánom a ešte štyrikrát sa rekryštalizuje z n-hexánu. Získa sa 16,2 g pseudefedrínovej soli s teplotou topenia $89\text{ až }91\text{ }^{\circ}\text{C}$, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36,5^{\circ}$ ($c = 1$ v metanole).

Pre uvoľnenie kyseliny sa 16 g tejto soli suspenduje v n-hexáne a reakčná zmes sa okyslí radovo studeným vodným roztokom hydrogénsíranu draselného. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte dvakrát extrahuje n-hexánom. Spojené organické fázy sa premyjú vodným roztokom chlóridu sodného, sušia sa nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa suší pri zníženom tlaku pri $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získa sa 9,9 g kyseliny (2'S)-1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-3'-(2-metoxyetoxy)-propyl]cyklopentán-1-karboxylovej v podobe oleja, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2,9^{\circ}$ ($c = 1$ v metanole).

E) 17,2 g hydridu sodného (80 %) sa rozpustí v 400 ml suchého dimetylformamidu v dusíkovej atmosfére a pri vylúčení vlhkosti. Do tohto roztoku sa pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomaly prikvapká roztok 50 g L-BOC-serínu (= N-(terc.butoxykarbonyl)serín) v 50 ml suchého dimetylformamidu. Reakčná zmes sa pomaly nechá ohriať na $15\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom sa prikvapká roztok 37,4 g o-nitrofenolu v 50 ml dimetylformamidu a reakčná zmes sa mieša niekoľko hodín pri izbovej teplote. Na spracovanie sa reakčná zmes naleje do ľadovo studeného vodného roztoku hydrogénsíranu draselného. Potom sa extrahuje niekoľkokrát etylacetátom a spojené organické fázy sa zmiešajú s vodným roztokom hydrogénuhlčitanu sodného. Vodná fáza sa oddelí, premyje sa éterom a potom sa okyslí roztokom hydrogénsíranu sodného a extrahuje etylacetátom. Etylacetátový extrakt sa premyje vodou, suší sa nad síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odparí. Získa sa 54,2 g surovej kyseliny (2S)-3(2-nitrofenoxy)-2-(terc.butoxykarbonylamino)-propiónovej, ktorá sa bez ďalšieho čistenia ďalej spracováva.

F) 54,2 g získanej kyseliny sa rozpustí v 600 ml metanolu. Roztok sa zmieša s 1,8 g paládiového katalyzátora (5 % Pd/uhlie). Potom sa 1 hodinu hydrogénuje pri tlaku vodíka 5 bar. Potom sa katalyzátor odfiltruje a sfiltrovaný roztok sa odoženie pri zníženom tlaku. Získaný surový produkt sa

kryštalizuje zo zmesi metyl-terc.butyléter/n-hexán pri chladení ľadom. Získa sa 30,1 g kyseliny (2S)-3-(2-amino-fenoxi)-2-(terc.butoxy-karbonylamino)-propiónovej s teplotou topenia $87\text{ až }91\text{ }^{\circ}\text{C}$, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55,9^{\circ}$ ($c = 1$ v metanole).

G) 13,3 g získanej kyseliny sa rozpustí v 71 ml suchého dimetylformamidu pri vylúčení vlhkosti. Do roztoku sa pri chladení ľadom pridá roztok 7,8 ml dietylfosfonokyanidu v 6 ml dimetylformamidu. Po 10 minútach sa prikvapká 5,7 ml trietylaminu a reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri izbovej teplote. Potom sa reakčná zmes pre spracovanie naleje do ľadovej vody a niekoľkokrát sa extrahuje metyl-terc.butyléterom. Spojené organické fázy sa sušia a pri zníženom tlaku sa odparia. Surový produkt, ktorý ostane, sa kryštalizuje z etanolu. Získa sa 1,3 g (3S)-3-(terc.butoxykarbonylamino)2,3-dihydro-1,5-benzoxazepín-4(5H)-ónu s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -194^{\circ}$ ($c = 1$ v metanole).

