

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

(11) 60556 B1

5(51) C 07 C 233/57

C 07 C 259/06

A 61 K 31/16

(21) Регистров № 88028

(22) Заявено на 12.04.89

(24) Начало на действие
на патента от

Приоритетни данни

(31) 20172 (32) 12.04.88 (33) IT

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А/93 на 24.12.93

(45) Отпечатано на 30.11.95

(46) Публикувано в бюлетин № 8
на 28.08.95

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

Laboratori Guidotti S.p.A., Pisa (IT)

(72) Изобретател(и):

Luigi Turbanti

Guido Cerbai

Pisa

Marco Criscuoli

Scandicci (IT)

(74) Представител по индустриална

собственост: Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо Да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) АМИДИ НА ЦИКЛОМЕТИЛЕН-1,2-ДИКАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ С ТЕРАПЕВТИЧНА АКТИВНОСТ, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ

(57) Съединенията са полезни като антихипертонични средства. Получават се чрез кондензация на циклометилен-1,2-дикарбоксилна киселина или нейно производно с аминопроизводно, съдържащо защитена хидроксимова група, която група след това се отстранява, или с аминокестер и след това с хидроксиламин или N-алкилхидроксиламин.

26 претенции

BG 60556 B1

(54) АМИДИ НА ЦИКЛОМЕТИЛЕН-1,2-ДИКАРБОКСИЛНИ КИСЕЛИНИ С ТЕРАПЕВТИЧНА АКТИВНОСТ, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ

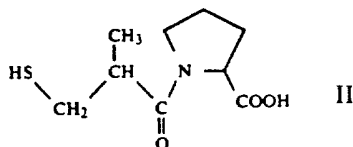
ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до серия ами-
ди на циклометилен-1,2-дикарбоксилни кисе-
лини с аминоксидроксиамово киселина, които
притежават антихипертонична активност, до
методите за тяхното получаване и до фарма-
цевтичните състави, които ги съдържат.

Предшествашо състояние на техниката

Известно е, че за лечение на няколко
форми на артериална хипертония са известни
и широко се използват АСЕ-инхибиращи ле-
карствени средства, които същевременно се из-
ползват и за лечение на тромбозна сърдечна
декомпенсация.

Първото и основно АСЕ-инхибиращо ле-
карствено средство е било и е 1-/3-меркапто-
2-метил-пропионил-/1-пиридин-2-карбок-
силна киселина, известно още с търговското
наименование (DCI) каптоприл, с формула



Понастоящем, освен каптоприл, се из-
ползват и други известни в целия свят АСЕ-
инхибитори, а именно, еналаприл и лизино-
прил.

Счита се, че терапевтичното действие
на тези съединения се дължи на инхибирането
на ензима, който превръща ангиотензин I, как-
то плазмени, така и определени тъканни
системи, със съпътстващо намаление на ниво-
то на антагониста ангиотензин II, притежа-
ващ силно ендогенно налягане.

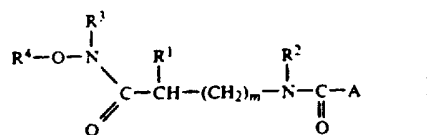
От друга страна, благодарение на това,
че АСЕ-инхибирането води също и до метабо-
лизъм на брадикинина, който трябва да бъде
намален, увеличаването на нивото на съдораз-
ширяващото и диуретичното вещество може
отчасти да обясни антихипертоничното дейст-
вие на лекарствените средства, за които става
дума.

В случай на хипертония, комбинирана с

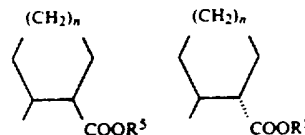
ниско съдържание на ангиотензин II, ефектът
на АСЕ-инхибиторите може да бъде приписан
на едно непряко действие, което се дължи на
намесата на неврогенната вазоконстрикция
(чрез която трансмисията през симпатичната
нервна система става по-лесна).

**ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА
ИЗОБРЕТЕНИЕТО**

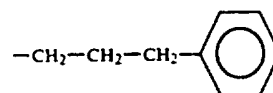
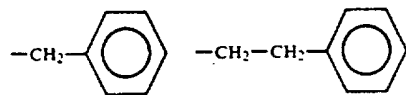
Съгласно настоящото изобретение са
синтезирани съединения с обща формула



където А означава



R₁ означава -H, -CH₃, -CH₂-CH₃,
-CH/CH₃/₂,



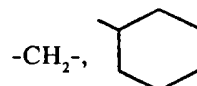
R² означава -H, -CH₃, -CH₂-CH₃,
-CH/CH₃/₂, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH/CH₃/₂,
-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅;

R³ означава -H, -CH₃, -C₂H₅,
-C(=O)-CH₃, -C(=O)-C₆H₅;

R⁵ означава -H, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂-C₆H₅,
-HC-O-C-Z

Y = -H, -CH₃, -CH/CH₃/₂

Z = -H, -CH₃, -C/CH₃/₃, -CH/C₂H₅/₂,



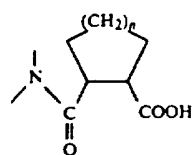
R⁴ = R⁵, -C(=O)-Z

m е 0 или 1, а n е цяло число, което
приема стойности от 0 до 3.

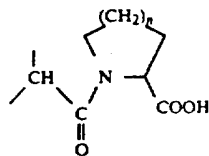
По-специално, съединенията от настоящото изобретение включват серия амиди на циклометилеи-1,2-дикарбоксилните киселини с цис или транс конфигурация, прикрепени към първичната или вторичната аминогрупа на аминокиселиновата киселина.

Въз основа на резултатите от ин витро тестовите е известно, че съединенията от настоящото изобретение притежават инхибиращо действие срещу АСЕ (ензимът, чрез който ангиотензин I се превръща в агониста ангиотензин II със силно изразено ендогенно налягане) и имат антихипертонично действие, което се счита, че е свързано с първия вид и което се проявява за някои съединения при плъхове със спонтанна хипертония и особено при животните, или в будно състояние или анестезирани, засегнати от хипертония, индуцирана от ангиотензин I.

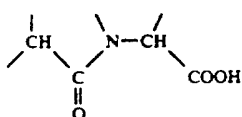
Съединенията съгласно настоящото изобретение се отличават от гореописаните съединения, както и от други АСЕ-инхибитори, известни от литературата по техния карбоксилен край (може би способен да взаимодейства с определени активни центрове на АСЕ-ензимите), състоящ се от амид на циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина (формула IIIa), докато във всички известни АСЕ-инхибитори тази част се състои от амид на циклични или линейни аминокиселини (формули IIIb и c).



IIIa



IIIb



IIIc

Благодарение на химичната си природа, която е обща за всички съединения съгласно изобретението, тези съединения, освен новост, притежават сами по себе си и оригинални структурни особености в сравнение с извест-

ните съединения. Същите имат оригинални характеристики по отношение на фармацевтично-терапевтичните им свойства.

От фармакологична гледна точка, съединенията съгласно изобретението, както вече беше споменато, притежават АСЕ-инхибиращо действие, което се потвърждава от ин витро тестовите и което в теста за функционална активност отстъпва място на лесно възникващия и продължително действащ антихипертоничен ефект.

Друга задача на изобретението е да предложи методи за получаване на съединенията с обща формула /I/.

Съгласно първия метод, циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина, по-специално нейната киселинна част, се кондензира с аминокиселинопроизводно, което има хидроксиаминогрупа, заместена с алкил или бензил. Кондензационният продукт, на свой ред, при положение, че заместващата група е бензил, се подлага на каталитично хидриране за отстраняване на бензилната група и по този начин се получава съединение с обща формула /I/, където R³ и R⁴ са водород. В рамките на метода, етапът на кондензация може да се извърши по два начина, а именно:

Метод а) по време на взаимодействието между споменатото аминокиселинопроизводно и анхидрида на циклометилеи-1,2-дикарбоксилната киселина;

Метод в) по време на взаимодействието на споменатото аминокиселинопроизводно с дикарбоксилна киселина в присъствие на кондензиращо вещество. Последното е от познат вид и за предпочитане е или етил-N'-/3-диметил-амино-пропил/карбодиимид или дициклохексилкарбодиимид.

