

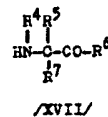
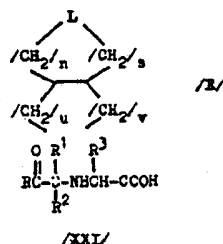
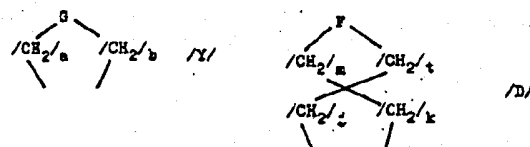
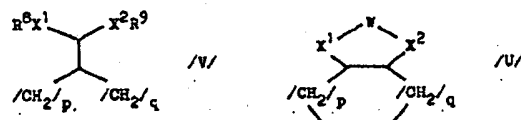
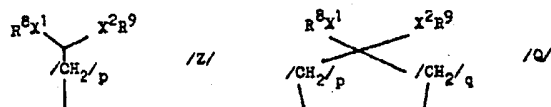
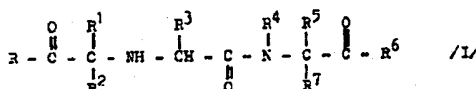
ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

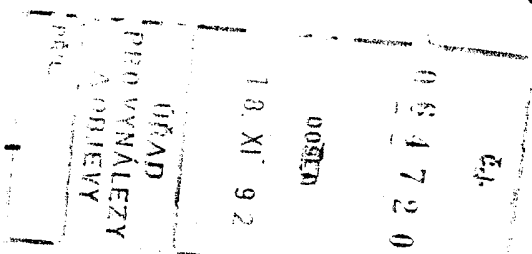
(22) 30.12.91
(32) 23.10.80, 28.04.81, 06.12.82
(31) 80/199886, 81/258484, 82/446929
(33) US, US, US
(40) 14.04.93

(21) 4138-91.Y
(13) A3
(51) C 07 K 5/02
A 61 K 37/02

- (71) Schering Corporation, Kenilworth, New Jersey, US;
(72) Neustadt Bernard R., West Orange, New Jersey, US;
Gold Elijah H., West Orange, New Jersey, US;
Smith Elizabeth M., Verona, New Jersey, US;
(54) Karboxyalkyldipeptidy, způsoby jejich výroby a
farmaceutické kompozice, které je obsahují

- (57) Jsou popsány nové karboxyalkyldipeptidy, které jsou pou-
žitelné jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a
jako antihypertenzivní činidla, které mají vzorce I, kde R a
R.sup.6 .n.znamenají například hydroxy, nižší alkoxy nebo
aryl/nižší/alkoxy, R.sup.1 .n.je například vodík, alkyl, nižší
alkoxy nebo aryloxy, R.sup.2 .sup..n.a R.sup.7 .n.jsou stej-
né nebo různé a znamenají vodík nebo nižší alkyl, R.sup.3
.n.je například nižší alkyl nebo fenyl/nižší/alkyl, R.sup.4
.n.a R.sup.5 .n.jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík,
nižší alkyl a Z, nebo R.sup.4 .n.a R.sup.5 .n.tvoří společně
skupinu Q, U, V, Y, D nebo E, kde X.sup.1 .n.a X.sup.2
.n.na sobě nezávisle znamenají O, S nebo CH.sub.2.n.,
R.sup.8 .n.a R.sup.9 .sup..n.na sobě nezávisle znamenají
nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, cykloalkyl o 3 až 8
atomech uhlíku, hydroxy/nižší/alkyl nebo
/CH.sub.2.n./sub.n.n.Ar, kde n je 0, 1, 2 nebo 3, nebo
R.sup.8 .n.a R.sup.9 .n.společně tvoří můstek W, kde W je
jednoduchá vazba nebo methylenový můstek nebo substitu-
ovaný methylenový můstek, když alespoň jeden z X.sup.1
.n.a X.sup.2 .n.je methylen, nebo W znamená alkylen nebo
substituovaný alkylenový můstek o 2 nebo 3 atomech uhlí-
ku, s tou podmínkou, že alespoň jeden z R.sup.4 .n.a
R.sup.5 .n.je Z, G je kyslík, síra nebo CH.sub.2.n., F je O
nebo S a L je O nebo S. Sloučeniny se mohou připravit
podle známých metod, jako například kondenzací aminoky-
seliny XXI s aminokyselinou XVII.





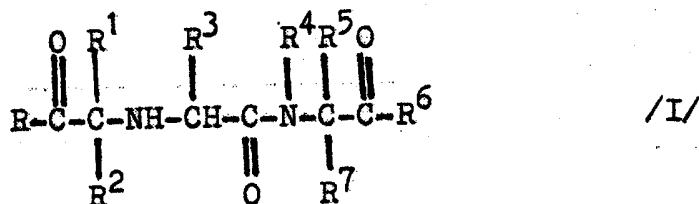
Karboxyalkyldipeptidy, způsoby jejich výroby a farmaceutické kompozice, které je obsahují

Oblast vynálezu

Předložený vynález se týká karboxyalkyldipeptidů, které jsou použitelné jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a jako antihypertenzivní činidla.

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky přijatelné soli,

kde R a R⁶ jsou stejné nebo různé a znamenají hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkenyloxy, nižší dialkylamino nižší alkoxy /např. dimethylaminoethoxy/, acylamino nižší alkoxy /např. acetylaminoethoxy/, acyloxy nižší alkoxy /např. pivaloyloxyethoxy/, aryloxy /např. fenoxi/, aryl nižší alkoxy /např. benzyloxy/, amino, nižší alkylamino, nižší dialkylamino, hydroxyamino, aryl nižší alkylamino /např. benzylamino/, nebo substituovanou aryloxyskupinu nebo substituovanou aryl nižší alkoxyskupinu, kde substituentem je methyl, halogen nebo methoxy;

R¹ znamená vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, včetně rozvětvených a cyklických a nenasycených /na-

př. allyl/alkylových skupin, substituovanou nižší alkylovou skupinu, kde substituentem je hydroxy, nižší alkoxy, aryloxy /např. fenoxi/, substituovanou aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, substituovanou heteroaryloxyskupinu, aminoskupinu, nižší alkylaminoskupinu, nižší dialkylaminoskupinu, acylaminoskupinu, arylaminoskupinu, substituovanou arylaminoskupinu, guanidinoskupinu, imidazolyl, indolyl, nižší alkylthioskupinu, arylthioskupinu /např. fenylthio/, substituovanou arylthioskupinu, karboxyskupinu, karbamoylovou skupinu, nižší alkoxy-karbonylskupinu, aryl /např. fenyl nebo naftyl/, substituovaný aryl, aralkyloxy, substituovanou aralkyloxyskupinu, aralkylthio nebo substituovanou aralkylthioskupinu, kde arylová nebo heteroarylová část uvedené substituované aryloxyskupiny, heteroaryloxyskupiny, arylaminoskupiny, arylthioskupiny, arylové skupiny, aralkyloxyskupiny nebo aralkylthioskupiny je substituována skupinou vybranou ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, amino, aminomethyl, karboxyl, kyano nebo sulfamoylskupinu;

R^2 a R^7

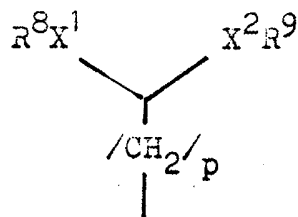
jsou stejné nebo různé a znamenají vodík nebo nižší alkyl;

R^3

znamená vodík, nižší alkyl, fenyl nižší alkyl, aminomethylfenyl nižší alkyl, hydroxyfenyl nižší alkyl, hydroxy nižší alkyl, acylamino nižší alkyl /např. benzoylamino nižší alkyl nebo acetylamino nižší alkyl/, amino nižší alkyl, dimethylamino nižší alkyl, guanidino nižší alkyl, imidazolyl nižší alkyl, indolyl nižší alkyl nebo nižší alkylthio nižší alkyl;

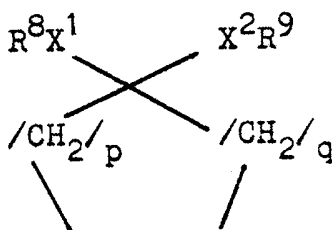
R^4 a R^5

jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl a Z, nebo R^4 a R^5 společně tvoří skupinu Q, U, V, Y, D nebo E, kde Z znamená



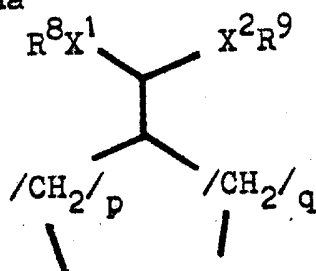
kde X^1 a X^2 nezávisle na sobě znamenají O, S nebo CH_2 , R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkynyl, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy nižší alkyl nebo $-CH_2/nAr$, kde n je 0, 1, 2 nebo 3 a Ar je nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl, přičemž substituované fenyl, furyl, thienyl nebo pyridylskupiny jsou substituovány alespoň jednou skupinou nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinu, nižší alkylthio skupinu, halogen, CF_3 a hydroxyskupinu, nebo R^8 a R^9 tvoří společně můstek W, kde W je jednoduchá vazba nebo methylenový můstek nebo substituovaný methylenový můstek pokud alespoň jeden ze symbolů X^1 a X^2 je methylen, nebo W znamená alkylen nebo substituovaný alkylenový můstek se 2 nebo 3 atomy uhlíku, přičemž substituovaný methylenový můstek nebo substituovaný alkylenový můstek mají jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující nižší alkyl, aryl a aryl nižší alkyl a p je 0, 1 nebo 2; s tou podmínkou, že alespoň jeden z R^4 a R^5 znamená Z, s tou podmínkou, že jestliže R^4 je Z a p je 0, pak X^1 a X^2 musí oba znamenat methylen a s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 oba znamenají methylen, pak R^8 a R^9 musí tvořit alkylenový můstek W;

Q je



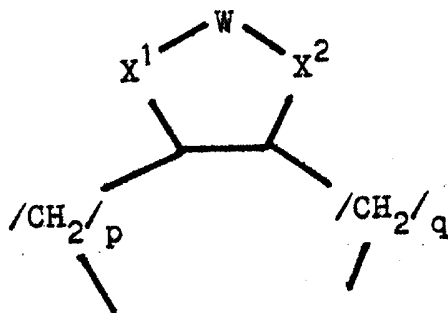
kde R^8 , R^9 , X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2, q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q musí být 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že jestliže p je 0, pak X^1 a X^2 musí znamenat methylen a s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 znamenají methylen, pak R^8 a R^9 tvoří společně můstek W , kde W má výše uvedený význam;

V znamená



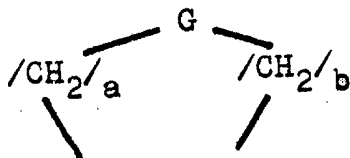
kde R^8 , R^9 , X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2 a q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 znamenají CH_2 , pak R^8 a R^9 tvoří společně můstek W , kde W má výše uvedený význam;

U znamená



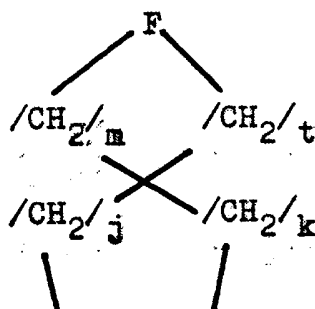
kde W má výše uvedený význam až na to, že W může znamenat methylenový můstek když X^1 a X^2 znamenají kyslík nebo síru, X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2, q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q je 1 nebo 2 a s tou podmínkou, že jestliže p je 0, X^1 musí znamenat CH_2 ;

Y znamená



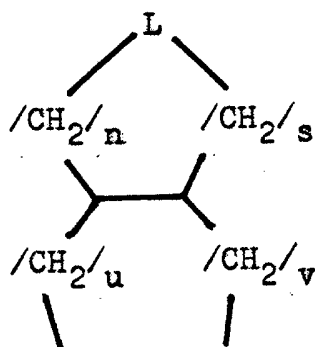
kde G je kyslík, síra nebo CH_2 , a je 2, 3 nebo 4 a b je 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tou podmínkou, že součet a a b je 5, 6 nebo 7, nebo G je CH_2 , a je 0, 1, 2 nebo 3 a b je 0, 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b může být 1, 2 nebo 3 pouze když R^1 je nižší alkyl substituovaný aralkylthioskupinou nebo aralkyloxyskupinou/to znamená, že skupina Y může znamenat řetězec o 2, 3 nebo 4 atomech uhlíku pouze když R^1 je nižší alkyl substituovaný aralkylthioskupinou nebo aralkyloxyskupinou/;

D znamená



kde F je O nebo S, j je 0, 1, 2, k je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet j a k musí být 1, 2 nebo 3 a m je 1, 2 nebo 3 a t je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet m a t musí být 2, 3 nebo 4;

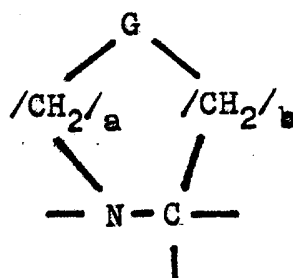
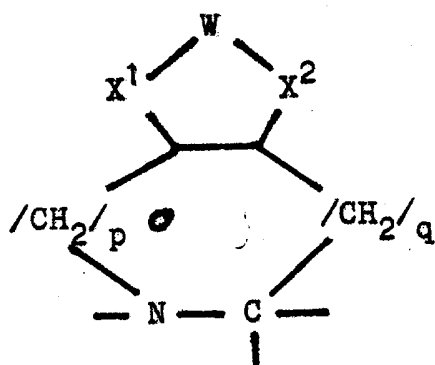
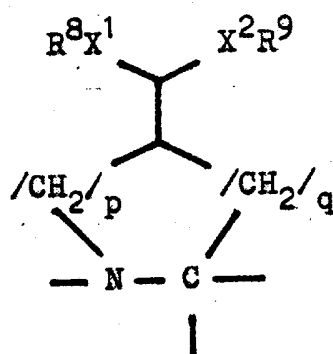
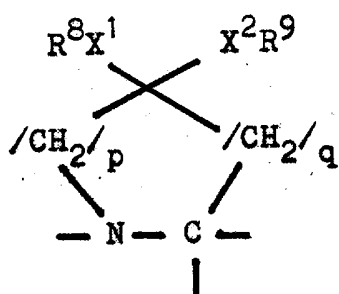
E znamená

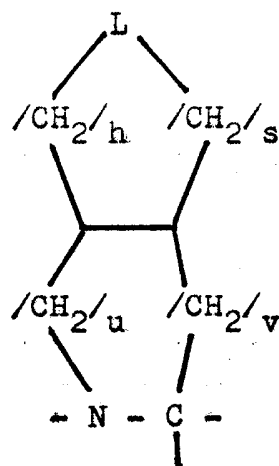
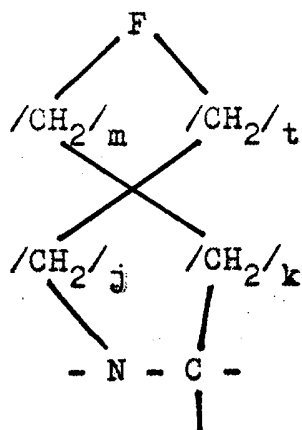


kde L je O nebo S, u je 0, 1 nebo 2, v je 0, 1 nebo 2,

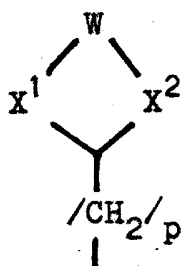
s tou podmínkou, že součet u a v musí být 1 nebo 2 a h je 1 nebo 2 a s je 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet h a s musí být 2 nebo 3.

Jak je patrné z uvedených popisů sloučenin podle vynálezu, když R^4 a R^5 tvoří skupinu Q, U, V, Y, D nebo E, tvoří tyto skupiny společně s dusíkem, ke kterému je vázán R^4 a s uhlíkem, ke kterému je vázán R^5 různé kruhové systémy. Mezi tyto kruhové systémy patří

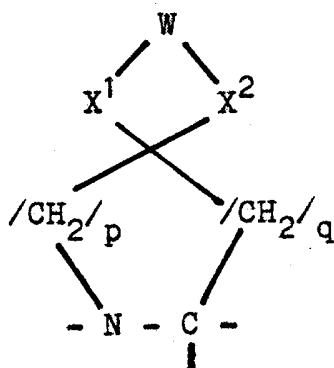




Shora zmíněné skupiny R^8 a R^9 , vyskytující se ve skupinách Z, Q a V mohou rovněž tvořit kruhové systémy. Tak například, když R^8 a R^9 ve skupině Z tvoří můstek W, popsany výše, vytvoří se následující kruhový systém:

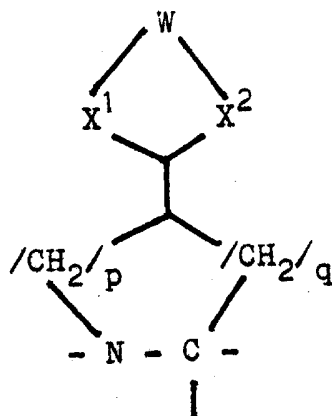


Když R^8 a R^9 ve skupině Q tvoří můstek W, popsany výše, vytvoří se následující kruhový systém:



Když R^8 a R^9 ve skupině V tvoří můstek W, popsany výše, vy-

tvoří se následující kruhový systém:



Každý z kruhů ve strukturách uvedených shora bude mít alespoň čtyři členy. Hodnoty p , q , m , t , j , k , h , s , n a v a zvolený význam W v kruzích uvedených výše budou určovat, jestli kterýkoliv z dříve zmíněných kruhů bude mít 5 nebo 6 nebo více členů.

Tak například jedno provedení podle vynálezu zahrnuje sloučeniny vzorce I, kde R^4 a R^5 jsou vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl a Z , kde Z , R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam; zejména sloučeniny, kde jeden z R^4 a R^5 je Z a druhý z R^4 a R^5 je vodík nebo nižší alkyl. Mezi těmito sloučeninami mohou být některé skupiny sloučenin zdůrazněny:

+/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen, R^8 a R^9 společně tvoří W a p a W mají výše uvedený význam a zejména ty, kde p je nula;

+/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen, p je 0 nebo 1 a R^8 a R^9 společně tvoří alkylenový můstek o 3 atomech uhlíku;

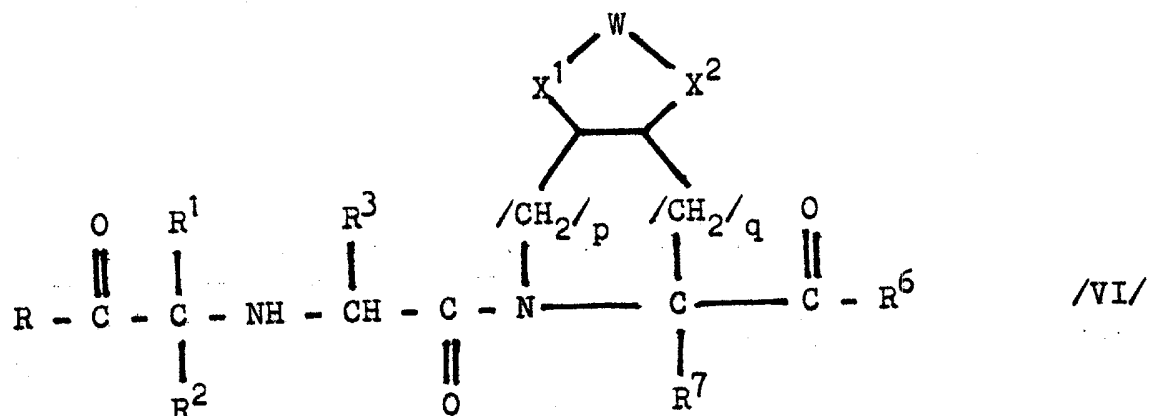
+/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají S a R^8 , R^9 a p mají výše uvedený význam, zejména ty, kde p je 1 a R^8 a R^9 tvoří společně W , kde W má výše uvedený význam, přednostně znamená alkylenový můstek o 3 atomech uhlíku;

+/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají O , R^8 a R^9 znamenají nižší alkyl a p má výše uvedený význam.