H) 16 g získaného produktu sa rozpustí v 313 ml tetrahydrofuránu pri vylúčení vlhkosti. Do roztoku sa postupne prikvapká roztok 7,1 g terc.butylátu draselného v 30 ml tetrahydrofuránu a roztok 10,9 ml benzylesteru kyseliny brómoctovej v 10 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Potom sa pre spracovanie zriedi metyl-terc.butyléterom, premyje sa vodou, organická fáza sa suší nad síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odparí. Získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na 500 g silikagélu pri použití n-hexánu/etylacetátu (3 : 2) ako elučného činidla. Získa sa 20,5 g čistého benzylesteru kyseliny (3S)-3-(terc.butoxykarbonylamino)-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)octovej v podobe oleja s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -152^{\circ}$ ($c = 0,68$ v metanole).

I) 20 g získaného produktu sa rozpustí v 137 ml dichlórmetánu. Roztok sa zmieša s 77 ml kyseliny trifluóroctovej a 1 hodinu sa mieša. Potom sa pri zníženom tlaku odparí, zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a zmieša sa s vodným roztokom hydrogénuhlčitanu sodného do alkalickéj reakcie. Organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Získa sa 15,7 g čistého benzylesteru kyseliny (3S)-amino-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)octovej s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -187,5^{\circ}$ ($c = 0,536$ v metanole).

J) 15,7 g získaného produktu sa rozpustí v 48 ml suchého dichlórmetánu a roztok sa pri izbovej teplote postupne zmieša s 1,6 g kyseliny vyrobenej pod D), 0,79 ml N-metylmorfolínu a 1,83 g hydrochloridu N-etyl-N'(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidu. Reakčná zmes sa ešte mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Potom sa pre spracovanie postupne reakčná zmes premyje vodou, vodným roztokom hydrogénuhlčitanu draselného, vodou, vodným roztokom hydrogénuhlčitanu sodného a znova vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Ako zvyšok získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití n-hexánu/etylacetátu (7 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 1,8 g titulnej zlúčeniny v podobe oleja s optickou otáčavosťou $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -96,3^{\circ}$ ($c = 0,326$ v metanole).

Príklad 10

Benzylester kyseliny (3S,2'S)-{1-[2'-karboxy-3'-(2-metoxyetoxy)-propyl]cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)octovej

1,6 g benzylesteru kyseliny (3S,2'S)-[1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-3'-(2-metoxetyoxy)-propyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej (výroba pozri príklad 9) sa rozpustí pri chladiení ľadom v 5 ml kyseliny trifluóroctovej. Roztok sa niekoľko hodín nechá stáť pri teplote 4 °C. Potom sa pre spracovanie odparí pri zníženom tlaku a zvyšok, ktorým je surový produkt, sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití dichlórmetánu/metyl-terc.butyléru/metanolu (85 : 15 : 5). Po sušení sa získa 1,0 g titulnej zlúčeniny v podobe oleja s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -117,2^\circ$ ($c = 0,42$ v metanole).

Príklad 11

Kyselina (3S,2'S)-[1-[2'-karboxy-3'-(2-metoxetyoxy)-propyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octová

0,95 g benzylesteru kyseliny (3S,2'S)-[1-[2'-karboxy-3'-(2-metoxetyoxy)-propyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej (výroba pozri príklad 10) sa rozpustí v 50 ml etanolu. Do roztoku sa pridá 0,2 g paládiového katalyzátora (Pd/uhlíe 5 %). Potom sa hydrogenuje 2 hodiny pri tlaku vodíka 5 bar. Katalyzátor sa odfiltruje, sfiltrovaný roztok sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa suší. Získa sa 0,7 g titulnej zlúčeniny v podobe penovitého produktu s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -142,6^\circ$ ($c = 0,5$ v metanole).

Príklad 12

terc. Butylester kyseliny (3R)-3-[1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-(4-fluórfenoxy)-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej

A) 20,5 g terc.butylesteru kyseliny dimetylfosfonooctovej sa nechá reagovať s 25 g 4-fluórfenoxyetyl bromidu metódou opísanou v príklade 5A). Reakčná zmes sa spracuje ako je opísané v príklade 5A). Získa sa 20,4 g terc.butylesteru kyseliny 4-(4-fluórfenoxy)-2-(dimetylfosfono)-n-maslovej.

B) 20,4 g tohto získaného produktu sa nechá reagovať s 4,8 g paraformaldehydu metódou opísanou v príklade 5B). Reakčná zmes sa spracuje ako je opísané v príklade 5B). Ako surový produkt sa získa 15,3 g olejovitého terc.butylesteru kyseliny a-[2-(fluórfenoxy)-etyl]-akrylovej. Tento sa bez ďalšieho chromatografického čistenia použije v nasledujúcom stupni.