Съгласно втория метод, кондензацията се извършва, като се излиза от аминокиселини както в първия метод, като по този начин се получават съответните аминокиселинопроизводни, които след това се превръщат в съответните хидроксиамин производни чрез взаимодействието им с хидроксиламин или N-алкилхидроксиламин, в който алкил означава метил или етил.

В този случай също, двата метода (а) и (в) на кондензация могат да се предвидят.

В заключение, съгласно трети метод, полезен за получаване на съединенията с обща формула /I/, в която m = 1, анхидридът на дикарбоксилната киселина или циклометилеи-

1,2-дикарбоксилната киселина директно се кондензира с аминокиселина.

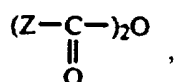
Съгласно четвърти метод, алкилов моноестер на циклометилен-1,2-дикарбоксилна киселина се кондензира с аминокиселина с хидроксидна група, защитена с бензилна група.

Полученият амидоестер се:

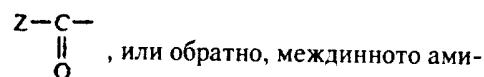
c) хидрира каталитично за отстраняване на бензилната група, което води до получаване на съединения с обща формула /I/, в която R^5 = метил, етил или се

d) подлага на алкална хидролиза и последващо каталитично хидриране, при което се получават съединения с обща формула /I/, в която $R^3=R^4=R^5=H$.

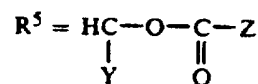
Амидохидроксидите киселини, получени съгласно описаните накратко по-горе методи, на свой ред могат да се използват като изходни вещества за получаване на други производни, които могат да бъдат включени в общата формула /I/ чрез взаимодействието им с анхидрид с формула



където Z има значението, дадено по-горе, при което се получават съединения с обща формула /I/, в която R^3 и/или R^4 означават

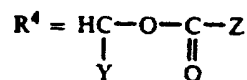


досъединение, получено преди отстраняването на защитната бензилна група, взаимодейства с ацилоксиметилхалогенид, при което се получава междинно съединение, което след отстраняване на защитната бензилна група води до производно съединение с обща формула /I/, в която



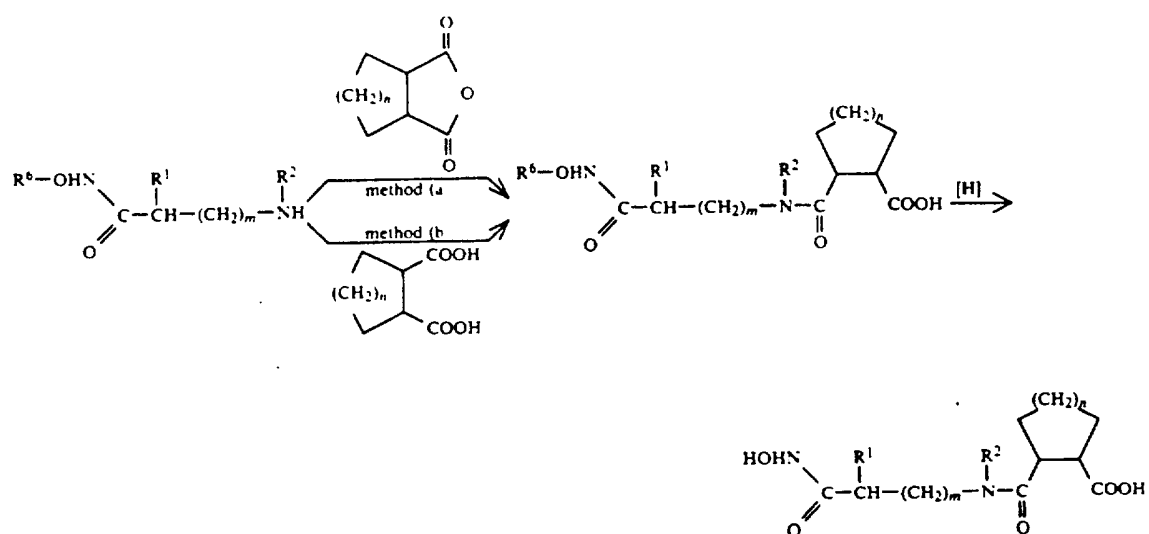
където Y и Z имат значенията, определени по-горе.

В заключение, ако едно съединение с обща формула /I/, в която $R^5 = CH_3, C_2H_5, C_6H_5-CH_2$ взаимодейства с ацилоксиметилхалогенид и от полученото междинно съединение се отстрани защитната група при началната естерифицирана карбоксилна функционална група, тогава се получават съединения с обща формула /I/

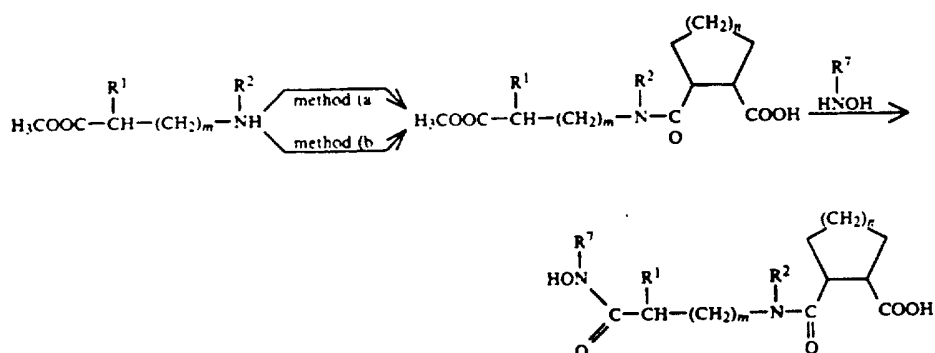


Следните схеми илюстрират описаните по-горе методи за получаване на съединенията, съгласно изобретението.