Další provedení podle vynálezu zahrnuje sloučeniny obecné-

kde R^8, R^9, X^1, X^2, p a q mají význam uvedený výše pro skupinu V a kde R, R^1, R^2, R^3, R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce VI



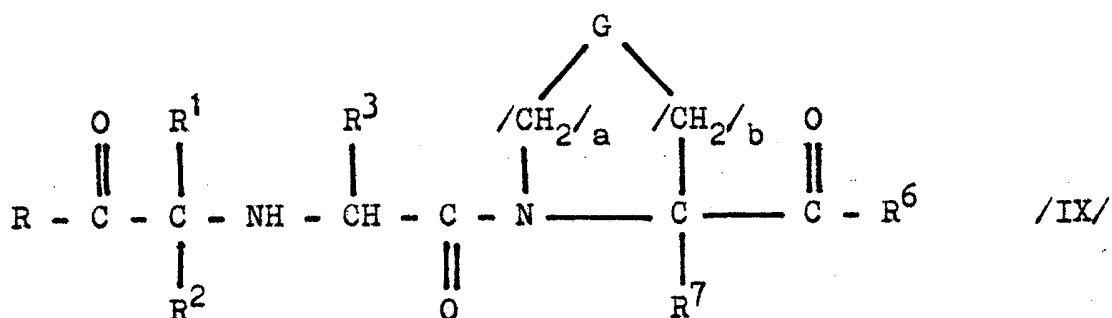
kde X^1, X^2, W, p a q mají význam uvedený výše pro skupinu U a R, R^1, R^2, R^3, R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

Neomezující příklady sloučenin vzorce VI jsou

- +/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je methylen a p a q mají význam uvedený výše, zejména kde p je 0 a q je 1 a kde p je 0 a q je 2;
- +/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je ethylen a p a q mají význam uvedený výše, zejména kde p je 0 a q je 1, kde p je 1 a q je 0 a kde p je 0 a q je 2;
- +/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je trimethylen a p a q mají výše uvedený význam, zejména kde p je 0 a q je 1;
- +/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je methylen, ethylen nebo trimethylen substituovaný jednou nebo dvěma nižšími alkylovými skupinami a p a q mají výše uvedený význam, zejména kde p je 0 a q je 1;
- +/ sloučeniny, kde X^1 a X^2 znamenají O, W je methylen a p a q

mají výše uvedený význam.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje sloučeniny vzorce IX



kde G , a a b mají výše uvedený význam pro skupinu Y a R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam.

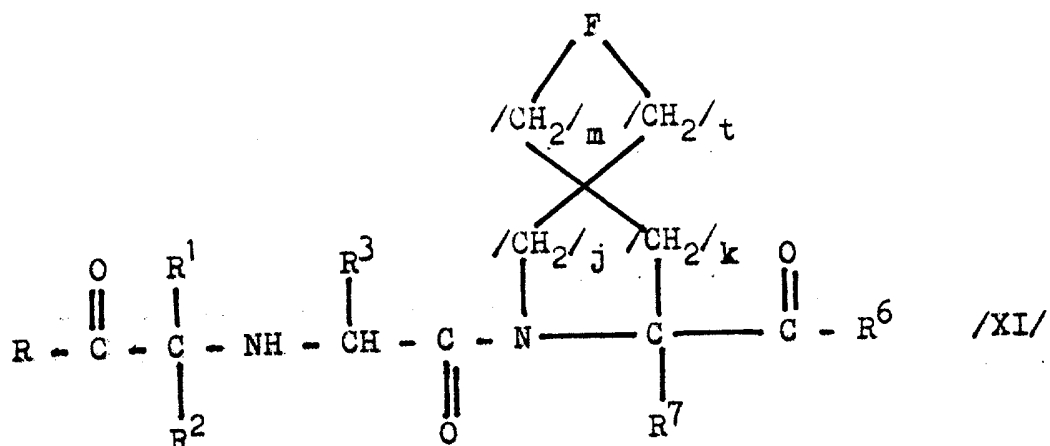
Neomezující příklady sloučenin vzorce IX jsou

+/ sloučeniny, kde G je kyslík nebo síra, a je 2, 3 nebo 4 a b je 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tou podmínkou, že součet a a b je 5, 6 nebo 7, zejména 5;

+/- sloučeniny, kde G je CH_2 , a je 2, 3 nebo 4 a b je 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tou podmínkou, že součet a a b je 5, 6 nebo 7, přednostně 5;

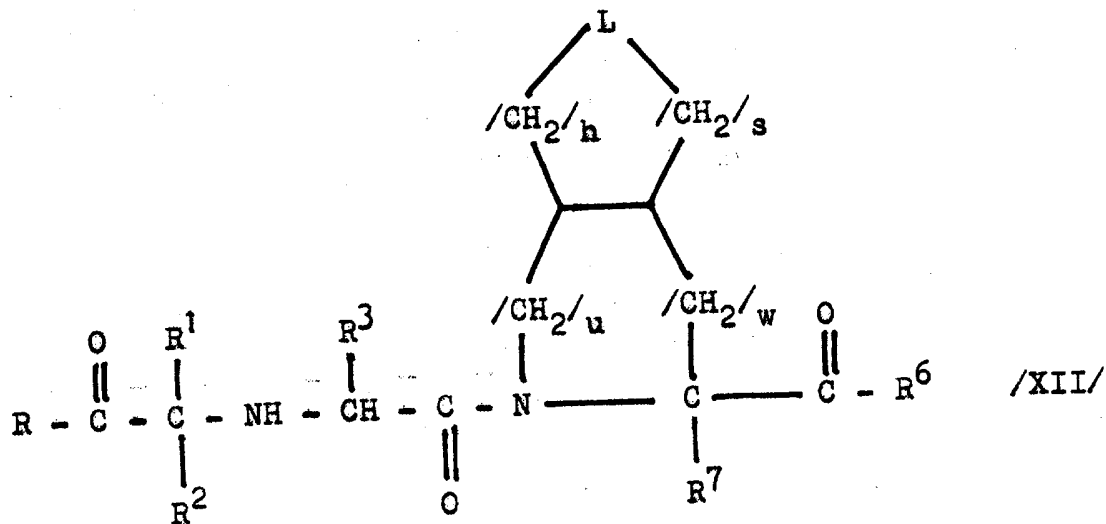
+/- sloučeniny, kde G je CH_2 , a je 0, 1, 2 nebo 3, b je 0, 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b může být 1, 2 nebo 3 pouze když R^1 je nižší alkyl substituovaný aralkylthioskupinou nebo aralkyloxy-skupinou, přednostně je součet a a b 2.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje sloučeniny vzorce XI



kde F, m, t, j a k mají význam uvedený výše pro skupinu D a R, R^1 , R^2 , R^3 , R^6 a R^7 mají výše uvedený význam. Spiroskupina je přednostně odvozena od spirononanu nebo spirodekanu, zejména od spiro/4.4/7nonanu nebo spiro/4.5/7dekanu.

Další provedení předloženého vynálezu zahrnuje sloučeniny vzorce XII



kde L, h, s, u a v mají význam uvedený výše pro skupinu E a R, R¹, R², R³, R⁶ a R⁷ mají význam uvedený výše, kondenzovaná kruhová skupina je přednostně hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol, hexahydrothieno[3,4-b]pyrrol, oktahidropyrano[3,4-b]pyrrol ne-

c1ccc2c(c1)sc3c2c[nH]3

Ve shora popsaných sloučeninách může R , R^1 , R^2 , R^3 , R^6 a R^7 být například:

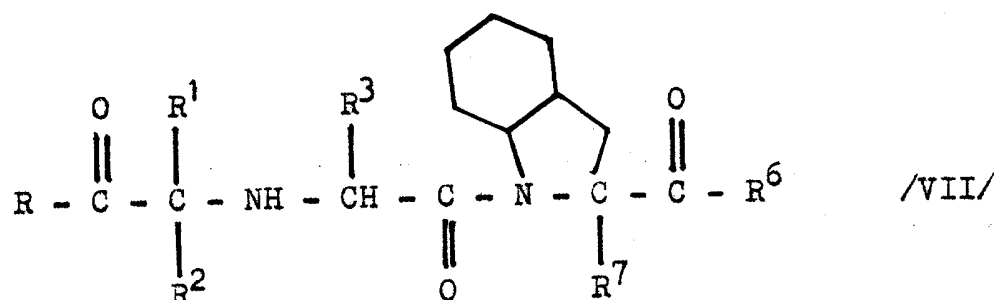
+/
R¹ substituovaný nižší alkyl, přičemž substituentem je nesubstituovaný nebo nižším alkylem substituovaný aryl, aralkyloxy nebo aralkylthio, zejména je R¹ substituovaný nižší alkyl, kde substituentem je aralkyloxy nebo aralkylthio, zvláště benzyl-oxy nebo benzylthio;

+/- R a R⁶ jsou stejné nebo různé a znamenají hydroxy nebo nižší alkoxy, zejména R je hydroxy, methoxy nebo ethoxy a R⁶ je hydroxy, ethoxy nebo benzyloxy;

+/ R^2 a R^7 znamenají vodík;

+/ R^3 je vodík, nižší alkyl nebo fenyl nižší alkyl, zejména vodík, methyl nebo benzyl.

Preferovanou podskupinou podle vynálezu jsou aminoacyl-azabicykloalkankarboxylové kyseliny, ještě výhodnější skupinu tvoří alanyl-azabicykloalkankarboxylové kyseliny a nejvýhodnější jsou N-/alkoxykarbonyl alkylalanyl/-azabicykloalkankarboxylové kyseliny. Aminoacylazabicykloalkankarboxylové kyseliny, které jsou zvláště výhodné, jsou sloučeniny vzorce VII

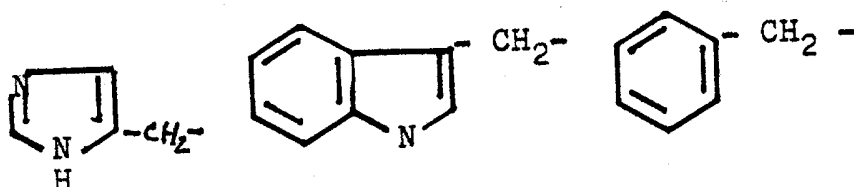


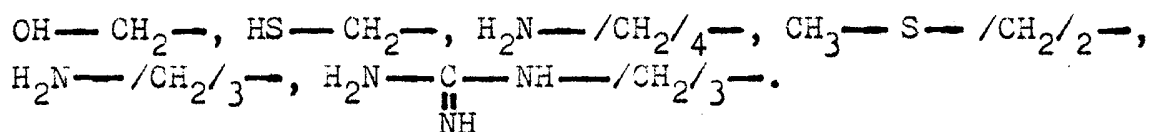
Alanyl-azabicykloalkankarboxylové kyseliny vzorce VII jsou výhodnější a N-/alkoxykarbonylalkylalanyl/-azabicykloalkankarboxy-

lové kyseliny vzorce VII jsou nejvýhodnější.

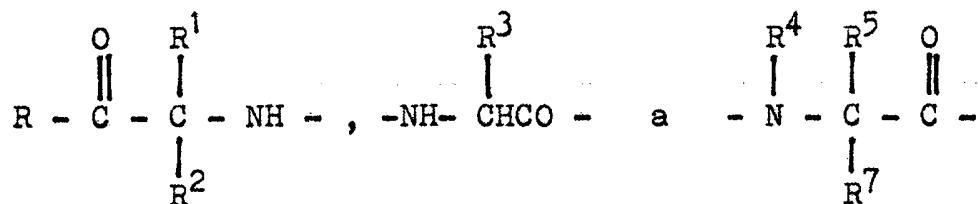
Další preferovanou podskupinou podle vynálezu jsou N-/alkoxykarbonyl-aralkyloxyalkyl/dipeptidy a N-alkoxykarbonyl-aralkylthio-alkyl/dipeptidy. Zvláště preferované jsou N-/alkoxykarbonyl-aralkylthioalkyl/-alanylaminokyseliny a nejvýhodnější jsou N-/alkoxykarbonyl-aralkylthioalkyl/-alanylazacykloalkankarboxylové kyseliny a odpovídající azabicykloalkankarboxylové kyseliny.

Shora zmíněné sloučeniny vzorce I, definované výše, zahrnují všechny možné stereoisomery. Acyl obsahuje skupinu $-OC-R^{12}$, kde R^{12} je nižší alkyl, nižší alkenyl nebo aryl. Nižší alkyl, nižší alkenyl nebo nižší alkynylskupiny, pokud není uvedeno jinak, znamenají různé uhlovodíkové zbytky včetně uhlovodíkových zbytků s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 6 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl nebo vinyl, allyl, butenyl apod.. Cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 8 atomů uhlíku zahrnují přemostěné a nepřemostěné skupiny. Aralkylové skupiny reprezentované kteroukoliv ze shora uvedených různých skupin mají jeden až čtyři atomy uhlíku v alkylové části zbytku a zahrnují například benzyl, p-methoxybenzyl apod.. Halogenem se rozumí chlor, brom, jod nebo fluor. Aryl, který se vyskytuje v kterémkoliv zbytku znamená, pokud není uvedeno jinak, fenyl nebo naftyl. Heteroarylové skupiny, které se vyskytují, zahrnují například pyridyl, thienyl, furyl, indolyl, benzthienyl, imidazolyl a thiazolyl. R^1 a R^3 substituované nižší alkylové zbytky jsou příkladně ilustrovány skupinami jako





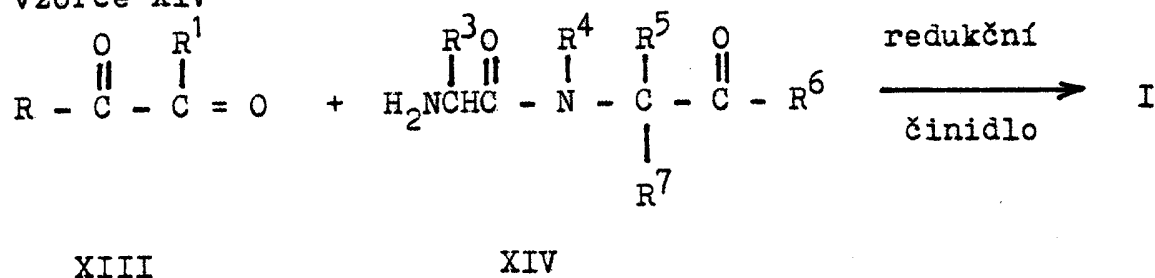
Obecně, struktury aminokyselinové části vzorce I, t.j.



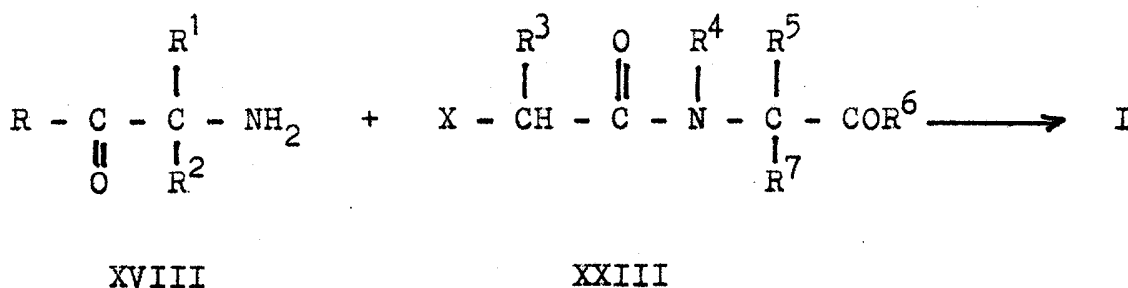
jsou výhodné v konfiguraci nejpodobnější struktury přírodních L-aminokyselin. Obvykle jsou přírodní L-aminokyseliny v S-konfiguraci. Pozoruhodnou výjimkou je přírodní aminokyselina L-cystein, který má R-konfiguraci.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyrábět jednou nebo více metodami a směry v jejich rámci, které jsou popsány v následujících rovnicích. Reaktivní skupiny, které se nezúčastní v kondenzačních reakcích popsaných dále, jako je amino, karboxy, merkapto apod., se mohou chránit standardními metodami, známými v chemii peptidů pro kopulační reakce a chránicí skupiny se následně odstraní za vzniku žádaných produktů. Jinak řečeno, ve vzorcích následujících popisů postupů znamenají R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ to, co ve vzorci I, včetně vhodné ochrany.

A. Pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R² znamená vodík, se redukčně kondenzuje ketosloučenina vzorce XIII s dipeptidem vzorce XIV

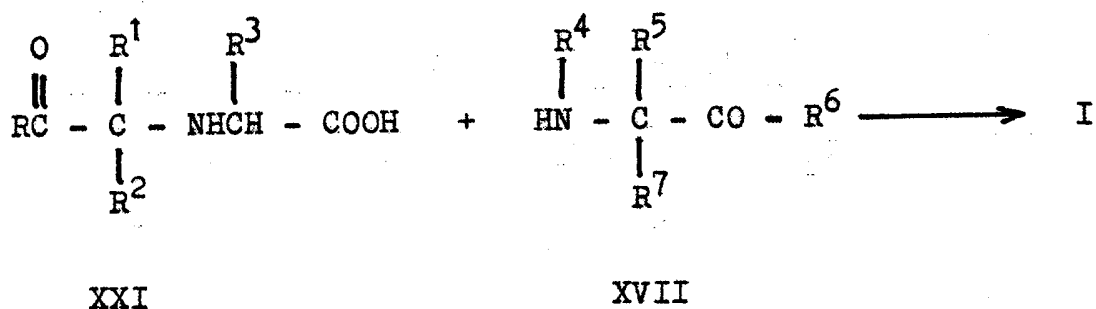


D. Alkylace aminosloučeniny XVIII prostřednictvím sloučeniny XXIII



kde X je chlor, brom, jod, alkansulfonyloxy nebo arensulfonyloxy. Reakce se může provádět za podmínek popsaných pro postup B.