C) 15,3 g takto získaného produktu sa nechá reagovať s 5,1 ml kyseliny cyklopentánkarboxylovej metódou opísanou v príklade 5C). Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 5C). Získa sa 6,0 g kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-(4-fluórfenoxy)butyl]-cyklopentán-1-karboxylovej s teplotou topenia 58 až 63 °C a ďalších 7,6 g olejovitého, ešte ľahko znečisteného produktu.

D) Do roztoku 100 ml 1-fluór-2-nitrobenzenu v 1800 ml etanolu sa pridá roztok 122,4 g N-acetyl-L-cysteínu a 181,9 g hydrogenuhlčitanu sodného v 550 ml vody. Reakčná zmes sa 3 hodiny varí pod spätným chladičom, potom sa ochladí na izbovú teplotu a zrazenina sa odfiltruje. Filtrát sa odparí približne na 700 ml a zvyšok sa vyjme do 1,8 l vody. Vodná fáza sa extrahuje dietyléterom a potom sa prídavkom koncentrovaného, vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej upraví pH na hodnotu 1. Zlúči sa žltá pevná látka, ktorá sa odsaje. Získa sa 253,6 g surového R-(2-

-nitrofenyl)-Nacetyl-L-cysteínu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia ďalej použije.

E) 253,6 g tohto získaného produktu sa zmieša s 825 ml 18-molárnej kyseliny sirovej a 3,3 l vody. Reakčná zmes sa zahrieva 40 minút pod refluxom a potom sa ochladí na 0 °C. Pridá sa 1925 ml koncentrovaného vodného roztoku amoniaku. Vylúčená pevná látka sa odsaje a rekryštalizuje z vody. Získa sa 143 g R-(2-nitrofenyl)-L-cysteínu.

F) 100 g takto získaného produktu a 62,2 g uhlíčitanu draselného sa rozpustí v 7 l vody. Potom sa po častiach pridá počas 3 hodín 120 g-karbetoxyftalimidu a reakčná zmes sa mieša ďalších 5 hodín a niekoľko hodín sa nechá stáť. Potom sa vylúčená pevná látka odsaje a filtrát sa upraví na hodnotu pH 2 až 3 koncentrovaným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Vylúčená zrazenina sa odsaje a potom sa rozmieša s asi 1 l etanolu pri miernom zahrievaní (asi 40 °C). Po ochladiení sa pevná látka odsaje a suší na vzduchu. Získa sa 100 g kyseliny (2R)-3-(2-nitrofenyltio)-2-ftalimidopropiónovej, ktorá sa bez ďalšieho čistenia ďalej spracováva.

G) 100 g takto získaného produktu sa rozmieša v 1,5 l metanolu. Pridá sa 0,8 g paládia/uhlíka (5 %) ako katalyzátora a reakčná zmes sa 5 hodín hydrogenuje. Potom sa katalyzátor oddelí a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Získa sa 71,6 g surovej kyseliny (2R)-3-(2-aminofenyltio)-2-ftalimidopropiónovej v podobe hnedožltého oleja, ktorý sa ďalej spracováva bez ďalšieho čistenia.

H) 71,6 g takto získaného produktu sa rozpustí v dimetylformamide. Do roztoku sa pridá 38,0 g hydrochloridu 1-[3-(dimetylamino)-propyl]-3-etylkarbodiimidu a reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri izbovej teplote. Potom sa reakčná zmes zriedi 1,5 l etylacetátu a niekoľkokrát sa extrahuje vždy 1,5 l 1-normálneho vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáza sa potom dvakrát premyje vždy 200 ml vody, suší sa nad síranom horečnatým a odparí sa do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí pomocou rýchlej stĺpcovej chromatografie pri použití etylacetátu/cyklohexánu (1 : 1) ako elučného činidla. Získa sa 46,3 g (3R)-2,3-dihydro-3-ftalimido-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu.

