



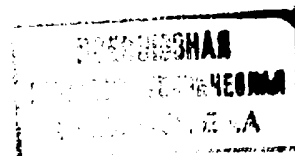
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1526583** **A3**

(51) 4 C 07 D 281/10//A 61 K 31/55

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

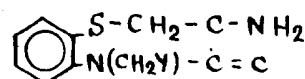
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- 1
- (21) 3732828/23-04
(22) 20.04.84
(31) РСТ/JP 83/00127
(32) 22.04.83
(33) JP
(46) 30.11.89. Бюл. № 44
(71) Такеда Кемикал Индастриз, Лтд (JP)
(72) Хиросада Сугихара, Кохеи Нисикава и Катсуми Ито (JP)
(53) 547.891.07 (088.8)
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.1. М.: Медицина, 1987, с. 441.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СЕМИЧЛЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения конденсированных семичленных циклических соединений общей ф-лы
- $$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{C}-\text{NK}-\text{C}[\text{O}]-\text{CHX}-\text{CH}_2-\text{S},$$
- где К - $-\text{CH}_2-\text{C}[\text{O}]\text{OH}$; X - $\text{NH}-\text{C}[\text{A}-\text{NH}_2]-\text{C}[\text{O}]\text{OR}_1$; R₁ - H, низший алкил; A - C₄-C₉ - алкилен, или их солей, ингибирующих действие на фермент

2

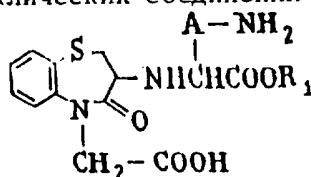
превращения ангиотензина, что может быть использовано в медицине и ветеринарии. Цель - создание новых активных и малотоксичных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией соединения ф-л



и R_cR_dN-A-CHN -C[O]-OR₄,

где Y - низший алкоксикарбонил; R_c и A указаны; R_c, R_d, N образуют защитную фталимидную группу, которая затем снимается. Полученное соединение далее гидролизуется с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли. Новые вещества оказывают ингибирующий эффект против гипотензивного действия ангиотензина, что способно предупреждать и лечить заболевания органов кровообращения, сердца, мозговой апоплексии, причем они имеют длительный срок сохранения своей активности. 7 табл.

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения конденсированных семичленных циклических соединений общей формулы.



где R¹ - водород, низший алкил;

A - C₄-C₉ алкилен, или их солей, которые проявляют ингибирующее действие на фермент превращения ангиотензина и могут быть использованы в медицине и ветеринарии.

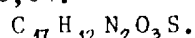
Целью изобретения является разработка способа получения соедине-

(19) **SU** (11) **1526583** **A3**

ний формулы I, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

П р и м е р 1. Осуществляется каталитическое восстановление 10 г 3-(о-нитрофенил)тио-2-(R)-фталимидопропионовой кислоты в 300 мл метанола при нормальной температуре и при атмосферном давлении с использованием в качестве катализатора 5% палладия - углерода. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор удаляется, метанол выпаривается при пониженном давлении. Остаточный продукт выпаривания кристаллизуется из смеси простого эфира с петролевым эфиром, в результате чего получается 8,4 г 3-(о-аминофенил)тио-2-(R)-фталимидопропионовой кислоты в виде бледно-желтых кристаллов. К перемешанному раствору 8,4 г этого продукта в 50 мл N, N-диметилформамида добавляют по каплям 5,5 г диэтилфосфорацианидата при температуре ледяной бани. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 мин добавляют по каплям 2,28 г триэтиламина при температуре ледяной бани. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин в ледяной бане и в течение еще 1 ч при комнатной температуре, разбавляют 200 мл воды и выдерживают в течение ночи. Осажденный твердый продукт извлекают путем фильтрации и очищают в хроматографической колонке, наполненной силикагелем (ди-хлорметан:этилацетат=2:1), в результате чего получается 5,4 г 3(R)-фталимидо-2,3-дигидро-1,5(5H)-бензотиазепин-4-она в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления 202 - 205°C.

Рассчитано: C 62,95; H 3,73;
N 8,64.



Найдено: C 63,15; H 4,02;
N 8,49.

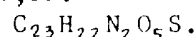
$[\alpha]_D^{21} - 164^\circ$ (c=0,9, в метаноле).

П р и м е р 2. К перемешанной смеси 50 мл N, N-диметилформамида и 0,5 г гидрида натрия (60% в масле) добавляют 4 г 3(R)-фталимидо-2,3-дигидро-1,5(5H)-бензотиазепин-2-она, полученного в примере 1, при температуре ледяной бани. По прошествии 5 мин добавляют 2 г трет-бутилхлорацетата при температуре ледяной бани. Полученную смесь перемешивают в ледяной бане в течение 15 мин и разбавляют

ледяной водой (200 мл). Осажденные кристаллы извлекают путем фильтрации, высушивают и очищают в хроматографической колонке с силикагелем (гексан:этилацетат=3:1), в результате чего получается 4 г трет-бутил-4-оксо-3(R)-фталимида-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветных кристаллов.

После перекристаллизации части кристаллов из простого этилового эфира получают бесцветные призматические кристаллы с температурой плавления 181 - 184°C.

Рассчитано: C 63,01; H 5,06;
N 6,39.



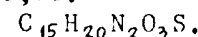
Найдено: C 62,95; H 5,10;

N 6,34.