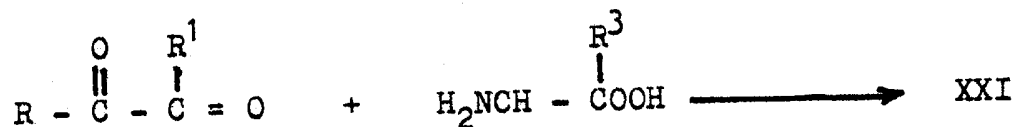
E. Kondenzace aminokyseliny XXI s aminokyselinou XVII



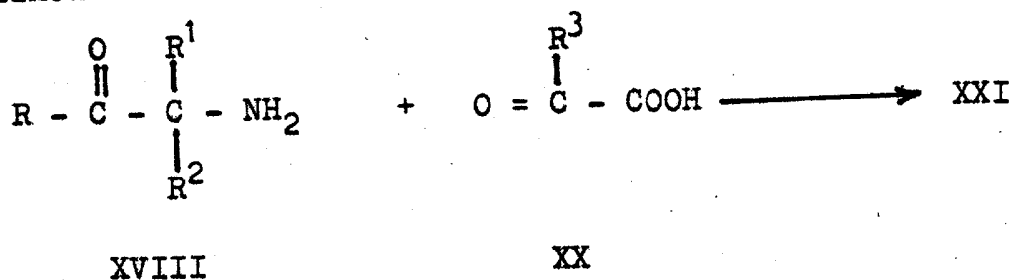
Tato reakce je dobře známá v chemii peptidů. Reakce se může provádět v přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid /DCC/, difenylfosforylazid /DPPA/ a N,N-disukcinimidylkarbonát v CH_3CN . Zatímco, jak je zmíněno výše, se reaktivní skupiny /v R, R¹, R³, R⁴, R⁵ a R⁶/ chrání před provedením kopulační reakce, aminoskupina sloučeniny XVII se může aktivovat, např. prostřednictvím tetraethyldifosfitu a/nebo karboxyskupina sloučeniny XXI se může aktivovat prostřednictvím aktivních esterů, jež se například odvozují z 1-hydroxybenzotriazolu, jeho směsného anhydridu /odvozeného z esteru kyseliny chloruhličité/, jeho azidu nebo dicyklohexylkarbodi-

imidu.

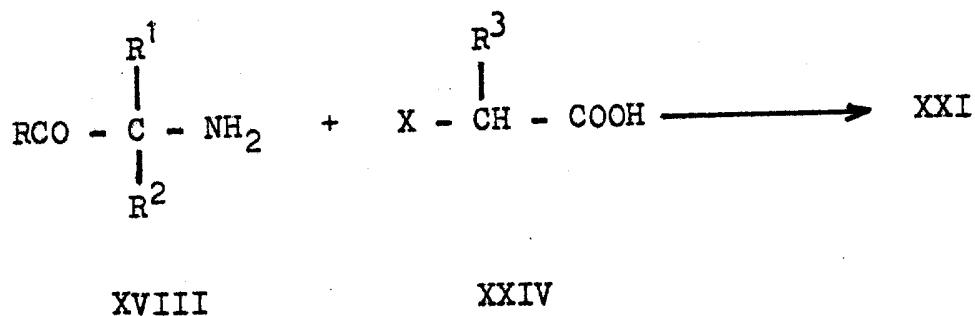
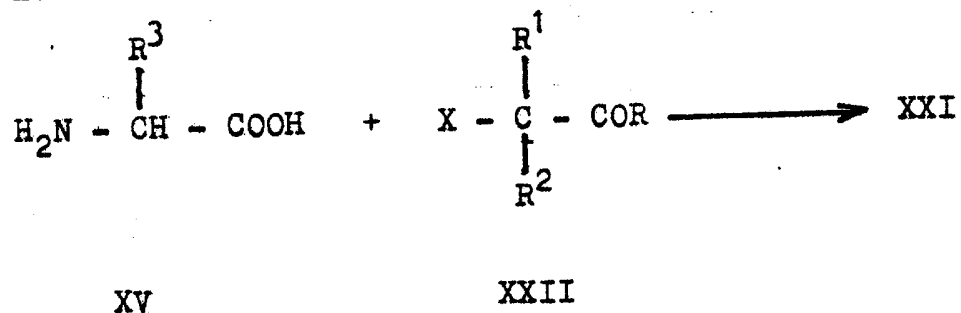
Výchozí sloučeniny pro tuto reakci jsou známé a/nebo se mohou připravit známými metodami. Sloučenina vzorce XXI, kde R^2 je vodík se může připravit například reakcí ketosloučeniny XIII s aminokyselinou vzorce XV



za podmínek popsanych v postupu A. Alternativně se sloučenina XXI může připravit kondenzací sloučeniny vzorce XVIII s keto-kyselinou vzorce XX



nebo kondenzací sloučenin vzorců XV a XXII nebo XVIII a XXIV



za podmínek popsaných pro postup B /X má význam definovaný v postupu B/.

Je zřejmé, že sloučenina vzorce I, získaná kterýmkoliv z postupů A až E se může transformovat na jinou sloučeninu vzorce I metodami známými ze stavu techniky.

Po výše uvedených postupech následuje odstranění chránících skupin známými metodami.

Chráněné karboxyskupiny, t.j. např. když R a R⁶ znamenají například alkoxy /methoxy, ethoxy, terc. butyloxy/, nitrobenzyloxy nebo benzyloxy se odstraní hydrolýzou nebo hydrogenací. /Reduktivní štěpení benzylesteru I, kde R⁶ je benzyloxy a R je alkoxy poskytne sloučeniny vzorce I, kde R je alkoxy a R⁶ je hydroxy, a když R⁶ je alkoxy a R je benzyloxy, získají se sloučeniny vzorce I, kde R je hydroxy a R⁶ je alkoxy/. Hydrolýza se může provádět za kyselých podmínek /s použitím halogenovodíkové kyseliny nebo trifluoroctové kyseliny/, za bazických podmínek nebo fotochemickou hydrolýzou.

je Aminoskupina/y/ se mohou chránit chránícími skupinami, jako například formyl, t-butoxykarbonyl, karbobenzyloxy, trifenylmethyl a nitrofenylsulfenyl. Tyto skupiny se mohou odstranit za kyselých podmínek, například působením halogenovodíkovou kyselinou a/nebo trifluoroctovou kyselinou.

Ve zvláštním případě, kdy R¹ váže alfa-aminosubstituent, mohou být karbonylové a aminoskupiny bez obtíží chráněny jako beta-laktamová funkce. Tento druh chránění se může odstranit známými metodami, např. způsobem popsaným výše pro hydrolýzu.

Ve sloučeninách vzorce I může být atom uhlíku, k němuž jsou vázány R¹, R³ a R⁵ asymetrický. Sloučeniny tudíž existují v diastereoisomerních formách nebo ve formě jejich směsi. Výše popsané synthesy mohou jako výchozí látky používat racemáty, enantiomery nebo diastereomery. Enantiomerní meziprodukty se mohou získat metodami štěpení známými dle stavu techniky. Když ze syn-

tetických postupů rezultují diastereomerní produkty, mohou se tyto produkty separovat metodou konvenční chromatografie nebo metodou frakční krystalizace.

Sloučeniny podle vynálezu tvoří soli s různými anorganickými a organickými kyselinami a bázemi, které rovněž patří do rozsahu vynálezu. Tyto soli zahrnují amoniové soli, soli alkalických kovů, jako sodné a draselné soli /které jsou preferovány/, soli kovů alkalických zemin, jako soli vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi, např. soli dicyklohexylaminu, N-methyl-D-glukaminu, soli s aminokyselinami, jako je arginin, lysin apod.. Mohou se připravit rovněž soli s organickými a anorganickými kyselinami, např. s HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , methansulfonovou kyselinou, toluensulfonovou kyselinou, kyselinou maleinovou, fumarovou a sulfokafrovou. Preferovány jsou netoxické fyziologicky přijatelné soli, i když ostatní soli jsou rovněž použitelné, např. při izolaci nebo čištění produktu.

Soli se mohou tvořit konvenčními způsoby, například reakcí volné kyseliny nebo báze produktu s jedním nebo více ekvivalenty vhodné báze nebo kyseliny v rozpouštědle nebo v médiu, v němž je sůl nerozpustná, nebo v rozpouštědle jako je voda, které se potom ve vakuu odstraní nebo se suší vymrazením nebo výměnou kationtů stávající soli jiným kationtem na vhodné iontoměničové pryskyřici.

Sloučeniny podle vynálezu mají užitečné farmakologické vlastnosti. Jsou použitelné při léčbě vysokého krevního tlaku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou kombinovat s farmaceutickými nosiči a podávat v různých druzích známých farmaceutických forem vhodných pro orální nebo parenterální podání, které poskytují kompozice využitelné pro léčbu kardiovaskulárních chorob a zejména hypertenze u savců.

Dávkování sloučenin podle vynálezu bude obvykle v rozmezí

od asi 0,01 do asi 30 mg/kg, výhodně od asi 0,1 do asi 10 mg/kg, hmotnosti savce, která se podává v jednorázové dávce nebo v dávkách rozdělených. Přesná dávka, která se má podat je závislá na konkrétně použité sloučenině ve shora uvedeném rozmezí, jakož i na věku, hmotnosti a kondici jedince.

Obecně se při léčení lidí mohou sloučeniny podle vynálezu podávat pacientům při potřebě takové léčby v dávce v rozmezí 5 až 500 mg na pacienta, podávané obvykle několikrát, takže celková podaná denní dávka je 5 až 2 000 mg za den. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat rovněž v kombinaci s diuretiky nebo s jinými antihypertensivy. Obvykle jsou to takové kombinace, kde je individuální rozmezí dávek od jedné pětiny minimálního doporučeného klinického dávkování do maximálních doporučených hladin pro jednotlivé složky, jsou-li podávány jednotlivě. Příklady takových diuretik nebo jiných antihypertensiv jsou hydrochlorthiazid, ethakrynová kyselina, amilorid, furosemid, propanolol, timolol, methyldopa a chlorthiazid.

Kompozice obsahující sloučeniny podle vynálezu budou přednostně obsahovat od asi 5 do asi 250 mg účinné látky na dávkovací jednotku. Tyto kompozice se nejvýhodněji podávají orálně. Typické formy pro orální podávání jsou například tablety, tobolky, sirupy, elixíry nebo suspenze. Typické injikovatelné formy zahrnují roztoky a suspenze.

Typické přijatelné farmaceutické nosiče pro použití ve shora popsaných formách jsou příkladně: cukry, jako je laktosa, sacharosa, manit a sorbit; škroby, jako je kukuřičný škrob, tapiokový škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, jako sodná sůl karboxymethylcelulosy, ethylcelulóza a methylcelulóza; fosforečnany vápenaté, jako hydrogenfosforečnan vápenatý a fosforečnan vápenatý; síran sodný; síran vápenatý; polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol; kyselina stearová; stearáty kovů alkalických zemin, jako je stearát hořečnatý a stearát vápenatý,

kyselina stearová; rostlinné oleje, jako podzemnicový olej, bavlníkový olej, sezamový olej, olivový olej a kukuřičný olej; neiontová, kationtová a aniontová povrchově aktivní činidla; polymery ethylenglykolu; beta-cyklodextrin; mastné alkoholy a hydrolyzované cereální tuhé látky; jakož i jiná netoxická kompatibilní plniva, pojiva, dezintegrátory, pufry, konzervační prostředky, anti-oxidanty, kluzné látky, aromatické příchutě a jiné obvykle užívané látky ve farmaceutických přípravcích.

Následující příklady ilustrují přípravu sloučenin podle vynálezu. Diastereomery připravené tak jak je uvedeno dále se mohou izolovat sloupcovou chromatografií nebo frakční krystalizací.

V příkladech uvedených dále odpovídá oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina cis, syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyselině, pojmenované rovněž 3a/S/, 7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1-N-1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

A. Rozpustí se 27,0 g ethyl indol-2-karboxylátu ve 250 ml kyseliny trifluoroctové. Přidá se 2,05 g oxidu platiny, směs se hydrogenuje při 50 lb/in² za teploty místnosti. Směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se získá zbytek, který se suspenduje v etheru a nechá se reagovat s chladným zředěným roztokem hydroxidu sodného. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se. Získá se ethyl oktahydroindol-2-karboxylát jako světle žlutý olej. Olej by měl být okamžitě použit v následujícím stupni.

B. K roztoku 10,0 g ethyl oktahydroindol-2-karboxylátu /přípravenému způsobem uvedeným v paragrafu A tohoto příkladu/ ve 400 ml ethylacetátu se přidá 17,0 g N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu N-hydroxysukcinimidester. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin a zahustí se ve vakuu. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /3 000 g, 60 - 200 mesh/ a promyje se směsí chloroformu a ethylacetátu v poměru 10 : 1 a získá se ethylester 1- α -[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/R/-karboxylové kyseliny jako bezbarvý olej α -7_D²⁶ + 22,0° /ethanol/ a ethylester 1- α -[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny jako bezbarvý olej α -7_D²⁶ -96,4° /ethanol/.

C. K roztoku 3,22 g ethylesteru 1- α -[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny ve 150 ml methanolu se přidá 20 ml 2,5N hydroxidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se zahustí pod dusíkem, zbytek se zředí ledovou vodou a směs se potom okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se suší nad síranem hořečnatým. Organická fáze se zahustí a umístí na sloupec silikagelu /500 g, 60 - 200 mesh/. Proveďte se eluce směsí chloroformu a ledové kyseliny octové v poměru 9 : 1 za vzniku 1- α -[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny jako bílé pevné látky α -7_D²⁶ - 62,1° /ethanol/, t.t. 58,60°.

D. Rozpustí se 1,70 g 1- α -[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny ve 100 ml methanolu. Přidá se 0,40 g 10 % paladia na uhlí a směs se hydrogenuje za atmosférického tlaku. Směs se zfiltruje a zahustí se ve vakuu, získá se 1- α -[S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyselina jako bílá pevná látka α -7_D²⁶ -18,5° /ethanol/, t.t. 163 - 165°.

E. Rozpustí se 1- α -S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená v paragrafu D tohoto příkladu/ ve 100 ml absolutního methanolu. Přidá se 1,10 g ethylesteru 2-oxo-4-fenylmásečné kyseliny a 20 ml granulí molekulového síta $3 \cdot 10^{-10}$ m a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti osmnáct hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se nechá reagovat s 0,68 g kyanborohydridu sodného při teplotě místnosti dvě hodiny. Směs se zahustí pod dusíkem a olej se zředí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a míchá se při teplotě místnosti jednu hodinu. Vodný roztok se absorbuje na 200 ml XAD-2 /Rohm and Haas Co. resin/. Prýskyřice se eluuje 2 000 ml vody a potom 2 000 ml methanolu. Methanolvý roztok se zahustí a zbytek se umístí na sloupec silikagelu /400 g, 60 - 200 mesh/ a eluuje se směsí chloroformu, isopropanolu a 7 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 /organická vrstva/, získá se 1- α -N-/1-karbomethoxy 1-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina jako bílá pevná látka $[\alpha]_D^{26} -45,2^\circ$ /ethanol/, t.t. $71 - 73^\circ$.

Příklad 2

1- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

K roztoku 1- α -N-/1-karbomethoxy 1-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 1/ v methanolu se přidá 2,5N hydroxid sodný. Po třech hodinách se reakční směs zahustí a absorbuje se na sloupci prýskyřice XAD-2, eluuje se vodou a potom methanolem. Methanolvý eluční roztok se zahustí, získaný zbytek se absorbuje na sloupci silikagelu a eluuje se směsí chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1. Požadovaná frakce elučního činidla se zahustí a získá se titulní sloučenina.

Příklad 3

1- α -N-/1-karboethoxy -3-p-chlorfenylpropyl-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Reakcí 1- α -N-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 1/ a ethyl p-chlorfenyl-2-oxobutyrátu s kyanborohydridem sodným podle příkladu 1E /ethanolic-ké rozpouštědlo/ se získá titulní sloučenina.

Příklad 4

1- α -N-/1-karboxy-3-p-chlorfenylpropyl-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Reakcí esteru /připraveného podle příkladu 3/ s hydroxidem sodným v methanolu podle příkladu 2 se získá titulní sloučenina.

Příklad 5

1- α -N-/1-karboxy-2-fenylethyl-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Ke směsi 1- α -N-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 1/ a kyseliny fenylpyrohroznové ve vodném methanolu při pH asi 7 a při teplotě místnosti se přidá kyanborohydrid sodný. Po ukončení reakce se zbytek absorbuje na pryskyřici XAD-2 a eluuje se methanolem, následuje další čištění elucí ze silikagelu za použití směsi chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 a izoluje se titulní sloučenina.

Příklad 6

1- α -N-/1-aminokarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Reakcí 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny /připravitelné podle příkladu 1/ a 2-oxo-4-fenylbutyramidu a kyanborohydridu sodného se získá titulní sloučenina tak jak je popsáno v příkladu 5.

Příklad 7

1- α -N-/1-karboxy-3-/3-indolyl/propyl_7-/S/-alanyl/oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Kondenzuje se 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravitelná podle příkladu 1/ a 4-/3-indolyl/-2-oxomáselná kyselina s kyanborohydridem sodným s použitím postupu popsaného v příkladu 5, získá se titulní sloučenina.

Příklad 8

1- α -N-/1-karboethoxy-2-/3-indolyl/ethyl_7-/S/-alanyl/oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 1, získá se titulní sloučenina reakcí 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny a ethyl indol-3-pyruvátu s kyanborohydridem sodným.

Příklad 9

1- α -N-/1-karboxy-2-fenoxyethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-

karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 5, kondenzuje se 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 1/ a kyselina fenoxypyrohroznová /připravitelná z ethylesteru kyseliny fenoxyoctové a diethylesteru kyseliny šťavelové, následnou kysele katalyzovanou hydrolýzou a dekarboxylací/ s kyanborohydridem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 10

1- α -N-/1-karboethoxy-2-fenoxyethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-
~~karboxylová kyselina~~

Nechá se reagovat 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravitelná podle příkladu 1/ a ethylester kyseliny fenoxypyrohroznové /připravený esterifikací kyseliny fenoxypyrohroznové podle příkladu 9/ s kyanborohydridem sodným podle příkladu 1 a získá se titulní sloučenina.