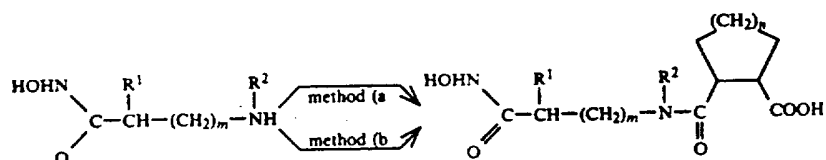
CXEMA 1



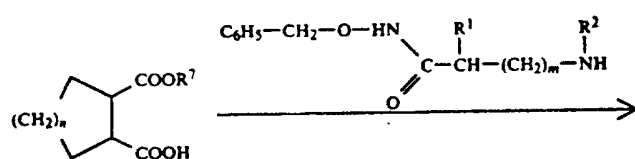
CXEMA 2

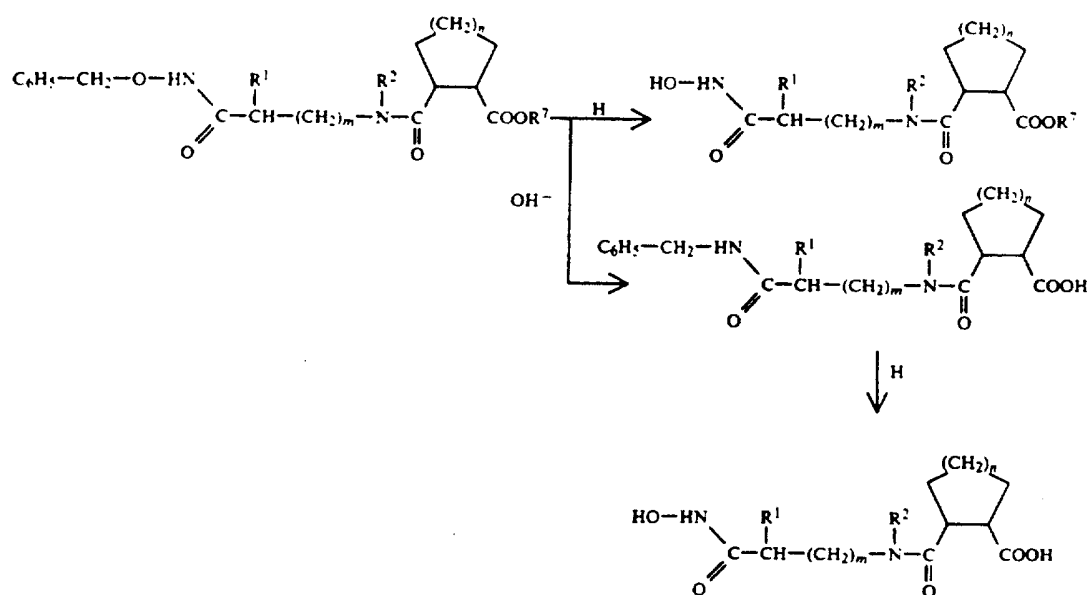


CXEMA 3

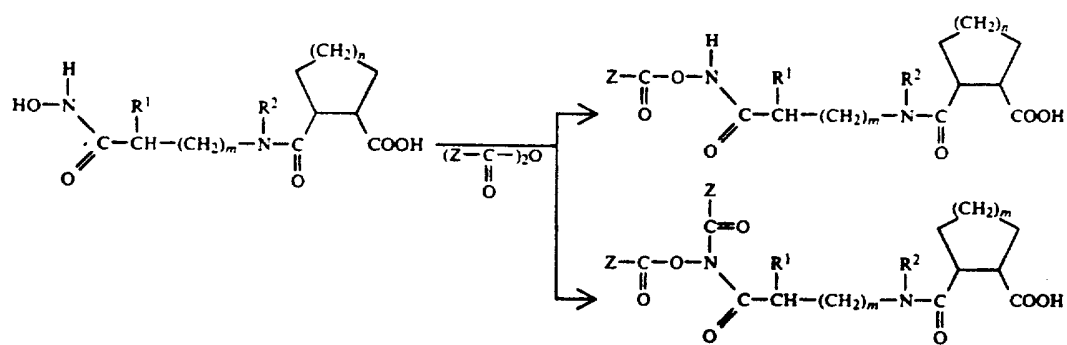


CXEMA 4





CXEMA 5



CXEMA 6

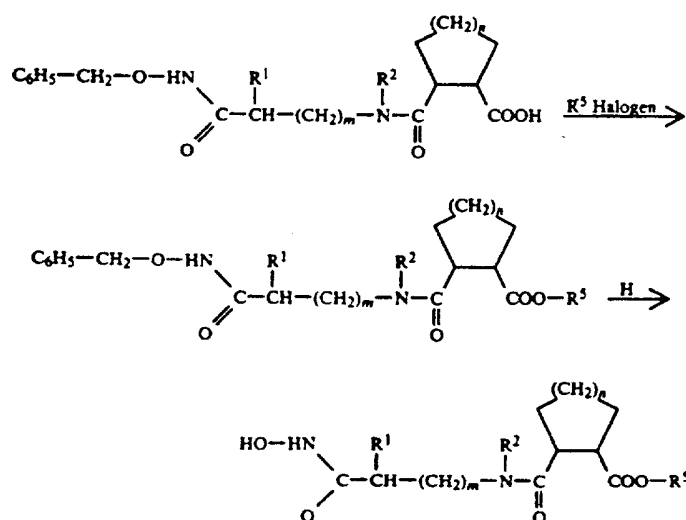
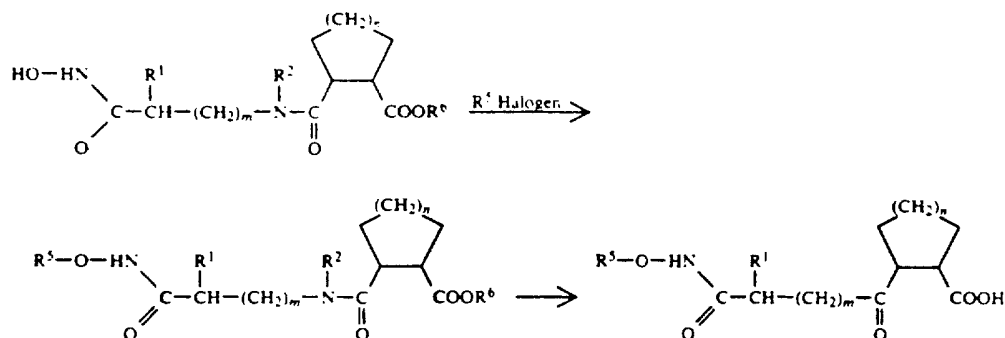


СХЕМА 7



където $m, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ имат посочените по-горе значения
и $R^6 = -CH_2-C_6H_5, -CH_3, -C_2H_5$
 $R^7 = H, -CH_3, -C_2H_5$

В първия метод етапът на кондензация може да се извърши в среда от разтворител, като вода, алифатни алкохоли, като например, метанол, етанол, бутаноли и хлорирани алифатни разтворители, като например метил-енхлорид, хлороформ, дихлоретани и при температура в интервала $-5^\circ\text{C} - 60^\circ\text{C}$, като при работа с ниска температура (между -5°C и стайна температура), когато разтворителят е вода или водна смес трябва да се внимава.

На свой ред, етапът каталитично хидриране се провежда в среда на алифатни алкохоли, като например, метанол или етанол с водород при атмосферно налягане и стайна температура и в присъствие на стандартен катализатор, като например, олово върху въглерод.

При провеждане на втория метод, кондензацията се извършва при същите условия, както по-горе, докато следващото взаимодействие с хидроксиламина изисква употребата на алкохоли като вода и разтворител и взаимодействието става при стайна температура.

При третия метод кондензацията се провежда във водно-алкална среда при температура не по-висока от 40°C и нормално при стайна.

Като се има предвид схема 4, първият етап се провежда при същите условия, които вече бяха посочени за първия метод (схема I), метод (в).

Каталитичното хидриране се извършва по същия начин, докато при алтернативния подход, включващ алкална хидролиза, реак-

ционните условия трябва да бъдат меки (а именно, стайна температура, време на взаимодействие 2 часа и вода като разтворител).

Схемите 5, 6 и 7 се отнасят до получаване на производни съединения с обща формула /I/, като се изхожда от крайни или междинни съединения, получени в схема 1 до 4, като е направен опис на посочените значения на заместителите.

По-специално на схема 5 е показано получаването на производни съединения с обща формула /I/ О-ацилирани при хидроксамовата група. В този случай, взаимодействието с анхидрида се извършва при ниска температура (по-ниска от 20°C) поне в началото и в присъствие на каталитични количества 4-N, N'-диметиламинопиридин.

В схеми 6 и 7 взаимодействието с ацилоксиметилхалогенид се извършва при ниска температура (по-ниска от 20°C) поне в началото, и в безводна среда, в азотна атмосфера.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примерни изпълнения илюстрират получаването на някои съединения, съгласно изобретението. Това означава, че тези примерни изпълнения не ограничават обхвата на изобретението.

Точките на топене са правени на апарата на Кофлер и не са коригирани.

На всички съединения са направени инфрачервените спектри и ^1H спектрите на ядрения магнитен резонанс, които са в съответ-

ствие с посочените им структури, както и елементен анализ в рамките на $\pm 0,4\%$ от изчислената стойност, с изключение на случаите, където е посочено.