$[\alpha]_D^{21} - 156^\circ$ (c=0,9, в хлороформе).

П р и м е р 3. Смесь, включающую 100 мл этанола, 4 г трет-бутил-4-оксо-3(R)-фталимида-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 2, и 1,4 г гидрата гидразина нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч с одновременным перемешиванием. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и в остаточный продукт вводят 300 мл этилацетата и 100 мл воды, после чего осуществляют интенсивное взбалтывание. Этилацетатный слой промывают последовательно разбавленным водным раствором гидрата окиси натрия и водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаточный продукт концентрирования кристаллизуется из смеси простого этилового эфира с петролевым эфиром, в результате чего получается 2 г трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветных призматических кристаллов. Температура плавления 86 - 89°C.

Рассчитано: C 58,42; H 6,54;
N 9,08.



Найдено: C 58,73; H 6,48;

N 9,13.

$[\alpha]_D^{20} - 238^\circ$ (c=1, в метаноле).

П р и м е р 4. В 100 мл этанола растворяют 4,5 г натрия, в раствор вводят 30 г этил-3-циклогексилпропионата и 29 г диэтилоксалата, после че-

го осуществляют нагрев примерно при 70°C в течение 30 мин. Низкокипящее вещество удаляют путем выпаривания при пониженном давлении при 70°C в течение 30 мин. После охлаждения в вязкий остаточный продукт коричневого цвета вводят 500 мл воды, 200 мл простого эфира и 100 мл петролейного эфира, смесь интенсивно взбалтывают. Водный слой отделяют, слабо подкисляют серной кислотой и экстрагируют 200 мл этилацетата. Экстракт высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. 110 мл 10%-го водного раствора диметилсульфоксида и 10 г хлористого натрия вводят в маслянистый остаточный продукт концентрирования и смесь перемешивают при 140°C в течение 2,5 ч. После охлаждения реакционной смеси вводят 1 л воды, затем осуществляется экстракция 500 мл этилацетата. Экстракт промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Коричневый маслянистый остаточный продукт отгоняют при пониженном давлении, в результате чего получается 18 г этил-4-циклогексил-2-оксо-бутирата в виде бледно-желтой жидкости.

Точка кипения 105 - 110°C (1,5 мм рт.ст.).

Пример 5. В раствор 3(R)-фталимида-2,3-дигидро-1,5(5H)-бензотиазепин-4-она (6,48 г), полученного в примере 1, в N, N-диметилформамиде (25 мл) вводят трет-бутил-2-бромпропионат (6,27 г), карбонат калия (5,5 г) и йодид калия (0,5 г). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (300 мл). Экстракт последовательно промывают 0,5 н. соляной кислотой (200 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаточный продукт концентрирования подвергают хроматографической обработке на силикагеле с использованием в качестве элюанта смеси гексан-этилацетат в соотношении от 3:1 до 2:1, в результате чего получается трет-бутил-3(R)-фталимида-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-

5-метилацетат (7,8 г) в виде бесцветного порошка.

$IR \bigg|_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см⁻¹: 1770, 1730, 1720, 1680 (C=O).

Рассчитано: C 62,46; H 5,46; N 6,07.

$C_{24}H_{24}N_2O_5S \cdot 1/2 H_2O$

Найдено: C 62,62; H 5,14;

N 6,13.

Пример 6. Полученный в примере 5 трет-бутил-3(R)-фталимида-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-метилацетат в количестве 7,6 г обрабатывается гидратом гидразина таким же образом, как описано в примере 4, в результате чего получается трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-метилацетат (5,4 г) в виде бледно-желтого масла.

$IR \bigg|_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см⁻¹: 1735, 1670 (C=O).

$[\alpha]_D^{25} - 223^\circ$ (c=0,5, в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 322 (M⁺).

Пример 7. В раствор трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата (3,08 г), полученного в примере 3, в N, N-диметилформамиде (20 мл) вводят этил-2-бром-6-фталимидогексаноат (7,36 г), карбонат калия (2,76 г) и йодид калия (1,66 г). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре вводят этил-2-бром-6-фталимидогексаноат (3,68 г) и карбонат калия (1,38 г) и перемешивание продолжается в течение 3 дней. Смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (300 мл). Экстракт промывают водой и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаточный продукт концентрирования растворяют в смеси щавелевой кислоты (5 г) и этилацетата (30 мл). Раствор разбавляют петролейным эфиром (120 мл) и тщательно перемешивают. После выстаивания всплывший слой удаляют путем декантации. Обработка щавелевой кислотой с последующим разбавлением и декантацией повторяется четыре раза. Полученный в результате продукт вводится в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (100 мл) и этилацетата (300 мл). Этилацетатный слой отделяют, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый ос-

таточный продукт концентрирования очищают путем хроматографической обработки на силикагеле с использованием в качестве элюанта смеси гексан-ацетон (4:1), в результате чего получается трет-бутил-3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (1,75 г) в виде масла от первой фракции.

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см^{-1} : 3330 (NH), 1780, 1720, 1680 (C=O).

Масс-спектр (m/e): 595 (M^+).

От второй фракции получается трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (2,5 г) в виде масла:

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см^{-1} : 3330 (NH), 1770, 1740, 1720, 1680 (C=O).

Масс-спектр (m/e): 595 (M^+).

