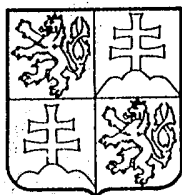


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 04899-86.v

(13) A2

5(51) C 07 D 487/04
C 07 F 9/65
A 61 K 31/55

(22) 30.06.86

(32) 01.07.85, 18.04.86

(31) 85/16604, 86/09591

(33) GB, GB

(40) 12.02.91

(71) F.HOFFMANN-LA ROCHE und Co., Aktiengesellschaft, Basilej, CH

(72) Lawton Geoffrey, Hitchin, GB
Redshaw Sally, Stevenage, GB

(54) Způsob výroby nových derivátů pyridazo-/1,2-a//1,2/diazepinu

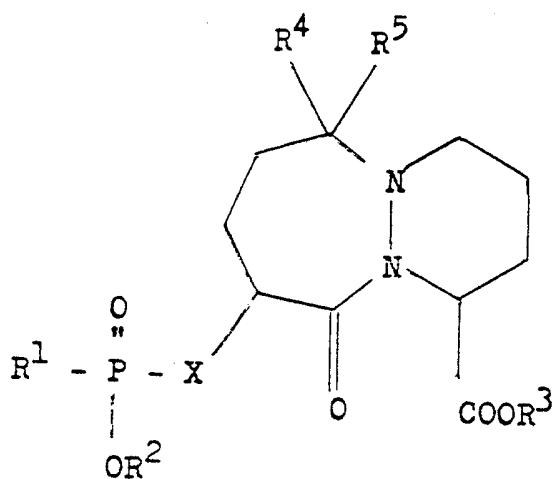
(57)

Způsob výroby nových derivátů pyridazo-/1,2-a//1,2/diazepinu obecného vzorce I, ve kterém R znamená OH, C₁₋₄-alkyl, (nitro)fenyl-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-C₁₋₄-alkyl, amino-C₁₋₄-alkoxy nebo fenyl-C₁₋₄-alkoxy, R² znamená vodík, C₁₋₄-alkyl nebo fenyl-C₁₋₄-alkoxy, s tím, že R¹ znamená OH nebo/a alespoň jede substituentů R² a R³ znamená vodík, R⁴ znamená vodík nebo společně exokupinu, X znamená kyslík, skupinu -NH- nebo -(CH₂)_n-, kde n je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, 1318, 1319, 1320, 1321, 1322, 1323, 1324, 1325, 1326, 1327, 1328, 1329, 1330, 1331, 1332, 1333, 1334, 1335, 1336, 1337, 1338, 1339, 1340, 1341, 1342, 1343, 1344, 1345, 1346, 1347, 1348, 1349, 1350, 1351, 1352, 1353, 1354, 1355, 1356, 1357, 1358, 1359, 1360, 1361, 1362, 1363, 1364, 1365, 1366, 1367, 1368, 1369, 1370, 1371, 1372, 1373, 1374, 1375, 1376, 1377, 1378, 1379, 1380, 1381, 1382, 1383, 1384, 1385, 1386, 1387, 1388, 1389, 1390, 1391, 1392, 1393, 1394, 1395, 1396, 1397, 1398, 1399, 1400, 1401, 1402, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1409, 1410, 1411, 1412, 1413, 1414, 1415, 1416, 1417, 1418, 1419, 1420, 1421, 1422, 1423, 1424, 1425, 1426, 1427, 1428, 1429, 1430, 1431, 1432, 1433, 1434, 1435, 1436, 1437, 1438, 1439, 1440, 1441, 1442, 1443, 1444, 1445, 1446, 1447, 1448, 1449, 1450, 1451, 1452, 1453, 1454, 1455, 1456, 1457, 1458, 1459, 1460, 1461, 1462, 1463, 1464, 1465, 1466, 1467, 1468, 1469, 1470, 1471, 1472, 1473, 1474, 1475, 1476, 1477, 1478, 1479, 1480, 1481, 1482, 1483, 1484, 1485, 1486, 1487, 1488, 1489, 1490, 1491, 1492, 1493, 1494, 1495, 1496, 1497, 1498, 1499, 1500, 1501, 1502, 1503, 1504, 1505, 1506, 1507, 1508, 1509, 1510, 1511, 1512, 1513, 1514, 1515, 1516, 1517, 1518, 1519, 1520, 1521, 1522, 1523, 1524, 1525, 1526, 1527, 1528, 1529, 1530, 1531, 1532, 1533, 1534, 1535, 1536, 1537, 1538, 1539, 1540, 1541, 1542, 1543, 1544, 1545, 1546, 1547, 1548, 1549, 1550, 1551, 1552, 1553, 1554, 1555, 1556, 1557, 1558, 1559, 1560, 1561, 1562, 1563, 1564, 1565, 1566, 1567, 1568, 1569, 1570, 1571, 1572, 1573, 1574, 1575, 1576, 1577, 1578, 1579, 1580, 1581, 1582, 1583, 1584, 1585, 1586, 1587, 1588, 1589, 1590, 1591, 1592, 1593, 1594, 1595, 1596, 1597, 1598, 1599, 1600, 1601, 1602, 1603, 1604, 1605, 1606, 1607, 1608, 1609, 1610, 1611, 1612, 1613, 1614, 1615, 1616, 1617, 1618, 1619, 1620, 1621, 1622, 1623, 1624, 1625, 1626, 1627, 1628, 1629, 1630, 1631, 1632, 1633, 1634, 1635, 1636, 1637, 1638, 1639, 1640, 1641, 1642, 1643, 1644, 1645, 1646, 1647, 1648, 1649, 1650, 1651, 1652, 1653, 1654, 1655, 1656, 1657, 1658, 1659, 1660, 1661, 1662, 1663, 1664, 1665, 1666, 1667, 1668, 1669, 1670, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1677, 1678, 1679, 1680, 1681, 1682, 1683, 1684, 1685, 1686, 1687, 1688, 1689, 1690, 1691, 1692, 1693, 1694, 1695, 1696, 1697, 1698, 1699, 1700, 1701, 1702, 1703, 1704, 1705, 1706, 1707, 1708, 1709, 1710, 1711, 1712, 1713, 1714, 1715, 1716, 1717, 1718, 1719, 1720, 1721, 1722, 1723, 1724, 1725, 1726, 1727, 1728, 1729, 1730, 1731, 1732, 1733, 1734, 1735, 1736, 1737, 1738, 1739, 1740, 1741, 1742, 1743, 1744, 1745, 1746, 1747, 1748, 1749, 1750, 1751, 1752, 1753, 1754, 1755, 1756, 1757, 1758, 1759, 1760, 1761, 1762, 1763, 1764, 1765, 1766, 1767, 1768, 1769, 1770, 1771, 1772, 1773, 1774, 1775, 1776, 1777, 1778, 1779, 1780, 1781, 1782, 1783, 1784, 1785, 1786, 1787, 1788, 1789, 1790, 1791, 1792, 1793, 1794, 1795, 1796, 1797, 1798, 1799, 1800, 1801, 1802, 1803, 1804, 1805, 1806, 1807, 1808, 1809, 1810, 1811, 1812, 1813, 1814, 1815, 1816, 1817, 1818, 1819, 1820, 1821, 1822, 1823, 1824, 1825, 1826, 1827, 1828, 1829, 1830, 1831, 1832, 1833, 1834, 1835, 1836, 1837, 1838, 1839, 1840, 1841, 1842, 1843, 1844, 1845, 1846, 1847, 1848, 1849, 1850, 1851, 1852, 1853, 1854, 1855, 1856, 1857, 1858, 1859, 1860, 1861, 1862, 1863, 1864, 1865, 1866, 1867, 1868, 1869, 1870, 1871, 1872, 1873, 1874, 1875, 1876, 1877, 1878, 1879, 1880, 1881, 1882, 1883, 1884, 1885, 1886, 1887, 1888, 1889, 1890, 1891, 1892, 1893, 1894, 1895, 1896, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901, 1902, 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, 1909, 1910, 1911, 1912, 1913, 1914, 1915, 1916, 1917, 1918, 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924, 1925, 1926, 1927, 1928, 1929, 1930, 1931, 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 20

1
- 2 -

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových derivátů pyridazo[1,2-a][1,2]diazepinu, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Bylo zjištěno, že nové deriváty pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepinu obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R¹

znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenyllová část je popřípadě substituována nitro-skupinou, dále znamená fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlí-

ku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R^2 a R^3 znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že buď R^1 znamená hydroxyskupinu nebo/a alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,

R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku nebo R^4 a R^5 znamenají společně oxoskupinu a

X znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH- nebo $-(CH_2)_n-$, přičemž

n znamená číslo 0 nebo 1,

~~jakož~~ i jejich farmaceuticky použitelné soli mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují dva asymetrické atomy uhlíku a, jestliže R^1 a OR^2 mají rozdílné významy, ^{pak} ~~pak~~ obsahují chirální atom fosforu. ~~před-~~ ^{pouze} ~~loženy~~ Vynález nezahrnuje ~~veliké~~ opticky jednotné formy těchto sloučenin, nýbrž také diastereoismerní racemáty a směsi různých diastereoismerních racemátů.

Výraz "alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" používaný v popisu ~~tohoto~~ vynálezu, a to samotný nebo v kombinaci ^{značena} představuje alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady těchto skupin lze uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu a terc.butylovou skupinu atd.

Výraz "fenylalkylová skupina" označuje alkylovou skupinu, tak jak je definována shora, ve které je atom vodíku nahrazen fenylovou skupinou nebo fenylovou skupinou substituovanou nitroskupinou. Jako příklady fenylalkylových skupin lze jmenovat benzylovou skupinu, fenethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, 4-nitrofenethylovou skupinu atd.

Výraz "halogen" označuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Aminoalkylová ^{ou} skupina ^{ou} s 1 až 4 atomy uhlíku může být ~~představována~~ například aminomethylová ^a skupina ^a, 2-aminoethylová ^a skupina ^a atd.

Výraz "alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku" označuje alkylovou skupinu, tak jak je definována shora, která je vázána přes atom kyslíku. Jako příklady alkoxy-skupin lze uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxy-

skupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, terc.butoxy-
skupinu atd.

Výraz "fenylalkoxyskupina s 1 až 4 atomy
uhlíku v alkoxylové části" označuje fenylalkylovou sku-
pinu, tak jak je definována shora, která je vázána přes
atom kyslíku. Jako příklady fenylalkoxyskupin lze uvést
benzyloxyskupinu, 2-fenylethoxyskupinu, 3-fenylpropoxy-
skupinu atd.

Sloučeniny obecného vzorce I, které mají ky-
selý charakter, tvoří farmaceuticky upotřebitelné soli s
bázemi. Jako příklady takových solí lze uvést soli s al-
kalickými kovy (například soli sodné a draselné), soli s
kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečna-
té, amonné soli a soli s organickými aminy (například di-
cyklohexylamoniové soli). Sloučeniny obecného vzorce I,
které mají bázičský charakter, tvoří farmaceuticky použi-
telné soli s kyselinami. Jako příklady takových~~to~~ solí
lze uvést soli s minerálními kyselinami, jako jsou hydro-
halogenidy (například hydrobromidy, hydrochloridy atd.),
sulfáty, fosfáty, nitráty atd. a soli s organickými kyse-
linami, jako jsou acetáty, maleáty, fumaráty, tartráty,
citráty, salicyláty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty
apod.

Substituent R^1 v obecném vzorci I znamená výhodně hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Substituent R^2 znamená výhodně atom vodíku.

Substituent R^3 znamená výhodně rovněž atom vodíku.