Příklad 11

1- α -N-/1-karboxy-2-fenylthioethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Kondenzuje se 1- α -S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 1/ a kyselina fenylthio-pyrohroznová /připravitelná z ethylesteru kyseliny fenylthiooctové a diethylesteru kyseliny šťavelové, následnou kysele katalyzovanou hydrolýzou a dekarboxylací/ s kyanborohydridem sodným podle příkladu 5, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 12

1- α -N-/1-karboxyethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxy-

lová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 5, nechá se reagovat 1- α -S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 1/ a kyselina pyrohroznová s kyanborohydridem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 13

1- α -N-/1-karboxy-2-cyklohexylethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Kondenzuje se 1- α -S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 1/ a kyselina 3-cyklohexyl-2-oxopropionová s kyanborohydridem sodným podle příkladu 5, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 14

1- α -N-/1-karboxy-5-methylhexyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

K 1- α -S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyselině /připravené podle příkladu 1/ a kyselině 4-methyl-2-oxopentanové se přidá kyanborohydrid sodný a s použitím postupu popsaného v příkladu 5 se získá titulní sloučenina.

Příklad 15

1- α -N-/1,3-dikarboxypropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 5, nechá se reagovat 1- α -alanyl-7-oktahydroindol-2(S)-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 1/ a kyselina 2-oxoglutarová s kyanborohydridem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 16

1- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)-S-alanyl-7-dekahydrochinolin-2(S)-karboxylová kyselina

Použije se ethyl dekahydrochinolin-2-karboxylát /připravený hydrogenací chinolin-2-karboxylové kyseliny v ledové kyselině octové s oxidem platiny a následnou esterifikací v ethanolu/ místo ethyl oktahydroindol-2-karboxylátu v příkladu 1B. Sled reakcí popsaných v příkladu 1 pokračuje až do 1E, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 17

1- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)-S-alanyl-7-dekahydrochinolin-2(S)-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 2, nechá se reagovat 1- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)-S-alanyl-7-dekahydrochinolin-2-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 16/ s hydroxidem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 18

2- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)-S-alanyl-7-oktahydroisoindol-1(S)-karboxylová kyselina

A. Zahřívá se cis-oktahydroisoindol /připravený redukcí cis-hexahydroftalimidu v tetrahydrofuranu pomocí lithiualuminiumhydridu/ a octan rtuťnatý v 10 % vodném roztoku kyseliny octové za teploty zpětného toku po dobu dvaceti hodin, čímž se získá cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol. Tato sloučenina se rozpustí ve vodě a nechá se reagovat s kyanidem draselným a následně s 2N kyselinou chlorovodíkovou při 0 °C po dobu dvou hodin a při teplotě místnosti po dobu dvaceti hodin, čímž se získá 1-kyano-cis-oktahydroisoindol. Tato kyanosloučenina se zahřívá v 6N kyselině chlorovodíkové za teploty zpětného toku šest hodin, potom se reakční směs zahustí a zbytek se absorbuje na sloupci pryskyřice XAD-2. Eluce se provádí methanolem a získá se cis-oktahydroisoindol-1-karboxylová kyselina.

B. Místo ethyl oktahydroindol-2-karboxylátu se v příkladu 1B až 1E použije ethyl cis-oktahydroisoindol-1-karboxylát /připravený esterifikací kyseliny připravené v paragrafu A shora/, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 19

2- γ -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroisoindol-1/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 2, nechá se reagovat N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroisoindol-1/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 18/ s hydroxidem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 20

1- γ -N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydro-

cyklopenta[β]pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

A. Oktahydroisoindol v příkladu 18A se nahradí oktahydrocyklopenta[β]pyrrolem /připraveným redukcí 2-ketooktahydrocyklopenta[β]pyrrolu v tetrahydrofuranu pomocí lithiualuminiumhydridu/, čímž se získá oktahydrocyklopenta[β]pyrrol-2-karboxylová kyselina.

B. Místo ethyl oktahydroindol-2-karboxylátu se v postupu popsaném v paragrafech B až E příkladu 1 použije ethyl oktahydrocyklopenta[β]pyrrol-2-karboxylát /připravený esterifikací kyseliny připravené podle paragrafu A/, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 21

1-[N-1-karboxy-3-fenylpropyl-]/S/-alanyl-7-oktahydrocyklopenta[β]pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 2, hydrolyzuje se ester /připravený podle příkladu 20/ hydroxidem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 22

5-[N-1-karboethoxy-3-fenylpropyl-]/S/-alanyl-7-2,2-dimethyl-oktahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina

Zahřívá se 1-benzyloxykarbonyl-3,4-dihydroxy-/S/-prolin /připravitelný reakcí 3,4-dihydroxy-/S/-prolinu v 2N hydroxidu sodném s benzylesterem kyseliny chlormravenčí v etheru/ s 2,2-dimethoxypropanem v dimethylformamidu a kyselině p-toluensulfonové, čímž se získá 5-benzyloxykarbonyl-2,2-dimethyl-oktahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina.

Tato sloučenina se hydrogenuje v methanolu pomocí paladia na uhlí, čímž se získá 2,2-dimethyloktahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]7-pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina. Tato sloučenina se nechá reagovat s N-hydroxysukcinimidesterem N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu podle příkladu 1B - E a izoluje se titulní sloučenina.

Příklad 23

7-/N/-karboethoxy -3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

A. Rozpustí se 7,0 g methylesteru 1-benzyloxykarbonyl-4-keta-/S/-prolinu v 75 ml ledové kyseliny octové. Přidá se 0,7 g kyseliny p-toluensulfonové a 2,8 g 1,2-ethandithiolu a za míchání se zahřívá k varu pod zpětným chladičem osmnáct hodin. Reakční směs se přidá k nasycenému roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a provede se extrakce ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /300 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ a eluuje se směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1, čímž se získá methylester 7-benzyloxykarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny jako žlutý olej $\alpha_D^{26} -12,6^\circ$ /dioxan/.

B. 3,0 g Methylesteru 7-benzyloxykarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml 20 % kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a směs se přikape k diethyletheru při 0 - 5 °C, získá se methylester 1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny ve formě hydrobromidu jako pevná hnědá látka o t.t. 156 - 158 °C

C. Hydrobromid methylesteru 1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny z paragrafu B se rozpustí v 0,1N NaOH a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší nad sí-

ranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu, čímž se získá 1,35 g methylesteru 1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny, který se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a nechá se reagovat s 2,07 g N-hydroxysukcinimidesterem N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti osmnáct hodin a zahustí se ve vakuu. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /300 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ a eluuje se směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, čímž se získá methylester 7-[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny jako žlutý olej $[\alpha]_D^{26} -14,8^\circ$ /ethanol/.

D. 1,05 g Methylesteru 7-[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 100 ml methanolu. Přidá se 10 ml 2,5N hydroxidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti šestnáct hodin. Směs se zahustí pod dusíkem, olej se rozpustí v 0,1N hydroxidu sodném a zředí ledovou vodou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Vodný roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a potom extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /100 g, velikost částic 0,246 - 0,074/ a eluuje se směsí chloroformu a ledové kyseliny octové v poměru 19 : 1, čímž se získá 7-[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina, $[\alpha]_D^{26} -15,8^\circ$ /ethanol/.

E. 1,4 g 7-[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml 20 % kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové a směs se míchá při teplotě místnosti dvě hodiny. Směs se přikape k diethyletheru při 0 - 5 °C, čímž se získá hydrobromid 7-[N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny, který se okamžitě použije v postupu popsaném v paragra-

fu F.

F. Hydrobromid 7- γ /S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro γ -4.4_7-nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravený v paragrafu E/ se rozpustí ve 100 ml absolutního methanolu. Přidá se 0,5 g ethylesteru kyseliny 2-oxo-4-fenylmásečné a 10 ml granulí molekulového síta $3 \cdot 10^{-10}$ m a směs se míchá při teplotě místnosti osmáct hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se nechá reagovat s 0,30 g kyanborohydridu sodného při teplotě místnosti dvě hodiny. Směs se zahustí pod dusíkem a olej se zředí 5 % kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 až 4 a míchá se při teplotě místnosti jednu hodinu. pH Roztoku se upraví na pH 8 pomocí 2,5N roztoku hydroxidu sodného a roztok se absorbuje ve 150 ml pryskyřice XAD-2. Pryskyřice se eluuje 800 ml vody a potom 800 ml methanolu. Methanolový roztok se zahustí a zbytek se umístí na sloupec silikagelu /100 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ a eluuje se směsí chloroformu, isopropanolu a 7 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 /organická vrstva/, čímž se získá 7- γ -N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro γ -4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina jako bílá pevná látka, t.t. 56 - 60 °C, α_D^{26} -25,5 ° /ethanol/.

Příklad 24

7- γ -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro γ -4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

0,18 g 7- γ -N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro γ -4.4_7nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 23/ v 600 ml methanolu se hydrolyzuje pomocí 10 ml 2,5N hydroxidu sodného, reakční směs se zahustí a absorbuje se methanolem. Methanolový eluent se zahustí, získá se zbytek, který se absorbuje na sloupci silikagelu /100 g,

velikost částic 0,246 - 0,074 mm/. Sloupec se eluuje směsí chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 a žádané frakce eluentu se zahustí, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 25

7- $\bar{N}$ -/1-karbomethoxy -3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

A. Uvede se ve styk methylester 1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravený podle příkladu 23/ s kyselinou pyrohroznovou za použití dicyklohexylkarbodiimidu a triethylaminu v dioxanu, čímž se, po izolaci a hydrolýze esteru, získá 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina.

B. 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina a methylester /S/-methioninu se kondenzuje s kyanborohydridem sodným v methanolu při pH 7 tři dny při teplotě místnosti, následuje chromatografie na sloupci pryskyřice XAD-2, jako eluční činidlo se použije methanol, získá se titulní sloučenina.

Příklad 26

7- $\bar{N}$ -/1-karboxy-3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Nechá se reagovat 7- $\bar{N}$ -/1-karbomethoxy -3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\bar{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 25/ s hydroxi-

dem sodným v methanolu podle příkladu 24, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 27

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karbomethoxy -2-/3-indolyl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\overline{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Použije se 7-pyruvoyl-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\overline{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 25/ a kondenzuje se s methylesterem tryptofanu v přítomnosti kyanborohydridu sodného za použití metody popsané v příkladu 25, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 28

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karboxy-2-/3-indolyl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\overline{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karbomethoxy_yl-2-/3-indolyl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\overline{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 27/ se hydrolyzuje hydroxidem sodným podle příkladu 24, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 29

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karbomethoxy -1-2-/1H-imidazol-4-yl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/ $\overline{4.4}$ _7nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 25, nechá se reagovat 7-pyruvoyl-

1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 25/ a methylester /S/-histidinu v přítomnosti kyanborohydridu sodného, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 30

7-[N-1-karboxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-R,S/-alanyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Nechá se reagovat 7-[N-1-karbomethoxy-2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl]-R,S/-alanyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina /úřipravená podle příkladu 29/ s hydroxidem sodným podle příkladu 24, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 31

7-[N-1-karboethoxy-3-fenylpropyl]glycyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

A. Jak je popsáno v příkladu 23, nechá se reagovat ethylester 1-benzyloxykarbonyl-4-keto-/S/-prolinu /připravený z kyseliny esterifikací v ethanolu/ s 1,2-ethandithiolem, čímž se získá ethylester 7-benzyloxykarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny jako žlutý olej $n_D^{26} = 1,21,0^\circ$ /ethanol/.

B. 2,22 g Ethylesteru 7-benzyloxykarbonyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravený podle paragrafu A/ se převede na ethylester 1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny podle příkladu 23 a tato slouče-

nina se uvede ve styk s 1,5 g N-hydroxysukcinimidem N-benzyloxykarbonylglycinu podle příkladu 23, čímž se získá ethylester 7-/N-benzyloxykarbonylglycyl/-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny jako žlutý olej $[\alpha]_D^{26} -21,0^\circ$.

C. 1,43 g Ethylesteru 7-/N-benzyloxykarbonylglycyl/-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravený podle předešlého paragrafu B/ se hydrolyzuje hydroxidem sodným podle příkladu 23, čímž se získá 7-/N-benzyloxykarbonylglycyl/-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina jako bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{26} -7,9^\circ$.

D. 0,95 g kyseliny získané při postupu popsaném v předešlém paragrafu C se nechá reagovat s 20 % kyselinou bromovodíkovou v ledové kyselině octové podle příkladu 23, čímž se získá hydrobromid 7-glycyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny, $[\alpha]_D^{26} 18,7^\circ$.

E. Jak je popsáno v příkladu 23, uvede se ve styk 0,76 g hydrobromidu 7-glycyl-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravený podle předešlého paragrafu D/ s 0,50 g ethylesteru kyseliny 2-oxo-4-fenylmásečné, čímž se získá 7-/N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-glycyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina.

Příklad 32

7-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/glycyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 24, hydrolyzuje se 7-/N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/glycyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle pří-

kladu 31/ hydroxidem sodným, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 33

7-[-N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[-4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina

A. Rozpustí se 1-benzyloxykarbonyl-5-hydroxy-/S/-pipekolinová kyselina /připravená z kyseliny 5-hydroxy-/S/-pipekolinové v 2N roztoku hydroxidu sodného reakcí s benzylochloremravenčanem v diethyletheru/ v acetonu a nechá se reagovat s Jones-ovým činidlem, získá se tak 1-benzyloxykarbonyl-5-keto-/S/-pipekolinová kyselina. Potom se esterifikuje v methanolu za vzniku methyl-esteru.

B. Methylester 1-benzyloxykarbonyl-5-keto-/S/-pipekolinové kyseliny se nahradí jako ketoester v příkladu 23 a pokračuje popsaný postup, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 34

7-[-N-/1-karboxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[-4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina

7-[-N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro[-4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 33/ se hydrolyzuje hydroxidem sodným a izoluje se titulní sloučenina za použití postupu popsaného v příkladu 24.

Příklad 35

1- Δ^1 -N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-azaspiro-
_4.4_7nonan-2/S/-karboxylová kyselina

A. Kondenzuje se nitrocyklopentan /připravený z bromcyklopentanu a dusitanu sodného/ a akrolein v tetrahydrofuranu v přítomnosti hydridu sodného za vzniku 3-/1-nitrocyklopentyl/propionaldehydu. Tento aldehyd se nechá reagovat s kyselinou p-toluensulfonovou v methanolu a izoluje se 3-/1-nitrocyklopentyl/propionaldehyddimethylacetal. Tato sloučenina se hydrogenuje Raney niklem. 3-/1-aminocyklopentyl/propionaldehyddimethylacetal se izoluje a rozpustí se ve vodném acetonu v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem, dále se přidá toluen a směs se azeotropicky destiluje, čímž se získá 1-azaspiro_4.4_7- Δ^1 -nonan.

B. Cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol v příkladu 18A se nahradí 1-azaspiro_4.4_7- Δ^1 -nonanem /z paragrafu A/ a získá se 1-azaspiro_4.4_7nonan-2-karboxylová kyselina.

C. Použije se ethylester 1-azaspiro_4.4_7nonan-2-karboxylové kyseliny, připravený esterifikací kyseliny /získané podle paragrafu B/ v methanolu místo ethylesteru oktahydroindol-2-karboxylové kyseliny v příkladu 1B až 1E a získá se titulní sloučenina.

Příklad 36

2- Δ^1 -N-/1-karboethoxy -3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-azaspiro-
_4.4_7nonan-3/S/-karboxylová kyselina

A. 2-/1-kyanocyklopentylacetaldehyddiethylacetal /připravitelný z 3-kyanopropionaldehyddiethylacetalu a 1,4-dibrombutanu v tetrahydrofuranu v přítomnosti hydridu sodného/ se redukuje

lithiumaluminiumhydridem za vzniku 2-/1-aminomethylcyklopentyl/-acetaldehyddiethylacetalu. Tato sloučenina se rozpustí ve vodném acetonu v přítomnosti kyseliny p-toluensulfonové a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem, následným přidavkem toluenu a azeotropickou destilací směsi se získá Δ^2 -2-azaspiro[4.4]nonan.

B. Cis-hexahydro- Δ^1 -isoindol v příkladu 18A se nahradí Δ^2 -2-azaspiro[4.4]nonanem /připraveným podle paragrafu A/ a získá se 2-azaspiro[4.4]nonan-3-karboxylová kyselina.

C. Jak je popsáno v příkladu 1B až 1E, nahradí se oktahydro-indol-2-karboxylové kyseliny ethylester, ethylesterem 2-azaspiro[4.4]nonan-3-karboxylové kyseliny /připravitelným esterifikací kyseliny z paragrafu B v ethanolu/, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 37

1-[N-1-karboethoxy-1,3-fenylpropyl]-/S/-alanyl 7-4/R,S/-
[2-/1,3-dithianyl/ 7-/S/-prolin

A. Methylester 4/R,S/-kyano-/S/-prolinu /připravený reakcí methylesteru 4/R/-tosyloxy-/S/-prolinu v acetonitrilu s kyanidem draselným a dibenzo-18-crown-6/se nechá reagovat s 2-methyl-2,4-pentandiolem v chladné koncentrované kyselině sírové za vzniku methylesteru 4-[2-/4,6,6-trimethyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazinyl/ 7-/S/-prolinu. Tato sloučenina se redukuje borohydridem sodným ve vodném methanolu při pH 2 - 4 při 0 °, potom se hydrolyzuje vodným roztokem kyseliny šťavelové, čímž se získá methylester 4-formyl-/S/-prolinu.

B. Smísí se methylester 4-formyl-/S/-prolinu /připravený

podle paragrafu A/ a 1,3-propandithiol a postupem popsaným v příkladu 23 se získá titulní sloučenina.

Příklad 38

N-[-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-N-cyklohexyl-/S/-alanin

Ethyl oktahydroindol-2-karboxylát v příkladu 1B se nahradí ethylesterem N-cyklohexyl-/R,S/-alaninu /připraveným z cyklohexylaminu a ethyl bromacetátu/ a sled reakcí pokračuje až do 1E, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 39

N-[-N-[-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7_7-N-/2,2-diethoxy/ethyl-/S/-alanin

Ethyl oktahydroindol-2-karboxylát v příkladu 1B se nahradí methylesterem N-/2,2-diethoxy/ethyl-/S/-alaninu /připraveným z hydrochloridu methylesteru /S/-alaninu a bromacetaldehyddiethylacetalu/ a sled reakcí pokračuje až k 1E, čímž se izoluje titulní sloučenina.

Příklad 40

N-[-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-N-[-2-/1,3-dithianyl/methyl_7-/S/-alanin

N-/2,2-Diethoxy/ethyl-/S/-alanin ve formě methylesteru /připravený podle příkladu 39/ a 1,3-propandithiol se uvedou ve

styk jak je popsáno v příkladu 23A a sled reakcí pokračuje naznačeným směrem až se získá titulní sloučenina.

Příklad 41

1- α -N-1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina

A. K roztoku 9,4 g ethyl azacyklooktan-2-karboxylátu ve 400 ml ethylacetátu se přidá 17,0 g N-hydroxysukcinimid N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin a zahustí se ve vakuu za vzniku ethylesteru 1- α -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/R,S/-karboxylové kyseliny jako bezbarvého oleje.