I) Do roztoku 46,3 g tohto získaného produktu v 300 ml tetrahydrofuránu sa pridá 10,6 g práškovaného hydroxidu draselného a 4,8 g tetrabutylamóniumbromidu. Reakčná zmes sa ochladí na 0 °C a potom sa pomaly prikvapká 23,2 ml terc.butylesteru kyseliny brómooctovej. Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri izbovej teplote. Potom sa odfiltruje a filtrát sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyjme do dietyléru a éterová fáza sa premyje vodou a 1-molárnym roztokom hydroxidu draselného, suší sa nad síranom horečnatým a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Olejovitý surový produkt, ktorý ostane, sa zmieša s etylacetátom a dietyléterom. Vytvorená zrazenina sa odsaje. Získa sa 34 g (3R)-5-(terc.butoxykarbonylmetyl)-2,3-dihydro-3-ftalimido-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu ako pevnej látky. Po odparení matičného ľúhu pri zníženom tlaku sa získa ešte raz 25 g ľahko znečisteného olejovitého produktu, s optickou otáčavosťou $[\alpha]_D^{20} = -146^\circ$ ($c = 0,8$ v dichlórmetáne).

J) 2 g tohto získaného produktu sa zmieša s 7,5 ml etanolamínu a zmes sa 10 minút mieša pri 0 °C. Potom sa odstráni zdroj tepla a mieša sa ešte ďalších 30 minút. Potom sa

reakčná zmes zmieša s 70 ml 5 % vodného roztoku chloridu sodného a získaná zmes sa extrahuje toluénom. Organická fáza sa oddelí, suší sa nad síranom sodným a pri zníženom tlaku sa odparí do sucha. Získa sa 1,46 g surového, ešte toluén obsahujúceho, terc.butylesteru kyseliny (3R)-3-amino-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzotiazepín-5(2H)-octovej ako pevnej látky, obsahujúcej toluén.

K) Do 100 ml suchého dichlórmetánu sa pridá 1,45 g tohto získaného produktu, 1,75 g derivátu kyseliny cyklopentánkarboxylovej získaného pod C), 0,70 g hydroxybenzotriazolu a 1,50 ml n-metylmorfolínu. Potom sa reakčná zmes ochladí na 0 °C a pridá sa 1,76 g hydrochloridu 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-karbodiimidu a reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote ďalších 5 hodín. Reakčná zmes sa zmieša s 1-molárnym roztokom hydrogénsíranu draselného, organická fáza sa oddelí a premyje nasýteným roztokom hydrogénuhlíčitanu draselného a nasýteným roztokom chloridu sodného, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku do sucha. Získaný surový produkt sa prečistí rýchlou stĺpcovou chromatografiou pri použití n-hexánu/etylacetátu (4 : 1) ako elučného činidla. Získa sa 1,9 g titulnej zlúčeniny v podobe oleja. IR spektrum (ako film): 3366 cm⁻¹, 3059 cm⁻¹, 2969 cm⁻¹, 2874 cm⁻¹, 1727 cm⁻¹, 1657 cm⁻¹, 1505 cm⁻¹.

Príklad 13

Kyselina (3R)-3-{1-[Z'-karboxy-4'-(4-fluórfenoxy)-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octová

1,9 g terc.butylesteru kyseliny (3R)-3-{1-[2'(terc.butoxykarbonyl)-4'-(4-fluórfenoxy)-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej (výroba pozri príklad 12) sa hydrolyzuje metódou opísanou v príklade 6 kyselinou trifluóroctovou. Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 6. Získa sa 0,56 g titulnej zlúčeniny ako amorfnej pevnej látky s teplotou topenia 90 až 94 °C.

Príklad 14

terc. Butylester kyseliny (3R)-3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-5'-(3,4-dimetoxyfenyl)-pentyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej

A) 6,7 g trifenylfosfinu sa rozpustí v 200 ml acetónnitrilu. Po ochladení roztoku na 0 °C sa prikvapká 1,3 ml brómu. Potom sa odstráni chladiaci kúpeľ a prikvapká sa roztok 5 g 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-propanolu v 80 ml acetónnitrilu. Reakčná zmes sa potom zahrieva pod refluxom a pomocou odlučovača vody sa niekoľkokrát počas 6 hodín odoberie vždy 10 ml destilátu a odobrané množstvo sa doplní acetónnitrilom. Roztok sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa vyjme do dietyléru a sfiltruje. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku a prečistí sa rýchlou chromatografiou pri použití cyklohexánu/metyl-terc.butyléru (7:2). Získa sa 5,5 g 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-1-bróm-propánu v podobe bezfarebného oleja.

B) 5,5 g získaného produktu sa nechá reagovať s 3,8 ml terc.butylesteru kyseliny dimetylfosfonoctovej metódou opísanou v príklade 5A). Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 5A). Získa sa 6,1 g terc.butylesteru kyseliny 4-(3,4-dimetoxyfenyl)-2-(dimetylfosfono)-valérovej v podobe bezfarebného oleja.