Някои разтворители и вещества са дадени с техните общоприети съкращения: ТХФ=тетраhydroфуран, ДЦК=дициклохексилкарбодиимид, ЕА=етилацетат, ЕДМК=етил-N'-/3-диметиламинопропил/карбодиимид.

Пример 1. Цис-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/-карбонил/ циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на 1,2 g (4,07 mmol) 0-бензил-аминоацетхидроксиксидна киселина в 30 ml вода се прибавят 1,0 ml 4N NaOH, при което се утаява кристален продукт.

Към тази суспензия се прибавят при разбъркване и при стайна температура 0,628 g (4,07 mmol) анхидрид на 1,2-циклохександикарбоксилна киселина и 1,02 ml 4N NaOH на порции в продължение на 1 час, така че реакционната смес да се поддържа при pH 1,0 през целия период на прибавянето на реагентите. Реакционната смес, която има опалесциращ ефект се поддържа при разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа и след това, след филтриране, чистият разтвор се подкислява до pH 1 с 10% HCl, като същевременно се охлажда с лед. Получава се утайка от 0-бензиламидопроизводно под формата на кристали с цвят на слонова кост, 0,9 g, добив 66%, т.т. 141-143°C.

0,7 g (2,09 mmol) от това 0-бензилно междинно съединение, разтворено в 45 ml етанол се хидрира при стайна температура и атмосферно налягане в присъствие на 10% олово върху въглен. Изчисленото количество водород, 51 ml, се абсорбира в сместа за около 4 часа. Етаноловият разтвор, след филтриране на катализатора, се изпарява до сухо и остатъкът, представляващ хигроскопични кристали, се пречиства чрез кристализация из ацетон, при което се получава очакваното амидно производно съединение, добив 0,27 g (53%), т.т. 133-135°C (с разлагане).

Пример 2. Транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/ циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на 6 g (45,7 mmol) етил N-етил-аминоацетат в 130 ml метилхлорид се прибавят при разбъркване при 5°C 7,05 g (45,7 mmol) анхидрид на транс-1,2-циклохександикарбоксилна

киселина и полученият разтвор се поддържа при стайна температура в продължение на 20 часа.

След многократно промиване с 40 ml 5% HCl и две порции 40 ml наситен воден разтвор на натриев хлорид, реакционният разтвор се дехидратиращ над безводен натриев сулфат и изпарява до сухо под вакуум, при което се получават 13 g (добив 99%) хроматографски чист бял твърд остатък, представляващ транс-2//N-/2-етокси-2-оксоетил/ N-етиламино /карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Метил-N-етил-карбамил-1-циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на 6 g (21,03 mmol) от тази киселина в 30 ml метанол се прибавят при разбъркване при 5°C 2,77 g (69,4 mmol) NaOH в 30 ml метанол и след това още 1,6 g (23,1 mmol) хидроксиламинхидрохлорид.

За да се извърши взаимодействието, получената суспензия се разбърква интензивно при 15°C в продължение на 4 часа, след което реакционната смес се изпарява до сухо под вакуум при стайна температура, при което се получават 9,8 g смолист безцветен остатък.

Този остатък се разтваря при разбъркване в 10 ml вода и чистият разтвор се подкислява до pH 2 с 6N HCl, изсолва до насищане с натриев хлорид и най-накрая се екстрахира с порции от 20 и 10 ml етилацетат.

Смесените органични екстракти се дехидратират над магнезиев сулфат и се изпаряват до сухо във вакуум, при което се получават 5,59 g безцветен остатък под формата на кристали. Този продукт се улавя с 50 ml хлороформ и получената суспензия се филтрира във вакуум, след което остатъкът се обработва с 90 ml 1,2-дихлоретан до получаване на суспензия, която се държи в покой при стайна температура.

Чрез филтриране във вакуум се получават 4,58 g (добив 80%) от очакваното съединение под формата на безцветни кристали, т.т. 137-139°C (определена с апарата на Кофлер).

Пример 3. Цис-2//N-/2-/бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/амино/карбонил/ циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на 4 g (20,0 mmol) 2-бензил-3-амино-пропион-хидроксиксидна киселина (получена при взаимодействие на метилов естер на 2-бензил-3-амино-пропионова киселина

на с хидроксиламин) в 70 ml вода и 6 ml 4N NaOH се прибавят при разбъркване и при температура 20-25°C, едновременно, в продължение на 1 час, 3,1 g (20,0 mmol) анхидрид на 1,2-циклохександикарбоксилна киселина и 4 ml 4N NaOH, като сместа се поддържа при pH 11 през цялото време на прибавянето на реагентите. След изминаване на 2 часа от началото на разбъркването при 20-25°C сместа се подкислява до pH 1 с 10% HCl и екстрахира с CHCl₃. Последният се изпарява и остатъкът с цвят на слонова кост се кристализира из ацетон, при което се получава очакваното съединение под формата на бели кристали, 1,48 g, добив 26,6%, т.т. 171-175°C.

Пример 4. Цис-2-//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на цис-циклохександикарбоксилна киселина (1,60 g, 10,4 mmol) в дихлорметан (20 ml), при разбъркване и в азотна атмосфера, се прибавя разтвор на трифлуорацетат на О-бензил метилгликол хидроксамова киселина (3,08 g, 10,0 mmol) и триетиламин (3,0 ml, 21,5 mmol) в дихлорметан (30 ml). След 3 часа сместа се промива с 5% -ен студен разтвор на HCl (10 cm³ x 2), неутрализира се с 10% NaHCO₃ и суши над MgSO₄. Разтворителят се изпарява при понижено налягане и остатъкът се кристализира из ацетон/етер, като се получава междинното съединение "О-бензиламид" (3,40 g, 95%) във вид на бели кристали, т.т. 130°C. Това съединение (2,35 g, 6,75 mmol) се хидрира в метанол (30 ml) в присъствие на 10% Pd/C в продължение на 2 часа. След изпаряване на разтворителите при понижено налягане при 5°C, продуктът се улавя в дихлорметан, при което се получава очакваното съединение (1,25 g, 71%) във вид на бели кристали, т.т. 131-133°C.

Пример 5. Цис-2-//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-фениламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на 1,32 g (33 mmol) NaOH в 32 ml метанол се прибавят при разбъркване при 10°C, 3,19 g (10 mmol) цис-2-//N-/2-метокси-2-оксоетил/-N-фениламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина (получена от анхидрида на цис-1,2-циклохексанкарбоксилна киселина и метил N-фенил-аминоацетат, съгласно метод, подобен на този, описан в пример 2), след това се прибавят 0,764 g (11 mmol)

хидроксиламин хидрохлорид. Получената суспензия се разбърква при 15°C в продължение на 6 часа, след което се оставя в покой през нощта.

След изпаряване до сухо във вакуум остатъкът се улавя с 55 ml вода, суспензията се обработва с "porite", филтрира и накрая се подкислява на студено с 10% HCl до pH 3. Смолистата утайка се екстрахира с 2 порции по 60 ml метиленхлорид и обединените органични екстракти се промиват с вода, наситена с натриев хлорид, обезводняват се над безводен натриев сулфат и се изпаряват под вакуум, като се получава 2,7 g (добив 84%) безцветен смолист твърд остатък. Последният се пречиства чрез разтваряне в 27 ml ацетон, като отново се утаява след продължително стоене при 0°C, при което се получава очакваният продукт във вид на безцветни кристали, т.т. 160-161°C.

Пример 6. Транс-2-//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклопентанкарбоксилна киселина.