B. K roztoku 3,09 g ethylesteru 1- α -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/R,S/-karboxylové kyseliny ve 150 ml methanolu se přidá 20 ml 2,5N hydroxidu sodného a směs se míchá při teplotě místnosti osmnáct hodin. Směs se zahustí pod dusíkem, zbytek se zředí ledovou vodou a směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým. Organická fáze se zahustí a získá se bílý zbytek. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /1 000 ml, velikost částic 0,246 - 0,074/a eluuje se chloroformem, isopropanolem a 7 % NH_4OH /organická fáze/, za vzniku 1- α -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/R/-karboxylové kyseliny a 1- α -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/S/-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvých olejů.

C. 1,59 g 1- α -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl- γ -azacyklooktan-2/S/-karboxylové kyseliny se rozpustí ve 100 ml methanolu. Přidá se 0,40 g 10 % paládia na dřevěném uhlí a směs se hydrogenuje za atmosferického tlaku. Směs se zfiltruje a zahustí ve

vakuu a získá se 1-[-S/-alanyl_7azacyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina.

D. 1-[-S/-alanyl_7azacyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina /připravená v paragrafu C tohoto příkladu/ se rozpustí ve 100 ml absolutního ethanolu. Přidá se 1,10 g ethylesteru kyseliny 2-oxo-4-fenylmásečné a 20 ml pelet molekulového síta $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}$ a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti osmnáct hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se nechá reagovat s 0,68 g kyanoborohydridu sodného při teplotě místnosti dvě hodiny. Směs se pod dusíkem zahustí a olej se zředí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a za teploty místnosti se míchá jednu hodinu. Vodný roztok se absorbuje na 200 ml XAD-2 /Rohm and Hass Co./ pryskyřici. Pryskyřice se eluuje 2 000 ml vody a potom 2 000 ml methanolu. Methanolový roztok se zahustí a zbytek se umístí na sloupec silikagelu /400 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ a eluuje se směsí chloroformu, isopropanolu a 7 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 /organická vrstva/, získá se 1-[-N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7azacyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina.

Příklad 42

1-[-N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/alanyl_7azacyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina

K roztoku 1-[-N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7azacyklooktan-2/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 41/ v ethanolu se přidá 0,25N hydroxid sodný. Po třech hodinách se reakční směs zahustí a absorbuje se na sloupci XAD-2 pryskyřice, eluuje se vodou a potom methanolem. Methanolový eluční roztok se zahustí a získá se zbytek, který se absorbuje na sloupci silikagelu a eluuje směsí chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu sodného v poměru 1 : 1 : 1. Žádaná frakce eluentu

se zahustí, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 43

1- γ -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7azacyklononan-2/S/-karboxylová kyselina

Podle metody v příkladu 41 se z výchozího ethyl azacyklononan-2-karboxylátu připraví titulní sloučenina.

Příklad 44

1- γ -N- α -/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-lysyl_7azacyklodekan-2/S/-karboxylová kyselina

A. Podle metody v příkladu 41A se uvede ve styk 10,6 g ethyl azacyklodekan-2-karboxylátu s 25,4 g N-hydroxysukcinimidesteru N- α -t-butoxykarbonyl-N- ϵ -karbobenzyloxy-L-lysinu za vzniku ethyl 1- γ -N- α -t-butoxykarbonyl-N- ϵ -karbobenzyloxy-/S/-lysyl_7azacyklodekan-2/S/-karboxylátu.

B. Produkt předešlého stupně se rozpustí ve směsi acetonitrilu a vodného NaOH /pH 13/, míchá se jednu hodinu, zahustí, neutralizuje na pH 8 a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetát se vysuší a přidá se stejný objem 4N chlorovodíku ve stejném rozpouštědle. Zahustí se a zbytek se roztře s etherem, čímž se získá pevný hydrochlorid 1- γ -N- ϵ -karbobenzyloxy-/S/-lysyl_7azacyklodekan-2/S/-karboxylové kyseliny.

C. 2,4 g Produktu z předešlého stupně se uvede ve styk s 0,8 g octanu sodného ve 100 ml ethanolu. Přidají se 4,0 g ethyl 2-oxo-4-fenylbutyrátu a 0,63 g NaCNBH₃. Po čtyřech hodinách se pokračuje jako v příkladu 41D. Požadované chromatografické frak-

ce ve 100 ml ethanolu se uvedou do styku s 0,5 g Pě/C a třepou se za 0,3 MPa vodíku po dobu šesti hodin. Katalyzátor se odfoltruje a rozpouštědlo se odstraní, získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 45

4- $\overline{\text{N}}$ -1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-4-aza-1-thiacyklononan-5/S/-karboxylová kyselina

A. Podle metody v příkladu 41, část A a B, se ethyl 4-aza-1-thiacyklononan-5-karboxylát převede na 4- $\overline{\text{N}}$ -benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl_7-4-aza-1-thiacyklononan-5/S/-karboxylovou kyselinu.

B. 2,4 g shora uvedené kyseliny^{se} rozpustí ve 20 ml 20 % kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové. Míchá se při teplotě místnosti jednu hodinu a pomalu se zředí etherem, čímž se získá hydrobromid 4- $\overline{\text{N}}$ /S/-alanyl_7-4-aza-1-thiacyklononan-5/S/-karboxylové kyseliny.

C. Shora uvedená sůl se rozpustí ve 100 ml ethanolu a přidá se 0,30 g uhličitanu sodného a 1,1 g ethyl 2-oxo-4-fenylbutyrátu. Přidá se 10 ml pelet molekulového síta $3 \cdot 10^{-10}$ m a míchá se dvacet hodin. Zfiltruje se a přidá se 0,60 g kyanborohydridu sodného. Míchá se čtyři hodiny, zahustí se, přidá se 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a míchá se jednu hodinu. Umístí se na 200 ml pryskyřice XAD-2, promyje 2,0 l vody a eluuje 2,0 l methanolu. Methanol se zkoncentruje a umístí na sloupci 0,5 kg silikagelu. Eluce se provede směsí chloroformu, ethanolu a 7 % hydrxi-
du amonného v poměru 1 : 1 : 1, získá se 4- $\overline{\text{N}}$ -1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-4-aza-1-thiacyklononan-5-/S/-karboxylová kyselina.

Příklad 46

5- β -N-/1-/S/-karboxy-5-aminopentyl/-/R,S/-alanyl-7-5-aza-1-oxacyklooktan-4/S/-karboxylová kyselina

A. 5-Aza-1-oxacyklooktan-4-karboxylová kyselina ve formě d-kafrsulfonátu se rozpustí. Rozpustí se v methanolu a zpracuje se s thionylchloridem za vzniku methylesterhydrochloridu. Podrobí se reakci s kyselinou pyrohroznovou, triethylaminem a dicyklohexylkarbodiimidem v methylenchloridu. Chromatografií na silikagelu se izoluje methyl 5-pyruvoyl-5-aza-1-oxacyklooktan-4/S/-karboxylát.

B. Uvede se ve styk 2,55 g shora uvedeného sloučeniny s 1-amino-1-methoxykarbonyl-5-benzyloxykarbonylaminopentanem /z 9,8 g soli hydrochloridu/ v 50 ml methanolu, míchá se přes noc a přidá se 2,1 g NaCNBH₃. Míchá se přes noc, zahustí se a podrobí se chromatografii na pryskyřici XAD-2, čímž se získá methylester 5- β -N-/1-/S/-methoxykarbonyl-5-benzyloxykarbonylaminopentyl/-/R,S/-alanyl-7-5-aza-1-oxacyklooktan-4/S/-karboxylové kyseliny.

C. Shora uvedená látka se rozpustí ve 100 ml methanolu s 0,5 g Pd/C a hydrogenuje se šest hodin při 0,3 MPa. Zfiltruje se, přidá se 20 ml 1,0N NaOH a míchá se dvě hodiny. Přidá se 20 ml 1,0N HCl a rozpouštědlo se odstraní. Podrobí se chromatografii na pryskyřici XAD-2, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklady 47

1- β -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro- β -3.4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

A. K roztoku ethyl hexahydrofuro- β -3.4-b-7pyrrol-2-karboxylátu v ethylacetátu se přidá N-hydroxysukcinimidester N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti

20 hodin a zahustí se ve vakuu. Zbytek se umístí na sloupec silikagelu /3 000 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/a eluuje se chloroformem a ethylacetátem v poměru 10 : 1 za vzniku ethylesteru 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/R/-karboxylové kyseliny a ethylesteru 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/S/-karboxylové kyseliny.

B. K roztoku ethylesteru 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/S/-karboxylové kyseliny v methanolu se přidá 2,5N hydroxid sodný a směs se míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Směs se zahustí pod dusíkem, zbytek se zředí ledovou vodou a potom se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým. Organická fáze se zahustí a umístí se na sloupec silikagelu. Eluuje se chloroformem a ledovou kyselinou octovou v poměru 9 : 1 za vzniku 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.3-b β pyrrol-2/S/-karboxylové kyseliny.

C. 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina se rozpustí v methanolu. Přidá se 10 % paladia na dřevěném uhlí a hydrogenuje se za atmosférického tlaku. Směs se zfiltruje a zahustí ve vakuu, získá se 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina.

D. 1- β -N-benzyloxykarbonyl-/S/-alanyl β hexahydrofuro/ β 3.4-b β pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená v paragrafu C tohoto příkladu/ se rozpustí v absolutním methanolu. Přidá se methylester^{kyseliny} 2-oxo-4-fenylmásečné a pelety molekulového síta 3 $\cdot$ 10⁻¹⁰ m a výsledná směs se míchá při teplotě místnosti osmnáct hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zpracuje s kyanborohydridem sodným při teplotě místnosti po dobu dvou hodin.

Směs se zahustí pod dusíkem a olej se zředí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a míchá se při teplotě místnosti jednu hodinu. Vodný roztok se absorbuje na pryskyřici XAD-2 /Rohm and Hass Co./. Pryskyřice se eluuje vodou a potom methanolem. Methanolvý roztok se zahustí a zbytek se umístí na sloupec silikagelu a eluuje se směsí chloroformu, isopropanolu a 7 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 /organická vrstva/, čímž se získá 1- β -N-/1-methoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl- γ -hexahydrofuro- γ -3.4-b- γ -pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina.

Příklad 48

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl- γ -hexahydrofuro- γ -3.4-b- γ -pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

K roztoku 1- β -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl- γ -hexahydrofuro- γ -3.4-b- γ -pyrrol-2/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 47/ v methanolu se přidá 2,5N hydroxid sodný. Po třech hodinách se reakční směs zahustí a absorbuje se na sloupci pryskyřice XAD-2, eluuje se vodou a potom methanolem. Methanolvý eluční roztok se zahustí a získaný zbytek se absorbuje na sloupci silikagelu a eluuje se směsí chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1. Žádané frakce elučního roztoku se zahustí, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 49

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl- γ -hexahydrofuro- γ -3.4-b- γ -pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

1- β -/S/-alanyl- γ -hexahydrofuro- γ -3.4-b- γ -pyrrol-2-/S/-karboxy-

lová kyselina /připravená podle příkladu 47/ a ethyl fenyl-2-oxobutyrát se nechají reagovat s kyanborohydridem sodným podle příkladu 47D /rozpouštědlo ethanol/ za vzniku titulní sloučeniny.

Příklad 50

1- β -N-/1-karboethoxy-3-p-chlorfenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro- β -3.4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

1- β -S/-alanyl-7hexahydrofuro- β -3.4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 47/ a ethyl 4-/p-chlorfenyl/-2-oxobutyrát se nechají reagovat s kyanborohydridem sodným podle příkladu 47D /rozpouštědlo ethanol/, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 51

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7hexahydrothieno- β -3.4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

Místo ethyl hexahydrofuro- β -3.4-b-7pyrrol-2-karboxylátu se v příkladu 47A použije ethyl hexahydrothieno- β -3.4-b-7pyrrol-2-karboxylát. Reakce pokračují v pořadí popsaném v příkladu 47 až do 47D, čímž se získá titulní sloučenina. Příklad 47C se modifikuje použitím HBr v kyselině octové k uvolnění dipeptidu.

Příklad 52

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7oktahydropyran- β -4.3-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

Místo ethyl hexahydrofuro[3.4-b]pyrrol-2-karboxylátu se v příkladu 47A až 47D použije ethyl cis-oktahydropyrano[4.3-b]pyrrol-2-karboxylát, získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 53

1-[N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl]oktahydrothiopyrano[4.3-b]pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina

Místo ethyl hexahydrofuro[3.4-b]pyrrol-2-karboxylátu se v postupu popsaném v paragrafech A až D příkladu 47 /modifikovaném jako v příkladu 51/ použije ethyl oktahydrothiopyrano[4.3-b]pyrrol-2-karboxylát a získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 54

1-[N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl]oktahydrofuro[3.4-b]pyridin-2/S/-karboxylová kyselina

Ethyl oktahydrofuro[3.4-b]pyridin-2-karboxylát se nechá reagovat s N-hydroxysukcinimidesterem N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu podle příkladu 47A - D
a izoluje se titulní sloučenina.

Příklad 55

7-[N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl]-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Nechá se reagovat ethylester 2-thia-7-azaspiro[4.4]no-

nan-8/S/-karboxylové kyseliny v ethylacetátu s N-hydroxysukcinimidesterem N-benzyloxykarbonyl-/S/-alaninu podle příkladu 47A - D /který je modifikován jako v příkladu 51/ a izoluje se titulní sloučenina.

Příklad 56

7- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

0,18 g 7- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny /připravené podle příkladu 55/ v 600 ml methanolu se hydrolyzuje 10 ml 2,5N hydroxidu sodného, reakční směs se zahustí a absorbuje se na sloupci pryskyřice XAD-2 a eluuje se vodou a potom methanolem. Methanolvý eluční roztok se zahustí a získá se zbytek, který se absorbuje na sloupci silikagelu /100 g, velikost částic 0,246 - 0,074 mm/. Sloupec se eluuje směsí chloroformu, methanolu a 14 % hydroxidu amonného v poměru 1 : 1 : 1 a žádané frakce eluentu se zahustí, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 57

7- α -N-/1-/S/-karbomethoxy-3-methylthio-/R,S/-alanyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

A. Kopuluje se methylester 2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny s kyselinou pyrohroznovou za použití dicyklohexylkarbodiimidu a triethylaminu v dioxanu, čímž se po izolaci a hydrolýze esteru získá 7-pyruvoyl-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina.

B. 7-Pyruvoyl-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina a methylester /S/-methioninu se kondenzuje s kyanborohydridem sodným v methanolu při pH 7 po dobu tří dnů při teplotě místnosti, následuje chromatografie na sloupci pryskyřice XAD-2 s použitím methanolu jako elučního činidla a získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 58

7-[N-1-karboethoxy-3-fenylpropyl]glycyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Ethylester 2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylové kyseliny se kopuluje s N-hydroxysukcinimidesterem N-benzyloxykarbonylglycinu podle příkladu 23C - F, čímž se získá titulní sloučenina.

Příklad 59

7-[N-1-karboxy-3-fenylpropyl]glycyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 48, hydrolyzuje se 7-[N-1-karboethoxy-2-fenylpropyl]glycyl-7-2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina /připravená podle příkladu 58/ pomocí hydroxidu sodného za vzniku titulní sloučeniny.

Příklad 60

1-[N-1-karboethoxy-3-fenylpropyl]-/S/-alanyl-7-7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2/S/-karboxylová kyselina

Místo ethylesteru hexahydrofuro[3.4-b]pyrrol-2-karboxylové kyseliny se v příkladu 47A až 47D použije ethylester 7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-karboxylové kyseliny a získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 61

2-[N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-8-thia-2-azaspiro[4.5]dekan-3/S/-karboxylová kyselina

Jak je popsáno v příkladu 47A až 47D /modifikovaném jako v příkladu 51/, nahradí se hexahydrofuro[3,4-b]pyrrol-2-karboxylová kyselina ve formě ethylesteru ethylesterem 8-thia-2-azaspiro[4.5]dekan-3-karboxylové kyseliny a získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 62

7-[N-/1-karboethoxy-2-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-2-oxa-7-azaspiro[4.5]dekan-8/S/-karboxylová kyselina

Nechá se reagovat ethyl 2-oxa-7-azaspiro[4.5]dekan-8-karboxylát a N-hydroxysukcinimidester N-benzylóxykarbonyl-/S/-alaninu postupem popsaným v příkladu 47A - D a získá se tak titulní sloučenina.

Příklad 63

Hydrochlorid N-/1[R/-ethoxykarbonyl-2-benzylthioethyl/-/R,S/-alanyl-/S/-prolinu

8,28 g hydrochloridu ethylesteru S-benzyl-L-cysteinu se smísí s roztokem NaHCO_3 , až se stane bazickým. Extrahuje se

dichlormethanem, vysuší pomocí MgSO_4 a zahustí se dosucha při teplotě místnosti. Zbytek se rozpustí v 80 ml tetrahydrofuranu obsahujícím 2,1 g pyruvoyl-L-prolinu a 4 g molekulového síta $4 \cdot 10^{-10}$ m. Míchá se dva dny a potom se přikape během 4 hodin roztok kyanborohydridu sodného ve 20 ml ethanolu. Míchá se 18 hodin, zfiltruje se a filtrát se zahustí dosucha. Zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Vodná fáze se absorbuje na sulfonové kyselině na iontoměničové pryskyřici a eluuje se pomocí 4 % pyridinu ve vodě. Zahustí se dosucha. Zbytek se rozpustí ve směsi 5 ml methanolu a 1 500 ml etheru. Tento roztok se okyslí pomocí 3,5M HCl v etheru a výsledná sraženina se odfiltruje, čímž se získá 2,5 g titulní sloučeniny o teplotě tání $90 - 100^\circ\text{C}$ a $[\alpha]_D^{26} = -73,4^\circ / 1\%, \text{H}_2\text{O}/$.

Příklad 64

Hydrochlorid N-/1/S/-ethoxykarbonyl-2-benzyloxyethyl-/R,S/-alanyl-/S/-prolinu

Podle postupu v příkladu 63 se nechá reagovat 5 g hydrochloridu ethylesteru O-benzyl-L-serinu s 1,26 g pyruvoyl-L-prolinu a získá se 1,6 g titulní sloučeniny o teplotě tání $90 - 100^\circ$ a $[\alpha]_D^{26} = -71,3^\circ / 1\%, \text{H}_2\text{O}/$.

Příklad 65

1- $[\alpha]$ N-/1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

Podle postupu v příkladu 1, ale s modifikovaným stupněm E, spočívajícím v použití ethanolu jako reakčního rozpouštědla, se připraví 1- $[\alpha]$ N-/1/R,S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-

oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina. Tato látka se chromatografuje na sloupci RP-8 reverzní fáze s použitím acetonitrilu a 0,2N NH_4OAc 40 : 60 /pH 8,6/ jako elučního činidla, čímž se získá titulní sloučenina jako pevná látka $[\alpha]_D^{26} = -45,3^\circ$ /ethanol/.