Ze shora uvedeného je zřejmé, že zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou takové sloučeniny, ve kterých R^1 znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou nebo znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 znamená atom vodíku a R^3 znamená atom vodíku.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou následující sloučeniny:

oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyrida²⁾[1,2-a]-
[1,2]diazepin-1(S)-karboxylová kyselina,

oktahydro-9(S)-[[(hydroxy)methylfosfinyl]methyl]-6,10-
-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylo-
vá kyselina,

oktahydro-9(S)-fosfono-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-
[1,2]diazepin-1(S)-karboxylová kyselina,

9(S)-diethoxyfosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylová kyselina,

oktahydro-9(S)-[[hydroxy(methoxy)fosfinyl]methyl]-6,10-
-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylová
kyselina,

oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-6,10-dioxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylová kyselina,

9(S)-[[hydroxy-(3-fenylpropyl)fosfinyl] methyl]-
oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
-1(S)-karboxylová kyselina,

9(S)-[[hydroxy(fenethyl)fosfinyl]amino]oktahydro-10-
-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxy-
lová kyselina,

9(S)-[[hydroxy(2-fenethyl)fosfinyl]methyl]oktahydro-
-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-kar-
boxylová kyselina a

9(S)-[hydroxy-(4-fenylbutyl)fosfinyl]oktahydro-10-
-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxy-
lová kyselina.

Jako příklady dalších zajímavých sloučenin
obecného vzorce I lze uvést methylester oktahydro-
-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-
diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny a 9(S)-[(dibenzyl-
oxyfosfinyl)amino]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylovou kyselinu.

Dalšími příklady jiných zajímavých
sloučenin obecného vzorce I jsou následující slou-
čeniny:

9(S)-[hydroxy-(4-fenylbutyl)fosfinyloxy]oktahydro-
-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
-karboxylová kyselina,

9(S)-[[hydroxy(benzyl)fosfinyl]amino]oktahydro-10-
-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxy-
lová kyselina,

9(S)-[[hydroxy-(3-fenylpropyl)fosfinyl]amino]oktahydro-
-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxy-
lová kyselina,

9(S)-[[hydroxy-(4-fenylbutyl)fosfinyl]amino]oktahydro-
-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxy-
lová kyselina,

9(S)-[hydroxy-(5-fenylpentyl)fosfinyl]oktahydro-
-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
-karboxylová kyselina,

9(S)-[hydroxy-(4-fenylbutyl)fosfinyl]oktahydro-6,10-
-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karbo-
xylová kyselina,

9(S)-[hydroxy-(3-fenylpropyl)fosfinyl]oktahydro-
-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
-karboxylová kyselina,

9(S)-[hydroxy(fenethyl)fosfinyl]oktahydro-6,10-
-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karbo-
xylová kyselina,

9(S)-[[hydroxy(fenethyl)fosfinyl]methyl]oktahydro-
-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
-karboxylová kyselina,

9(S)-[[(4-benzyloxybutyl)(hydroxy)fosfinyl]methyl]-
oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
-1(S)-karboxylová kyselina,

9(S)-[[(4-aminobutyl)(hydroxy)fosfinyl]methyl]okta-
hydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
-1(S)-karboxylová kyselina,

oktahydro-9(S)-[[methoxy-(4-nitrofenethyl)fosfinyl]-
methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
-1(S)-karboxylová kyselina a

oktahydro-9(S)-[[hydroxy-(4-nitrofenethyl)fosfinyl]-
methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-
-1(S)-karboxylová kyselina.

~~IPET~~

Předmětem ~~předloženého~~ vynálezu je způsob výroby nových derivátů pyridazo[1,2-a][1,2]diazepinu obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí, který spočívá v tom, že se

a) deesterifikuje sloučenina odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém však R^1 znamená hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, dále znamená fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo/a R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že buď R^1 má jiný význam než hydroxylovou skupinu nebo/a alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 má jiný význam než atom vodíku, ~~a~~ R^4 , R^5 a X mají významy definované shora pod obecným vzorcem I, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, načež se

- b) získaná směs diastereoismerních racemátů popřípadě rozdělí na diastereoismerní racemáty nebo na opticky čisté diastereoismery, například chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědlového systému, jako směsi ethylacetátu a n-hexanu, nebo/a
- c) získaný racemát se popřípadě rozštěpí na optické antipódy působením opticky aktivní kyseliny nebo báze, rozdělením získaných opticky aktivních solí, například frakční krystalizací, a pokud je to žádoucí, uvolněním opticky jednotných sloučenin z těchto solí, a
- d) získané sloučeniny vzorce I se popřípadě převedou na své farmaceuticky použitelné soli.

Výhodně se přitom postupuje tak, že se deesterifikace provádí působením trimethylsilylbromidu při teplotě místnosti, působením lithiumthiokyanátu v inertním organickém rozpouštědle, jako v alifatickém ketonu, například acetonu nebo 2-butanonu a výhodně při teplotě varu reakční směsi, působením báze, jako hydroxidu alkalického kovu, výhodně hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo působením hydroxidu amonného při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, výhodně při teplotě místnosti, nebo působením bezvodé trifluor-octové kyseliny při teplotě místnosti.

Deesterifikace sloučeniny odpovídající

sloučenině obecného vzorce I, ve které však R^1 znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitro skupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo/a R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s podmínkou, že buď R^1 má jiný význam než hydroxyllovou skupinu nebo/a alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 má jiný význam než vodík, podle postupu uvedeného v odstavci a), se může provádět o sobě známými metodami. Tak například se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, a R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, může přeměnit na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená hydroxyskupinu a R^2 znamená

atom vodíku, působením trimethylsilylbromidu, obvykle při teplotě kolem teploty místnosti. Sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, a R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, lze přeměnit na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená atom vodíku, působením lithiuthiokyanátu, obvykle v inertním organickém rozpouštědle, jako v alifatickém ketonu, například v acetonu, 2-butanonu atd., při zvýšené teplotě, například při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Přeměna sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, se může provádět například působením báze nebo, jestliže alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je terc.butylová skupina, působením kyseliny. Vhodnými bázemi, které se mohou pro tento účel používat, jsou hydroxidy alkalických kovů, například

hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. a hydroxid amonný. Reakce se může provádět při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi pod zpětným chladičem, výhodně při teplotě kolem teploty místnosti.

Bezvodá trifluoroctová kyselina je zvláště vhodnou kyselinou pro deesterifikaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená terc.butylovou skupinu, přičemž reakce v tomto případě probíhá dostatečně rychle při teplotách kolem teploty místnosti.

Sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, se může rovněž přeměnit na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, hydrogenolýzou o sobě známým způsobem.

Rozdělení směsi diastereoisomerů na diastereoisomerní racemáty nebo na opticky čisté diastereomery podle varianty b) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými metodami. Tak například chromatograficky, například na silikagelu, za použití vhodného rozpouštědlového systému, například směsi ethylacetátu a n-hexanu.

Rozštěpení racemátu na optické antipódy podle provedení c) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými metodami. Tak například působením vhodné

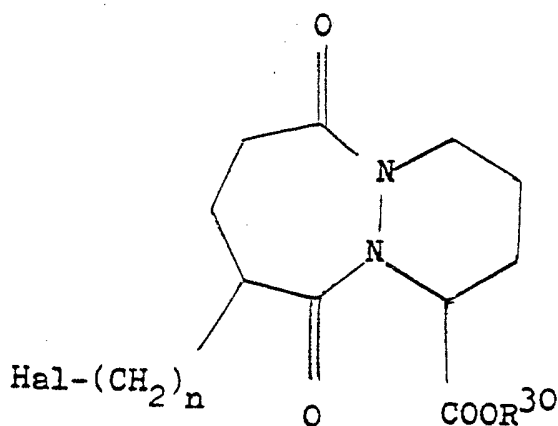
opticky aktivní kyseliny nebo vhodné opticky ~~aktivní~~ ^{8/} aktivní báze, rozdělením opticky aktivních solí, například frakční krystalizací, a pokud je to žádoucí uvolněním opticky jednotných sloučenin z těchto solí obvyklými metodami.

Přeměna sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky použitelnou sůl podle varianty d) postupu podle vynálezu se může provádět o sobě známými metodami. Tak například sloučenina obecného vzorce I, která má kyselý charakter, se může přeměnit na farmaceuticky použitelnou sůl působením vhodné báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného atd., působením hydroxidu kovu alkalické zemi-ny, například hydroxidu vápenatého, hydroxidu hořečnatého atd., působením hydroxidu amonného nebo působením organického aminu, například dicyklohexylaminu atd. Sloučení-
nu obecného vzorce I, která má bázi-cký charakter, lze přeměnit na farmaceuticky použitelnou sůl působením kyseliny, jako minerální kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny, jako bromovodíkové kyseliny, chlorovodíkové kyseliny atd., sírové kyseliny, fosforečné kyseliny, dusičné kyseliny atd. nebo působením organické kyseliny jako octové kyseliny, maleinové kyseliny, fumarové kyseliny, vinné kyseliny, citronové kyseliny, salicylové kyseliny, methan-sulfonové kyseliny, p-toluensulfonové kyseliny atd.

Sloučeniny odpovídající sloučeninám obecného vzorce I, ve kterém však R^1 znamená hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenyllová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo/a R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s podmínkou, že buď R^1 má jiný význam než hydroxyskupinu nebo/a alespoň jeden z^e substituentů R^2 a R^3 má jiný význam než atom vodíku, jsou nové a mohou se kromě postupem podle vynálezu připravovat následujícími postupy:

- 1) za účelem výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenyllová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenyl-

alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, R^4 a R^5 znamenají společně oxoskupinu a X znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n má shora uvedený význam, se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II),

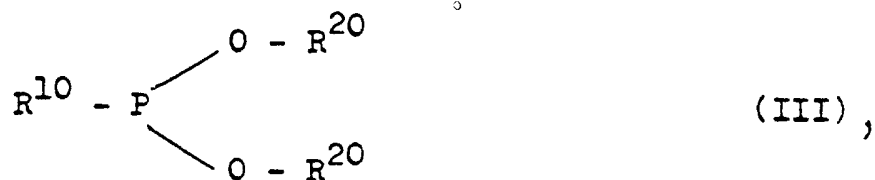
ve kterém

n má shora uvedený význam,

Hal znamená atom halogenu a

R^{30} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R^{10} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenyllová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a

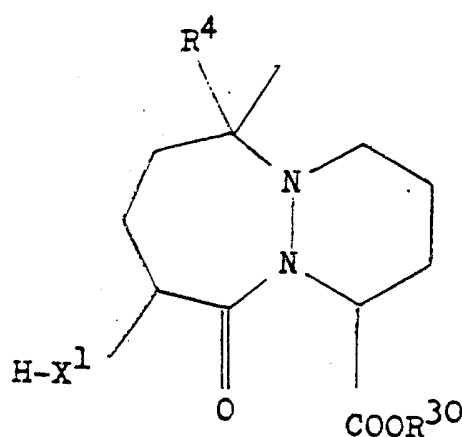
R^{20} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

nebo se

- 2) za účelem výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu

s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a X znamená atom vodíku nebo skupinu -NH-,

nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém

R^4 , R^5 a R^{30} mají shora uvedený význam a

X^1 znamená atom kyslíku nebo skupinu -NH-,

se sloučeninou obecného vzorce V



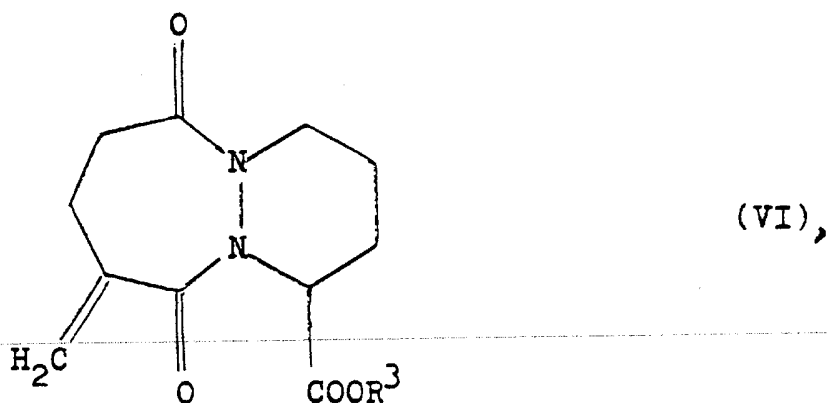
ve kterém

R^{10} , R^{20} a Hal mají shora uvedený význam,

nebo

3) za účelem výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, R^4 a R^5 znamenají společně oxoskupinu a X znamená skupinu $-\text{CH}_2-$