C) 6 g takto získaného produktu sa nechá reagovať s paraformaldehydrom metódou opísanou v príklade 5C). Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 5B). Získaný surový produkt sa prečistí rýchlou stĺpcovou chromatografiou pri použití metyl-terc.butyléru/cyklohexánu (1 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 3,4 g olejovitého terc.butylesteru kyseliny 1-[3-(3,4-dimetoxyfenyl)-propyl]akrylovej.

D) 3,4 g tohto získaného produktu sa nechá reagovať s 1,3 ml kyseliny cyklopropán karboxylovej metódou opísanou v príklade 5C). Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 5C). Surový produkt sa prečistí rýchlou stĺpcovou chromatografiou pri použití etylacetátu/cyklohexánu (1 : 3) ako elučného činidla. Získa sa 2,5 g olejovitej kyseliny 1-[2-(terc.butoxykarbonyl)-5-(3,4-dimetoxyfenyl)-pentyl]cyklopentakarboxylovej.

E) 2,5 g takto získaného produktu sa rozpustí v 50 ml acetonitrilu. Pri teplote 0 °C sa pri vylúčení vlhkosti postupne do roztoku pridá 4,2 ml diizopropyléntylamínu, 1,7 g 2-chlór-1-metylpyridiniumjodidu a 2,5 g terc.butylesteru (3R)-3-amino-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzodiazepín-5(2H)-octovej kyseliny (výroba pozri príklad 12J). Reakčná zmes sa ešte 30 minút mieša pri 0 °C a 2 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa odparí pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne. Roztok sa pretrepe najprv so zriedeným roztokom kyseliny chlór vodíkovej a potom s vodou. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa ešte dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Potom sa spojené organické fázy sušia nad síranom sodným a odparia sa pri zníženom tlaku. Získa sa titulná zlúčenina (3 g) v podobe oleja.

Chromatografia na tenkej vrstve silikagélu: Rf-hodnota= 0,4 (eluans cyklohexán/etylacetát 1 : 1)

Príklad 15

Kyselina (3R)-3-{1-[2'-karboxy-5'-(3,4-dimetoxyfenyl)pentyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octová

3 g terc.butylesteru kyseliny (3R)-3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-5'-(3,4-dimetoxyfenyl)-pentyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-4-oxo-3,4-dihydro-1,5-benzoxazepín-5(2H)-octovej (výroba pozri príklad 14) sa rozpustí v 20 ml dichlórmetánu. Do roztoku sa pridajú 3 ml kyseliny trifluóroctovej a reakčná zmes sa mieša 2 dni pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa odparí pri zníženom tlaku. Pre úplné odstránenie kyseliny trifluóroctovej sa zvyšok niekoľkokrát zmieša s 2 ml toluénu a opäť sa odparí. Takto získaný surový produkt sa prečistí rýchlou chromatografiou na silikagéli, ako elučné činidlo sa použije najprv dichlórmetán/etylacetát 1 : 1 a potom čistý etylacetát. Po odparení eluátu pri zníženom tlaku sa získa 1,26 g titulnej zlúčeniny ako amorfnej pevnej látky.

IR spektrum ako KBr tableta: 3365 cm⁻¹, 2942 cm⁻¹, 1726 cm⁻¹, 1652 cm⁻¹.

Príklad 16

Benzylester kyseliny 3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyl-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzoxazepín-1-octovej

A) 10,5 g terc.butylesteru kyseliny 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 11), 8,25 g hydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej a 20,1 ml benzyalkoholu sa vloží do 174 ml toluénu. Reakčná zmes sa 4 hodiny varí na vodnom odlučovači, pričom pôvodne vylúčená zrazenina pomaly prechádza do roztoku.

Potom sa pri zníženom tlaku odťahne toluén a zvyšok sa mieša s metyl-terc.butyléterom a potom sa odfiltruje. Takto získaný pevný zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a roztok sa prídavkom vodného roztoku uhličitanu sodného pri chladení ľadom zalkalizuje. Potom sa oddelí dichlórmetánová fáza, premyje sa vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí. Získaný surový produkt sa po prečistení rekrystalizuje z metyl-terc.butyléteru. Získa sa 8,2 g benzylesteru kyseliny 3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej s teplotou topenia 105 až 107 °C.