$[\alpha]_D^{25}$ - 119° (c=0,3, в метаноле).

Рассчитано: C 55,42; H 5,34;

N 7,18.

$C_{27}H_{29}N_3O_7S \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$.

Найдено: C 55,09; H 5,12;

N 7,15.

$[\alpha]_D^{25}$ - 114° (c=0,5, в метаноле).

Пример 8. Смесь трет-бутил-3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата (1,6 г), полученного в примере 7, этанола (20 мл) и 85%-ного гидрата гидразина (0,8 г) выстаивается в течение ночи при комнатной температуре. Эту смесь разбавляют водой (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл). Этилацетатный слой промывают последовательно 0,1 н. водным раствором гидрата окиси натрия и водой, в результате чего получается раствор трет-бутил-3(R)-[5-амино-1(R)-этоксикарбонилпентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в этил-ацетате. В этот раствор вводится смесь бикарбоната натрия (1,6 г) и воды (50 мл). В образующуюся смесь вводится по каплям раствор ди-трет-бутилкарбоната (0,9 г) в этилацетате (5 мл) с перемешиванием при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин этилацетатный слой отделяют, высушивают под безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаточный продукт концентрирования подвергается

хроматографической обработке в колонке с использованием в качестве элюанта смеси гексан-ацетон в соотношении 4:1, в результате чего получается трет-бутил-3(R)-[5-трет-бутоксикарбониламино-1(R)-этоксикарбонилпентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (1,4 г) в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см^{-1} : 3350 (NH), 1740, 1710, 1680 (C=O).

Масс-спектр (m/e): 565 (M^+).

Пример 9. Полученный в примере 7 трет-бутоксикарбонил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат в количестве 2,7 г подвергается обработке последовательно гидратом гидразина и ди-трет-бутоксикарбонатом аналогично обработке, описанной в примере 8.

После хроматографической очистки в наполненной силикагелем колонке получается трет-бутил-3(R)-[5-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилпентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (1,87 г) в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}$, см^{-1} : 3350 (NH), 1740, 1710, 1670 (C=O).

Масс-спектр (m/e): 565 (M^+).

$[\alpha]_D^{25}$ - 136° (c=0,8, в метаноле).

Пример 10. Смесь трет-бутил-3(R)-[5-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилпентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата (0,6 г), полученного в примере 9, метанола (40 мл), 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия (25 мл) и воды (10 мл) перемешивается в течение 2 ч при комнатной температуре. После выпаривания метанола смесь слабо подкисляется фосфорной кислотой и экстрагируется этилацетатом. Экстракт высушивается над безводным сульфатом магния и концентрируется при пониженном давлении, в результате чего получается трет-бутил-3(R)-[5-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-карбокспентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (0,37 г) в виде бесцветного вязкого вещества, которое перемешивается с этилацетатом с образованием бесцветных кристаллов с температурой плавления 134 - 135°C.

Рассчитано: С 58,08; Н 7,31;
N 7,82.

$C_{25}H_{39}N_3O_7S$.

Найдено: С 58,11; Н 7,22;

N 7,73.

$IR_{\text{макс}}^{\text{нужел}}$, cm^{-1} : 3350 (NH), 1730, 1700, 1680 (C=O).

Пример 11. Смесь трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата (5 г), полученного в примере 3, этил-2-бром-6-фталимидогексаноата (17,9 г), ацетонитрила (200 мл) и триэтиламина (2,46 г) нагревают с обратным холодильником в течение 45 ч. После выпаривания ацетонитрила в остаточный продукт выпаривания вводят воду (200 мл) и этилацетат (300 мл), после чего осуществляют экстракцию. Этилацетатный слой промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Маслянистый остаток подвергается хроматографическому разделению на силикагеле с использованием в качестве элюанта смеси гексана с ацетоном в соотношении 4:1, в результате чего получается трет-бутил-3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (3,9 г) и трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-5-фталимидопентил-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-4-ацетат (4,1 г). Оба продукта получают в виде бесцветных масел, которые идентичны соединениям, полученным в примере 7.

Пример 12. Смесь 50 мл этанола 1,5 г трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 3, 0,3 г уксусной кислоты, 4,2 г этил-2-оксо-4-фенилбутирата и 8 г молекулярного сита 4А перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. В эту смесь вводится по каплям раствор 0,6 г цианоборгидрида натрия в 40 мл этанола при комнатной температуре в течение 2 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи в смесь вводится 2,1 г этил-2-оксо-4-фенилбутирата. К образующейся смеси добавляется по каплям раствор 1,3 г цианоборгидрида натрия в 40 мл этанола в течение 2 ч. Смесь выпаривают при пониженном давлении, разбавля-

ют 100 мл воды и экстрагируют 200 мл этилацетата. Нерастворимое вещество удаляют путем фильтрации, этилацетатный слой высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. После ввода в остаточный продукт концентрирования 50 мл простого этилового эфира и 2 г щавелевой кислоты смесь тщательно взбалтывают и разбавляют 300 мл петролейного эфира. Полученная смесь выстаивается в течение ночи. Поверхностный слой удаляют путем декантации и к осажденному продукту добавляют 50 мл воды, 300 мл этилацетата, после чего осуществляют нейтрализацию избыточным количеством бикарбоната натрия. Этилацетатный слой высушивается над безводным сульфатом магния и концентрируется при пониженном давлении, в результате чего получается маслянистый остаточный продукт, который отделяют и очищают в хроматографической колонке, наполненной силикагелем (гексан-этилацетат в соотношении от 5:1 до 10:3), в результате чего сначала получается 0,55 г трет-бутил-3(R)-1(R)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде масла.