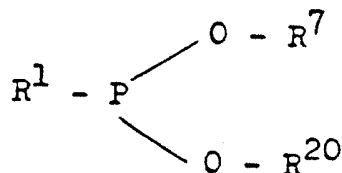
nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VI



ve kterém

R^3 má shora uvedený význam,

se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII),

ve kterém

R^1 a R^{20}

mají shora uvedený význam a

R^7

znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo trialkylsilylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylových částech,

nebo se

4) za účelem výroby sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 a R^3 znamenají

alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a R^4 a R^5 znamenají oba atom vodíku,

redukuje odpovídající sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 a R^3 znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a R^4 a R^5 znamenají společně oxoskupinu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III podle provedení, které je popsáno v odstavci 1), se může provádět v přítomnosti nebo za nepřítomnosti inertního organického rozpouštědla. Pokud se používá inertního organického rozpouštědla, ~~pak jím~~ může ^{jím} být vhodně například uhlovodík jako benzen, toluen atd., halogenovaný uhlovodík, jako dichlormethan, chlorbenzen atd., amid jako dimethylformamid nebo pod. Obvykle se reakce provádí za zvýšené teploty, výhodně při teplotě

varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Za určitých okolností může být výhodné provádět reakci pod atmosférou inertního plynu, například pod atmosférou dusíku, argonu atd. Hal ve sloučenině obecného vzorce II představuje výhodně atom bromu.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V podle shora uvedeného postupu 2) se může provádět o sobě známým způsobem v přítomnosti báze a inertního organického rozpouštědla při teplotě kolem teploty místnosti. Tak například jestliže se používá sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená atom kyslíku, provádí se reakce vhodně především reakcí sloučeniny s hydridem alkalického kovu, jako s hydridem sodným, v inertním organickém rozpouštědle, jako v cyklickém etheru, například tetrahydrofuranu, a potom se přidá sloučenina obecného vzorce V, obvykle rozpuštěná v tomtéž organickém rozpouštědle. ^{Pokud se} ~~Používá-li se~~ sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená skupinu $-NH-$, ~~pak~~ ^(se může) tato reakce provádět vhodně například v přítomnosti terciárního aminu, jako trialkylaminu, například triethylaminu, diisopropylethylaminu atd. a v inertním organickém rozpouštědle, jako v halogenovaném uhlovodíku například dichlormethanu, chloroformu, tetrachlormethanu atd.

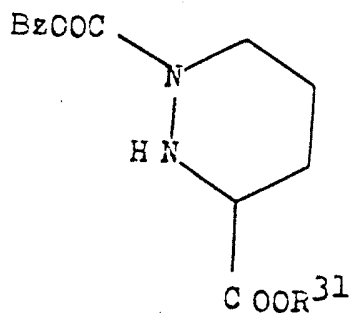
Reakce sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VII podle shora uvedeného postupu 3) se může provádět v přítomnosti nebo za nepřítomnosti inertního organického rozpouštědla. Jestliže se používá rozpouštědla, ~~pak tímto rozpouštědlem~~ ^{jím} může být obvykle halogenovaný uhlovodík, například dichlormethan, chloroform, chlorbenzen atd. nebo aromatický uhlovodík, například benzen, toluen, xyleny atd. Reakce se provádí obvykle při teplotě mezi asi 20 °C a asi 150 °C. Reakce se provádí výhodně pod atmosférou inertního plynu jako pod atmosférou dusíku, argonu atd. Jestliže se používá sloučeniny obecného vzorce VII, ve kterém R^7 znamená trialkylsilylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylových částech, například trimethylsilylovou skupinu, pak se tato sloučenina může běžně tvořit in situ. Za určitých okolností, v závislosti na používaných reakčních podmínkách, jestliže se použije sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, a tato sloučenina se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII, ve kterém R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Redukce sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, a R^4 a R^5 znamenají společ-

ně oxoskupinu, podle shora uvedeného postupu 4) se provádí výhodně za použití boranového komplexu jako komplexu boranu a tetrahydrofuranu, boranu a dimethylsulfidu, boranu a N,N-diethylanilinu nebo podobného komplexu. Tato redukce se provádí obvykle v inertním organickém rozpouštědle a při teplotě místnosti nebo při teplotě pod teplotou místnosti. Tak například při použití komplexu boranu a tetrahydrofuranu v tetrahydrofuranu se pracuje při teplotách od asi 0 °C do asi 20 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 0, které se používají jako výchozí látky při variantě podle shora uvedeného postupu 1), jsou známými sloučeninami.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1, které se rovněž používají jako výchozí látky při shora uvedeném postupu 1), jsou novými sloučeninami. Tyto sloučeniny se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII



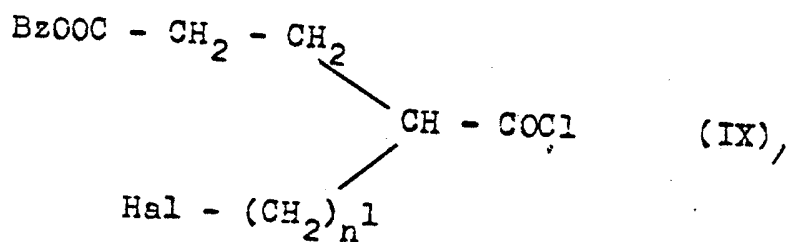
(VIII),

ve kterém

R³¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku
a

Bz znamená benzylovou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce IX



(IX),

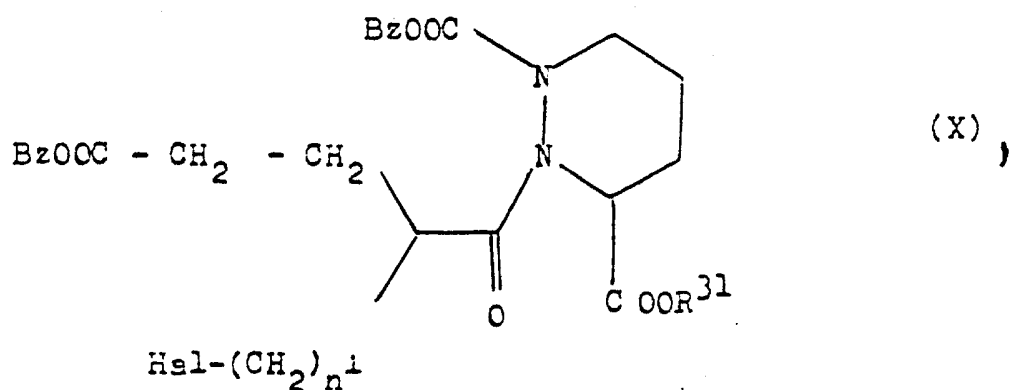
ve kterém

Bz a Hal mají shora uvedené významy a

n¹ znamená číslo 1,

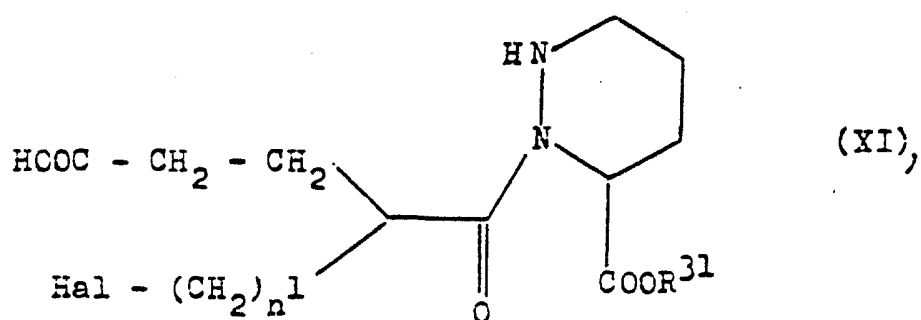
následujícím odstraněním benzylové skupiny a benzyloxy-
karbonylové skupiny z výsledné sloučeniny obecného vzor-

ce X



ve kterém

R³¹, Bz, Hal a n¹ mají shora uvedené významy,
a cyklizací výsledné kyseliny obecného vzorce XI



ve kterém

R³¹, Hal a n¹ mají shora uvedené významy,
a jestliže je žádoucí sloučenina obecného vzorce II,

ve kterém n znamená číslo 1 a R^{30} znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, deesterifikací výsledné sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1 a R^{30} alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a esterifikací výsledné kyseliny za vzniku odpovídajícího fenylalkylesteru.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IX se může provádět běžným způsobem, například v inertním organickém rozpouštědle, například v halogenovaném uhlovodíku, jako ~~dichlormethan~~, a v přítomnosti báze, ~~jako~~ například uhličitanu alkalického kovu, jako uhličitanu sodného nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu, jako hydrogenuhličitanu sodného, výhodně při teplotě kolem teploty místnosti.

Odstranění benzylové skupiny a benzyloxykarbonylové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce X se může provádět obecně známými metodami, ~~jako~~ například za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru na bázi vzácného kovu, například paladia na uhlí, nebo, když R^{30} má jiný význam než terc.butylovou skupinu, za použití bromovodíku v ledové kyselině octové.

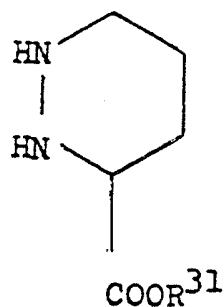
Cyklizace kyseliny obecného vzorce XI se může provádět o sobě známým způsobem. Při výhodném postupu se

cyklizace provádí převedením kyseliny obecného vzorce XI známým způsobem působením vhodného halogenačního činidla, jako halogenidu fosforečného, například chloridu fosforečného atd., nebo thionylhalogenidu, například thionylchloridu atd. na odpovídající halogenid, například na chlorid kyseliny, který samovolně cyklizuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1 nebo 2 a R^{30} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Deesterifikace sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1 a R^{30} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vedoucí k odpovídající kyselině, tj. sloučenině odpovídajícího obecného vzorce II, ve kterém však R^{30} znamená atom ^{zokad} vodíku, se může provádět například působením báze nebo - ~~je-li~~ ^{je-li} alkylovou skupinou terc.-butylová skupina - působením kyseliny. Vhodnými bázemi, které lze pro tento případ použít, jsou hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., jakož i hydroxid amonný, a reakci lze provádět při teplotě mezi asi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, výhodně při teplotě kolem teploty místnosti. Pro deesterifikaci sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R^{30} znamená terc.butylovou skupinu, je zvláště vhodnou kyselinou bezvodá trifluoroctová kyselina. Reakce v tomto případě probíhá účelně při teplotách kolem teploty místnosti.