B) 12,8 g takto získaného surového produktu sa nechá reagovať s 13,7 g kyseliny 1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karboxylovej (výroba pozri príklad 5C)) podľa metódy opisanej v príklade 3C). Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 3C). Získa sa 19,3 g titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 118 až 123 °C.

Príklad 17

Benzylester kyseliny 3-{1-[2'-karboxy-4'-fenyln-butyl]cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-benzoxazepín-1-octovej

15 g benzylesteru kyseliny 3-{1-[2'-(terc.butoxykarbonyl)-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzoxazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 16) sa nechá reagovať metódou opísanou v príklade 6 s 56 ml kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa spracuje, ako je opísané v príklade 6 a získaný surový produkt sa kryštalizuje s metyl-terc.butyléterom. Získa sa 13,1 g titulnej zlúčeniny s teplotou topenia 86 až 90 °C.

Príklad 18

Benzylester kyseliny 3-{1-[2'-(terc.butylkarbonyloxymetoxycarbonyl)-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzoxazepín-1-octovej

2 g benzylesteru kyseliny 3-{1-[2'-karboxy-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzoxazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 17) sa pri vylúčení vlhkosti rozpustí v 20 ml suchého dichlórmetánu. Do roztoku sa pridá 0,46 ml trietylaminu a 0,1 g dimetylaminopyridínu. Potom sa pri chladení ľadom prívapká roztok 0,5 g metylesteru kyseliny pivalovej v 3 ml suchého dichlórmetánu. Reakčná zmes sa potom mieša 2 dni pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa naleje do vody, organická fáza sa oddelí, premyje sa vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a potom vodou, suší sa nad síranom sodným a odparí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt získaný ako zvyšok sa prečistí rýchlou chromatografiou na 150 g silikagélu pri použití zmesi n-hexánu/etylacetátu v zložení najprv 7 : 3 a potom 1 : 1. Získa sa 1,1 g čistého benzylesteru kyseliny 3-{1-[2'-(pivaloyloxymetoxycarbonyl)-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej v podobe pevnej peny s teplotou topenia 71 až 78 °C.

Príklad 19

Kyselina 3-{1-[2'-(pivaloyloxymetoxycarbonyl)-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

1,0 g benzylesteru kyseliny 3-{1-[2'-(pivaloyloxymetoxycarbonyl)-4'-fenyln-butyl]-cyklopentán-1-karbonylamino}-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octovej (výroba pozri príklad 18) sa rozpustí v 100 ml etanolu. Roztok sa zmieša s 0,5 g paládia na uhlí ako katalyzátore (5 %). Potom sa hydrogenuje 3 hodiny pri tlaku vodíka 3 bar. Katalyzátor sa odfiltruje a sfiltrovaný roztok sa

odparí. Zvyšok sa suší 80 °C pri zníženom tlaku. Získa sa 0,7 g titulnej zlúčeniny v podobe sklovitého produktu. IR spektrum (ako KBr tableta): 3410 cm⁻¹, 1750 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹.

Spôsobmi opísanými v predchádzajúcich príkladoch môžu byť vyrobené zlúčeniny podľa vzorca (I) uvedené v nasledujúcej tabuľke 1.

Tabuľka 1

Pr. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
20	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
21	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
22	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
23	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
24	nap-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
25	phe-O-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	CH ₂
26	4-F-phe-O-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
27	phe-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
28	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	O
29	phe-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
30	4-CH ₃ -phe-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
31	4-F-phe-O-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	S
32	4-CH ₃ O-phe-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	S
33	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	(CH ₃) ₃ C	CH ₂
34	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	ind	CH ₂
35	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	diox	CH ₂
36	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	phe	CH ₂
37	phe-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
38	nap-CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
39	nap-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	H	CH ₂
40	nap-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	Ca Na	CH ₂

Tabuľka 1 (pokračovanie)