Пример 13. Смесь 5 мл 5 н. раствора хлористый водород - этилацетат и 0,5 г трет-бутил-3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 12, выстаивается при комнатной температуре в течение ночи. В эту смесь вводят 20 мл простого эфира и 100 мл петролейного эфира, в результате чего осаждается бесцветный порошок, который извлекают путем фильтрации и в результате получают 0,42 г хлоргидрата 3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты.

Рассчитано: С 57,68; Н 5,68;

N 5,85.

$C_{23}H_{26}N_2O_5S \cdot HCl$.

Найдено: С 57,53; Н 5,76;

N 5,70.

$[\alpha]_D^{22} - 173^\circ$ (с=1, в метаноле).

Пример 14. Раствор 1 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-аце-

тата, полученного в примере 12, в 100 мл метиленхлорида вводят в 0,51 г мета-хлорбензойной кислоты. После перемешивания в течение 30 мин добавляют 0,15 г мета-хлорбензойной кислоты и перемешивание продолжают еще в течение 30 мин. В смесь вводят 50 мл 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия и слой метиленхлорида отделяют, промывают водой и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получают 1-оксид-трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде смеси двух стереоизомеров. После разделения в наполненной силикагелем хроматографической колонке получают 0,3 г одного изомера и 0,5 г другого изомера. Оба вещества получаются в виде бесцветного масла. Масс-спектр каждого изомера показывает пик в соответствии с молекулярным весом (514).

Пример 15. Смесь 6 мл этанола, 0,8 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 12, и 3 мл 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют 200 мл воды и экстрагируют 100 мл простого этилового эфира. Водный слой слабо подкисляют 1 н. соляной кислотой, в результате чего осаждается 0,5 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-карбокси-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветных кристаллов с температурой плавления 165 - 167°C.

$[\alpha]_D - 101^\circ$ (в метаноле).

Рассчитано: С 63,81; Н 6,43; N 5,95.

$C_{25}H_{30}N_2O_5S$.

Найдено: С 63,69; Н 6,38; N 5,87.

Пример 16. Смесь 10 мл N, N-диметилформамида, 0,3 г трет-бутил-3(R)-1[(S)-карбокси-3-фенилпропил]амино-4-окси-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 15, 0,5 г бикарбоната натрия и 0,15 г бромистого бензила перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют этил-

ацетатом (200 мл). Экстракт промывают последовательно 0,1 н. соляной кислотой и водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, в результате чего получается 0,35 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-бензилоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}; \text{см}^{-1}$: 3330 (NH), 1740 (сложный эфир), 1680 (амид).

Масс-спектр (m/e): 560 (M^+).

Пример 17. Таким же образом, как описано в примере 13, трет-бутил-3(R)-[1(S)-бензилоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетат (0,35 г) обрабатывается хлористым водородом, в результате чего получается 0,25 г хлоргидрата 3(R)-[1(S)-бензилоксикарбонил-3-фенилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветного порошка.

Рассчитано: С 62,16; Н 5,40; N 5,18.

$C_{28}H_{28}N_2O_5S \cdot HCl$.

Найдено: С 61,77; Н 5,44; N 4,96.

$[\alpha]_D - 82^\circ$ (в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 504 (M^+).

Пример 18. В раствор 2 г трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата, полученного в примере 3, в 20 мл этанола вводят 1,6 г этилбром-ацетата и 1 г триэтиламина. После выстаивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрируют досуха при пониженном давлении и остаточный продукт концентрирования очищают в наполненной силикагелем хроматографической колонке (гексан: этилацетат=2:1), в результате чего получается 1,8 г трет-бутил-3(R)-этоксикарбонилметиламино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{чист}}; \text{см}^{-1}$: 3330 (NH), 1740 (сложный эфир), 1670 (амид).

Масс-спектр (m/e): 394 (M^+).

Пример 19. Смесь 15 мл 5 н. раствора хлористого водородэтилацетата и 1,8 г трет-бутил-3(R)-этоксикарбонилметиламино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата выстаивается при комнатной темпера-

туре в течение 3 ч. В эту смесь вводят 50 мл простого этилового эфира, в результате чего осаждается 1,6 г хлоргидрата 3(R)-этоксикарбонилметил-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветных призматических кристаллов.

Температура плавления 223 - 225°C (с разложением).

Рассчитано: С 48,06; Н 5,11;
N 7,47.

$C_{15}H_{18}N_2O_5S \cdot HCl$.

Найдено: С 47,99; Н 5,11;
N 7,25.

$[\alpha]_D^{25} - 193^\circ$ (в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 338 (M^+).

Пример 20. В 2 мл метанола растворяют 0,1 г хлоргидрата 3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-3-циклогексилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты и 1,5 мл 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия. Раствор выстаивается при комнатной температуре в течение 2 ч концентрируется до остаточного объема примерно 1 мл при температуре не выше 40°C при пониженном давлении, и слегка подкисляется 1 н. соляной кислотой, в результате чего получается 0,067 г 3(R)-[1(S)-карбокси-3-циклогексилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветных призматических кристаллов с температурой плавления 207 - 210°C.