Esterifikace takto získané kyseliny se může provádět o sobě známými metodami. Tak například reakcí s příslušným alkoholem, například s benzylalkoholem atd., v přítomnosti minerální kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny atd., nebo reakcí s vhodným diazoalkanem, například s fenyldiazomethanem atd.

Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1, se mohou rovněž připravovat například odštěpením benzyloxykarbonylové skupiny ze sloučeniny obecného vzorce VIII, reakcí získané sloučeniny obecného vzorce VII



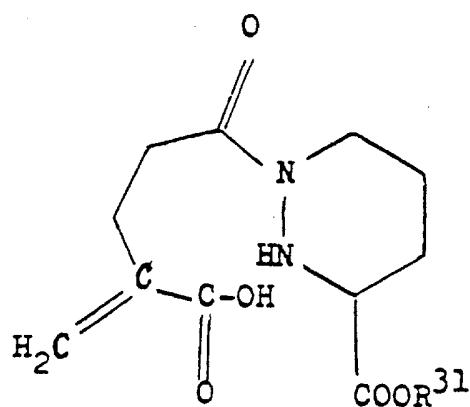
(XII),

ve kterém

R³¹

má shora uvedený význam,

s anhydridem α -methylenglutarové kyseliny, cyklizací výsledné sloučeniny obecného vzorce XIII



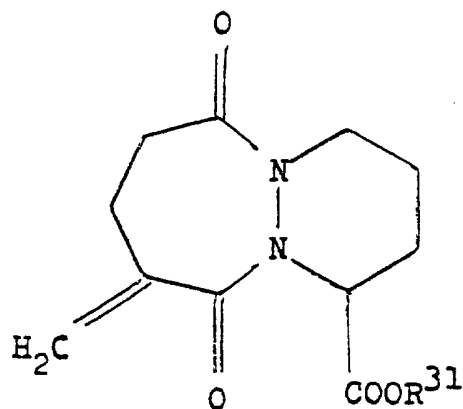
(XIII),

ve kterém

R^{31}

má shora uvedený význam,

náhradou terc.butylové skupiny R^{31} jinou alkylovou skupinou ve výsledné sloučenině obecného vzorce VIa



(VIa),

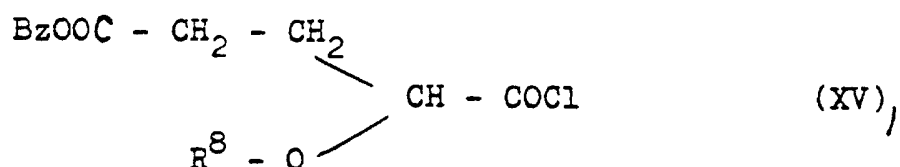
ve kterém

R^{31}

má shora uvedený význam,

reakcí sloučeniny obecného vzorce VIa, ve kterém R^{31} znamená alkylovou skupinu odlišnou od terc.butylové skupiny, s halogenovodíkem, a ^{pokud} je-li žádoucí sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^{30} znamená terc.butylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, deesterifikací výsledné sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém n znamená číslo 1 a R^{30} znamená alkylovou skupinu odlišnou od terc.butylové skupiny, a následující esterifikací výsledné kyseliny za vzniku odpovídajícího terc.butylesteru nebo fenylalkylesteru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená atom kyslíku a R^{30} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se mohou připravovat například reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XV



ve kterém

Bz má shora uvedený význam a

R^8 znamená alkanoylovou skupinu, například acetylovou skupinu,

odstraněním benzylové skupiny a benzyloxykarbonylové skupiny z výsledné sloučeniny obecného vzorce XVI.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená atom kyslíku a R^{30} znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, se mohou připravovat například deesterifikací sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená atom kyslíku a R^{30} znamená alkylovou skupinu, a esterifikací výsledné kyseliny za vzniku odpovídajícího fenylalkylesteru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části.

Deesterifikace sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená atom kyslíku a R^{30} znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, za vzniku odpovídající kyseliny, tj. sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R^{30} znamená atom vodíku, se může provádět například působením báze, nebo ^{pokud} ~~je-li~~ alkylovou skupinou terc.butylová skupina, působením kyseliny. Vhodnými bázemi, které je možno používat, jsou hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., a hydroxid amonný, přičemž se reakce může provádět při teplotách mezi asi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, výhodně při teplotách kolem teploty místnosti. Zvláště vhodnou kyselinou pro deesterifikaci sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém R^{30} znamená terc.butylovou skupinu, je bezvodá trifluoroctová

kyselina, přičemž se v daném případě reakce účelně provádí při teplotách kolem teploty místnosti.

Esterifikace takto získané kyseliny se může provádět o sobě známým způsobem. Tak například reakcí s vhodným alkoholem, například s benzylalkoholem atd., v přítomnosti minerální kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny atd., nebo s vhodným diazoalkanem, například s fenyldiazomethanem atd.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X^1 znamená skupinu $-NH-$, které se používají jako výchozí látky při shora popsaném postupu 2), jsou známými sloučeninami.

Sloučeniny obecného vzorce V, které se používají jako výchozí látky při shora popsaném postupu 2), jsou známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, které se mohou připravovat analogickým způsobem jako známé sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce VI, které se používají jako výchozí látky při shora popsaném postupu 3), jsou známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, které se mohou připravovat analogickým způsobem jako známé sloučeniny. Ty sloučeniny, ve kterých R^3 znamená

alkylovou skupinu, odpovídají sloučeninám shora uvedeného obecného vzorce VIa. Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce VIa o sobě známým způsobem působením báze, nebo v případě, že R^{31} v obecném vzorci VIa znamená terc.butylovou skupinu, působením bezvodé trifluor-octové kyseliny. Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém R^3 znamená fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, se mohou připravovat ze sloučenin obecného vzorce VI, ve kterém R^3 znamená atom vodíku, esterifikací o sobě známým způsobem. Tak například za použití alkoholu, například benzylalkoholu, atd., v přítomnosti minerální kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny atd., nebo za použití vhodného diazoalkanu, například fenyldiazomethanu atd.

Sloučeniny obecného vzorce VII, které se rovněž používají jako výchozí látky při shora popsaném

postupu

3), jsou známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, které se mohou připravovat analogickým způsobem jako známé sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich shora uvedené farmakologicky použitelné soli lze používat jako antihypertenzivní prostředky. Tyto sloučeniny inhibují enzym pro přeměnu angiotensinu (ACE), tj. přeměnu angiotensinu I na angiotensin II, a jsou tudíž použitelné ke snížení nebo ke zmírnění hypertenze založené na angiotensinu.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I vyráběných podle vynálezu projevující se inhibicí enzymu pro přeměnu angiotensinu in vitro lze demonstrovat pomocí následujícího testu.

Použitá metoda je založena na metodě, kterou popsali Cushman a Cheung (Biochem. Pharmacol., 20, 1637 - 1648) včetně modifikací, které popsal Hayakari a další (Anal. Biochem., 84, 361 až 369). Substrát (hippuryl-histidyl-leucin, 2 mM) se inkubuje pomocí enzymu pro přeměnu angiotensinu za přítomnosti nebo nepřítomnosti testované sloučeniny o různých koncentracích v kalium-fosfátovém pufru (pH 8,3; 10 mM) obsahujícím chlorid

sodný (300 mM) 24 minut při teplotě 37 °C (celkové množství 500 ^μl); ^{pokud} (je-li testovanou sloučeninou ester, je vhodné jej před provedením testu rozštěpit pomocí esterázy z vepřových jater). Reakce se ukončí přidáním 3 ml kaliumfosfátového pufru (pH 8,3; 200 mM) při teplotě 0 °C. Přidá se 2,4,6-trichlor-s-triazin (3%) v 1,5 ml dioxanu a směs se míchá až do úplného rozvinutí žlutého chromoforu. Vzorky se potom odstředí za účelem odstranění jakékoli sraženiny. Při vlnové délce 382 nm se měří žlutý chromofor vzniklý reakcí 2,4,6-trichlor-s-triazinu s volnou hippurovou kyselinou pomocí spektrofotometru. Hodnoty IC₅₀ jsou definovány jako koncentrace testované sloučeniny, při které se za shora popsaných podmínek sníží o 50 % štěpení hippuryl-histidyl-leucinu enzymem pro přeměnu angiotensinu.

Výsledky získané ve shora popsaném testu za použití vybraných sloučenin získaných postupem podle ^dwynálezu jakožto testovaných sloučenin jsou shrnuty v následující tabulce:

Tabullka

sloučenina	hodnota IC ₅₀ (nM)
A	9,6
B	5,0
C	2,4
D	14,0

sloučenina A = oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylová kyselina,

sloučenina B = dvojsodná sůl 9(S)-[[hydroxy(fenethyl)-fosfinyl]amino]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny,

sloučenina C = dvojdraselná sůl 9(S)-[hydroxy-(4-fenyl-butyl)fosfinyl]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny,

sloučenina D = 9(S)-[[(hydroxy)[4-(1-iminoethylamino)-
fenethyl]fosfynyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-
-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-
-karboxylová kyselina.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich výše
zmíněné farmaceuticky použitelné soli se mohou používat
jako léčiva ve formě farmaceutických přípravků, které
je obsahují společně s kompatibilním farmaceutickým
nosným materiálem. Tímto nosným materiálem může být
organický nebo anorganický nosný materiál, který je
vhodný pro enterální (například orální) nebo parente-
rální podávání. Jako příklady takových nosných mate-
riálů lze uvést vodu, želatinu, arabskou gumu, laktosu,
škrob, hořečnatou sůl kyseliny stearové, mastek, rostlin-
né oleje, polyalkylenglykoly, vazelinu atd. Farmaceutické
přípravky mohou být zhotovovány v pevné formě, například
ve formě tablet, dražé, čípků nebo tobolek) nebo v ka-
palné formě, například ve formě roztoků, suspenzí nebo
emulzí. Farmaceutické přípravky se mohou podrobovat
standardním farmaceutickým operacím, jako je steriliza-
ce, nebo/a mohou obsahovat pomocné prostředky, jako jsou
konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo
emulgátory, soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufrů.

Farmaceutické přípravky mohou rovněž obsahovat další terapeuticky cenné látky.

Sloučeniny vzorce I a jejich výše zmíněné farmaceuticky použitelné soli se mohou podávat dospělým pacientům v denní dávce od asi 0,1 mg do 100 mg, výhodně od asi 1 mg do 50 mg, na 1 kg tělesné hmotnosti. Denní dávka se může podávat jako jediná dávka nebo rozdělena do dílčích dávek. Je třeba si uvědomit, že shora uvedené rozmezí dávek se uvádí pouze jako příklad, a že je možné se od těchto rozsahů odklonit ~~příměrem~~ směrem nahorů i dolů, v závislosti na konkrétní použité sloučenině nebo její soli, na způsobu aplikace, závažnosti onemocnění a na stavu pacienta, podle uvážení ošetřujícího lékaře.

Způsob podle vynálezu objasňují následující příklady.

Příklad 1

1 g methyl 9/S/-brommethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu se rozpustí v 3 ml trimethylfosforitanu a roztok se zahřívá 20 hodin pod zpětným chladičem. Přebytek trimethylfosforitanu se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanol/ethylacetát pro eluci. Získá se 720 mg methyl 9/S/- dimethoxyfosfinylmethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylát^{tu} ve formě světle žlutého oleje.