1,16 g (7,34 mmol) транс-1,2-циклопентандикарбоксилна киселина се разтварят в разтвор: H₂O/трет.бутанол. Към разтвора се прибавят 1,42 g (7,34 mmol) О-бензил-N-метил-аминоацетхидроксамова киселина и след това pH се наглася до pH 4,5 с 1N NaOH. Прибавят се 1,30 g (7,34 mmol) ЕДМК на порции, като pH се поддържа на 4,5. След 22-часово разбъркване при стайна температура реакционният разтвор се екстрахира три пъти с CHCl₃. О-бензиламидното производно се получава във вид на бели кристали, 1,15 g (добив 47%) чрез изпаряване на хлороформения разтвор. Така полученият продукт се разтваря в 10 ml метанол и се хидрира каталитично при 20°C и атмосферно налягане в присъствие на 10% Pd върху въглен, при което се получава очакваният продукт във вид на бели кристали, т.т. 107-111°C, 0,7 g, добив 83%.

Съединенията, които са изброени по-долу са получени съгласно предишните примери, но за краткост описанията не са повторени, а само са съобщени техните химически характеристики.

Примерите с номера 7,8,9,10,11,12 и 13 повтарят методиката, дадена в пример 4, като се използват съответните изходни съединения.

Примери 14, 15 и 16, на свой ред, се провеждат съответно чрез повторение на при-

мери 1, 5 и 2.

Пример 7. Транс-/1R,2R/-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

При разбъркване, към 2,0 g /11,6 mmol/ разтвор на /1R,2R//-/1,2-циклохександикарбоксилна киселина и 1,52 g /11,6 mmol/ етил N-етил-аминоацетат в 60 ml ТХФ при 5°C се прибавят 2,38 g /11,6 mmol/ ДЦК. Разтворът се разбърква 2 часа при 5°C и при стайна температура през цялата нощ. Утаеният дициклохексилкарбамид се филтрира и разтворителят се изпарява. Маслообразният остатък се разтваря в CH_2Cl_2 , промива с вода (10 ml), след това с 15 ml 5%-ен воден разтвор на NaHCO_3 .

Водният екстракт се промива с CH_2Cl_2 (10 ml), подкислява се с 6N HCl, след което се екстрахира с 20 ml CH_2Cl_2 и екстрактите се сушат над Na_2SO_4 . След изпаряване се получава "амидоестерът" - като междинно съединение: 1,9 g, добив 58%, маслообразни кристали.

Това междинно съединение се обработва с хидроксиламин хидрохлорид, съгласно методиката, описана в пример 2, при което се получават 1,38 g (87%) чист продукт във вид на бяло твърдо вещество: $[\alpha]_D^{10} = 10,7$ (C 1,5 етанол).

Пример 8. Цис-2//N-/1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

При разбъркване към разтвор на 1,24 g (8,0 mmol) анхидрид на цис-циклохександикарбоксилна киселина 50 ml CH_2Cl_2 се прибавят бавно при стайна температура 100 ml разтвор на CH_2Cl_2 , съдържащ 2,24 g (8,0 mmol) 0-бензил-2-метиламино-4-фенил-бутанхидроксимова киселина и 0,81 g (8,0 mmol) триетиламин. След това реакционната смес се разбърква в продължение на 5 часа при стайна температура. CH_2Cl_2 се изпарява при понижено налягане и остатъкът се разтваря в 5%-ен воден разтвор на NaOH; след подкисляването на този разтвор с концентрирана HCl се получават 2,5 g (68%) "0-бензиламид" - като междинно съединение, което се хидрира в 20 ml метанол с 0,24 g 10% (Pd/C) при стайна температура и атмосферно налягане в продължение на 2 часа.

След филтрирането на катализатора и изпаряването на разтворителя във вакуум, се получава остатък, който се разтваря в 10 ml

горещ ацетон. След това се оставя ацетоновият разтвор да се охлади и утаеното първо количество кристали (0,1 g) се филтрира.

Разтворът престоява 4 дни при 0°C, след което започва да се утаява второто количество кристали; твърдата маса се събира чрез филтриране (0,27 g) и се обработва с горещ ацетон (20 ml) при разбъркване в продължение на 0,5 часа. Горещата суспензия се филтрира и се получава твърд продукт (т.т. 165-169°C), съответстващ на едно от двете рацемични съединения, определени от химичното съединение, посочено в заглавието на този пример.

Ацетоновият филтрат се изпарява и се получава остатък, който се прекристализира из CHCl_3 , като се получава бяло твърдо вещество (т.т. 137-139°C), съответстващо на другото рацематно съединение, определено съгласно заглавието на примера.

Пример 9. Цис-/1S,2R/-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Съгласно методиката, описана в литература (P. Mohr и сътр., *Helv. Chim. Acta*, 1983, 66, 2501) се получава 2-метоксикарбонил-/1R,2S/-циклохексанкарбоксилна киселина.

$[\alpha]_{578}^{20} = +4,23^\circ$ (C = 5,5, етанол); с концентрация на алкохол = 63,1 обемни %.

Проба от 2,7 g (14,5 mmol) полуестер се разтваря в 10 ml ТХФ и охлажда при 0°C. Последователно се прибавят: разтвор на трифлуорацетат на 0-бензилметилгликолхидроксимова киселина (4,47 g, 14,5 mmol) и триетиламин (2 ml, 14,5 mmol) в 10 ml CHCl_3 , 1-хидроксибензотриазол (16-20% вода, 2,45 g, 14,5 mmol) в 20 ml ТХФ и дициклохексилкарбодимид (3,29 g, 14,65 mmol) в 15 ml ТХФ. Разтворът се разбърква при 0°C в продължение на 1 час и при стайна температура - през цялата нощ. След филтриране на дициклохексилкарбамида и изпаряване на разтворителите, остатъкът се разтваря в етилацетат. След филтриране на остатъчния дициклохексилкарбамид, разтворът се промива с вода (2 x 20 ml), 10% лимонена киселина (3 x 20 ml), вода (20 ml), 5% NaHCO_3 (3 x 20 ml) и вода (20 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и изпарява във вакуум. Маслообразният продукт се пречиства чрез флаш хроматография (етилацетат/петролев етер = 80/20). Маслообразният продукт (2,55 g, 45%) има

следната характеристика: $[\alpha]_{578}^{20} = +14,89^{\circ}$ ($C = 6, 2$, етанол). Маслообразният продукт (2,27 g, 6,27 mmol) се разтваря в 1M воден разтвор на NaOH (50 ml) и сместа се разбърква в продължение на 2 часа при стайна температура. Разтворът се подкислява с 10% HCl и екстрахира с CHCl_3 (3 x 30 ml). Органичният слой се екстрахира с 5% NaHCO_3 (3 x 20 ml), основният разтвор се подкислява с 10% HCl при 0°C и екстрахира с CHCl_3 (3 x 20 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и изпарява под вакуум. Остатъкът кристализира из ацетон, като се получава бяло твърдо вещество (1,42 g; 65%); т.т. $110-113^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{578}^{20} = +12,7^{\circ}$ ($C = 5,0$, етанол). Горното съединение (0,82 g, 2,36 mmol) се хидрира с 10% Pd върху въглен (100 mg) в метанол (40 ml) и след филтриране, разтворителят се изпарява под вакуум. Остатъкът кристализира из метанол/етер, като се получава бяло твърдо вещество (300 mg, 50%); т.т. $127-128^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_{578}^{20} = +26,1^{\circ}$ ($C = 1,5$, етанол).

Пример 10. Цис-2//N-/1-бензил-2-/метоксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

При разбъркване, към суспензия на 1,28 g (8,32 mmol) анхидрид на цис-циклохександикарбоксилна киселина в 50 ml CH_2Cl_2 се прибавят на капки 120 ml CH_2Cl_2 (разтвор), съдържащ 2 g (8,3 mmol) N-метил-0-метил-фенилаланил-хидроксикиселина (неин формиат) и 0,84 g (8,32 mmol) триетиламин, след което сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 5 часа. Реакционната смес се промива два пъти с 5% HCl и с вода и след това се екстрахира с 10%-ен воден разтвор на NaHCO_3 . Екстрактите се охлаждат и подкисляват с концентрирана HCl до получаването на твърдо вещество, което се прекристализира из метанол, при което се получава желаното съединение под формата на бели кристали с т.т. $168-171^{\circ}\text{C}$.