Pr. č.	stérické usporiadanie	poznámky:	
C-postr.	C-kruh	tt=teplota topenia °C IR spektrum v KBr pruhy v cm ⁻¹	
20	rac	rac	kys.,sch,tt.79-95
21	rac	rac	kys.,olej
22	S-k	S-k	IR: 3400,2950,1730,1660 kys.,sch,tt.60-65
23	rac	S-k	kys.,sch,tt od 113
24	rac	rac	kys.,olej
25	rac	rac	IR: 2949,1726,1632,1195 kys.,olej
26	rac	rac	IR: 2951,1726,1634,1241 kys.,tt.136-138
27	rac	rac	kys.,tt.216-217
28	R-k	S-k	kys.,olej
29	rac	S-k	IR: 3400,2940,1720,1643 kys.,tt.116-117
30	rac	rac	kys.,tt.223-225
31	rac	R-k	kys.,tt.98-102
32	rac	R-k	kys.,olej
33	rac	rac	IR: 3366,2943,1725,1653 kys.,tt.195-196
34	rac	rac	kys.,tt.146-149
35	rac	rac	kys.,olej
36	rac	rac	kys.,tt.108-111
37	R-k	S-k	Na,tt.>270
38	rac	rac	kys.,tt.165-170
39	R-k	S-k	kys.,sch
40	R-k	S-k	IR: 3402,2949,1723,1633

phe=fenyl, nap=α-naftyl, ind=5-indanyl, diox=(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)-metyl, C-postr.= centrum chirality na bočnom reťazci, C-kruh= centrum chirality v kruhovom zvyšku, rac= racemický, R-k= R-konfigurovaný, S-k= S-konfigurovaný, sch= penovitá živica, ol= olejovitý, kys.= voľná kyselina, Na= dvojsodná soľ

Príklad I

Tabletky, obsahujúce kyselinu (3S,2'R)-3-[1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenybutyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

Vyrobia sa tabletky s nasledujúcim zložením:

kyselina (3S,2'R)-3-[1-[2'-(etoxykarbonyl)-4'-fenybutyl]-cyklopentán-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová	20 mg
kukurličný škrob	60 mg
mliečny cukor	135 mg
želatína (ako 10 % roztok)	6 mg

Účinná látka, kukuričný škrob a mliečny cukor sa zahustia 10 % roztokom želatíny. Pasta sa rozomelie a vzniknutý granulát sa nanesie na vhodný plech a suší pri 45 °C. Usušený granulát sa zavedie do zariadenia na mletie a zmieša sa v mixéri s ďalšími pomocnými látkami:

talok	5 mg
stearát horečnatý	5 mg
kukurličný škrob	9 mg

a potom sa lisuje na tabletky s hmotnosťou 240 mg.

Príklad II

Injekčný roztok, obsahujúci kyselinu (3S,2'R)-3-[1-(2'-karboxy-4'-fenybutyl)-cyklopentán-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová

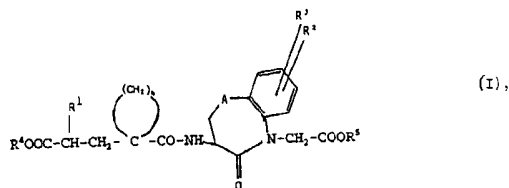
Prípraví sa injekčný roztok s nasledujúcim zložením na 5 ml:

(3S,2'R)-3-[1-(2'-karboxy-4'-fenybutyl)cyklopentán-1-karbonylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepín-1-octová kyselina	10 mg
Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O	43,24 mg
NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	7,72 mg
NaCl	30,0 mg
prečistená voda	4948,0 mg

Pevné látky sa rozpustia vo vode, roztok sa sterilizuje a nadáva sa do ampuliek vždy po 5 ml.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty benzazepín-, benzoxazepín- a benziazepín-1-octovej kyseliny všeobecného vzorca (I)



kde R¹ predstavuje C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkylóvú skupinu, ich C₁₋₄-alkoxy zvyšok je substituovaný C₁₋₄-alkoxy skupinou, feny-C₁₋₄-alkylóvú alebo fenyloxy-C₁₋₄-alkylóvú skupinu, ktorá prípadne na fenylovom kruhu môže byť substituovaná C₁₋₄-alkylóvú skupinou, C₁₋₄-alkoxy skupinou alebo halogénom, alebo naftyl-C₁₋₄-alkylóvú skupinu,

A predstavuje CH₂, kyslík alebo síru,

R² znamená vodík alebo halogén,

R³ znamená vodík alebo halogén,

R⁴ znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a

R⁵ znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a fyziologicky prijateľných solí kyselín všeobecného vzorca (I).