Magnetické nukleární rezonanční spektrum: δ /300 MHz, CDCl_3 /: 5,45 /1H, m/; 4,6 /1H, m/; 3,75 /9H, s a dvě t/; 3,4 /1H, m/; 3,1 /1H, m/; 2,85 /1H, m/; 2,25-2,55 /4H, m/; 1,65-1,95 /5H, m/.

Methyl 9/3/-brommethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylát použitý jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

Roztok 10 g /0,0313 molu/ terc. butylesteru 1-benzyloxy-karbonyl-3-piperazinové kyseliny ve 100 ml methanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku za použití 5% paladia na uhlí. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří do sucha. Výsledný surový terc. butylester kyseliny piperazinové se dá do 100 ml dioxanu a roztok se ochladí na 0 °C a přidá se roztok 3,94 g /0,0313 molu/ anhydridu kyseliny 4-methylenglutarové ve 100 ml dioxanu. Směs se ^{As}stáčí 18 hodin při 20 °C a rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek se rozdělí do roztoku methyl-terc. butyletheru a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vhodná fáze se okyselí kyseli-

nou chlořovodíkovou a extrahuje se dichlormethanem a získá se 8,34 g /85 %/ 3/S/-terc. butoxykarbonyl-hexahydro-~~4~~-metylen-~~5~~-oxo-1-pyridazinpantanové kyseliny ve formě bílých krystalů o teplotě tání 96 až 99 °C. 5,0 g /16 mmolů/ této kyseliny se dá do 350 ml tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na 0 °C/. Přidá se 3,75 g /18 mmolů/ chloridu fosforečného a směs se míchá 1 hodinu při 0 °C a 18 ^h hodin při 20 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická fáze se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát/n-hexan pro eluci. Získá se 3,7 g /79%/ terc. butyl oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu jako bílá látka o teplotě tání 105 až 106 °C /z hexanu/.

10 g terc. butyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu se míchá 3 hodiny se 40 ml kyseliny trifluoroctové při 20 °C. Směs se odpaří a získaný olej se nechá reagovat s diethyletherem a získá se 7,6 g oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin- /S/-karboxylové kyseliny ve formě bílé látky o teplotě tání 169 až 172 °C.

7,6 g oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 200 ml ethylacetátu a suspenze se míchá při 0 °C během přidání 100 ml etherického roztoku diazomethanu. Po 30 minutách se rozruší přebytek diazomethanu po kapkách přidávkem kyseliny octové. Směs se promyje vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, suší se síranem sodným a odpaří se a získá se 5,17 g methyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karbo-

xylátu ve formě bílé látky o teplotě tání 73 až 75 °C /z n-hexanu/.

Do míchaného roztoku 5 g methyl-^σoktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve ¹²⁵125 ml dichlormethanu se uvádí 4 hodiny při 20 °C bromovodík. Směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, suší se a odpaří. Zbytek se ~~chromatografuje~~^{tr} chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát/n-hexan pro eluci. Získá se 5,03 g methyl-9/S/-brommethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bílé látky o teplotě tání 82 až 83 °C /ze směsi ethylacetát/n-hexan/.

Příklad 2

700 mg methyl-/9/S/-di~~methoxy~~fosfinylmethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu se rozpustí v 15 ml suchého tetrahydrofuranu a roztok se míchá při 0 °C pod dusíkem během přidávání po kapkách po dobu 5 minut 4 ml 0,5 molárního roztoku boranu v tetrahydrofuranu. Míchá se dále 30 minut při 0 °C a další 3 hodiny při teplotě místnosti. Směs se zředí 75 ml dichlormethanu a chladí se, zatímco se přidá ^popatrně 40 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Míchá se dále 30 minut, směs se upraví uhličitanem sodným na pH 9 a fáze se oddělí. Vodná fáze se promyje dichlormethanem a spojené organické extrakty se suší bezvodým síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanol/ethylacetát pro eluci. Získá se 510 mg methyl-9/S/-diⁱmethoxyfosfinylmethyl-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvého ol^eje.

Analýza pro $C_{14}H_{25}N_2O_6P$:

Vypočteno: 48,27 % C, 7,23 % H, 8,04 % N;

nalezeno: 48,47 % C, 7,38 % H, 7,89 % N.

Příklad 3

470 mg methyl-9(S)-dimethoxyfosfinylmethyloktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu se nechá reagovat se 2 ml trimethylsilylbromidu 17 hodin při teplotě místnosti. Po odpaření se zbytek vyjme acetonem a k získanému roztoku se přidá voda. Odpařením se získá 490 mg hydrobromidu methylesteru oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě pevné látky podobné vosku.

Analýza pro $C_{12}H_{21}N_2O_6P.HBr$;

Vypočteno: 35,93 % C, 5,52 % H, 6,98 % N;

nalezeno: 36,26 % C, 5,30 % H, 6,92 % N.

Příklad 4

450 mg hydrobromidu methylesteru oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny se rozpustí v 6 ml vody obsahující 350 mg hydroxidu sodného a směs se ponechá v klidu 4 hodiny

při teplotě 20 °C. Roztok se poté ^{on}promyje dichlormethanem, vodná fáze se zředí stejným objemem methanolu a roztok se přenesse na sloupec silně kyselé iontoměničové pryskyřice. Elucí vodným methanolem a odpařením eluátu se získá 360 mg hydrobromidu oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě amorfního prášku (po trituraci s diethyletherem).

Analýza pro $C_{11}H_{19}N_2O_6P \cdot HBr$:

Vypočteno: 34,13 % C, 5,21 % H, 7,24 % N;
nalezeno: 33,91 % C, 5,14 % H, 7,04 % N.

Příklad 5

515 mg methylesteru 9(S)-brommethyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny se rozpustí v 1,5 ml diethoxymethylfosfinu a roztok se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 7 hodin pod atmosférou dusíku. Po odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 480 mg methylesteru 9(S)-[(ethoxy)methylfosfinyl]methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pryžovité látky.

Hmotové spektrum: m/e 360 (M^+).

Příklad 6

470 mg methylesteru 9(S)-[[(ethoxy)methylfosfinyl]-methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny se míchá při teplotě 20 °C se 2 ml trimethylsilylbromidu po dobu 17 hodin. Po odpaření se zbytek vyjme acetonem, k získanému roztoku se přidá voda a směs se znovu odpaří. Zbytek se vyjme 6 ml vody, která obsahuje 350 mg hydroxidu sodného a roztok se nechá v klidu 3 hodiny při teplotě 20 °C a potom se promyje dichlormethanem. Vodná vrstva se zředí stejným objemem methanolu a přenes se na sloupec silně kyselé iontoměničové pryskyřice. Elucí vodným methanolem se získá 250 mg oktahydro-9(S)-[[(hydroxy)methylfosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Analýza pro $C_{12}H_{19}N_2O_6P$:

Vypočteno: 45,3 % C, 6,0 % H, 8,8 % N;

nalezeno: 45,4 % C, 5,6 % H, 8,55 % N.

Příklad 7

2,5 mg methylesteru 9(RS)-bromoktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazol[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu *ověřeno kyseliny*

se zahřívá k varu pod zpětným chladičem s 15 ml triethylfosfitu po dobu 12 hodin. Po odpaření se zbytek chromatografuje na silikagelu za použití směsi methanolu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 1,4 g methylesteru 9(S)-diethoxyfosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého oleje.

NMR spektrum : hodnoty δ (300 MHz, deuterochloroform):

5,4 (1H, m), 4,6 (1H, m), 4,3 (2H, m), 4,1 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,45 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,8 (1H, m), 2,45 (3H, m), 2,25 (1H, m), 1,9 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,3 (6H, m).

Příklad 8

330 mg methylesteru 9(S)-diethoxyfosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)karboxylové kyseliny se nechá reagovat se 2 ml trimethylsilylbromidu a směs se míchá 17 hodin při teplotě 20 °C. Roztok se odpaří k suchu a zbytek se vyjme acetonem a k získanému roztoku se přidá voda. Po odpaření se zbytek rozpustí v 5 ml vody, která obsahuje 200 mg hydroxidu sodného a roztok se ponechá v klidu 4 hodiny při teplotě 20 °C. Po promytí dichlormethanem se vodná fáze přenesse na sloupec silně kyselé iontoměničové pryskyřice, která se vymývá vodou. Eluát se odpaří

a zbytek se trituruje s diethyletherem. Získá se 110 mg oktahydro-9(S)-fosfono-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě amorfního prášku.

NMR spektrum: hodnoty δ (400 MHz, perdeuterovaný methanol):
5,4 (1H, m), 4,55 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,25 (1H, m), 2,95 (1H, m), 2,4 (2H, m), 2,3 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,6 až 1,8 (2H, m).

Příklad 9

2,8 g methylesteru 9(S)-diethoxyfosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu se rozpustí ve 40 ml ethanolu a na získaný roztok se působí roztokem 305 mg hydroxidu sodného v 10 ml vody. Po 30 minutách při teplotě 20 °C se roztok odpaří. Zbytek se vyjme solankou, promyje se diethyletherem, okyselí se 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a extrahuje se dichlormethanem. Dichlormethanové extrakty se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří se. Zbytek se nechá vykrytalovat ze směsi ethanolu, diethyletheru a n-hexanu, přičemž se získá 1,4 g 9(S)-diethoxyfosfinyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 187 až 189 °C (rozklad).

Analýza pro $C_{14}H_{23}N_2O_7P$:

vypočteno 46,41 % C, 6,4 % H, 7,73 % N;

nalezeno 46,7 % C, 6,42 % H, 7,79 % N.

Příklad 10

700 mg methylesteru 9(S)-dimethoxyfosfinylmethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a k získanému roztoku se přidá 320 mg monohydrátu lithiumthio-kyanátu. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozpustá v 5 ml methanolu a k získanému roztoku se přidá 3,9 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Po 5 minutách při teplotě 20 °C se roztok přenesse na sloupec silně kyselé iontoměničové pryskyřice. Odpařením s vodným methanolem se získá 620 mg oktahydro-9(S)-[[hydroxy(methoxy)fosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 80 °C (rozklad). (po trituraci s diethyletherem).

Analýza pro $C_{12}H_{19}N_2O_7P$:

Vypočteno: 43,12 % C, 5,73 % H, 8,38 % N;

nalezeno: 43,31 % C, 5,57 % H, 8,20 % N,

(bezvodý produkt)

Příklad 11

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z 500 mg methylesteru 9(S)-brommethyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny a 1 ml triethylfosfitu získá 300 mg methylesteru 9(S)-diethoxyfosfinylmethyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny, který se izoluje ve formě bezbarvé pryžovité látky.

NMR spektrum: hodnoty δ (deuterochloroform, 300 MHz):

5,45 (1H, m), 4,6 (1H, m), 4,1 (4H, m), 3,8 (3H, s), 3,4 (1H, m), 3,1 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,25 až 2,55 (4H, m), 1,6 až 2,0 (5H, m), 1,3 (6H, m).

Příklad 12

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 8, se z 300 mg methylesteru 9(S)-diethoxyfosfinylmethyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu získá 250 mg oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

NMR spektrum: hodnoty δ (deuterovaná voda, 300 MHz):

5,35 (1H, m), 4,4 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,1 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,3 (2H, m), 2,15 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,75 (3H, m).

Příklad 13

Analogickým postupem, jako je popsán v příkladu 5, se z 200 mg methylesteru 9(S)-brommethyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny a 700 mg diethoxy-(3-fenylpropyl)fosfinu získá 110 mg methylesteru 9(S)-[[ethoxy-(3-fenylpropyl)fosfinyl]methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2-diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé pryžovité látky.