Пример 11. Транс-2//N-/2-/N'-хидроксис-N'-метиламино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Към 4,28 g (15 mmol) разтвор на транс-2//N-/2-/етокси/-2-оксоетил/N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина (междинният "амидоестер" е описан в пример 2) в 21 ml метанол при 5°C се прибавят при разбъркване 2,0 g (49,5 mmol) NaOH, разтворена в 21 ml метанол и след това - 1,38 g (16,5

mmol) N-метил-хидроксиламин хидрохлорид. След като сместа се разбърква при 10°C в продължение на 4 часа, разтворителят се отстранява във вакуум и остатъкът се разтваря в 10 ml вода и 10 ml етилацетат. Разбъркваната смес се подкислява бавно с 5% HCl, органичният слой се отделя и водният разтвор се екстрахира отново с 10 ml етилацетат. Екстрактите се сушат (над натриев сулфат) и разтворителят се отдестилира при понижено налягане, като остатъкът, прекристализиран из етер дава 3,4 g (79%) от желаното съединение под формата на бяло твърдо вещество с т.т. 132°C .

Пример 12. Метиллов естер на цис-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

2-метоксикарбонил-циклохексанкарбоксилна киселина (1,5 g, 8,06 mmol) се разтваря в CH_2Cl_2 (10 ml) и се прибавя разтвор на 0-бензилметилгликолхидроксикиселина-трифлуорацетат (2,48 g, 8,06 mmol) и триетиламин (1,1 ml, 8,06 mmol) в CH_2Cl_2 (10 ml). Разтворът се охлажда при 0°C и с бързо разбъркване се прибавя дициклохексилкарбодимид (1,66 g, 8,06 mmol), разтворен в 20 ml CH_2Cl_2 . След половинчасово разбъркване на сместа при 0°C бъркането продължава още 3 часа при стайна температура и полученият дициклохексилкарбамид (ДЦХК) се отстранява чрез филтриране. След изпаряване на разтворителя, остатъкът се разтваря в етилацетати след филтриране на остатъчния ДЦХК, се промива последователно с вода (30 ml), 10% лимонена киселина (30 x 20 ml/, вода (30 ml), 5% NaHCO_3 (3 x 20 ml) и вода (30 ml). Органичният слой се суши над магнезиев сулфат и изпарява под вакуум. Получава се маслообразен продукт (1,85 g, 62%). Горното съединение (1,57 g, 4,34 mmol) се хидрира в метанол (50 ml) с 10% Pd върху въглен (0,15 g). След филтриране на катализатора, разтворът се изпарява под вакуум и маслообразната маса кристализира из ацетон/диетилов етер. Получава се бяло твърдо вещество (0,71 g, 60%); т.т. $101-102^{\circ}\text{C}$.

Пример 13. Транс-2//N-/2-/ацетилоксиамино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

При разбъркване, към 2,0 g (7,3 mmol) суспензия на транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-цик-

лохексанкарбоксилна киселина (пример 2) в 20 ml CH_2Cl_2 при 5°C се прибавят 2,1 g (21,2 mmol) оцетен анхидрид и след това на капки - 1,48 g (14,7 mmol) триетиламин. След това към получения разтвор се прибавят 0,04 g (0,36 mmol) 4-N,N'-диметиламинопиридин и се разбърква при стайна температура 3 часа.

Реакционната смес се промива с 2 x 10 ml 5%-ен воден разтвор на HCl, след това - с наситен воден разтвор на NaCl (10 ml), суши се (CaCl_2) и разтворителят се изпарява. Маслообразният остатък се промива с етер и прекристализира из етер - CH_2Cl_2 (2:1), при което се получава желаното съединение под формата на бели кристали с т.т. $140-141^\circ\text{C}$.

Пример 14. Цис-2-//N-/2-/N'-ацетокси-N'-ацетиламино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/ циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разтвор на съединението, получено съгласно пример 4, (330 mg, 1,28 mmol), триетиламин (0,55 ml, 3,95 mmol) и N,N-диметиламинопиридин (10 mg) в 10 ml дихлорметан, разбъркван в азотна атмосфера и охладен при 0°C , се прибавя оцетен анхидрид (270 mg, 2,65 mmol). Сместа се оставя да се затопли до стайна температура. Завършването на ацилирането на хидроксаминовата част се проверява с железен трихлорид. След това сместа се промива с 10% HCl (2 x 10 ml), 5% NaHCO_3 (2 x 10 ml) вода и накрая се суши с магнезиев сулфат. Разтворителят се отстранява при понижено налягане при стайна температура и суровият продукт кристализира из диетилов етер, при което се получава твърдо бяло вещество (306 mg, 70%), т.т. $108-109^\circ\text{C}$.

Пример 15. Ацетоксиметилов естер на цис-2//N-/1-метил-2-/хидроксиамино-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/циклохексанкарбоксилна киселина.

Смес от междинното съединение "0-бензиламид" от пример 4 (4,5 g, 13 mmol) и триетиламин (1,8 ml, 13 mmol), разтворена в безводен ТХФ (30 ml) се прибавя на капки в азотна атмосфера, към разтвор на йодометилацетата (3,0 g, 15 mmol) в същия разтворител (20 ml), охладен до -5°C . Сместа се разбърква 30 минути и след това се оставя да се затопли до стайна температура. Утаеното бяло твърдо вещество се филтрира и филтратът се концентрира във вакуум. Остатъкът се разбърква с етилацетат (20 ml), промива се с 5% NaCO_3 (2 x 20 ml), вода и се суши над магнезиев сулфат.

Разтворителят се отстранява при понижено налягане, при което се получава "0-бензилацетоксиметил" производното (3,88 g, 71%) във вид на жълто вискозно масло, което се хидрира (6 часа) в ТХФ (30 ml) в присъствие на 10% Pd/C. Получава се желаното съединение във вид на бяло стъкло.

Пример 16. Метилов естер на цис-2//N-/2-ацетоксиметилокси/амино-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/ циклохексанкарбоксилна киселина.

Към разбърквана смес на съединението от пример 12 (1 g, 3,6 mmol) и триетиламин (0,52 ml, 3,7 mmol) в безводен ТХФ (25 ml) се прибавя йодометилацетат (0,74 g, 3,6 mmol) в същия разтворител (10 ml) в атмосфера на азот. Сместа се оставя при стайна температура за 98 часа. Утаеният твърд продукт се филтрира и голямата част от разтворителя се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се разделя между дихлорметан и студен 5%-ен воден разтвор на HCl, органичният слой се промива с 5% HCl, 10% NaHCO_3 , вода и суши с MgSO_4 .

Разтворителят се изпарява при понижено налягане, при което се получава желаното съединение (0,9 g, 79%) във вид на бледожълто масло.

В следващите примери:

съединенията 17,18,19,20,21,22,23,27,28,29,30,31,32,33 и 34 са получени съгласно пример 4, като се използват съответните изходни съединения;

съединение 24 е получено съгласно пример 1;

съединенията 25,26,36,37,38,39,40 и 41 - съгласно пример 2;

съединение 42 - съгласно пример 10;

съединенията 43,44 и 45 - съгласно пример 11;

съединение 35 - съгласно пример 8.

Пример 17. Цис-2//N-/3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/амино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. $145-148^\circ\text{C}$.

Пример 18. Цис-2//N-/1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. $115-118^\circ\text{C}$.

Пример 19. Цис-2//N-/1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/карбонил/циклохексанкарбоксилна киселина.

Бели кристали, т.т. 83-85°C.

Пример 20. Цис-2//N-/1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 148-150°C.

Пример 21. Транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 172-174°C.

Пример 22. Цис-2//N-/1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/карбонил/-циклопентанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 147-148°C.

Пример 23. Цис-2//N-/1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/амино/карбонил/-циклопентанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 122-126°C.