Příklad 66

1- $[\alpha]$ -N- $[\alpha]$ -1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-3a/S/,
7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

A. Do 100 ml trojhrdlé baňky opatřené teploměrem, přikapávací nálevkou, magnetickým míchadlem a ledovou lázní se vloží 23 ml /0,21 mol/ benzylalkoholu a chladí se na 0°C pod N_2 . Během 15 minut se přikape SOCl_2 /5,95 g, 3,7 ml, 0,05 mol/, přičemž se teplota udržuje na asi 0°C . Přidá se cis,syn-perhydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /asi 0,21 mol/ a směs se míchá při asi 0°C jednu hodinu a potom 24 hodin při teplotě místnosti. Výsledná směs se vlije do 500 ml etheru, míchá se pod N_2 jednu hodinu a potom se nechá stát pod N_2 , dokud nepřestane být zakalená. Směs se dekantuje a olejovitá sraženina se promyje 25 ml etheru, potom se suspenduje ve 200 ml etheru, načež se přidá 1N NaOH do pH 8-9. Směs se míchá 5 minut a potom se organická vrstva promyje solným roztokem, vysuší se nad MgSO_4 , zfiltruje a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se 2-/S/-benzyl-oxykarbonyl-cis,syn-oktahydroindol jako bezbarvý olej /t/c /ether/ jedna skvrna, $R_f \sim 0,31$.

B. Do 5 l baňky opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou a přívodem N_2 se vloží roztok 190 g /0,92 mol/ ethyl 2-oxo-4-fenylbutanoátu a 258 g /0,734 mol/ S-alanin benzylester p-toluensulfonátu v 1,4 l EtOH. Tento žlutý roztok se míchá 2 hodiny pod N_2 . Potom se přidá roztok 17,7 g /0,282 mol/ NaBH_3CN

v 550 ml EtOH za míchání během 90 minut. Roztok se míchá přes noc a zahustí se dosucha ve vakuu při teplotě místnosti. Zbytek se rozdělí mezi 500 ml H₂O a 2 l etheru a etherová vrstva se vysuší nad MgSO₄ a zfiltruje se. K tomuto roztoku se přidá 1,3M etherický roztok HCl do pH 4. Ether a přebytek HCl se odstraní ve vakuu při teplotě místnosti. Zbytek se suspenduje v 250 ml etheru a zředí 750 ml hexanu. Od výsledné sraženiny se oddekan-tuje supernatant. Sraženina se promyje dvěma 300 ml dávkami etheru jako shora. Zbytek se potom rozetře s 300 ml etheru a zfiltruje pod N₂. Získá se bílá pevná látka, která se suspendu-je v etheru a zalkalizuje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Organická vrstva se vysuší nad MgSO₄, zfiltruje a zahustí ve vakuu při teplotě místnosti za vzniku žlutého oleje. Tento olej se rozpustí v 510 ml EtOAc, k němuž se přidá horký roztok 40,5 g kyseliny maleinové v 895 ml EtOAc. Po ochlazení na teplotu místnosti se výsledná sraženina odfiltruje a překrystaluje z EtOAc. Získá se hemimaleát jako bílá pevná látka, t.t. 127 - 128 °C, $[\alpha]_D^{26} 0^\circ / c = 1\% \text{ H}_2\text{O} / [\eta]_{\text{tlc}} / \text{cyklohexan:EtOAc} - 85 : 15 /$ ukazuje jednu skvrnu $R_f \sim 0,30 /$ po neutralizaci 7. 7,0 g $/0,015 \text{ mol}/$ takto získaného produktu se suspenduje v EtOAc a zalkalizuje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Organická vrst-va se promyje solným roztokem, vysuší nad MgSO₄, zfiltruje a za-hustí ve vakuu za teploty místnosti za vzniku produktu ve formě bezbarvého oleje. Ten se rozpustí ve 100 ml EtOH, který obsahu-je 0,7 g 10 % Pd/C. Směs se hydrogenuje v Parrově třepačce při 60 psi /rt/ dvě hodiny. Po filtraci se rozpouštědlo odstraní ve vakuu za teploty místnosti a získají se 4,0 g /82 %/ N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alaninu jako bílé pevné látky, t.t. 147 - 148 °C, $[\alpha]_D^{26} +24,8^\circ / c = 1\% \text{ MeOH} / [\eta]_{\text{Rf}} \sim 0,1 / \text{EtOAc:MeOH:HOAc} - 100:1:1 / 7.$

C. Do 50 ml trojhrdlé baňky opatřené přikapávací nálevkou, teploměrem, magnetickým míchadlem a ledovou lázní se vloží roztok 0,23 g 2-/S/-benzyloxykarbonyl-cis,syn-oktahydroindolu

a 0,25 g /0,0009 mol/ N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alaninu v 5,0 ml DMF a chladí se pod N₂ na 0 °C. Za míchání se přidá 0,14 g /0,00135 mol/ N-methylmorfolinu a dále se přikape /5 min./ roztok 0,25 g /0,0009 mol/ difenylfosforylazi-
du v 5 ml DMF, teplota směsi se udržuje na 0 - 10 °C. Roztok se při této teplotě míchá 1 hodinu a potom přes noc při teplotě místnosti. Ke světle žlutému roztoku se přidá nasycený vodný roztok NaHCO₃, čímž se dosáhne pH 8. Roztok se potom extrahuje etherem, vysuší nad MgSO₄, zfiltruje a odpaří ve vakuu při teplotě místnosti a získá se tak 0,43 g surového produktu ve formě žlutého oleje. Ten se preadsorbuje na 1 g hrubého /velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ silikagelu a potom samospádem filtruje přes 40 g hrubého silikagelu /velikost částic 0,246 - 0,074 mm/ s asi 300 ml etheru. Získá se benzylester 1-N-1/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl_7-/S/-alanyl_7-cis,syn-oktahydroindol-2-/S/-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvého oleje.

D. 0,20 g /0,00038 mol/ Takto získaného produktu se rozpustí v 50 ml EtOH, který obsahuje 0,04 g 10 % Pd/C. Směs se hydrogene-
nuje v Parrově třepačce při 60 psi /rt/ dvě hodiny. Směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti a získá se titulní sloučenina ve formě bezbarvého oleje.

Příklad 67

1-N-1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl_7-/S/-alanyl_7-3a/S/,7a
/S/-oktahydroindol-2-/S/-karboxylová kyselina

400 mg /0,0014 mol/ N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alaninu /který lze získat podle příkladu 66 stupeň B/se rozpustí ve 40 ml suchého CH₃CN, který obsahuje 0,417 g /0,0014 mol/ N,N-disukcinimidylkarbonátu. Přidá se 0,10 ml /0,0014 mol/ suchého pyridinu a roztok se míchá při teplotě místnosti pod N₂

přes noc. Potom se přidá cis,syn-perhydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /0,0014 mol/ a 0,25 ml Et₃N a směs se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti a získá se žlutá guma. Ta se chromatografuje na 100 g silikagelu /tlc EtOAc:MeOH:HOAc - 100:1:1/ a získá se titulní sloučenina ve formě acetátu /guma/.

Následující sloučeniny jsou příkladem sloučenin vzorce I, které se mohou připravit podle popsanych postupů:

1-N-(1-karbomethoxy-3-fenylpropyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboethoxy-3-p-chlorfenylpropyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboxy-3-p-chlorfenylpropyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboxy-2-fenylethyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-aminokarbonyl-3-fenylpropyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboxy-3-/3-indolyl/propyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N-(1-karboethoxy-2-/3-indolyl/ethyl)-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-fenoxyethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-2-fenoxyethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-fenylthioethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxyethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-cyklohexylethyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-5-methylhexyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1,3-dikarboxypropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7dekahydrochinolin-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7dekahydrochinolin-2/S/-karboxylová kyselina;

2- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroisoindol-1/S/-karboxylová kyselina;

2- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydroisoindol-1/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydrocyklopenta α -b β _7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl $\overline{7}$ oktahydrocyklopenta $\overline{\text{b}}$ $\overline{7}$ pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

5- $\overline{\text{N}}$ -1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl $\overline{7}$ -2,2-dimethyl-oktahydro-1,3-dioxolo $\overline{4,5\text{-c}}$ $\overline{7}$ pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karbomethoxy-3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karbomethoxy-2-/3-indolyl/ethyl $\overline{7}$ -/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karboxy-2-/3-indolyl/ethyl $\overline{7}$ -/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ - $\overline{1}$ -karbomethoxy-2-/1H-imidazol-4-yl/ethyl $\overline{7}$ -/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-2-/1H-imidazol-4-yl/ethyl $\overline{7}$ -/R,S/-alanyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboethoxy-3-fenylpropyl/glycyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- $\overline{\text{N}}$ -1-karboxy-3-fenylpropyl/glycyl $\overline{7}$ -1,4-dithia-7-azaspiro $\overline{4.4}$ $\overline{7}$ nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- γ -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -1,4-dithia-
7-azaspiro/ γ 4.5 γ dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- γ -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -1,4-dithia-7-aza-
spiro/ γ 4.5 γ dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

1- γ -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -1-azaspiro-
/ γ 4.4 γ nonan-2/S/-karboxylová kyselina;

2- γ -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -2-azaspiro-
/ γ 4.4 γ nonan-3/S/-karboxylová kyselina;

1- γ -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -4/R,S/- γ 2-
/1,3-dithianyl/ γ 7-/S/-prolin;

N- γ -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -N-cyklohexyl-
/S/-alanin;

N- γ -N- γ /1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -N-/2,2-
diethoxy/ethyl-/S/-alanin;

N- γ -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ -N- γ 2-/1,3-
dithianyl/methyl γ 7-/S/-alanin;

1- γ -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ azacyklook-
tan-2/S/-karboxylová kyselina;

1- γ -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ azacyklooktan-2/S/-
karboxylová kyselina;

1- γ -N-/ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl γ azacyklononan-
2/S/-karboxylová kyselina;

1- γ -N-~~C~~-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-lysyl γ azacyklo-
dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

4- β -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-4-aza-1-thia-cyklononan-5/S/-karboxylová kyselina;

5- β -N-/1/S/-karboxy-5-aminopentyl/-/R,S/-alanyl-7-5-aza-1-oxa-cyklooktan-4/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro/ β -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro-/ β -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro-/ β -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-p-chlorfenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrofuro-/ β -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-hexahydrothieno-/ β -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahidropyrano-/ β -4,3-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahidrothiopyrano-/ β -4,3-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahidrofuro-/ β -3,4-b-7pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-2-thia-7-aza-spiro/ β -4.4-7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-2-thia-7-aza-spiro/ β -4.4-7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1/S/-karbomethoxy-3-methylthio/-/R,S/-alanyl β -2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/glycyl β -2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/glycyl β -2-thia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl β -7-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2/S/-karboxylová kyselina;

2- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl β -8-thia-2-azaspiro[4.5]dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl β -2-oxa-7-azaspiro[4.5]dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

N-/1/R/-ethoxykarbonyl-2-benzylthioethyl/-/R,S/-alanyl-/S/-prolin hydrochlorid;

N-/1/S/-ethoxykarbonyl-2-benzylloxyethyl/-/R,S/-alanyl-/S/-prolin hydrochlorid;

1- β -N-/1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl β -oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl β -oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-2-fenylethyl/-/S/-alanyl β -oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboxy-2-fenylethyl/-/S/-alanyl β -oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-2-fenylthioethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-dekahydrocyklohepta/-b_7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

7-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-thia-7-azaspiro/-4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-lysyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-2-benzyloxyethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

N-/1-karboethoxy-2-benzylthioethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxyethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-2-cyklohexylethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-5-methylhexyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydrocyklopenta/-b_7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydrocyklopenta/-c_7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydrocyklopenta/-c_7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-dekahydro-
chinolin-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/glycyl_7-dekahydrochinolin-2/S/-
karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-p-chlorfenylpropyl/-/S/-alanyl_7-deka-
hydrochinolin-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboxy-2-fenylethyl/-/S/-alanyl_7-oktahydroisoindol-
1/S/-karboxylová kyselina;

4-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydrofuro-
/-3,2-b_7pyrrol-5/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
pyrano/-3,2-b_7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

4-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
thieno/-3,2-b_7pyrrol-5/S/-karboxylová kyselina;

5-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
furo/-2,3-c_7pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

5-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
thieno/-2,3-c_7pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

4-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
furo/-3,2-b_7pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

5-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-dekahydro-
pyrano/-3,2-b_7pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

4-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-oktahydro-
thieno/-3,2-b_7pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-dekahydrothio-
pyrano[3,2-b]pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

6- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydrofu-
ro[2,3-c]pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

7- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-dekahydro-
pyrano[2,3-c]pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

6- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydro-
thieno[2,3-c]pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

7- α -N-(1-karboethoxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-dekahydrothio-
pyrano[2,3-c]pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-2,2-dimethyl-okta-
hydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

6- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydro-1,4-
dioxino[2,3-c]pyrrol-5/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydro-1,3-
dithiolo[4,5-c]pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

6- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydro-1,4-
dithiino[2,3-c]pyrrol-5/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-2,2-dimethyl-
oktahydro-1,3-dioxolo[4,5-c]pyridin-6/S/-karboxylová kyselina

6- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-dekahydro-1,4-
dioxino[4,5-c]pyridin-7/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-(1-karboxy-3-fenylpropyl)- α -alanyl-7-oktahydro-1,3-

dithiolo/4,5-c₇pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

6-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl₇-dekahydro-1,4-dithiino/2,3-c₇pyridin-7/S/-karboxylová kyselina;

5-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl₇-oktahydro-1,3-dioxolo/4,5-c₇pyridin-4/S/-karboxylová kyselina;

6-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl₇-dekahydro-1,4-dioxino/2,3-c₇pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

5-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl₇-oktahydro-1,3-dithiolo/4,5-c₇pyridin-4/S/-karboxylová kyselina;

6-/N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl₇-dekahydro-1,4-dithiino/2,3-c₇pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karboethoxy-3-p-chlorfenylpropyl/-/S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karboxy-3-p-chlorfenylpropyl/-/S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karboxy-2-fenoxyethyl/-/S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karbomethoxy-3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karboxy-3-methylthiopropyl/-/R,S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/N-/1-karboethoxy-2-/3-indolyl/ethyl₇-/R,S/-alanyl₇-1,4-dithia-7-azaspiro/4.4₇nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/_1-karboxy-2-/3-indolyl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/_1-karboethoxy-2-/1H-imidazol-4-yl/ethyl_7-/R,S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/glycyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dioxa-7-azaspiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-6,10-dioxa-2-azaspiro/_4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-6,10-dithia-2-azaspiro/_4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dioxa-7-azaspiro/_4.4_7nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-6,10-dioxa-2-azaspiro/_4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/_4.4_7nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-6,10-dithia-2-azaspiro/_4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dioxa-7-azaspiro/_4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-7-azaspiro/_4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,5-dithia-
8-azaspiro/_5.5_7undekan-9/S/-karboxylová kyselina;

8-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dioxa-
8-azaspiro/_4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

9-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,5-dioxa-
9-azaspiro/_5.5_7undekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,4-dithia-
8-azaspiro/_4.5_7-dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

9-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1,5-dithia-
9-azaspiro/_5.5_7undekan-8/S/-karboxylová kyselina;

1-/_1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4,4-dimethoxy-
/S/-prolin;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-5,5-dimethoxy-
/S/-pipekolinová kyselina;

1-/_/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3,3-dimethoxy-
/S/-prolin;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4,4-dimethoxy-
/S/-pipekolinová kyselina;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4,4-di/ethyl-
thio/-/S/-prolin;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3,3-di/ethyl-
thio/-/S/-prolin;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-5,5-di/ethyl-
thio/-/S/-pipekolinová kyselina;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4,4-di/ethyl-thio/-/S/-pipekolinová kyselina;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-azaspiro/_4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-azaspiro/_4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-azaspiro/_4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-azaspiro/_5.5_7undekan-2/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-azaspiro/_4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

2-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-azaspiro/_5.5_7undekan-3/S/-karboxylová kyselina;

8-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-azaspiro/_4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

3-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-azaspiro/_5.5_7undekan-2/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-oxa-7-aza-spiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-oxa-7-aza-spiro/_4.4_7nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-1-oxa-7-aza-spiro/_4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-1-oxa-8-aza-spiro[5.5]undekan-9/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-1-oxa-8-aza-spiro[4.5]dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

9- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-1-oxa-9-aza-spiro[5.5]undekan-8/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/1,3-dioxolan-2-yl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/1,3-dioxan-2-yl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/1,3-dithiolan-2-yl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-di-ethylthio/methyl-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-di-ethylthio/methyl-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/2-tetrahydrofuryl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/2-tetrahydropyranyl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl_7-4/R,S/-/1,3-dioxolan-2-yl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl--glycyl_7-4/R,S/-/1,3-dioxolan-2-yl--/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4/R,S/-/1,3-di-thiolan-2-yl/-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-glycyl_7-4/R,S/-/1,3-dithio-lan-2-yl/-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4/R,S/-dimethoxy-methyl-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4/R,S/-di/ethyl-thio/methyl-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4/R,S/-/2-tetra-hydrofuryl/-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4/R,S/-/2-tetra-hydropyranyl/-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-glycyl_7-4/R,S/-/2-tetra-hydropyranyl/-/S/-prolin;

N- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/2,2-di-ethoxy/ethyl-/S/-alanin;

N- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/1,3-dioxo-lan-2-yl/methyl-/S/-alanin;

N- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/1,3-dioxan-2-yl/methyl-/S/-alanin;

N- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/1,3-di-thiolan-2-yl/methyl-/S/-alanin;

N- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/1,3-di-thian-2-yl/methyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/2-tetrahydrofuryl/methyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/2-tetrahydropyranyl/methyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-/2-tetrahydrothienyl/methyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-cyklohexyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-N-cyklopentyl-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-1,3-dithiolan-2-yl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-1,3-dioxan-2-yl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-1,3-dithian-2-yl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-2-tetrahydrofuryl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-2-tetrahydropyranyl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-methyl-2-tetrahydrothienyl/-/S/-alanin;

N-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-3-/2-metnyl-2-tetrahydrothiopyranyl/-/S/-alanin;

1-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-azacyklononan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-azacyklo-dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-azacyklodekan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-~~L~~-/1-methoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-lysyl_7-aza-cyklooktan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-~~L~~-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-lysyl_7-azacyklo-nonan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1/S/-karboxy-5-aminopentyl/alanyl_7-azacyklononan-2/S/-karboxylová kyselina;

4-/_N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4-aza-1-oxacyklooktan-5/S/-karboxylová kyselina;

4-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4-aza-1-oxacyklo-dekan-5/S/-karboxylová kyselina;

4-/_N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-4-aza-1-thiacyklooktan-3/S/-karboxylová kyselina;