Hmotové spektrum: $m(e \text{ (EI) } 464 \text{ (M}^+)$.

Příklad 14

100 mg methylesteru 9(S)-[ethoxy-(3-fenylpropyl)-fosfinyl]methyloktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny se rozpustí v 1 ml methanolu a k získanému roztoku se přidá 1 ml vody, která obsahuje 50 mg hydroxidu sodného. Reakční roztok se ponechá v klidu 5 hodin při teplotě 20 °C a potom se přenese na sloupec silně kyselého iontoměniče. Elucí vodným methanolem a odpařením

eluátu se získá guma, která se rozpustí v 1 ml acetonitrilu. K roztoku se přidá 0,5 ml trimethylsilylbromidu a roztok se míchá 17 hodin při 20 °C a odpaří se. Zbytek se rozpustí v acetonu a přidá se voda. Odpařením se získá 60 mg 9/S/-[hydroxy/3-fenylpropyl/-fosfinyl]methyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě světle žluté pěny.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum : δ /CD₃OD, 300 MHz/ 546

7,2 /5H, m/; 5,3 /1H, m/; 4, 45 /1H, m/; 3,5 /1H, m/;
3,1 /1H, m/; 2,9 /1H, m/; 2,7 /2H, t/; 2,35 /2H, m/; 2,2
/2 H, m/; 1,85 /4H, m/; 1,7 /5H, m/.

Příklad 15

1,2 g benzyl-9/S/-amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu se rozpustí ve 25 ml dichlormethanu. Přidá se 0,56 ml triethylaminu a potom roztok 0,79 g benzylfenetylfosfchloridátu v 5 ml dichlormethanu. Směs se míchá 4 hodiny při 20 °C, promyje se vodou, suší se bezvodým síranem sodným a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát/n-hexan pro eluci. Získá se 550 mg benzyl-9/S/-[benzyloxy/fenetyl/fosfinyl]amino]-oktahydro-10 - oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě světle žluté gumy.

Hmotové spektrum: m/e 576 /M+H/⁺.

Příklad 16

250 mg benzylesteru 9(S)-[[benzyloxy(fenethyl)fosfynyl]amino]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1-(S)-karboxylové kyseliny a 73 mg hydrogenuhličitanu sodného se rozpustí ve 100 ml 25% vodného ethanolu a směs se hydrogenuje v přítomnosti 10% paladia na uhlí za atmosférického tlaku po dobu 17 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme vodou a vysušením vymrazením se získá 145 mg dvojsodné soli 9(S)-[[hydroxy(fenethyl)fosfynyl]amino]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Analýza:

pro $C_{18}H_{24}N_3O_5PNa_2 \cdot 2 H_2O$:

Vypočteno: 43,82 % C, 6,12 % H, 8,51 % N;
nalezeno: 43,69 % C, 5,9 % H, 8,6 % N.

Příklad 17

9,6 g 1-benzyl-3-terc.butyldiesteru hexahydropyridazin-1,3(S)-dikarboxylové kyseliny se míchá při teplotě 8 až 10 °C s 50 ml toluenu a 70 ml 10%

vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného za přidávání roztoku chloridu kyseliny vzniklého z 89,1 g 2-acetoxy-4-benzyloxykarbonylbutanové kyseliny ve 45 ml toluenu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a organická vrstva se oddělí. Chromatografováním na aktivovaném křemíčitanu hořečnatém za použití toluenu jako elučního činidla se získá 15,3 g 1-benzyl-3-terc.butyldiesteru 2-[2(S)-acetoxy-4-(benzyloxykarbonyl)butyryl]hexahydro-1,3(S)-pyridazindikarboxylové kyseliny ve formě bezbarvé gumovité látky.

14,5 g 1-benzyl-3-terc.butyldiesteru 2-[2(S)-acetoxy-4-(benzyloxykarbonyl)butyryl]hexahydro-1,3(S)-pyridazindikarboxylové kyseliny ve 150 ml dimethylformamidu se hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g 10% paladia na uhlí při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se ^{potom} ~~pak~~ odpaří. Zbytek se vyjme 150 ml dichlormethanu a dichlormethanový roztok se ochladí a míchá se v pomalém proudu dusíku během přidávání 2,97 g thionylchloridu. Roztok se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a potom se promyje 10% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití

směsi diethylether/ethylacetát/1:1/ pro eluci. Získá se 5,7 g terc.butyl-9/S/-acetoxy-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bílé látky o teplotě tání 80 až 81 °C /ze směsi/ diethylether/n-hexan/.

Roztok 0,68 g terc. butyl-9/S/-acetoxy-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu v 5 ml ^tethanolu se nechá reagovat 1 hodinu při teplotě místnosti s 10 ml 0,4N vodného roztoku hydroxidu sodného. Rozpouštědlo se odpaří, zbytek se rozdělí do vody a dichlormethanu. Organická fáze se oddělí a odpaří se a získá se 0,52 g terc. butyl-oktahydro-9/S/-hydroxy-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bílé látky o teplotě tání 137 až 138 °C /z diethyletheru/.

Analýza pro C₂₉ H₃₇ N₂ O₇ P:

Vypočteno: 56,4 % C, 7,4 % H, 9,4 % N;

Nalezeno: 56,2 % C, 7,5 % H, 9,35 % N.

Příklad 18

0,15 g 80% hydridu sodného se přidá k míchanému roztoku 1,49 g terc.butyl-oktahydro-9/S/-^hhydroxy-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve 20 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá 5 minut při teplotě místnosti. Přidá se roztok 1,47 g benzylfenetylfosfokloridátu v 10 ml tetrahydrofuranu, směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a rozpouštědlo se potom odpaří. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ether/methanol /19:1/ pro eluci.

Získá se 1,44 g terc.butyl-9/S/-[benzyloxy/fenetyl/fosfinyloxy]-
-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-
karboxylátu ve formě sbezbarvé gumy.

Analýza pro $C_{29}H_{37}N_2O_7P$:

Vypočteno: 62,6 % C, 6,7 % H, 5,0 % N;

Nalezeno: 62,7 % C, 6,7 % H, 5,1 % N.

Příklad 19

0,1 g triethylaminu a 0,35 g dibenzylchlorfosfonátu
v 3,6 ml chloridu uhličitého se přidá k míchanému roztoku
0,32 g benzyl-9/S/-amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a]
[1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu v 5 ml dichlormethanu, ochlaze-
nému na 0 °C. Směs se míchá 16 hodin při teplotě místnosti
a rozpouštědlo se potom odpaří. Zbytek se chromatografuje na
silikagelu za použití směsi ethylacetát/n-hexan /2:1/ pro eluci.
Získá se 0,25 g benzyl-9/S/-[dibenzylxyfosfinyl/amino]-okta-
hydro-10-oxo-6H- pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu
ve formě bezbarvé gumy.

Nukleární mag netické rezonanční spektrum: $^1H/CDCl_3$, 300 MHz/:

1,3^{az}1,9 /6H, m/; / 2,0 /1H m/: 2,34 /1H, široké/; 2,41 /1H, m/;
2,88 /1H, široké/; 2,98 /1H, m/; 3,13 /1H, m/; 4,03 /1H, m/;
4,71 /1H, m/; 5,0-5,1 /5H, m/; 5,14 /1H, d/; 5,20 /1H, d/;
7,2^{az}7,5 /15H, m/.

Příklad 20

Roztok 1,88 g benzyl-9/S/-[dibenzylxyfosfinyl/amino]-
oktahydro-10-oxo -6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1/S/-
karboxylátu ve 20 ml methanolu se nechá reagovat 16 hodin

při teplotě místnosti s 4,9 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se zředí 50 ml vody a objem se potom sníží na 20 ml. pH se upraví na 3,5 a roztok se extrahuje dichlormethanem. Organický roztok se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu a získá se 1,42 g 9/S/-[dibenzyl-oxyfosfinyl/amino]-oktahydro -10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě lyofilizátu /z benzenu/.

Analýza pro $C_{24}H_{30}N_3O_6P$:

Vypočteno: 59,1 % C, 6,2 % H, 8,6 % N;

nalezeno: 58,95 % C, 5,9 % H, 8,3 % N.

/bez vody/

Příklad 21

Analogickým způsobem jako v příkladu 18 se získá z 1,1 g terc.butyl-oktahydro-9/S/-hydroxy-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 1,21 g benzyl 4-fenyl-butylfosfochloridátu 0,90 g terc.butyl-9/3/-[benzyloxy/4-fenyl-butyl/fosfinyloxy]-oktahydro -6,10-dioxo-6H-pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvé gumy.

Hmotové spektrum: m/e 584 /M⁺/.

Příklad 22

Roztok 0,4 g terc.butyl-9/S/-[benzyloxy/4-fenylbutyl/fosfinyloxy]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin -1/S/-karboxylátu ve 40 ml isopropanolu se hydrogenuje 16 hodin při atmosférickém tlaku za použití 10% paladia na uhlí. Katalyzátor se odstraní filtrací a filtrát se odpaří. Vzniklá

guma se rozpustí v 10 ml kyseliny trifluoroctové, roztok se nechá stát 1 hodinu při 20 °C a potom se odpaří a získá se 0,24 g 9/S/-[hydroxy/4-fenylbutyl/fosfinyloxy] -oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin -1/S/-karboxylové kyseliny ve formě berbarvé gummy.

Hmotové spektrum : m/e 439 /M + H/⁺.

Příklad 23

Analogickým způsobem jako v příkladu 15 se získá z 0,8 g benzyl-9/S/-amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 0,49 g benzyl benzylfosfchloridátu 0,127 g 9/S/-[benzyloxy/benzyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvé gummy.

Hmotové spektrum: m/e 561 /M⁺/.

Příklad 24

Analogickým způsobem jako v příkladu 15 se získá z 1,15 g benzyl-9/S/-amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu a 0,73 g benzyl-3-fenylpropylfosfchloridátu 0,31 g benzyl-9/S/-[benzyloxy/3-fenyl-propyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvé gummy.

Hmotové spektrum: m/e 589 /M⁺/.

Příklad 25

Analogickým způsobem jako v příkladu 15 se získá z 1,13 g benzyl-9/S/-amino-oktahydro -10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu a 0,83 g benzyl-4-fenylbutylfosfochloridátu ~~se získá~~ 0,33 g benzyl-9/S/-[benzyloxy/4-fenylbutyl/-fosfinyl]amino-oktahydro -10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvé gumy.
Hmotové spektrum: m/e 603 /M⁺/.

Příklad 26

Analogickým způsobem jako v příkladu 16 se získá z 260 mg benzyl-9/S/-[benzyloxy/benzyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu ^(dvojsodné soli 190 mg) 9/S/-[hydroxy/benzyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Hmotové spektrum: m/e 426 /M+H/⁺.

Příklad 27

Analogickým způsobem jako v příkladu 16 se získá z 290 mg benzyl 9/S/-[benzyloxy/3-fenylpropyl/-fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylátu ^(dvojsodné soli) 230 mg 9/S/-[hydroxy/3-fenylpropyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2] diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Analýza pro C₁₉H₂₆N₃O₅PN₂ ²/₂ · 2 H₂O:

Vypočteno: 46,29 % C, 6,21 % H, 8,52 % N, 6,28 % P, 8,04 % H₂O;
nalezeno: 46,15 % C, 6,40 % H, 8,20 % N, 6,30 % P, 8,00 % H₂O.