Пример 24. Цис-2//N-/2-бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/амино/карбонил/-циклопентанкарбоксилна киселина. Кристали с цвят на слонова кост, т.т. 143-146°C.

Пример 25. Транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-фениламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 151-152°C.

Пример 26. Цис-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 172-174°C.

Пример 27. Цис-2//N-/1-метил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Кристали с цвят на слонова кост, т.т. 83-84°C.

Пример 28. Транс-2//N-/1-метил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 132-134°C.

Пример 29. Цис-2//N-/1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Вискозно масло.

Пример 30. Транс-2//N-/1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Кристали с цвят на слонова кост, т.т. 144-147°C.

Пример 31. Транс-2//N-/1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Вискозно масло.

Пример 32. Цис-2//N-/1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-мети-

ламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 192°C (разлагат се).

Пример 33. Транс-2//N-/1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 150-155°C.

Пример 34. Цис-2//N-/1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклопентанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 150-151°C.

Пример 35. Транс-2//N-/1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Две рацемични съединения: - безцветни кристали, т.т. 167-169°C и кристали с цвят на слонова кост, т.т. 96°C (разлагат се).

Пример 36. Транс-2//N-/2-бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бял твърд продукт, т.т. 94°C.

Пример 37. Цис-2//N-/3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Безцветни кристали, т.т. 146-148°C.

Пример 38. Транс-2//N-/3-/хидроксиамино/-3-оксопропил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Безцветни кристали, т.т. 148-150°C.

Пример 39. Цис-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-пропиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Безцветни кристали, т.т. 84-86°C.

Пример 40. Транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-пропиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Безцветни кристали, т.т. 132-133°C.

Пример 41. Транс-2//N-/2-/хидроксиамино/-2-оксоетил/-N-/2-пропил/амино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Безцветни кристали, т.т. 131°C.

Пример 42. Транс-2//N-/1-бензил-2-/метоксиамино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Кристали с бял цвят, т.т. 100-102°C.

Пример 43. Цис-2//N-/2-/N'-хидрокси-N-метиламино/-2-оксоетил/-N-метиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Бели кристали, т.т. 144°C.

Пример 44. Транс-2//N-/2-/N'-хидрокси-N'-метиламино/-2-оксоетил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина.

Безцветни кристали, т.т. 129°C.

Пример 45. Транс-2//N-/3-/N'-метил-N'-хидроксиамино/-3-оксопропил/-N-етиламино/карбонил/-циклохексанкарбоксилна киселина. Вискозно масло.

ИЗПОЛЗВАНЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

АСЕ-инхибиращата активност на съединенията съгласно настоящото изобретение се оценява чрез определяне на инхибирането на хидролизата на ипурил-глицил-глицинов субстрат по съдържанието на АСЕ в серума на плъх. (Субстратът е получен по изкуствен начин). Стойностите IC_{50} се изчисляват с помощта на регресионен анализ от линейната част на кривата на зависимостта: $\log$ дозата/инхибиране, %.

В следващата таблица са дадени стойностите IC_{50} /nM/ и ED_{50} /интравенозно/ на група от съединения, представители на съединенията съгласно настоящото изобретение.

Дозата, от която зависи антихипертоничната активност на избраните съединения се изчислява след интравенозното прилагане на анестезирани плъхове с блокирани ганглии. Инхибирането на повишаването на кръвното налягане, индуцирано чрез повтарящи се интравенозни инжекции с ангиотензин I се измерва и се изчисляват ED_{50} стойностите, съобщени в таблицата, по времето на максималния ефект (1 минута за всички изпитвани съединения).

Изчислено е и полувремето ($t_{1/2}$) на антихипертоничната активност - също дадено в таблицата.

Таблица

Пример №	АСЕ инхибиране IC_{50} (nM)	Антихипертонична активност	
		ED_{50} (интравен.) mg/kg	$t_{1/2}$ мин
1	1600		
4	6	0,035	15
9	3,5	0,016	
21	20	0,060	15
18	400		
29	30		
30	30		
19	28000		
8	62		
3	3500		
6	730		
20	10000		
32	135		
26	25/15/	0,113	
2	8	0,038	14
7	7,6	0,022	
14	280	1,5	
коптоприл	1,2	0,011	9

Съединение № 4, като всеки АСЕ-инхибиращ агент не оказва въздействие, обратното е вярно за налягането, отговарящо на ангиотензин II до дозата 1 mg/kg (интравенозно).

Ако се вземе предвид фактът, че съединенията съгласно настоящото изобретение про-

явяват много ниска акутна токсичност, с LD_{50} по-висока от 1000 mg/kg при интравенозно приложение при мишки, очевидно е, че съединенията съгласно изобретението са отлични терапевтични средства, като дозите за тази цел са предвидими - т.е. следват същата

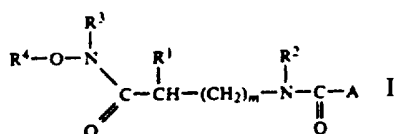
последователност на стойностите, както при каптоприла.

Фармацевтичните състави, съгласно настоящото изобретение, използвани като терапевтични средства, се прилагат орално (таблетки, капсули и подобни), което е за предпочитане пред другите начини на приложение; те съдържат като активна съставна част съединение с обща формула /I/, съгласно изобретението, заедно с обичайните за практиката носители и пълнители.

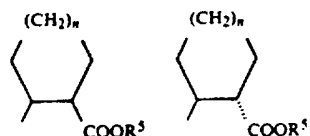
Приготвянето на фармацевтичните форми става съгласно стандартните техники, познати във фармацевтичната промишленост.

Патентни претенции

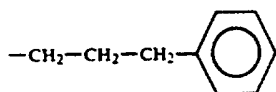
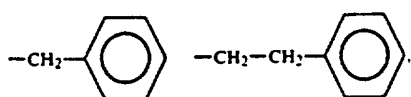
1. Амиди на циклометилеи-1,2-дикарбоксилни киселини с обща формула



където А представлява



R₁ представлява -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂,

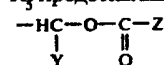


R₂ представлява -H, CH₃, -CH₂-CH₃, -CH/CH₃/₂, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH/CH₃/₂, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -C₆H₅;

R₃ представлява -H, -CH₃, -C₂H₅,

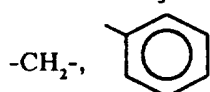
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array};$$

R₅ представлява -H, -CH₃, -C₂H₅, -CH₂-C₆H₅,



Y = -H, -CH₃, -CH/CH₃/₂

Z = -H, -CH₃, -C/CH₃/₂, -CH/C₂H₅/₂,



m е 0 или 1, а n е цяло число, което приема стойност от 0 до 3.

2. Амид на циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина съгласно претенция 1, характеризира се с това, че е

Цис-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]-циклохексан-карбоксилна киселина,

Транс-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]-циклохексан-карбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[2-/2-бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]амино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексан-карбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-фениламино]карбонил]циклохексан-карбоксилна киселина,

Транс-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклопентанкарбоксилна киселина,

Транс-/1R,2R/-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-/1S,2R/-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[1-бензил-2-/метоксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2-[N-[2-/N'-хидрокси-N'-метиламино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Метилов естер на цис-2-[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2-[N-[2-/ацетилоксиамино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2-[N-[1-метил-2-/N'-ацетокси-N'-ацетиламино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Ацетоксиметилов естер на цис-2-[N-[1-метил-2-/хидроксиамино-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Метилов естер на цис-2[[N-[1-метил-2-/ацетоксиметилокси/амино-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]амино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина, 5

Цис-2[[N-[1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина, 10

Цис-2[[N-[1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина, 15

Транс-2-[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]циклопентанкарбоксилна киселина, 20

Цис-2[[N-[1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]амино]карбонил]-циклопентанкарбоксилна киселина, 25

Цис-2[[N-[2-бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]амино]карбонил]циклопентанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-фениламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина, 30