5-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-5-aza-1-oxacyklo-nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

5-/_N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-5-aza-1-oxacyklononan-4/S/-karboxylová kyselina;

4- α -N-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-4-aza-1-thia-
cyklononan-3/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-5-aza-1-
oxacyklodekan-6/S/-karboxylová kyselina;

6- α -N-/1-methoxykarbonyl-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-6-aza-1-
thiacyklodekan-5/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-5-aza-1-
oxacyklodekan-4/S/-karboxylová kyselina;

4- α -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-4-aza-1-
oxacyklodekan-3/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-hexahydro-
furo- α -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-2-fenylethyl--/S/-alanyl-7-hexahydrofuro-
 α -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-fenylethyl--/S/-alanyl-7-hexahydrofuro- α -3,4-
b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-hexahydrofuro-
 α -3,4-b-7pyrrol-4/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-hexahydrothie-
no- α -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-hexahydro-
thieno- α -3,4-c-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl--/S/-alanyl-7-oktahydro-
pyrano- α -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydropyran-
o/ α -3,4-c-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

2- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydropyran-
o/ α -3,4-c-7pyrrol-3/S/-karboxylová kyselina;

2- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydropyran-
o/ α -3,4-c-7pyrrol-1/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-
pyrano/ α -4,3-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-
pyrano/ α -3,4-b-7pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

3- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-
pyrano/ α -3,4-c-7pyrrol-1/S/-karboxylová kyselina;

2- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-
pyrano/ α -3,4-c-7pyrrol-3/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrofuro-
/ α -3,4-b-7pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrofuro-
/ α -3,4-c-7pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrofuro-
/ α -3,4-c-7pyridin-4/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothie-
no/ α -3,4-b-7pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

5- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothie-
no/ α -3,4-c-7pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

5- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-thieno β -3,4-c β pyridin-4/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -3,4-b β pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -4,3-b β pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -3,4-c β pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -4,3-c β pyridin-7/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -4,3-c β pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-pyrano β -3,4-c β pyridin-8/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-pyrano β -3,4-b β pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-pyrano β -4,3-b β pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-thiopyrano β -3,4-c β pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydrothio-pyrano β -4,3-c β pyridin-7/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-oktahydro-thiopyrano β -4,3-c β pyridin-5/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydrothio-
pyrano/_3,4-c_7pyridin-8/S/-karboxylová kyselina;

5-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydrofuro-
/_3,4-c_7pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydrothieno-
/_3,4-b_7pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

5-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahydrothieno-
/_3,4-c_7pyridin-4/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahidropyrano-
/_3,4-b_7pyridin-2/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7oktahidropyrano-
/_3,4-c_7pyridin-6/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_72-oxa-7-aza-
spiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-1-aza-
spiro/_4.4_7nonan-2/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-oxa-7-aza-
spiro/_4.4_7nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-thia-7-
azaspiro/_4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

1-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-thia-1-aza-
spiro/_4.4_7nonan-2/S/-karboxylová kyselina;

7-/_N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-thia-7-aza-
spiro/_4.4_7nonan-6/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-oxa-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-1-aza-spiro/-4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-oxa-1-aza-spiro/-4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-oxa-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-thia-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-thia-2-azaspiro/-4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-thia-1-aza-spiro/-4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

1-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-thia-1-aza-spiro/-4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-thia-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

2-/-N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-thia-2-aza-spiro/-4.5_7dekan-1/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-oxa-6-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-oxa-7-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-^{oxa}-8-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-oxa-7-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-6/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-glycyl_7-2-thia-7-aza-spiro/ β 4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-glycyl_7-2-thia-7-azaspiro-/ β 4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

2- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-2-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

2- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-8-oxa-2-azaspiro-/ β 4.5_7dekan-3/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-7-oxa-1-azaspiro-/ β 4.5_7dekan-2/S/-karboxylová kyselina;

6- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-thia-6-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-thia-7-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl_7-2-thia-8-aza-spiro/ β 4.5_7dekan-7/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-2-thia-7-aza-spiro β -4.5_7dekan-6/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-8-oxa-1-aza-spiro β -5.5_7undekan-2/S/-karboxylová kyselina;

1- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-9-oxa-1-aza-spiro β -5.5_7undekan-2/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-2-oxa-8-aza-spiro β -5.5_7undekan-9/S/-karboxylová kyselina;

2- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-9-oxa-2-aza-spiro β -5.5_7undekan-3/S/-karboxylová kyselina;

9- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-2-oxa-9-aza-spiro β -5.5_7undekan-8/S/-karboxylová kyselina;

9- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-3-oxa-9-aza-spiro β -5.5_7undekan-8/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-2-oxa-8-aza-spiro β -5.5_7undekan-7/S/-karboxylová kyselina;

8- β -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl_7-3-oxa-8-aza-spiro β -5.5_7undekan-7/S/-karboxylová kyselina;

7- β -N-/1-karbomethoxy-3-methylthio-/R,S/-alanyl_7-2-thia-7-azaspiro β -4.4_7nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

N-/1-karboxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-/S/-prolin;

N-/1-karboxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-/S/-prolin;

1- β -N-/1-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl_7-oktahydro-indol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

7- α -N-/1-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

7- α -N-/1-karboethoxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-7-dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karboethoxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2/S/-karboxylová kyselina;

N- α -1-karboethoxy-2-/4-chlorbenzyloxy/ethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin;

N- α -1-karboethoxy-2-/4-chlorbenzylthio/ethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin;

1-N- α -1-karboethoxy-2-/4-chlorbenzyloxy/ethyl-7-/S/-alanyl-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1-N- α -1-karboethoxy-2-/4-chlorbenzylthio/ethyl-7-/S/-alanyl-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-3a/S/,7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

7- α -N-1-S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-1,4-di-
thia-7-azaspiro α -4.4 α -nonan-8/S/-karboxylová kyselina;

N- α -1/S/-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin;

1- α -N-1/S/-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-7-3a/S/,
7a/S/-oktahydroindol-2-/S/-karboxylová kyselina;

1- α -N-1/R/-karboethoxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-3a/S/,
7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina;

N- α -1/R/-karboethoxy-2-benzylthioethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin;

1- α -N- α -1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-3a/S/,
7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina.

bílé krystaly, t.t. α -C α : 56-60, α -D α ²⁶ = -25,5 °
N- α -1-/R,S/-/3-fenyl-1-ethoxykarbonyl/propyl-7-/S/-alanyl-4,4-
ethylendithio-/S/-prolin

bílá pevná látka, t.t. α -C α : 71-73, α -D α ²⁶ = -45,2 ° ethanol
N- α -1-/R,S/-/3-fenyl-1-methoxykarbonyl/propyl-7-/S/-alanyl-
oktahydroindol-2-karboxylová kyselina

bílá pevná látka, t.t. α -C α : 71-73, α -D α ²⁶ = +11,8 /ethanol/
N- α -1-/R,S/-/3-fenyl-1-methoxykarbonyl/propyl-7-/S/-alanyl-
oktahydroindol-2-karboxylová kyselina

α -D α ²⁶ = -39,0 °
7- α -N-/3-fenyl-1-ethoxykarbonyl/propyl/glycyl-7-1,4-dithia-7-
azaspiro α -4.4 α -nonan-8/S/-karboxylová kyselina

α -D α ²⁶ = -45,3 /ETOH/
1- α -N-1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-cis,syn-

oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina ve formě hydrátu

$$[\alpha]_D^{26} = -39,5^\circ \text{ /ETOH/}$$

1- α -N-/1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-cis,syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

$$[\alpha]_D^{26} = -46,9^\circ$$

1- α -N-/1/R,S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-cis,syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

$$[\alpha]_D^{26} = -2,4^\circ \text{ /ETOH/}$$

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-perhydrocyklopenta- β -pyrrol-2/ /-karboxylová kyselina

$$[\alpha]_D^{26} = -5,8^\circ \text{ /ETOH/}$$

1- α -N-/1-karboethoxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-perhydrocyklopenta- β -pyrrol-2/ /-karboxylová kyselina

$$[\alpha]_D^{26} = -71,3^\circ \text{ /1 \% H}_2\text{O/, t.t. 90-100 }^\circ\text{C}$$

N- α -N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-2-benzyloxyethyl-7-/R,S/-alanyl-7-/S/-prolin hydrochlorid hemihydrát

$$[\alpha]_D^{26} = -73,4^\circ \text{ /1 \% H}_2\text{O/}$$

N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-2-thiobenzyloxyethyl-/R,S/-alanyl-/S/-prolin hydrochlorid

t.t. 121-122 $^\circ\text{C}$

1- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl/-/S/-alanyl-7-cis,syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina

oranžová pevná látka, t.t. $[\alpha]_D^{26}$: 124 /rozklad/

N-/1-/R/-ethoxykarbonyl-2-thiobenzyloxyethyl-/R,S/-alanyl-7-cis,syn-oktahydroindol-2-/S/-karboxylová kyselina ve formě hydrochloridu-dihydrát

bezbarvý olej, pík hmot. spektra při 520

benzylester 1- α -N- α -1-/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-7-/S/-
alanyl-7-cis, syn-oktahydroindol-2-/S/-karboxylové kyseliny

hydrochlorid ethylesteru 1- α -N- α -1/S/-ethoxykarbonyl-3-fenyl-
propyl-7-/S/-alanyl-7-cis, syn-oktahydroindol-2-/S/-karboxylové
kyseliny jako hemihydrát

žlutá pevná látka, t.t. α -C₇: 55-60

N-/1-/R/-ethoxykarbonyl-2-/4-methylthiobenzyloxy/ethyl/-
/R,S/-alanyl-cis, syn-oktahydroindol-2-/S/-karboxylová kyselina

bílá pevná látka, t.t. α -C₇: 148-150, α -D₂₆²⁶ = -39,3 ° /H₂O/
1- α -N- α -1/S/-karboxy-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-cis, syn-
oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina jako hydrát

bezbarvý olej, pík hmot. spektra při 508

benzylester N- α -N- α -1/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-7-/S/-
alanyl-7-1-azacyklooktan-2/R,S/-karboxylové kyseliny

špinavě bílá pěna, α -D₂₆²⁶ = +16,4 ° /ETOH/
1- α -N- α -1/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-1-
azacyklooktan-2/R,S/-karboxylová kyselina jako hydrát

bezbarvý olej, α -D₂₆²⁶ = -44,7 °
benzylester 1- α -N- α -1/R/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-7-/S/-
alanyl-7-cis, syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny

špinavě bílá pěna, α -D₂₆²⁶ = -42,5 ° /ETOH/
1- α -N- α -1/-ethoxykarbonyl-2-fenylpropyl-7-/S/-lysyl-7cis,
syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina jako hydrát
/diastereomer a/

špinavě bílá pěna, α -D₂₆²⁶ = -36,4 °

1-N-1/ /-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl_7-/S/-lysyl_7cis,
syn-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina /diastereomer b/

Následující příklady popisují detailně kompozice, které ilustrují předložený vynález. Odborníku v oboru bude zřejmé, že existuje mnoho modifikací jak látek, tak metod, které se mohou použít, aniž by došlo k odchýlení od smyslu a účelu tohoto vynálezu.

V následujících příkladech je účinnou složkou 1-N-1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl_7-/S/-alanyl_7-3a/S/,7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina.

Přípravek 1

<u>Tobolka</u>	<u>množství /mg/</u>	
účinná složka	250,0	125,0
laktóza	173,0	86,5
kukuřičný škrob	75,0	37,5
stearát hořečnatý	2,0	1,0
	<u>500,0</u>	<u>250,0</u>

Účinná látka, laktóza a kukuřičný škrob se mísí tak dlouho, až se vytvoří homogenní směs a do výsledného prášku se přimísí stearát hořečnatý. Směs se uzavře do dvoudílných tvrdých želatinových tobolek vhodné velikosti.

Přípravek 2

<u>Tableta</u>	<u>množství /mg/</u>	
účinná složka	250,0	125,0

laktóza	161,0	80,5
kukuřičný škrob	12,0	6,0
voda /pro tisíc tablet/	120 ml	60 ml
	/odpaří se/	/odpaří se/
kukuřičný škrob	75,0	37,5
stearát hořečnatý	2,0	1,0
	500,0	250,0

Účinná složka se mísí s laktózou dokud směs není homogenní. Malé množství kukuřičného škrobu se smíchá s vodou a výsledná pasta kukuřičného škrobu se přidá ke směsi, která se potom míchá až do vytvoření homogenní vlhké hmoty. Zbylý kukuřičný škrob se přidá k vlhké hmotě a mísí se tak dlouho, dokud se nezískají homogenní granule. Granule se protlačí pomocí vhodné frézky sítem z nerezavějící oceli /3/4 inch/. Frézované granule se vysuší ve vhodné sušárně až se dosáhne žádané vlhkosti. Vysušené granule se melou pomocí vhodné frézky s použitím síta z nerezavějící oceli s oky pro průchod částic o velikosti 0,991 mm, vmíchají se do stearátu hořečnatého a výsledná směs se slisuje do tablet požadovaného tvaru, tloušťky, tvrdosti a rozpadavosti.

Přípravek 3

<u>Injekční roztok</u>	<u>mg/ml</u>
účinná složka	5,00
methy-l-p-hydroxybenzoát	0,80
propyl-p-hydroxybenzoát	0,10
edetát Na ₂	0,10
kyselina citronová-monohydrát	0,08
dextroza	40,0
voda pro injekce qs. ad.	1,0 ml

p-Hydroxybenzoáty se rozpustí v části vody pro injekce při teplotě 60-70 °C a roztok se ochladí na 25-35 °C. Nadávkuje a rozpustí se všechny ostatní excipienty a účinná látka. Roztok se upraví na konečný objem, zfiltruje se přes sterilizační membránu a plní se do sterilních přepravek.

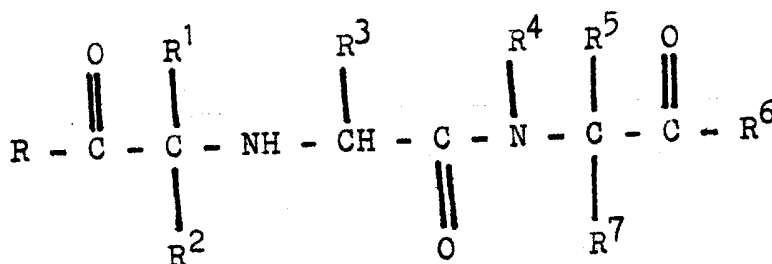
Podle postupů přípravy přípravků 1, 2 a 3 se náhradou 1- α -N-1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-3a/S/,7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny kyselinou 1- α -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylovou; kyselinou 1- α -N-/1-karboxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-oktahydroindol-2/S/-karboxylovou; N- α -1/S/-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolinem nebo N- α -1/R/-karboethoxy-2-benzylthioethyl-7-/S/-alanyl-prolinem nebo dalšími sloučeninami podle vynálezu, připraví se další kompozice podle vynálezu.

- I -

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1.

Sloučenina vzorce I

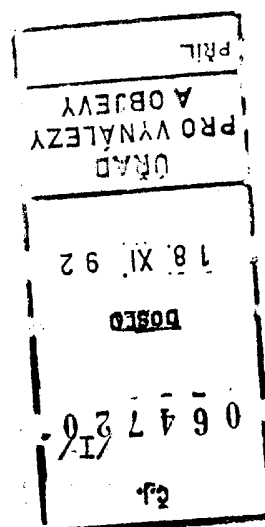


kde

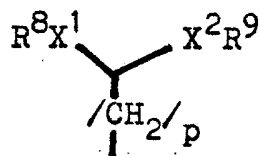
R a R⁶R¹

jsou stejné nebo různé a znamenají hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkenyloxy, di/nižší/alkylamino/nižší/alkoxy, acylamino/nižší/alkoxy, acyloxy/nižší/alkoxy, aryloxy, aryl-/nižší/alkoxy, amino, nižší alkylamino, di/nižší/alkylamino, hydroxyamino, aryl/nižší/alkylamino, nebo substituovaný aryloxy nebo substituovaný aryl/nižší/alkoxy, kde substituentem je methyl, halogen nebo methoxy;

znamená vodík, alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, substituovaný nižší alkyl, kde substituentem je hydroxy, nižší alkoxy, aryloxy, substituovaný aryloxy, heteroaryloxy, substituovaný heteroaryloxy, amino, nižší alkylamino, di/nižší/alkylamino, acylamino, arylamino, substituovaný arylamino, guanidino, imidazolyl, indolyl, nižší alkylthio, arylthio, substituovaný arylthio, karboxy, karbamoyl, nižší alkoxy-karbonyl, aryl, substituovaný aryl, aralkyloxy, substituovaný aralkyloxy, aralkylthio nebo substituovaný aralkylthio, kde arylová nebo heteroarylová část substituované aryloxy, heteroaryloxy, arylamino, arylthio, aryl, aralkyloxy, aralkylthioskupiny je substituována skupinou vybranou ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, hydroxy, nižší alkoxy, aminomethyl, karboxyl, kyano nebo sulfamoyl;



- R^2 a R^7 jsou stejné nebo různé a znamenají vodík nebo nižší alkyl;
- R^3 je vodík, nižší alkyl, fenyl/nižší/alkyl, aminomethyl-fenyl/nižší/alkyl, hydroxyfenyl/nižší/alkyl, hydroxy-/nižší/alkyl, acylamino/nižší/alkyl, amino/nižší/alkyl, dimethylamino/nižší/alkyl, guanidino/nižší/alkyl, imidazolyl/nižší/alkyl, indolyl/nižší/alkyl nebo nižší alkylthio/nižší/alkyl;
- R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé a znamenají vodík, nižší alkyl nebo Z, nebo R^4 a R^5 tvoří společně skupinu označenou Q, U, V, Y, D nebo E, kde
- Z je

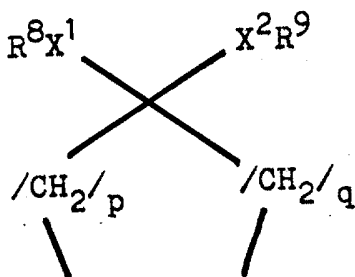


kde X^1 a X^2 znamenají nezávisle jeden na druhém O, S nebo CH_2 , R^8 a R^9 znamenají nezávisle jeden na druhém nižší alkyl, nižší alkenyl, nižší alkinyl, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku, hydroxy/nižší/alkyl nebo skupinu $-\text{CH}_2/\text{nAr}$, kde n je 0, 1, 2 nebo 3 a Ar je nesubstituovaný nebo substituovaný fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl, přičemž substituované fenylové, furylové, thienylové nebo pyridylové skupiny jsou substituovány alespoň jednou skupinou, která je nezávisle vybrána ze skupiny zahrnující C_1 až C_4 alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, halogen, CF_3 a hydroxy, nebo R^8 a R^9 společně tvoří můstek W, kde W je jednoduchá vazba nebo methylenový můstek nebo substituovaný methylenový můstek když alespoň jeden z X^1 a X^2 je methylen, nebo znamená W alkylenový nebo substituovaný alkylenový můstek o 2 nebo 3 atomech uhlíku, přičemž substituovaný methylenový nebo substituovaný alkylenový můstek má jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny zahrnující nižší alkyl, aryl a aryl/nižší/alkyl a p je 0, 1

nebo 2, s tou podmínkou, že alespoň jeden z R^4 a R^5 je Z, s tou podmínkou, že jestliže R^4 je Z a p je 0, pak X^1 a X^2 musí být oba methylen a s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 oba znamenají methylen, pak R^8 a R^9 musí tvořit alkylenový můstek W;