Příklad 28

Analogickým způsobem jako příkladu 16 se získá z 280 mg benzyl-9/S/-[benzyloxy/4-fenylbutyl/fosfinyl]amino-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 200 mg dvojsodné soli 9/S/-[hydroxy/4-fenylbutyl/fosfinyl]amino-octa-hydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Analýza pro $C_{20}H_{28}N_3O_5P \cdot Na_2 \cdot 2.1 H_2O$:

Vypočteno: χ 47,54 % C, 6,42 % H, 8,32 % N, 7,48 % H_2O ;

Nalezeno: χ 47,40 % C, 6,30 % H, 8,10 % N, 7,55 % H_2O .

Příklad 29

3 g methyl-9/RS/-bromo-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo [1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 8,1 g diethyl-5-fenyl-pentylfosfonitu se zahřívá společně 12 hodin při 150 °C. Odpařením a potom chromatografií na silikagelu za použití směsi methanol /ethylacetát pro eluci se získá 1,3 g methyl-9/S/-[ethoxy//5-fenyl-pentyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 - dioxo-6 H - pyridazo-[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvé gumy.

Emotové spektrum: m/e 479 /M+H/⁺.

Příklad 30

Analogickým způsobem jako v příkladu 29 se získá z 1 g methyl-9/RS/-bromo-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 3 g diethyl-4-fenylbutylfosfonitu 350 mg methyl-9/S/-[ethoxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě gumy.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum : δ /CDCl₃, 300 MHz/:

7,20 /SH, m/; 5,39 /1H, dd, J = 3, 7Hz/; 4,56 /1H, m/;

4,08 /2H, m/; 3,74 /SH, s /; 3,45 /1H, m/; 3,20 /1H, m/;

2,80 /1H, m/; 2,63 /2H, t. J = 7Hz/; 2,44 /2H, m/; 2,25 /3H, m/;

1,90⁴² /1,55 /SH, m/; 1,30 /3H, t, J = 7,5 Hz.

Příklad 31

Analogickým způsobem jako v příkladu 29 se získá z 1 g methyl-9/RS/-brom-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo [1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 2,25 g diethyl-3-fenylpropyl-fosfonitu 220 mg methyl-9/S/-[ethoxy//3-fenylpropyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo [1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě gummy.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum : δ /CDCl₃, 400 MHz/:

7,24 /5H, m/; 5,40 /1H, dd, J = 3, 7Hz/, 4,60 /1H, m/; 4,17 -

3,99 /2H, m/; 3,76 /3H, s/; 3,44 /1H, m/; 3,20 /1H, m/;

2,86 /1H, m/; 2,72 /2H, m/; 2,40 /2H, m/; 2,24 /3H, m/;

2,10 /1H, m/; 1,91 /^{3H} /m/; 2,70 /2H, m/; 1,30 /3H, t, J = 7,5Hz/.

Příklad 32

Analogickým způsobem jako v příkladu 29 se získá z 1 g methyl-9/RS/-brom-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo [1,2-a] [1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a a 2,6 g diethyl 2-fenetyl-fosfonitu 410 mg methyl-9/S/-[ethoxy//fenetyl/fosfanyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo [1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě gummy.

Emotové spektrum: m/e 436 /M⁺/.

Příklad 33

1,2 g methyl-9/S/-[ethoxy//5-fenylpentyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu se nechá reagovat s roztokem 1 g hydroxidu sodného v 15 ml vody a směs se míchá 24 hodiny při 20 °C. Směs se umístí na iontoměničovou pryskyřici s kyselinou sulfonovou a eluuje se 50% směsí methanol/voda. Eluát se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi chloroform/methanol/kyselina octová/voda 120:14:3:2 pro eluci. Produkt se rozpustí ve 20 ml acetonitrilu a roztok se nechá reagovat s 5 ml trimethylsilylbromidu. Roztok se míchá 17 hodin při 20 °C a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve 30 ml acetonu a přidá se 20 ml vody. Po dvou hodinách se směs odpaří a ke zbytku se přidá diethylether a získá se 520 mg 9/S/-[hydroxy/5-fenylpentyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílé látky o teplotě tání 218 až 220 °C /z methanolu/.

Analýza pro $C_{21}H_{29}N_2O_6P$:

Vypočteno: 57,79 % C, 6,70 % H, 6,42 % N;

nalezeno: 57,85 % C, 6,68 % H, 6,52 % N.

Příklad 34

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 300 mg methyl-9/S/-[ethoxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 150 mg 9/S/-[hydroxy/4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny

ve formě bílého lyofilizátu.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ /CD₃OD, 300 MHz/:
7,20 /5H, m/; 5,30 /1H, m/; 4,45 /1H, m/; 3,48 /1H, m/;
3,20 /1H, m/; 2,82 /1H, m/; 2,61 /2H, m/; 2,30 /4H, m/;
2,10 až 1,50 /9H, m/.

Příklad 35

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 210 mg methyl-9/S/-[ethoxy//3-fenylpropyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 80 mg 9/S/-[hydroxy/3-fenylpropyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě amorfni bílé látky.

Analýza pro C₁₉H₂₅N₂O₆P:

Vypočteno: 55,88 % C, 6,17 % H, 6,86 % N;

Načteno: 55,66 % C, 6,00 % H, 6,69 % N.

Příklad 36

Analogickým způsobem jako v příkladu 33 se získá z 340 mg methyl-9/S/-[ethoxy//fenetyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 100 mg 9/S/-[hydroxy/fenetyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě žlutohnědě zbarveného lyofilizátu.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ /CD₃OD, 300 MHz/:
3,24 /5H, m/; 5,32 /1H, m/; 4,46 /1H, m/; 3,50 /1H, m/;
3,15 /1H, m/; 2,90 /3H, m/; 2,50 - 2,15 /6H, m/; 1,90 /1H, m/;
1,65 /2H, m/.

Příklad 37

Analogickým způsobem jako v příkladu 5 se získá z 1 g methyl-9/S/-brommethyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu a 2 g diethyl-2-fenetyl-fosfonitu 630 mg methyl 9/S/-[ethoxy/fenetyl/fosfinyl]-methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě světle žluté gumy.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ /CDCl₃, 300 MHz/:
7,26 /5H, m/; 5,42 /1H, dd, J = 3 Hz/; 4,60 /1H, m/;
4,05 /2H, m/; 3,73 /2H, s/; 3,40 /1H, m/; 3,18 /1H, m/;
2,90 /3H, m/; 2,35 /4H, m/; 2,05 /2H, m/; 1,87 /2H, m/;
1,65 /3H, m/; 1,30 /3H, t. J = 7,5 Hz/.

Příklad 38

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 630 mg methyl-9/S/-[ethoxy/fenetyl/fosfinyl]methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 430 mg 9/S/-[hydroxy/fenetyl/fosfinyl]methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Analýza pro $C_{19}H_{25}N_2O_6P \cdot 0.5H_2O$:

Vypočteno: 54,67 % C, 6,27 % H, 6,71 % N, 2,16 % H_2O ;

Valezeno: 54,55 % C, 6,12 % H, 6,40 % N, 1,98 % H_2O .

Příklad 39

Analogickým způsobem jako v příkladu 2 se získá z 1,34 g methyl 9/S/-[ethoxy/fenetyl/fosfinyl/methyl]oktahydro-6,10 -dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 350 mg methyl-9/S/-[ethoxy/fenetyl/fosfinyl]methyl-oktahydro-10 - oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě bezbarvého oleje.

Hmotové spektrum: m/e 436 $/M^+/\cdot$.

Příklad 40

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 330 mg methyl-9/S/-[ethoxy/2-fenetyl/fosfinyl/methyl]oktahydro-10 -oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1/S/-karboxylátu 240 mg 9/S/-[hydroxy/2 -fenetyl/fosfinyl/methyl]oktahydro-10-oxo-6H -pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě světle žlutého lyofilizátu z kyseliny octové.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ / CD_3OD , 300 MHz/:

7,20 /5H, m/; 4,95 /1H, m/; 3,82 /1H, m/; 3,48 /1H, m/; 3,10 /2H, m/; 2,87 /2H, m/; 2,65 /1H, m/; 2,34 /2H, m/; 1,95 /4H, m/; 1,40 /4H, m/; 1,40 /2H, m/.

Příklad 41

Analogickým způsobem jako v příkladu 2 se získá z 2,5 g methyl-9/S/-[ethoxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-6,10 - dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 820 mg methyl-9/S/-[ethoxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě světle žlutého viskozního oleje.

Hmotové spektrum: m/e 450 /m⁺/.

Příklad 42

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 670 mg methyl-9/S/-[ethoxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 270 mg dvojsodné soli 9/S/-[hydroxy//4-fenylbutyl/fosfinyl]-oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílého lyofilizátu.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ /CD₃OD, 400 MHz/:

7,15 /5H, m/; 4,70 /1H, m/; 3,70 /1H, m/; 3,60 /1H, m/;

3,00 /2H, m/; 2,60 /3H, m/; 2,38 /1H, m/; 1,97 /2H, m/;

1,82 /2H, m/; 1,60 /8H, m/; 1,26 /1H, m/.

Příklad 43

Směs 1,2 g 9-methylen-oktahydro-6,10-dioxo-6H -pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny a 4,3 g diethyl-4-benzoyloxybutylfosfonitu ve 25 ml xylenu se zahřívá 24 hodiny pod dusíkem při 110 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za pou-

žití 5% methanolu v ethylacetátu pro eluci. Získá se 2,0 g ethyl-9/S/-[4-benzyloxybutyl/ethoxy/fosfinyl]-methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu ve formě viskózního oleje.

Hmotové spektrum: m/e 523 $[M+H]^+$.

9-Methylen-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylová kyselina použitá jako výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

10 g terc.butyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu, ~~připraveného~~ *způsobem* ~~jako~~ *popis* popsáno v příkladu 48, se míchá 3 hodiny při 20 °C s 40 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se odpaří a k získanému oleji se přidá diethylether a získá se 7,6 g 9-methylen-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bílé látky o teplotě tání 169 až 172 °C.

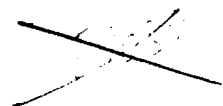
Příklad 44

Analogickým způsobem jako v příkladu 6 se získá z 700 mg ethyl-9/S/-[4-benzyloxybutyl/ethoxy/fosfinyl]-methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylátu 400 mg 9/S/-[4-benzyloxybutyl/hydroxy/fosfinyl]-methyl-oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1/S/-karboxylové kyseliny ve formě bezbarvé gumy.

Nukleární magnetické rezonanční spektrum: δ/CD_3OD , 300 MHz/:

7,28 /5H, m/; 5,32 /1H, dd, $J = 3$, 7Hz/; 4,49 /2H, s/;

4,47 /1H, m/; 3,50 /3H, m/; 3,12 /1H, m/; 2,92 /1H, m/;



2,35 (2H, m); 2,20 (2H, m); 1,90 (2H, m); 1,70 (9H, m).

Příklad 45

350 mg ethyl-9(S)-[[(4-benzyloxybutyl)(ethoxy)fosfynyl]methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu se rozpustí ve směsi 20 ml ethanolu a 2 ml octové kyseliny a získaný roztok se hydrogenuje po dobu 16 hodin za přítomnosti 10% paladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se vyjme 5 ml dichlormethanu a dichlormethanový roztok se míchá při teplotě 20 °C, zatímco se přidá 0,18 ml triethylaminu a potom roztok 0,075 ml methan-sulfonylchloridu ve 4 ml dichlormethanu. V míchání se pokračuje po dobu 2 hodin a směs se potom postupně promyje 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny, roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyjme 20 ml 2-butanonu a potom se přidá 60 mg azidu sodného. Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin a potom se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se odpaří a zbytek po

odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 130 mg ethyl-9(S)-[[(4-azidobutyl)(ethoxy)-fosfynyl]methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a]-[1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu ve formě gumovité látky. Tento gumovitý produkt se vyjme 15 ml ethanolu a získaný roztok se hydrogenuje v přítomnosti 10% paladia na uhlí po dobu 3 hodin. Filtrací a odpařením se získá 120 mg ethyl-9(S)-[[(4-aminobutyl)(ethoxy)fosfynyl]-methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylátu ve formě gumovité látky. Hmotové spektrum MS: m/e 431 (M^+).