Рассчитано: С 57,52; Н 6,89;
N 6,39.

$C_{21}H_{28}N_2O_5S \cdot H_2O$.

Найдено: С 47,20; Н 6,91;
N 6,42.

$[\alpha]_D^{25} - 137^\circ$ (с=1, в метаноле).

Пример 21. Трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-α-метилацетат, полученный в примере 6 (2,5 г), подвергают взаимодействию с 4-циклогексил-2-оксобутиратом. Полученный продукт очищают, пропуская его через хроматографическую колонку, наполненную силикагелем, используя в качестве элюента смесь гексана с этилацетатом в соотношении 4:1, в результате чего получается 3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-3-циклогексилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-α-метилацетат в виде масла от первой фракции.

Масс-спектр (m/e): 518 (M^+).

От второй фракции получается трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-3-циклогексилпропил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-α-метилацетат (0,28 г) в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{чист}}^{\text{макс}}, \text{см}^{-1}$: 1740, 1670 (с=0).

$[\alpha]_D^{25} - 222^\circ$ (с=0,4, в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 518 (M^+).

Примеры 22 и 23. Производные трет-бутил-1,5-бензотиазепин-5-α-метилацетата, полученные в примере 21, обрабатывают хлористым водородом так же, как описано в примере 13, в результате чего получают соединения, приведенные в табл.1.

Примеры 24 и 25. Производные бензотиазепина, полученные в примерах 8 и 9, обрабатываются хлористым водородом так же, как описано в примере 13, в результате чего получают соединения, приведенные в табл.2, в виде бесцветных кристаллов.

Пример 26. Смесь гидрохлорида 3(R)-[5-амино-1(S)-этоксикарбонилпентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,2 г), полученного в примере 25, и 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После слабого подкисления уксусной кислотой (1 мл) смесь подвергается обработке в хроматографической колонке с использованием Amberlite XAD-2 при элюировании смесью метанол-вода в соотношении 3:7. Элюат концентрируется при пониженном давлении и лиофилизируется, в результате чего получается 3(R)-[5-амино-1(S)-карбоксипентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусная кислота (0,1 г) в виде бесцветного порошка.

Рассчитано: С 51,12; Н 6,31;
N 10,52.

$C_{17}H_{23}N_3O_5S \cdot H_2O$.

Найдено: С 50,87; Н 5,83;
N 10,34.

$[\alpha]_D^{25} - 149^\circ$ (с=0,3 в 1 н. соляной кислоте).

Спектр (m/e): 382 (MH^+); присоединение йодида калия 420 ($M+K$)⁺.

Пример 27. Трет-бутил-3(R)-[5-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-карбоксипентил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксус-

ную кислоту, полученную в примере 10, в количестве 0,3 г обрабатывают хлористым водородом так же, как описано в примере 13, в результате чего получают дихлоргидрат 3(R)-[5-амино-1(S)-карбоксипептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,26 г) в виде бесцветных кристаллов.

Рассчитано: С 46,49; Н 6,13;

Н 7,75.

$C_{17}H_{23}N_3O_5S \cdot 2HCl \cdot CH_3COOC_2H_5$.

Найдено: С 46,12; Н 6,16;

Н 7,52.

Данный продукт растворяют в 2 мл воды. После ввода 1 н. водного раствора гидрата окиси натрия (0,5 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) раствор подвергают обработке в хроматографической колонке с использованием Amberlite XAD-2 таким же образом, как описано в примере 26, в результате чего получают бесцветный порошок (0,096 г), который идентичен соединению, полученному в примере 26.

Примеры 28 - 30. В результате реакции трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата с α-бромозамещенным сложным эфиром аналогично тому, как описано в примере 11, получают производные бензотиазепина, приведенные в табл.3.

Примеры 31 - 33. Производные бензодиазепина, полученные в примерах 28 - 30, аналогично тому, как описано в примере 8, реагируют с гидратом гидразина с последующей реакцией с ди-трет-бутилдикарбонатом, в результате чего получают соединения, приведенные в табл.4.

Примеры 34 - 36. Производные бензотиазепина, полученные в примерах 31 - 33, подвергают обработке хлористым водородом таким же образом, как описано в примере 13, в результате чего получают соединения, приведенные в табл.5.

Пример 37. К перемешанной смеси дихлоргидрата 3(R)-[7-амино-1-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты, полученного в примере 36 (0,7 г), триэтиламино (0,5 г) и этилацетата (10 мл) добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (0,45 г) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч смесь разбавля-

ют этилацетатом (100 мл) и промывают водой (5 мл). Этилацетатный слой высушивается над безводным сульфатом магния и выпаривается бесцветный маслянистый остаток, который подвергается обработке в хроматографической колонке с использованием силикагелевого наполнителя и элюирования смесью гексан - ацетон уксусная кислота в соотношении 70:30:1 в качестве элюанта.

Первая фракция дает 3(R)-[7-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусную кислоту в виде бесцветного масла. Вторая фракция дает 3(R)-[7-трет-бутоксикарбониламино-1(R)-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусную кислоту в виде бесцветного масла.