Цис-2[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[1-метил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина, 35

Транс-2[[N-[1-метил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина, 40

Цис-2[[N-[1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]-циклохексанкарбоксилна киселина, 45

Транс-2[[N-[1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина, 50

Транс-2[[N-[1-/3-фенилпропил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[1-/2-фенилетил/-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклопентанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[1-бензил-2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[2-бензил-3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[3-/хидроксиамино/-3-оксопропил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-пропиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-пропиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[2-/хидроксиамино/-2-оксоетил]-N-/2-пропил/амино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

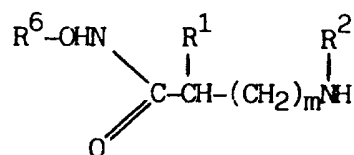
Транс-2[[N-[1-бензил-2-/метоксиамино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Цис-2[[N-[2-[N'-хидрокси-N'-метиламино/-2-оксоетил]-N-метиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

Транс-2[[N-[2-[N'-хидрокси-N'-метиламино/-2-оксоетил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина,

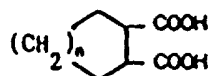
Транс-2[[N-[3-/N'-метил-N'-хидроксиамино/-3-оксопропил]-N-етиламино]карбонил]циклохексанкарбоксилна киселина.

3. Метод за получаване на съединението съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се кондензира производно на амина, съдържащо хидроксимова група с обща формула



където R_1 , R_2 и m имат значенията, посочени в претенция 1, а R_6 представлява Н

сочени в претенция 1, а R_6 представлява Н или защитна група, с циклометилеи-1,2-карбоксилна киселина с формула



където n има значение, вече определено в претенция 1, или с нейно производно и защитната група R_6 , ако не е Н се отстранява от амидното производно, получено в резултат на кондензационната реакция.

4. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че споменатата защитна група R_6 представлява Н или се подбира от групата, съдържаща радикалите: $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_5$.

5. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че кондензацията се извършва с анхидрид на избраната циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина.

6. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че кондензацията с циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина се извършва в присъствие на кондензиращо вещество.

7. Метод съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че кондензиращото вещество е етил- N' -[3-диметиламинопропил] карбодиимид или дициклохексил карбодиимид.

8. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че когато R_6 е бензил, отстраняването на защитната група се извършва чрез каталитично хидриране.

9. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че кондензацията се провежда в среда от разтворител, избран от вода, алифатни алкохоли и хлорирани алифатни разтворители, при температура от -5°C до 60°C .

10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че когато разтворителят е вода, реакционната температура е в интервала от -5°C до стайната температура.

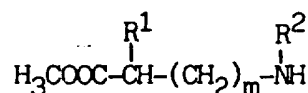
11. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че хлорираните алифатни разтворители се подбираат от групата, съдържаща метилеи-хлорид, хлороформ и дихлоретани.

12. Метод съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че каталитичното хидриране се извършва в среда на алифатен алкохол с водород при стайна температура и налягане в присъствието на стандартен за хидри-

рането катализатор.

13. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че когато R_6 е Н, кондензацията се провежда във водноалкална среда при температура, не по-висока от 40°C , а за предпочитане при стайна температура.

14. Метод за получаване на съединения с обща формула I съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се кондензира аминоестер с обща формула



където R_1 , R_2 и m имат посочените по-горе значения, с циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина с формула



където n има посоченото по-горе значение, или с нейно производно съединение и полученото амидопроизводно взаимодейства с хидроксиламин или N -алкилхидроксиламин, като алкил е метил или етил, при което се получава желаното съединение с обща формула I.

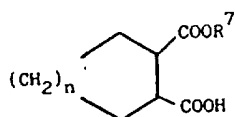
15. Метод съгласно претенция 14, характеризиращ се с това, че кондензацията се извършва при условията на всяка от претенциите 5,6,7,9,10,11.

16. Метод съгласно претенция 13, характеризиращ се с това, че взаимодействието с хидроксиламин или N -алкилхидроксиламин се провежда в среда на разтворител, като вода, алкохоли и техни смеси при стайна температура.

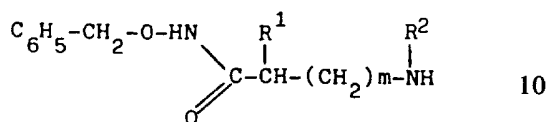
17. Метод за получаване на съединения с обща формула I, в която m е 1, характеризиращ се с това, че циклометилеи-1,2-дикарбоксилна киселина или неин анхидрид се кондензира с аминоксидроксиаминокселина във водноалкална среда при температура, не по-висока от 40°C .

18. Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че кондензацията се извършва при стайна температура.

19. Метод за получаване на съединения с обща формула I съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че се кондензира алкиламиноестер на ациклометилеи-1,2-дикар-



където R_7 е $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, а n е цяло число, което приема стойности от 0 до 3, с аминоксидроксиново производно с обща формула



където R_1 , R_2 и m имат посочените по-горе значения, и полученият амидоестер се обработва чрез каталитично хидриране за отстраняване на бензилната група, когато се цели получаването на съединение с обща формула I, в която R_3 е метил или етил, или чрез алкална хидролиза и последващо каталитично хидриране, когато се цели получаването на съединение с обща формула I, в която $R_3 = R_4 = \text{H}$.

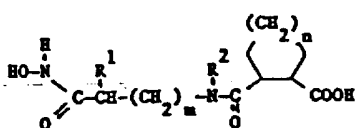
20. Метод съгласно претенция 19, характеризира се с това, че кондензирането се извършва съгласно претенции 4,6,7,9,10 и 11.

21. Метод съгласно претенция 19, характеризира се с това, че каталитичното хидриране се извършва съгласно претенция 12.

22. Метод съгласно претенция 19, характеризира се с това, че алкалната хидролиза се извършва при умерени условия като стайна температура и вода като разтворител.

23. Метод за получаване на съединения с обща формула I съгласно претенция 1, където R_3 и/или R_4 представляват радикала $-\text{C} \text{---} \text{Z}$,

характеризира се с това, че аминоксидроксинова киселина с обща формула

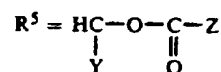


където R_1 , R_2 и m , n имат същите значения, както по-горе, взаимодейства с анхидрид с обща формула

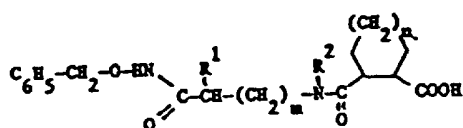


където Z има горепосоченото значение, като взаимодействието се извършва при температура под 20°C в присъствие на каталитични количества от 4- N,N' -диметиламинопиридин.

24. Метод за получаване на съединения с обща формула I съгласно претенция 1, където

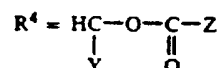


в която Z и Y имат посочените по-горе значения, характеризира се с това, че амидоестер с обща формула

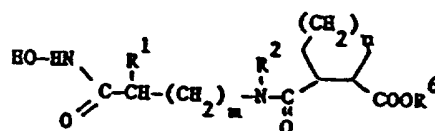


взаимодейства с ацилокси-метилхалогенид и след това полученото съединение се хидрира каталитично.

25. Метод за получаване на съединения с обща формула I от претенция 1, където



в която Y и Z имат посочените по-горе значения, характеризира се с това, че съединение с обща формула



където R_1 , R_2 , m , n и R_6 имат значенията, посочени по-горе, взаимодейства с ацилокси-метилхалогенид, след което от полученото междинно съединение се отстранява защитната група чрез 0-ацилиране на хидроксаминогрупата.

26. Метод съгласно претенции 24 и 25, характеризира се с това, че реакцията с ацилокси-метилхалогенида се извършва при температура под 20°C , поне в началото на взаимодействието, в безводна среда и в азотна атмосфера.