Příklad 46

Analogickým způsobem, jako je popsán v příkladu 6 se ze 120 mg ethyl-9(S)-[[(4-aminobutyl)(ethoxy)fosfynyl]methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu získá 55 mg 9(S)-[[(4-aminobutyl)(hydroxy)fosfynyl]-methyl]oktahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě světle žluté gumovité látky.

Analyza

pro $C_{15}H_{26}N_3O_6P \cdot 1,1 H_2O$:

Vypočteno: 45,59 % C, 7,19 % H, 10,63 % N, 5,01 % H_2O ;
nalezeno: 45,72 % C, 6,87 % H, 10,54 % N, 5,12 % H_2O .

Příklad 47

Roztok 2,8 g 1-[2-(methoxyfosfinyl)ethyl]-4-nitrobenzenu a 3,6 g terc.butyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylátu v 80 ml toluenu se nechá reagovat pod atmosférou dusíku s 2,49 g N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu. Reakční směs se zahřívá 65 hodin na teplotu 60 °C, načež se reakční roztok zředí 100 ml dichlormethanu, dichlormethanový roztok se promyje vodou a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 1,0 g terc.butyl-oktahydro-9(S)-[[methoxy(4-nitrofenethyl)fosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu ve formě světle žlutého gumovitého produktu.

NMR spektrum: δ (deuterochloroform, 300 MHz):

8,16 (2H, d, $J = 8$ Hz); 7,40 (2H, dvojitý d, $J = 3, 8$ Hz); 5,30 (1H, m); 4,60 (1H, m); 3,72 (1,5 H, d, $J = 9$ Hz); 3,68 (1,5 H, d, $J = 9$ Hz); 3,49 (1H, m); 3,05 (4H, m); 2,50 - 1,65 (11 H, m); 1,48 (9H, s).

Terc.butyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylát, který se používá jako výchozí látka, se připravuje následujícím způsobem:

Roztok 10 g (0,0313 mol) terc.butylesteru 1-benzyloxykarbonyl-S-piperazinkarboxylové kyseliny ve 100 ml methanolu se hydrogenuje při teplotě místnosti a za atmosférického tlaku za přítomnosti 5% paladia na uhlí. Poté^{om} se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Výsledný surový terc.butylester piperazinkarboxylové kyseliny se vyjme 100 ml dioxanu, roztok se ochladí na 0 °C a nechá se reagovat s roztokem 3,94 g (0,0313 mol) anhydridu α -methylenlutarové kyseliny ve 100 ml dioxanu. Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě 20 °C a

rozpouštědlo se odstraní odpařením. Zbytek po odpaření se rozdělí mezi methyl-terc.butylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se okyselí chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se dichlormethanem. Získá se 8,34 g (85 % teorie) 3(S)-terc.butoxykarbonylhexahydro- α -methylen- δ -oxo-1-pyridazinpentanové kyseliny ve formě bílých krystalů o teplotě tání 96 až 99 °C. 5,0 g (16 mmol) této kyseliny se vyjme 350 ml tetrahydrofuranu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. Potom se přidá 3,75 g (18 mmol) chloridu fosforečného a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C a 18 hodin při teplotě 20 °C. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu jako elučního činidla. Takto se získá 3,7 g (79 % teorie) terc.butyl-oktahydro-9-methylen-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 105 až 106 °C (z hexanu).

1-[2-(methoxyfosfiny)ethyl]-4-nitrobenzen, zmíněný v prvním odstavci ^o tohoto příkladu, se připravuje následujícím způsobem:

0,665 g krystalické kyseliny fosforové se nechá reagovat pod atmosférou dusíku s 1,73 g trimethylesteru orthomravenčí kyseliny a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C. Výsledný roztok surového methylhypofosfitu se přikape při teplotě 0 °C k roztoku 1 g 4-nitrostyrenu a 0,43 g diisopropylethylaminu v 5 ml methanolu. Po 65 hodinách při 20 °C se znovu přidá stejné množství methylhypofosfitu a reakční směs se míchá dalších 24 hodin při teplotě 20 °C. Potom se reakční směs zředí 30 ml vody a hodnota pH se upraví na 7 přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po extrakci dichlormethanem a chromatografií na silikagelu za použití 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla se získá 0,5 g 1-[2-(methoxyfosfynyl)ethyl]-4-nitrobenzenu ve formě žluté kapaliny.

Příklad 48

0,48 g terc.butyl-oktahydro-9(S)-[[methoxy-(4-nitrofenethyl)fosfynyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylátu se míchá ve 2 ml trifluoroctové kyseliny po dobu 1 hodiny při teplotě 20 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek po odpa-

ření se rozdělí mezi roztok hydrogenuhlitanu sodného a dichlormethan. Vodná fáze se okyselí 2N roztokem chlorovodíkové kyseliny a potom se extrahuje dichlormethanem. Odpařením extraktu se získá 0,29 g oktahydro-9(S)-[[methoxy-(4-nitrofenethyl)-fosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]-diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě bílé pěny.

NMR spektrum: δ (perdeuterovaný methanol, 300 MHz):

8,19 (2H, dvojitý d, $J = 8$ Hz); 7,53 (2H, dvojitý d, $J = 3, 8$ Hz); 5,36 (1H, m); 4,51 (1H, m); 3,73 (1,5 H, d, $J = 9$ Hz); 3,69 (1,5 H, d, $J = 9$ Hz); 3,50 (1H, m); 3,05 (4H, m); 2,5 - 1,6 (11 H, m).

Příklad 49

Roztok 0,1 g oktahydro-9(S)-[[methoxy-(4-nitrofenethyl)fosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny v 1 ml acetonitrilu se nechá reagovat pod atmosférou dusíku s 1 ml trifluormethylsilylbromidu.

Roztok se míchá při teplotě 20 °C po dobu 30 minut a potom se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodném acetonu, roztok se míchá po dobu 30 minut a potom se odpaří. Zbytek se nechá reagovat s diethyletherem, přičemž se získá 0,075 g oktahydro-9(S)-[[hydroxy-(4-nitrofenethyl)fosfinyl]methyl]-6,10-dioxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny ve formě amorfni pevné látky.

NMR spektrum: δ (perdeuteroovaný methanol, 400 MHz):

8,19 (2H, d, J = 8 Hz); 7,52 (2H, d, J = 8 Hz);
5,35 (1H, m); 4,50 (1H, m); 3,52 (1H, m);
3,15 (1H, m); 2,98 (3H, m); 2,40 (2H, m);
2,24 (2H, m), 2,07 (2H, m); 1,90 (2H, m);
1,70 (3H, m).

Následující příklady ^{znázorňují} ~~ilustrují~~ farmaceutické přípravky obsahující sloučeniny získané postupem podle vynálezu:

Příklad A

Tablety obsahující následující složky lze připravovat obvyklým způsobem:

<u>Složka</u>	<u>na 1 tabletu</u>
sloučenina vzorce I	10,0 mg
mléčný cukr	125,0 mg
kukuřičný škrob	75,0 mg
mastek	4,0 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové	<u>1,0 mg</u>
hmotnost tablety	215,0 mg

Příklad B

Kapsle obsahující následující složky se mohou připravovat obvyklým způsobem:

79
- 72 -

Složka

na 1 kapsli

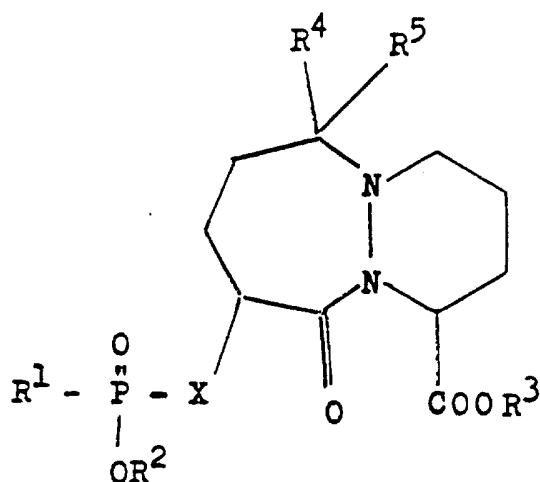
sloučenina vzorce I	25,0 mg
mléčný cukr	150,0 mg
kukuřičný škrob	20,0 mg
mastek	<u>5,0 mg</u>

hmotnost náplně kapsle 200,0 mg.



P A T E N T O V E N Á R O K Y

1. Způsob výroby nových derivátů pyridazolo[1,2-a]-
[1,2]diazepinu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená hydroxyskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenylová část je popřípadě substituována nitroskupinou, dále znamená fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R^2 a R^3 znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že buď R^1 znamená hydroxyskupinu nebo/a alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,

R^4 a R^5 znamenají atomy vodíku nebo
 R^4 a R^5 znamenají společně oxoskupinu a

X znamená atom kyslíku nebo skupinu $-NH-$ nebo $-(CH_2)_n-$, přičemž
 n znamená číslo 0 nebo 1,

jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí, vyznačující se tím, že se

a) deesterifikuje sloučenina odpovídající obecnému vzorci I, ve kterém však R^1 znamená hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž fenyllová část je popřípadě substituována nitroskupinou, dále znamená fenylalkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo/a R^3 znamená atom vodíku, alkylovou sku-

pinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části s tím, že buď R^1 má jiný význam než hydroxylovou skupinu nebo/a alespoň jeden ze substituentů R^2 a R^3 má jiný význam než atom vodíku, a R^4 , R^5 a X mají významy definované shora pod obecným vzorcem I, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, načež se

b) získaná směs diastereoisomerních racemátů popřípadě rozdělí na diastereoisomerní racemáty nebo na opticky čisté diastereoisomery, například chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědlového systému, jako směsi ethylacetátu a n-hexanu, nebo/a

c) získaný racemát se popřípadě rozštěpí na optické antipódy působením opticky aktivní kyseliny nebo báze, rozdělením získaných opticky aktivních solí, například frakční krystalizací, a pokud je to žádoucí, uvolněním opticky jednotných sloučenin z těchto solí, a

d) získané sloučeniny vzorce I se popřípadě převedou na své farmaceuticky použitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se deesterifikace provádí působením trimethylsilylbromidu při teplotě místnosti, působením lithiumthiokyanátu v inertním organickém rozpouštědle, jako v alifatickém ketonu, například

acetonu nebo 2-butanonu a výhodně při teplotě varu reakční směsi, působením báze, jako hydroxidu alkalického kovu, výhodně hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo působením hydroxidu amonného při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi, výhodně při teplotě místnosti, nebo působením bezvodé trifluoroctové kyseliny, při teplotě místnosti.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku oktahydro-9(S)-fosfonomethyl-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 9(S)-[[hydroxy(fenethyl)fosfynyl]amino]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 9(S)-[[hydroxy-(2-fenethyl)fosfynyl]methyl]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 9(S)-[hydroxy-

-(4-fenylbutyl)fosfinyl]oktahydro-10-oxo-6H-pyridazo-
[1,2-a][1,2]diazepin-1(S)-karboxylové kyseliny.

Z a s t u p u j e :

MP-297-86-Ho