Раствор 3(R)-[7-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты, полученной из первой фракции, в растворе хлористый водород - этилацетат (5 н., 5 мл) выстаивается в течение 1 ч при комнатной температуре. К этому раствору добавляется смесь простого этилового эфира и петролейного эфира (2:1; 50 мл), полученную смесь тщательно перемешивают. Всплывший слой удаляют путем декантации и осадок извлекают и высушивают при пониженном давлении, в результате чего получается дихлоргидрат 3(R)-[7-амино-1(S)-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусная кислота (0,2 г) в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 122^\circ$ (с=0,2 в метаноле).

Раствор 3(R)-[7-трет-бутоксикарбониламино-1(R)-этоксикарбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты, полученный из второй фракции, в растворе хлористый водород - этилацетат (5 н., 5 мл) выстаивается в течение 1 ч при комнатной температуре.

К этому раствору добавляют смесь простого этилового эфира и петролейного эфира (2:1; 50 мл) и образующую смесь тщательно перемешивают. Всплывший слой удаляют путем декантации и выпавший осадок извлекают и высушивают при пониженном давлении,

в результате чего получается дихлоргидрат 3(R)-[7-амино-1(R)-этокси-карбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,18 г) в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 136^\circ$ (с=0,6, в метаноле).

Пример 38. Раствор дихлоргидрата 3(R)-[7-амино-1(S)-этокси-карбонилгептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,16 г), полученного в примере 37, и 1 н. гидрата окиси натрия (4 мл) выстаивается в течение 30 мин. при комнатной температуре. После добавления уксусной кислоты (2 мл) и воды (5 мл) смесь подвергается обработке в хроматографической колонке с использованием Amberlite XAD-2, с элюированием смесью метанол - вода (1:1). Элюат концентрируется при пониженном давлении и лиофилизуется, в результате чего получается 3(R)-[7-амино-1(S)-карбоксигептил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусная кислота (0,11 г) в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 148^\circ$ (с=0,6, в метаноле).

Пример 39. Раствор трет-бутил-3(R)-[10-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилдецил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата (0,3 г) в растворе хлористый водород - этилацетат (5 н., 10 мл) выдерживают в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем добавляют смесь эфира и петролейного эфира. После тщательного перемешивания надосадочную жидкость удаляют декантированием. Выпавший осадок сушат при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 3(R)-[10-амино-1(S)-этоксикарбонилдецил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,23 г) в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 116^\circ$ (с=0,1, в метаноле).

Пример 40. Раствор 3(R)-[10-амино-1(S)-этоксикарбоксилдецил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,28 г), полученной в примере 39, в 1 н. гидроокиси натрия (7 мл) выдерживают в течение 1 ч при комнатной температуре. После добавления уксусной кислоты (2 мл) и воды (5 мл) смесь подвергают хроматографии в ко-

лонке на Amberlite XAD-2 (метанол:вода=1:1). Элюат концентрируют при пониженном давлении. Осажденные кристаллы собирают фильтрованием и сушат с получением 3(R)-[10-амино-1(S)-карбоксидецил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты (0,12 г).

$[\alpha]_D - 151^\circ$ (с=0,1 в метаноле - воде (1:1)).

Пример 41. В 100 мл ацетонитрила растворяют 2,0 г трет-бутил-3(R)-амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-3-ацетата и 3,0 г этил-2-бром-9-фталимидононоата. К раствору добавляют 0,85 г триэтиламина. Смесь нагревают при 90°C 3 дня, концентрируют при пониженном давлении, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 100 мл этилацетата. Этилацетатный слой высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Полученное маслообразное вещество отделяют и очищают хроматографически на колонке с силикагелем (гексин: этилацетат=3:1 - 2:1), что дает из первой фракции 0,9 г трет-бутил-3(R)-[1(R)-этоксикарбонил-8-фталимидооктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{четкий}}$, см⁻¹: 3340 (NH), 1775, 1740, 1710, 1680 (C=O).

$[\alpha]_D - 111$ (в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 637 (M⁺).

Из второй фракции 1,1 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-8-фталимидооктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата получают в виде бесцветного масла.

$IR_{\text{макс}}^{\text{четкий}}$, см⁻¹: 3330 (NH), 1770, 1735, 1710, 1665 (C=O).

$[\alpha]_D - 117^\circ$ (в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 637 (M⁺).

Пример 42. В 5 мл 5 н. раствора хлористого водорода в этилацетате растворяют 0,12 г трет-бутил-3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-β-фталимидооктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата и раствор оставляют стоять при комнатной температуре на 3 ч. К раствору добавляют петролейный эфир (70 мл), выпавший осадок высушивают при пониженном давлении, что дает 0,10 г гидрохлорида 3(R)-[1(S)-этоксикарбонил-8-фталимидооктил]амино-

4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 108^\circ$ (в метаноле).

Рассчитано: С 58,29; Н 5,87;

Н 6,80.

$C_{30}H_{35}N_3O_7S \cdot HCl$.

Найдено: С 57,98; Н 5,90;

Н 6,60.

Пример 43. В 10 мл 5 н. раствора хлористого водорода в этилацетате растворяют 0,72 г трет-бутил-3(R)-[8-трет-бутоксикарбониламино-1(S)-этоксикарбонилоктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-ацетата и смесь оставляют стоять при комнатной температуре 3,5 ч. К раствору добавляют 10 мл эфира и выпавший осадок высушивают при пониженном давлении, что дает 0,50 г дигидрохлорида 3(R)-[8-амино-1(S)-этоксикарбонилоктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 125^\circ$ (в метаноле).