Q

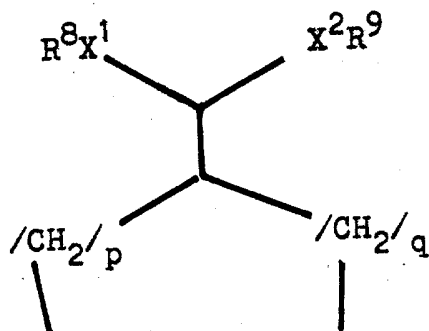
je



kde R^8 , R^9 , X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2, q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q musí být 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že jestliže p je 0, pak X^1 a X^2 musí znamenat methylen a s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 znamenají methylen, pak R^8 a R^9 společně tvoří můstek W, kde W má výše uvedený význam;

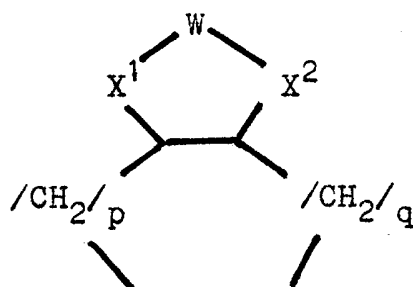
V

je



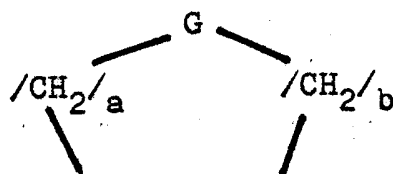
kde R^8 , R^9 , X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2 a q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že jestliže X^1 a X^2 znamenají CH_2 , pak R^8 a R^9 společně tvoří můstek W, kde W má výše uvedený význam;

U je



kde W má význam uvedený výše s tím, že W může znamenat rovněž methylenový můstek, když X^1 a X^2 znamenají kyslík nebo síru, X^1 a X^2 mají výše uvedený význam, p je 0, 1 nebo 2, q je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet p a q je 1 nebo 2 a s tou podmínkou, že jestliže p je 0, musí X^1 znamenat CH_2 ;

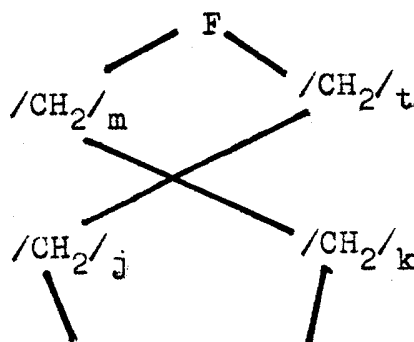
Y je



kde G je kyslík, síra nebo CH_2 , a je 2, 3 nebo 4 a b je 1, 2, 3, 4 nebo 5, s tou podmínkou, že součet a a b je 5, 6 nebo 7, nebo

G je CH_2 , a je 0, 1, 2 nebo 3, b je 0, 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet a a b může být 1, 2 nebo 3 pouze tehdy, jestliže R^1 znamená nižší alkyl substituovaný aralkylthio nebo aralkyloxyskupinou;

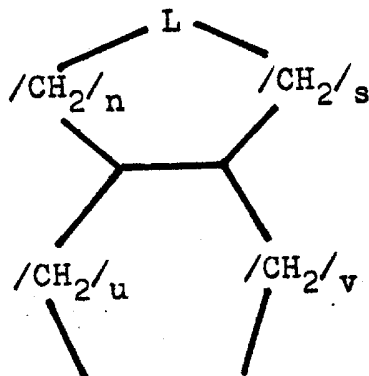
D je



kde F je 0 nebo S, j je 0, 1 nebo 2 a k je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet j a k musí být 1, 2 nebo 3 a m je 1, 2 nebo 3 a t je 1, 2 nebo 3, s tou podmínkou, že součet m a t musí být 2, 3 nebo 4;

E

je



kde L je 0 nebo S, u je 0, 1 nebo 2 a v je 0, 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet u a v musí být 1 nebo 2 a h je 1 nebo 2 a s je 1 nebo 2, s tou podmínkou, že součet h a s musí být 2 nebo 3, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R^4 a R^5 je Z, kde X^1 a X^2 znamenají methylen, R^8 a R^9 společně tvoří W, který přednostně znamená alkylenový můstek se 3 atomy uhlíku a p je 0, 1 nebo 2, s výhodou 0 nebo 1.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde jeden z R^4 a R^5 znamená Z, kde X^1 a X^2 znamenají S, p je 1 a R^8 a R^9 společně tvoří W, kde W má význam uvedený v nároku 1, přednostně znamená alkylenový můstek se 3 atomy uhlíku, nebo kde X^1 a X^2 znamená O, R^8 a R^9 znamenají nižší alkyl a p má význam uvedený v nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^4 a R^5 společně tvo-

ří skupinu Q, kde X^1 a X^2 znamenají methylen, R^8 a R^9 společně tvoří můstek W, W přednostně znamená ethylenový můstek, a kde p a q každý znamená 1, nebo kde p je 0 a q je 2; nebo kde X^1 a X^2 znamenají S, R^8 a R^9 společně tvoří ethylenový můstek a p a q znamenají každý s výhodou 1 nebo p je 1 a q je 2.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde R^4 a R^5 společně tvoří skupinu U, kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je methylen a p výhodně znamená nulu a q výhodně znamená 1 nebo 2; nebo kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je ethylen, a kde p je výhodně 0 a q je 1 nebo 2, nebo p je 1 a q je 0; nebo kde X^1 a X^2 znamenají methylen a W je trimethylen, a kde p je výhodně 0 a q je 1; nebo kde X^1 a X^2 znamenají O, W je methylen a p a q mají význam uvedený v nároku 1.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde R^4 a R^5 společně tvoří skupinu Y, kde G je kyslík nebo síra a součet a a b je 5, nebo kde G je CH_2 a součet a a b je 5 nebo 2.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, kde R^1 je substituovaný nižší alkyl, kde substituentem je nesubstituovaný nebo nižším alkylem substituovaný aryl, aralkyloxy nebo aralkylthio, R^1 znamená výhodně substituovaný nižší alkyl, kde substituentem je aralkyloxy nebo aralkylthio, výhodně benzyloxy nebo benzylthio.

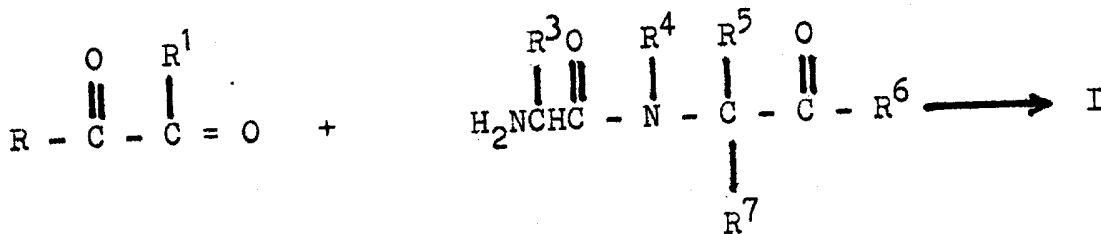
8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, kde R a R^6 jsou stejné nebo různé a znamenají hydroxy, nižší alkoxy nebo aryl/nižší/alkoxy; R^2 a R^7 znamenají vodík a R^3 je vodík, nižší alkyl nebo fenyl/nižší/alkyl, výhodně znamená R hydroxy, methoxy nebo ethoxy, R^6 hydroxy, ethoxy nebo benzyl-

oxy, R^2 a R^7 vodík a R^3 vodík, methyl nebo benzyl.

9. Sloučenina podle nároku 1, kterou je
 1- α -N-/1-karbomethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-3a/S/, 7a/S/-
 oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina,
 1- α -N-/1/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-7-/S/-alanyl-7-3a/S/,
 7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina,
 7- α -N-/1-/S/-karboethoxy-3-fenylpropyl-/S/-alanyl-7-1,4-dithia-
 7-azaspiro[4.4]nonan-8/S/-karboxylová kyselina,
 N-/1/S/-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin,
 N-/1/R/-karboethoxy-2-benzylthioethyl-7-/S/-alanyl-/S/-prolin,
 1- α -N-/1/S/-karboethoxy-2-benzyloxyethyl-/S/-alanyl-7-3a/S/,
 7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina nebo
 1- α -N-/1/R/-karboethoxy-2-benzylthioethyl-/S/-alanyl-7-3a/S/,
 7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylová kyselina.

10. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I definované v kterémkoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že se sloučenina připraví vhodným postupem vybraným z následujících postupů /příčemž v následujících vzorcích R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 mají význam uvedený u vzorce I, včetně vhodných chránících skupin/:

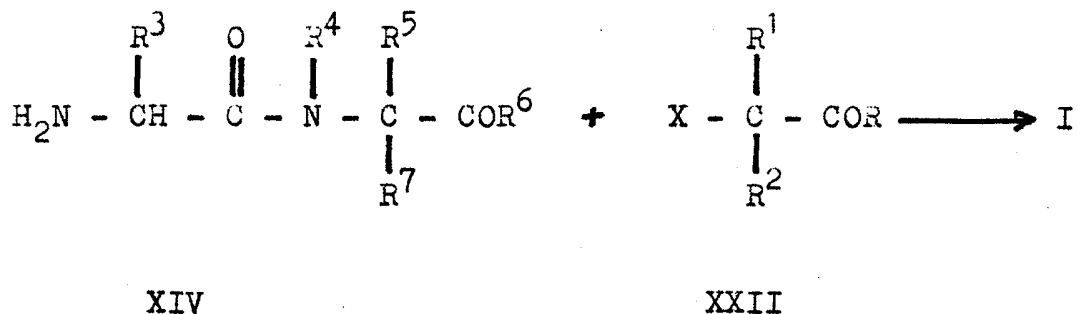
a/ pro přípravu sloučenin vzorce I, kde R^2 znamená vodík se redukčně kondenzuje ketosloučenina XIII s dipeptidem XIV



XIII

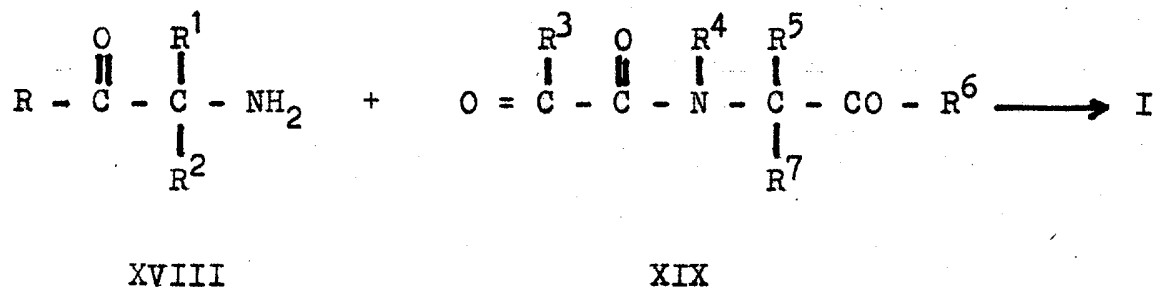
XIV

b/ alkyluje se dipeptid XIV působením sloučeniny XXII

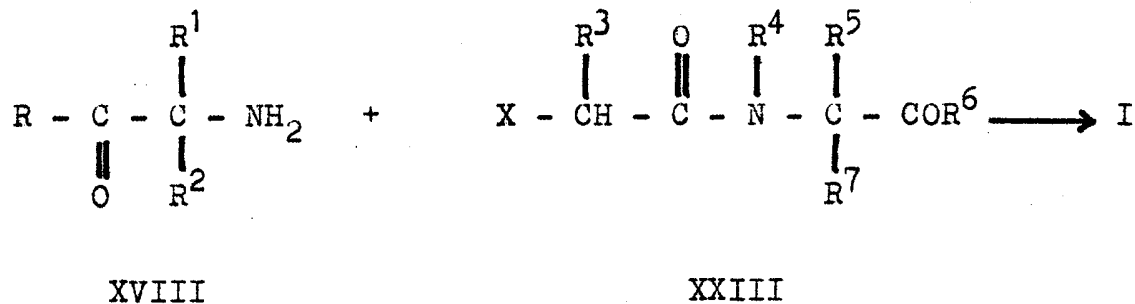


kde X znamená chlor, brom, jod, alkansulfonyloxy nebo arensulfonyloxy,

c/ kondenzuje se aminosloučenina XVIII s ketosloučeninou XIX
za redukce

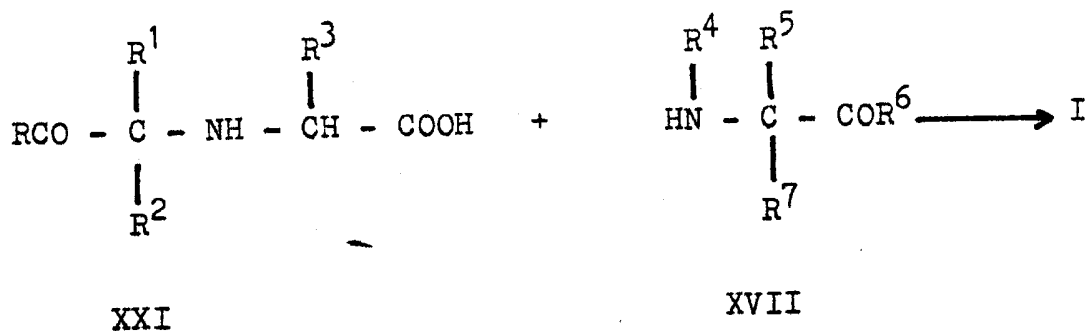


d/ alkyluje se aminosloučenina XVIII působením sloučeniny XXIII



kde X znamená chlor, brom, jod, alkansulfonyloxy nebo arensulfonyloxy,

e/ kondenzuje se aminokyselina XXI s aminokyselinou XVII

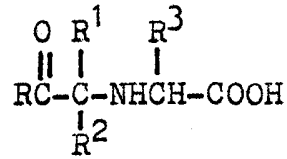
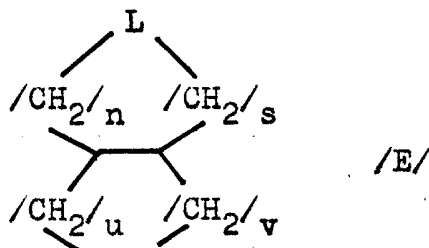
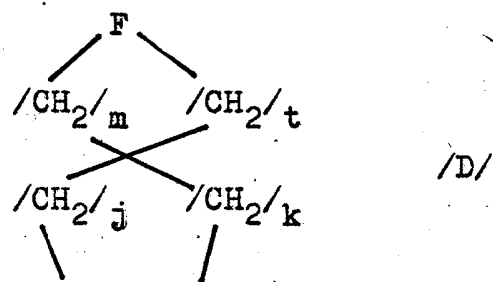
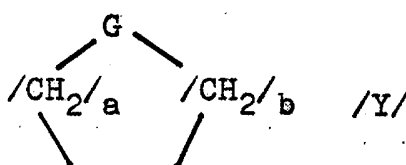
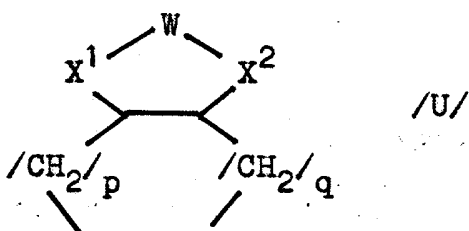
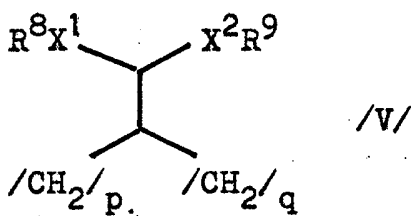
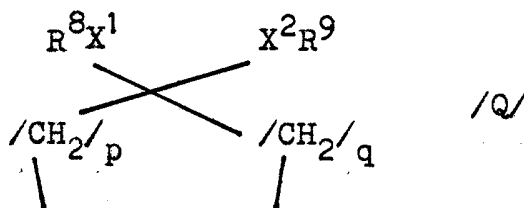
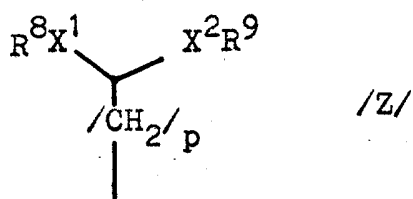
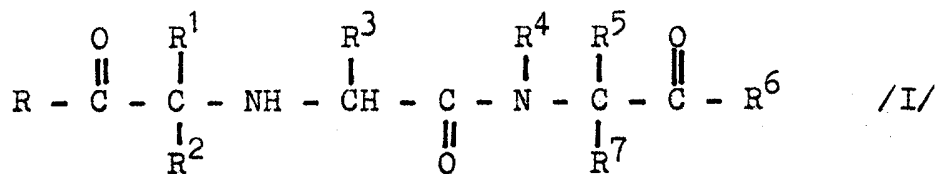


následně se odstraní chránící skupiny, je-li to třeba, za vzniku požadovaného produktu a je-li třeba, přemění se takto získaná sloučenina vzorce I na jinou sloučeninu vzorce I a je-li třeba, připraví se její sůl a je-li třeba izoluje se preferovaný isomer.

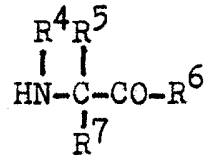
11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se 2-/S/-benzyloxykarbonyl-cis,syn-oktahydroindol a N-/1-/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl-/S/-alanin podrobí kondenzaci v přítomnosti N-methylmorfolinu a difenylfosforylazidu, načež se izoluje benzyloxyester 1-[-N-[-1/S/-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl_7-/S/-alanyl_7-3a/S/,7a/S/-oktahydroindol-2/S/-karboxylové kyseliny, který se hydrogenuje a izoluje se žádaný isomer.

12. Farmaceutická kompozice použitelná při léčbě hypertenze, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I definovanou v kterémkoliv z nároků 1 až 9 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, výhodně ve směsi s vhodným farmaceuticky přijatelným nosičem nebo excipientem.

Vzorce pro anotaci /I, Z, Q, V, U, Y, D, E, XXI, XVII/



/XXI/



/XVII/

PRIL
PRO VYNALEZY
UŘAD
18 XI 92
DOŠEL
064720
ČJ