2. Deriváty podľa nároku 1, kde R⁴ a/alebo R⁵ znamená biolabilný ester tvoriacu skupinu.

3. Deriváty podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde biolabilný ester tvoriacu skupinu predstavuje C₁₋₄-alkylóvú skupinu, prípadne na fenylovom kruhu C₁₋₄-alkylóm alebo na dva susediace atómy uhlíka naviazaných C₁₋₄ alkylénovým reťazcom substituovanú fenylovú alebo feny-C₁₋₄-alkylóvú skupinu, najmä feny, benzyl alebo indanyl, v dioxalanovom kruhu prípadne C₁₋₄-alkylóm substituovanú dioxalanylmetylóvú skupinu, najmä (2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metylóvú, alebo prípadne na oxymetylóvej skupine C₁₋₄-alkylóm substituovanú C₂₋₆-alkanoyloxy-metylóvú skupinu.

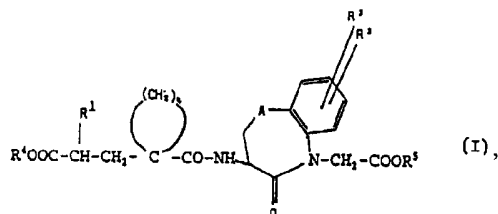
4. Deriváty podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde R⁴ znamená skupinu tvoriacu biolabilný ester a R⁵ je vodík.

5. Deriváty podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde A je CH₂.

6. Deriváty podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde R¹ znamená naftyletylovú skupinu a R² je vodík.

7. Liečivo, vyznačujúce sa tým, že obsahuje farmakologicky účinné množstvo derivátu podľa nároku 1 a farmakologicky prijateľnú pomocnú látku alebo nosič.

8. Spôsob prípravy derivátov všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 až 6,



kde R¹ predstavuje C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkylóvú skupinu, ich C₁₋₄-alkoxy zvyšok je substituovaný C₁₋₄-alkoxy skupinou, feny-C₁₋₄-alkylóvú alebo fenyloxy-C₁₋₄-alkylóvú skupinu, ktorá prípadne na fenylovom kruhu môže byť substituovaná C₁₋₄-alkylóvú skupinou, C₁₋₄-alkoxy skupinou alebo halogénom, alebo naftyl-C₁₋₄-alkylóvú skupinu,

A predstavuje CH₂, kyslík alebo síru,

R² znamená vodík alebo halogén,

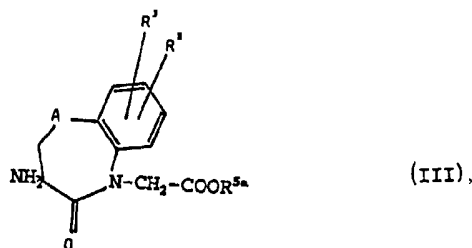
R³ znamená vodík alebo halogén,

R⁴ znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a

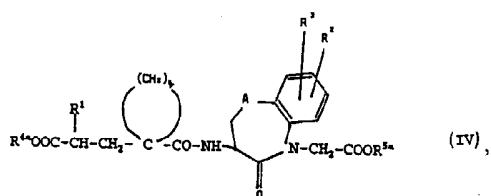
R⁵ znamená vodík alebo niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a fyziologicky prijateľných solí kyselín všeobecného vzorca (I), vyznačujúci sa tým, že sa nechajú reagovať kyseliny všeobecného vzorca (II)



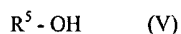
kde R¹ má uvedený význam a R^{4a} znamená kyselinu chrániacu skupinu alebo ich reakcie schopné kyselinové deriváty, s amínmi všeobecného vzorca (III)



kde R² a R³ a A majú uvedený význam a R^{5a} znamená kyselinu chrániacu skupinu, na amidy všeobecného vzorca (IV)



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} a A majú už uvedený význam a v zlúčeninách všeobecného vzorca (IV) sa kyselinu chrániace zvyšky R^{4a} a R^{5a} , pokiaľ tieto nepredstavujú biolabilnú ester tvoriacu skupinu, súčasne alebo v ľubovoľnom reakčnom slede postupne odštiepia a prípadne sa uvoľnená kyselinová skupina esterifikuje s alkoholom všeobecného vzorca (V)



alebo s jeho odpovedajúcim reaktívnym derivátom všeobecného vzorca (Va)



kde R^6 predstavuje niektorú z biolabilných ester tvoriacich skupín a X znamená odštiepitelnú reaktívnu skupinu a prípadne sa získané deriváty kyselín všeobecného vzorca (I) prevedú na svoje fyziologicky prijateľné soli alebo sa soli derivátov kyselín prevedú na voľné kyseliny.

Koniec dokumentu