Масс-спектр (m/e): 451 (M^+).

Рассчитано: С 49,44; Н 6,98;

Н 7,86.

$C_{22}H_{33}N_3O_5S \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$.

Найдено: С 49,39; Н 6,61;

Н 7,73.

Пример 44. В 10 мл 1 н. водном растворе гидроокиси натрия растворяют 0,35 г дигидрохлорида 3(R)-[8-амино-1(S)-этоксикарбонилоктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты и раствор оставляют стоять при комнатной температуре на 30 мин. К раствору добавляют уксусную кислоту (2,5 мл) и полученную смесь очищают хроматографически на колонке с Amberlite XAD-2 (метанол:вода=1:2). Элюат концентрируют при пониженном давлении и лиофилизуют, что дает 0,24 г 3(R)-[8-амино-1(S)-карбоксоктил]амино-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-5-уксусной кислоты в виде бесцветного порошка.

$[\alpha]_D - 141^\circ$ (в метаноле).

SIMS-спектр (m/e): 424 (MH^+).

Экспериментальный пример 1.

Эксперимент осуществляется согласно модификации метода, описанного Cushman и др. (Biochemicde Thurmacology, т. 20, с. 1637, 1971.). Используя в качестве питательной среды

гиппурил-L-гистидил-h-лейцин (NHh), определяют ингибирующую активность ACE в процентах ингибирования на количество гиппуровой кислоты, полученной за счет ACE при вводе предлагаемого соединения. Предлагаемое соединение, растворенное в буферном растворе 0,02 - 0,5% диметилсульфоксида - 100 ммоль бората - HCl (pH 8,3, с содержанием 300 ммоль хлорида натрия), вводится в 100 мкл ACE (концентрация белка 200 мг/мл) и 100 мкл NHh (1,25 ммоль).

В данном эксперименте буферный раствор борат - HCl, содержащий диметилсульфоксид такой же концентрации, как и испытательный раствор, используется в качестве контрольного. После нагревания раствора при $37^\circ C$ в течение 1 ч в него вводят 150 мкл 1 н. соляной кислоты для завершения реакции. После ввода 0,8 мл этилацетата раствор центрифугируют при скорости вращения центрифуги 11500 об/мин в течение 2 мин. Аликвоту 0,5 мл отделяют от этилацетатного слоя и высушивают при температуре ниже $40^\circ C$ в потоке газообразного азота. Остаток тщательно смешивают с 4,5 мл дистиллированной воды, смесь подвергают колориметрическому воздействию при длине волны 228 нм.

Результаты испытания представлены в табл.6.

Экспериментальный пример 2.

Влияние предлагаемых соединений на гипертензивную активность ангиотензина I проверяют на крысах самцах (Sprague - Dawley) весом 300 - 400 г, которых не ограничивают в питьевой воде и в пище. Крыс анестезируют путем внутривенной инъекции натрийпентобарбитала (50 мг/кг) накануне испытания, в бедренную артерию вставляют полиэтиленовую трубку для измерения кровяного давления и в бедренную вену - для инъекции ангиотензина I и II. Эти трубки неподвижно фиксируют.

В день испытания измеряют среднее кровяное давление в контрольной фазе посредством электрического гемодинамометра (модель MPU - 0,5-290-0-Ш, изготавливается фирмой NEC - Sanei, Япония) и регистрируют его посредством полиграфа (NEC - Sanei типа 365 или Hohden типа RM-45), затем в бедренную вену вводят ангиотен-

зин I и ангиотензин II дозой 300 нг/кг и 100 нг/кг соответственно для замедления гипертонического действия. Внутривенно вводят 300 нг/кг предлагаемого соединения в виде солевого раствора и через 5, 10, 30, 60, 90 и 120 мин вводят повторно ангиотензин I и ангиотензин II для обнаружения гипертонических реакций. При расчете процент ингибирования гипертонической активности ангиотензина I корректируют с учетом изменения со временем гипертонической реакции под действием ангиотензина II.

Результаты испытания приведены в табл. 7.

Антигипотензивный эффект соединений формулы I вызывается ингибированием энзима, превращающего ангиотензин I. Действие же известного препарата метилдопа считается обусловленным ингибированием биосинтеза катехоламинов или вызванным гипотензивным действием альфа-метилнорэпинефрина, синтезируемого из метилдопа в центральной нервной системе.

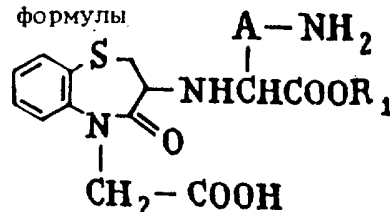
Для проверки токсичности соединения по примеру 38 вводили через рот 5 мышам в дозе 300 мг/кг. Через 1 неделю после приема все подопытные мыши были живы, какие-либо существенные изменения не наблюдались.

Таким образом, предлагаемые соединения, а именно конденсированные семичленные циклические соединения формулы (I) и их соли, проявляют ингибирующее действие на фермент превращения ангиотензина, брадикинин, фермент разложения (киминаза) и т.д. в организме животных, в частности млекопитающих, могут быть использованы, например, для диагностирования, предупреждения заболевания или лечения гипертонии и вызванных гипертонией болезней органов кровообращения (на-

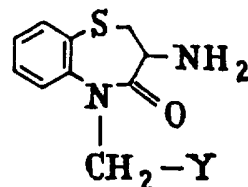
пример, заболеваний сердца, мозговой апоплексии). Предлагаемые соединения имеют низкую токсичность, хорошо усваиваются, чрезвычайно стойки и долго сохраняют эффективность.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

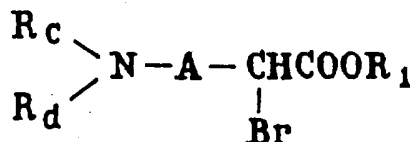
Способ получения конденсированных семичленных циклических соединений общей формулы



где R' - водород, низший алкил;
A - C₄-C₉, алкилен или их солей, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения формулы



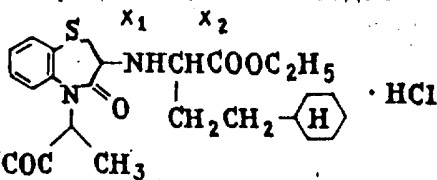
где Y - низший алкоксикарбонил, с соединением общей формулы

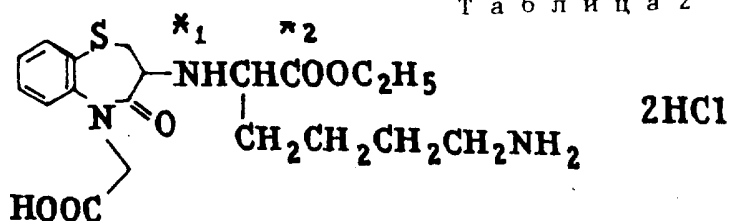


где R' и A имеют указанные значения;
R_c и R_d образуют фталимидогруппу с соседним атомом азота, с последующим снятием фталимидной защитной группы, гидролизом полученного соединения и выделением целевого продукта в свободной форме или переводом его в соответствующую соль.

Т а б л и ц а 1

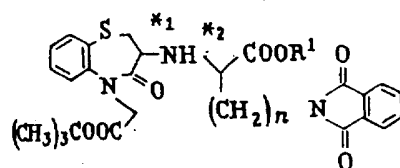
Пример №	Конфигурация		[α] _D (в метаноле)
	X ₁	X ₂	
22	R	R	-155 (c=0,4)
23	R	S	-132 (c=0,4)





Пример №	Конфигурация		$[\alpha]_D$ (в метаноле)
	*1	*2	
24	R	R	-161 (с=0,7)
25	R	S	-128 (с=0,5)

Т а б л и ц а 3



При- мер №	Используемый сложный α- бром-замещенный эфир	Получаемое бензотиазепиновое производное				
		R ¹	Конфигурация			IR) ^{чист} макс, см ⁻¹
			n	*1	*2	
28		$(CH_2)_4CHCOO(CH_2)_3CH_3$ $(CH_2)_5CH_3$	4	R	R	$\frac{3330}{3320}, \frac{1770}{1770}, \frac{1740}{1740}, \frac{1710}{1710}, \frac{1675}{1670}$
29		C_2H_5	2	R	RS*	3320, 1770, 1740, 1710, 1670
30		C_2H_5	6	R	RS*	3320, 1770, 1730, 1710, 1670

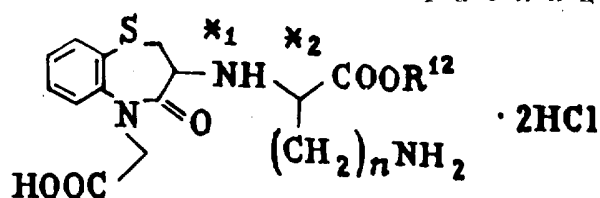
*Смесь диастереоизомеров

Т а б л и ц а 4

Пример №	R''	Конфигурация			IR) чист макс, см ⁻¹
		n	x ₁	x ₂	
31	$(CH_2)_3CH_3$	4	R	RS	3350, 1730, 1710, 1670
32	C_2H_5	2	R	RS*	3400, 1740, 1710, 1670
33	C_2H_5	6	R	RS*	3350, 1730, 1710, 1670

*Смесь диастереоизомеров.

Т а б л и ц а 5



При- мер №	R ¹²	n	Конфигу- рация		[α] _D (в метано- ле)
			* ₁	* ₂	
34	(CH ₂) ₃ CH ₃	4	R	S	-123° (C=0,4)
35	C ₂ H ₅	2	R	RS*	-144° (C=0,4)
36	C ₂ H ₅	6	R	RS*	-118° (C=0,4)

*Смесь диастероизомеров

Т а б л и ц а 6

Соединение по примеру	Концент- рация, мМ	Ингибирующая активность, %
26, 27	0,1	82
26, 27	1	98
38	0,1	96
38	1	100
44	0,1	98
40	0,1	98

Т а б л и ц а 7

Сое- дине- ние №	Доза, мг/кг (i.v.)	Ингибирование против гипотензивной реакции от ангиотензина I, %, по ис- течении времени, мин					
		5	10	30	60	80	120
37	300	100	100	99	95	81	61
38	300	100	97	98	79	70	44
43	300	93	100	99	90	79	80
44	300	100	100	99	97	88	77

В.Мякушева

Редактор М.Циткина

Техред М.Ходанич

Корректор Т.Малец

Заказ 7250/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101